

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



NGUYỄN VIỆT ANH

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP,
BÁN TRƯỜNG ĐIỂN VÀ
TÁC DỤNG GIẢM ĐAU CỦA SIRO
“CỐT VỊ VƯƠNG NAM HÀ”
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 VIỆT ANH

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP,
BÁN TRƯỜNG ĐIỂN VÀ
TÁC DỤNG GIẢM ĐAU CỦA SIRO
“CỐT VỊ VƯƠNG NAM HÀ”
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 Thái Hà

HÀ NỘI, NĂM 2022

LỜI CẢM ƠN

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

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

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới TS. Trần Thái Hà, 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 và nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành và lòng biết ơn sâu sắc tới PGS. TS Phạm Thị Vân Anh, Trưởng bộ môn Dược lý, Đại Học Y Hà Nội, người thầy trực tiếp hướng dẫn, giúp đỡ và cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong quá trình nghiên cứu.

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

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

Xin trân trọng cảm ơn!

Tác giả
Nguyễn Việt Anh

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Việt Anh, học viên cao học khóa 12 Học viện Y dược Học cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

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

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

Hà Nội, ngày tháng năm 2022

Tác giả

Nguyễn Việt Anh

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Tổng quan về đau theo y học hiện đại.....	3
1.1.1. Định nghĩa.....	3
1.1.2. Đường dẫn truyền cảm giác đau.....	3
1.1.3. Phân loại đau.....	4
1.1.4. Thuốc điều trị và giảm đau.....	5
1.2. Tổng quan về đau theo y học cổ truyền.....	7
1.3. Tình hình các nghiên cứu điều trị giảm đau bằng y học cổ truyền trên thế giới và trong nước.....	11
1.3.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới:.....	11
1.3.2. Tình hình nghiên cứu trong nước:.....	12
1.4. Tổng quan về siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”.....	15
1.4.1. Nguồn gốc, xuất xứ bài thuốc.....	15
1.4.2. Phân tích bài thuốc theo phối ngũ y học cổ truyền.....	15
1.4.3. Phân tích bài thuốc theo tính vị quy kinh.....	16
1.5. Tổng quan về các phương pháp nghiên cứu độc tính và ý nghĩa về việc nghiên cứu tính an toàn của thuốc y học cổ truyền.....	17
1.5.1. Thuốc y học cổ truyền và nguyên nhân tiến hành thử độc tính.....	17
1.5.2. Các phương pháp thử nghiệm độc tính cấp.....	18
1.5.3. Các phương pháp thử nghiệm độc tính bán trường diễn.....	20
1.6. Tổng quan về các phương pháp nghiên cứu tác dụng giảm đau.....	22
1.6.1. Phương pháp gây đau bằng nhiệt.....	22
1.6.2. Phương pháp gây đau bằng điện.....	23
1.6.3. Phương pháp gây đau bằng cơ học.....	23
1.6.4. Phương pháp gây đau bằng hóa chất.....	23

CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	25
2.1. Chất liệu nghiên cứu	25
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	28
2.3. Phương pháp nghiên cứu.....	28
2.3.1. Xác định độc tính cấp, độc tính bán trường diễn của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” trên chuột nhắt trắng và chuột cống trắng	28
2.3.2. Đánh giá tác dụng giảm đau của “Cốt Vị Vương Nam Hà” trên chuột nhắt trắng.....	30
2.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	32
2.5. Sơ đồ nghiên cứu.....	32
2.6. Xử lý số liệu	33
2.7. Sai số và cách không chế sai số	33
2.8. Đạo đức trong nghiên cứu	33
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	34
3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của “ Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” trên chuột nhắt trắng và chuột cống trắng.	34
3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của “ Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” trên chuột nhắt trắng.....	34
3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” trên chuột cống trắng.	35
3.2. Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau của siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” trên chuột nhắt trắng.....	50
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	55
4.1. Bàn luận về độc tính cấp và bán trường diễn của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”.....	55
4.1.1. Độc tính cấp của siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”.....	55
4.1.2. Độc tính bán trường diễn của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”	56

4.2. Bàn luận về tác dụng giảm đau của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”.....	62
4.2.1. Tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau bằng tiêm acid acetic màng bụng.....	62
4.2.2. Tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau bằng mâm nóng và máy đo ngưỡng đau.....	63
KẾT LUẬN	67
KIẾN NGHỊ	69
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG VÀ SƠ ĐỒ

Bảng 2.1 : Thành phần của siro Cốt Vị Vương Nam Hà.....	26
Sơ đồ 2.1. Mô hình nghiên cứu độc tính cấp, tác dụng giảm đau trên mô hình thực nghiệm của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”	32
Bảng 3.1: Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của Siro.....	34
“Cốt Vị Vương Nam Hà”	34
Bảng 3.2: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến thể trọng chuột.	35
Bảng 3.3: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến số lượng hồng cầu trong máu chuột cống trắng	36
Bảng 3.4: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột	37
Bảng 3.5: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến hematocrit trong máu chuột	38
Bảng 3.6: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột.....	39
Bảng 3.7: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến số lượng bạch cầu trong máu chuột	40
Bảng 3.8: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến công thức bạch cầu trong máu chuột	41
Bảng 3.9: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột	42
Bảng 3.10: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến hoạt độ AST (GOT) trong máu chuột.....	43
Bảng 3.11: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến hoạt độ ALT (GPT) trong máu chuột	44

Bảng 3.12: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu chuột	45
Bảng 3.13: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến nồng độ albumin trong máu chuột	46
Bảng 3.14: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột	47
Bảng 3.15: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến nồng độ creatinin trong máu chuột.....	48
Bảng 3.16: Ảnh hưởng của siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” lên số con quặng đau của chuột nhắt trắng	50
Bảng 3.17: Ảnh hưởng của siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” lên thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng.....	52
Bảng 3.18. Ảnh hưởng của Cốt Vị Vương Nam Hà lên lực gây đau trên máy đo ngưỡng đau và thời gian phản ứng đau của chuột nhắt trắng	53

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 2.1: Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”	25
--	----

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Tiếng Việt	Tiếng Anh
AST		Aspartate transaminase
ALT		Alanine aminotransferase
ĐVTN	Động vật thực nghiệm	
IASP	Hiệp hội quốc tế nghiên cứu về đau	International Association for the Study of Pain
NSAID	Thuốc chống viêm không steroid	Nonsteroidal anti- inflammatory drugs
WHO	Tổ chức Y tế thế giới	World Health Organization
YHCT	Y học cổ truyền	
YHHĐ	Y học hiện đại	

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đau là một triệu chứng thường gặp trong y học, xuất hiện ở đa phần trong các bệnh lý của các hệ cơ quan trong cơ thể, đặc biệt là bệnh lý cơ xương khớp và các bệnh lý liên quan đến thần kinh. Trong những năm gần đây, đối với người trên 60 tuổi tần suất mắc bệnh khớp nước ta lên đến 47,6% [1]. Hoặc đối với bệnh đau thắt lưng, có tới 70 - 85% dân số ít nhất một lần bị chứng bệnh này trong đời [2].

Đau theo định nghĩa của WHO là một cảm giác khó chịu và một trải nghiệm xúc cảm gây ra bởi tổn thương tế bào thực thể hoặc tiềm tàng. Đau là một cơ chế tự bảo vệ cơ thể, cảm giác đau xuất hiện tại một vị trí nào đó khi bị tổn thương, nó tạo nên một đáp ứng nhằm tránh lại các tác nhân gây đau [3].

Y học hiện đại đã và đang góp phần điều trị giảm đau bằng các loại thuốc có tác dụng nhanh, mạnh như NSAID, corticoid, opioid, ... giúp người bệnh có thể tập trung vào học tập và làm việc [4]. Bên cạnh đó, các chế phẩm Y học cổ truyền hiện cũng đang được kê đơn và sử dụng rộng rãi tại các cơ sở khám chữa bệnh theo Y học cổ truyền, với các nghiên cứu chứng minh tác dụng giảm đau tương tự như các thuốc y học hiện đại. Trên thực tế, người dân Việt Nam ở các nhóm tuổi khác nhau, đặc biệt là người già, hưu trí cũng có nhu cầu cao trong việc sử dụng các chế phẩm Y học cổ truyền nhờ vào sự tiện lợi và tác dụng cao [5], [6], [7].

Từ xa xưa, trong y văn đã có rất nhiều bài thuốc cổ phương có tác dụng giảm đau được sử dụng rộng rãi, điển hình như “Thân thống trực ứ thang”, chủ trị hành khí hoạt huyết, khứ ứ thông lạc, thông tý chỉ thống [8]. Nhằm kế thừa tác dụng vốn có của bài thuốc, cũng như để phục vụ bệnh nhân tốt hơn, đem lại sự tiện lợi trong sử dụng các chế phẩm Y học cổ truyền nói chung,

siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” được ra đời với dạng sử dụng mới, gia giảm một số vị thuốc phù hợp với thực tiễn sử dụng tại Việt Nam.

Tuy nhiên, hiện tại chưa có nghiên cứu về độc tính cấp và bán trường diễn và hiệu quả điều trị đau của siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”. Do vậy, để cung cấp bằng chứng khoa học về tính an toàn, tác dụng cũng như cơ chế giảm đau của siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”, chúng tôi tiến hành đề tài **“Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng giảm đau của siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” trên động vật thực nghiệm”** với hai mục tiêu:

1. *Xác định độc tính cấp, độc tính bán trường diễn của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” trên chuột nhắt trắng và chuột cống trắng.*
2. *Đánh giá tác dụng giảm đau của “Cốt Vị Vương Nam Hà” trên chuột nhắt trắng.*

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về đau theo y học hiện đại

1.1.1. 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 [9].

Đau là một trải nghiệm khó chịu về cảm giác cũng như cảm xúc do tổn thương có thực ở mô hoặc được cho là có tổn thương như thế gây ra [10]

1.1.2. Đường dẫn truyền cảm giác đau

Tín hiệu đau từ ngoại biên được truyền về tủy sống nhờ hai sợi thần kinh là sợi Aδ (truyền cảm giác đau cấp: đau nhói, đau tại chỗ) và sợi C truyền cảm giác đau mạn đau âm ỉ, đau lan tỏa, đau do bỏng) [9].

Dẫn truyền cảm giác từ tủy lên não (nơon thứ hai): Cảm giác đau được dẫn truyền theo nhiều hướng: bó gai - thị nằm ở cột trắng trước - bên, bó gai - lưới tận cùng các vùng khác nhau của hành não, cầu não, não giữa ở cả hai bên. Từ cấu tạo lưới nằm ở các vùng này, nhiều nơon đi tới các nhân của đồi thị và một số vùng nền não, có những sợi đi lên hoạt hóa ở vỏ não. Tại các synnap với nơon thứ 2 ở sau cùng tủy, các sợi C tiết ra chất P. Chất P là chất trung gian hóa học chủ yếu trong đường dẫn truyền cảm giác đau [9].

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. Cấu trúc lưới và trung tâm dưới vỏ có chức năng nhận thức đau vừa, tạo ra các đáp ứng về tâm lý khi đau. Vỏ não có cấu trúc phân tích cảm giác đau tinh vi, phân biệt vị trí, đánh giá mức độ đau [9].

1.1.3. Phân loại đau

a. Theo cơ chế gây đau:

- Đau cảm thụ (nociceptive pain): là đau do tổn thương tổ chức (cơ, da, nội tạng...) gây kích thích vượt ngưỡng đau. [11]
 - o Đau cảm thụ có 2 loại:
 - Đau thân thể (somatic pain) là đau do tổn thương mô da, cơ, khớp...
 - Đau nội tạng (visceral pain) là đau do tổn thương nội tạng.
- Đau thần kinh (neuropathic pain): Là chứng đau do những thương tổn nguyên phát hoặc những rối loạn chức năng trong hệ thần kinh gây nên.
 - o Đau thần kinh chia 2 loại:
 - Đau thần kinh ngoại vi (peripheral neuropathic pain) 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, bệnh thần kinh ngoại vi sau phẫu thuật, bệnh thần kinh ngoại vi sau chấn thương...);
 - Đau thần kinh trung ương (central neuropathic pain) do tổn thương ở não hoặc tủy sống (ví dụ: đau sau đột quỵ não, xơ não tủy rải rác, u não, chèn ép tủy...)
- Đau hỗn hợp (mixed pain): gồm cả 2 cơ chế đau cảm thụ và đau thần kinh. Ví dụ: đau thắt lưng với bệnh lý rễ thần kinh, bệnh lý rễ thần kinh cổ, đau do ung thư, hội chứng ống cổ tay...
- Đau do căn nguyên tâm lý.

b. Theo thời gian

- Đau cấp tính (acute pain): 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 (chronic pain) là chứng đau dai dẳng tái đi tái lại nhiều lần.
 - Đau lưng và cổ.
 - Đau cơ.
 - Đau sọ.
 - Đau mặt.
 - Đau khung chậu mạn tính.
 - Đau do nguyên nhân thần kinh...[12], [13].

1.1.4. Thuốc điều trị đau

a. Thuốc giảm đau chứa steroid

❖ Cơ chế:

Các opioid gắn vào các receptor opioid (μ , κ , δ) 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 adenylyl cyclase, 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 [4].

❖ Nhóm thuốc này gồm:

- 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, nalorphin, nalbuphil, butorphanol, ... [4].
- Thuốc đối kháng đơn thuần trên receptor opioid: naloxon, naltrexon.
- ❖ Tác dụng không mong muốn thường gặp:
 - Gây ngủ
 - Gây cảm giác buồn nôn, chóng mặt
 - Gây suy hô hấp
 - Táo bón
 - Gây ảo giác, nghiện và phụ thuộc thuốc

b. Thuốc giảm đau không chứa steroid:

Các thuốc nhóm này (NSAID) chỉ có tác dụng với các chứng đau nhẹ, đau khu trú, tác dụng tốt với các chứng đau do viêm (đau khớp, viêm cơ, viêm dây thần kinh, đau răng). Không có tác dụng với đau nội tạng, không gây ngủ, không gây nghiện.

❖ *Cơ chế:*

Tác dụng giảm đau được hình thành do NSAID có khả năng làm giảm tính cảm thụ khi tiếp xúc với các chất gây đau (điển hình như Histamin, Serotonin...) của các đầu dây thần kinh cảm giác. Đồng thời ức chế quá trình sản sinh và tổng hợp PGF₂ alpha trong cơ thể [4].

❖ Phân loại:

- Thuốc NSAIDs loại ức chế enzyme cyclooxygenase (COX) không chọn lọc: paracetamol, ibuprofen, diclofenac ...
- Thuốc NSAIDs ức chế ưu tiên COX-2: celecoxib, etodolac...
- ❖ Tác dụng không mong muốn thường gặp:
 - Trên ống tiêu hóa : gây rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau bụng, rối loạn đại tiện...), viêm - loét dạ dày, hành tá tràng, xuất huyết tiêu hóa, thủng dạ dày... do giảm PGE₂

- Trên máu và cơ quan tạo máu : giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, suy tủy, giảm prothrombin (yếu tố đông máu II), làm kéo dài thời gian chảy máu do ức chế ngưng kết tiểu cầu, gây methemoglobin (MetHb).

1.2. 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: “Chứng tý là một trong những chứng nan trị vì trời có sáu thứ khí mà chứng tý lại do ba thứ khí hợp lại gây bệnh, theo các thuộc tính của ba thứ khí là phong thì đi nhanh, hàn thì vào sâu, thấp thì ướt đẫm và ứ đọng, khi phối hợp lại cùng gây bệnh sẽ tạo nên bệnh cảnh phức tạp” [14]. Tý đồng âm với Bí, nghĩa là bế tắc, ngăn lấp, không thông.

Sách ‘Loại Chứng Trị Tài’ viết rõ thêm: ‘Các chứng tý do dinh vệ hư, tấu 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’.

Tuệ Tĩnh cho là phát bệnh ở buổi sáng là do khí trệ dương hư, buổi chiều phát bệnh là huyết nhiệt âm tổn.

Theo Hải Thượng Lãn Ông: “Chữa Phong nên bỏ Huyết, chữa Hàn nên bỏ Hỏa, chữa Thấp nên kiện Tỳ, tuy dùng thuốc trị Phong Thấp nhưng cần dùng bổ khí huyết để không chế bệnh tà không vào hai kinh Can Thận, bổ nguồn gốc của Tinh Huyết để tác dụng đến gân xương vì bệnh có bên trong hư mà gây nên”.

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 (thông tắc bất thông) [14].

Chứng tý được phân loại theo nhiều cách như tam tý hoặc ngũ tý.

Tam Tý do ba thứ khí Phong Hàn Thấp gây bệnh, tùy thuộc vào biểu hiện của khí nào trội hơn sẽ mang tên ba loại bệnh tý như:

- Phong khí thắng gọi là Phong tý hay Hành tý.
- Hàn khí thắng gọi là Hàn tý hay Thống tý.

- Thấp khí thắng gọi là Thấp tý hay Trước tý.

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 thông tý.

Nếu thấp thịnh thì đau nhức không nặng lắm nhưng có cảm giác ê mỗi 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.

Ngũ tý cũng do ba thứ khí Phong Hàn Thấp gây bệnh nhưng tùy thuộc xâm nhập vào mùa nào sẽ có xu hướng gây bệnh cho phần cơ thể tương ứng gây nên năm loại bệnh Tý như:

- Mắc bệnh mùa xuân gọi là Côn tý.
- Mắc bệnh mùa hạ gọi là Mạch tý.
- Mắc bệnh mùa trưởng hạ gọi là Nhục tý hay Cơ tý.
- Mắc bệnh mùa thu gọi là Bì tý.
- Mắc bệnh mùa đông gọi là Cốt tý.

Nếu bộ phận cơ thể trên đã bị bệnh như chưa khỏi tiếp sau đó lại cảm nhiễm Phong Hàn Thấp lần thứ hai thì gọi là “Trùng cảm” hoặc “cảm phải Phục tà” (tà khí ẩn nấp bên trong do nhiễm từ lâu nhưng chưa phát bệnh) làm tổn thương đến tạng phủ bên trong tương ứng sinh ra chứng bệnh:

Nếu Côn tý không khỏi lại cảm phải Phong Hàn Thấp lần nữa hoặc cảm phải Phục tà thì nó sẽ ký túc vào Can gây bệnh gọi là Can tý.... Và như thế ta có chứng Tâm tý, Tỳ tý, Phế tý và Thận tý.

Kỳ Bá trong Tổ vấn tiên lượng, khi bệnh Tý mà:

- Tà khí ở bì phu thì bệnh còn nhẹ, dễ phát tán thì dễ trị.
- Tà khí vào gân xương, không còn ở bì phu, chưa vào nội tạng thì khó trị.

- Tà khí xâm nhập vào nội tạng làm cho tạng khí suy kiệt thì càng khó trị.

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 [14].

- **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

- **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

- **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

- **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 mỏi, nặng nề. Đau có thể di chuyển nhiều cơ khớp. Người bệnh sợ gió, sợ lạnh, rêu lưỡi trắng mỏng, nhớt, mạch Khẩn hoặc Trầm Hoãn.

Pháp điều trị: Khu phong, tán hàn, trừ thấp, thông lạc.

Phương thuốc: Độc hoạt tang ký sinh thang

- **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, bút rút. 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

Điều trị không dùng thuốc:

Châm cứu, cấy chỉ:

- Tùy thuộc vào thể bệnh và vị trí gây bệnh để lựa chọn pháp châm (bỏ, tả) và phương huyết phù hợp
- Các huyết thường dùng chi trên: Ngoại quan, Khúc trì, Tý nhu, Kiên trinh, Thiên tuyền...
- Các huyết thường dùng chi dưới: Thái xung, Huyệt hải, Phong long, Thừa sơn, Côn lân, Hoàn khiêu, Dương lăng tuyền
- Các huyết tác dụng toàn thân: Tam âm giao, Túc tam lý, Hợp cốc...

Thuỷ châm:

- Sử dụng các thuốc như Methycoban, Voltaren thuỷ châm vào một hoặc hai huyết tùy vào thể bệnh và vị trí đau của bệnh nhân. Ví dụ như: túc tam lý, đại trường du....

Xoa bóp bấm huyệt, kết hợp các nhóm thủ thuật sau:

- Các thủ thuật tác động lên da: xoa, xát, miết, phân hợp, véo, vỗ phát
- Các thủ thuật tác động lên cơ: day, lăn, đấm, bóp, chặt, vòn
- Các thủ thuật tác động lên huyệt: ấn, day, điểm, bấm. Kết hợp các huyệt tại chỗ như kiên tinh, kiên ngưng, thiên tông, đại trường du, trật biên... và các huyệt toàn thân như: hợp cốc, tam âm giao, huyệt hải...
- Vận động khớp vùng đau sau xoa bóp bấm huyệt. Lưu ý cần kiểm tra tầm vận động khớp trước khi thực hiện.

Khí công dưỡng sinh:

- Sử dụng phương pháp dưỡng sinh của bác sĩ Nguyễn Văn Hưởng, tùy thuộc vào thể bệnh và vị trí bị bệnh để lựa chọn nhóm động tác dưỡng sinh phù hợp.
- Dẫn dò về chế độ ăn uống, sinh hoạt để không làm gánh nặng thêm bệnh [15], [16], [17], [18].

1.3. Tình hình các nghiên cứu điều trị giảm đau bằng y học cổ truyền trên thế giới và trong nước

1.3.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới:

Năm 2008, Tôn Chí Tân - Trung Quốc nghiên cứu tác dụng giảm đau chống viêm của Cao lỏng Thân thống trực ứ thang trên thực nghiệm cho thấy: Cao lỏng Thân thống trực ứ thang làm tăng ngưỡng đau của chuột trong mô hình mâm nóng, có tác dụng giảm viêm, giảm sưng khớp, khống chế sự tăng quá mức của TNF - a (tumor necrosis factor – a), IL -1 (Interleukin – 1), PGE 2 (prostaglandin E2), làm cân bằng nồng độ TXA2 (thromboxan A2) và PGI2 (prostaglandin I2) trong máu của chuột [19].

Năm 2014, YanZhang cùng đồng nghiệp phân lập được alkaloid Dehydrocorybulbine (DHCB) trong Huyền hồ. DHCB đã cho thấy khả năng giảm đau, chống viêm mạnh mẽ trong các chứng viêm, đau cấp, đau thần kinh nhờ ức chế thụ thể Dopamine D2. [20]

Năm 2017, Ping Wu cùng đồng nghiệp nghiên cứu về tác dụng của chế phẩm gel chứa Brucine chiết xuất từ hạt mã tiền trên thực nghiệm. Kết quả cho thấy gel có thể ức chế sản xuất prostaglandin E2 mà không ảnh hưởng đến các hoạt động thông thường của tế bào. [21]

Năm 2018, Peiling Cai cùng đồng nghiệp nghiên cứu về hiệu quả của chế phẩm Wen Jing Zhi Tong Fang (Bao gồm Thôi chanh trắng, bạch giới tử, ma hoàng, té tân) trên bệnh nhân mắc các chứng đau do ung thư, bằng cách so sánh với nhóm chứng sử dụng phác đồ giảm đau ba bậc của WHO. Kết quả cho thấy chế phẩm trên có tác dụng tốt trong việc giảm đau hơn, cải thiện chất lượng cuộc sống và giảm thiểu tác dụng phụ của thuốc YHHĐ khi kết hợp với phác đồ của WHO. [22]

Năm 2017, Hong Chen cùng đồng nghiệp nghiên cứu sử dụng chế phẩm cao dán y học cổ truyền bao gồm nhục quế, đinh hương, bán hạ, xuyên sơn giáp, hương phụ, chỉ thực, hà thủ ô, ... trên một bệnh nhân ung thư phổi biểu mô vảy, đang phác đồ nền bao gồm kháng sinh, long đờm, giãn phế quản, giảm đau Oxycodone, giảm đau Morphin. Khi điều trị bằng phác đồ nền, bệnh nhân không thể chịu được đau đốn, mất ngủ triền miên, không thể làm được công việc thường ngày. Sau 14 ngày sử dụng, bệnh nhân đã có thể ăn ngủ được, cơn đau đã giảm rất nhiều. [23]

Năm 2018, Kai Sun cùng đồng nghiệp nghiên cứu thực nghiệm về tác dụng giảm đau của chiết xuất Ngũ bội tử trên mô hình tâm phiến nóng, tiêm acid acetic màng bụng gây quặn đau, gây phù tai bằng Xylene... Kết quả cho thấy chiết xuất Ngũ bội tử đã làm tăng ngưỡng đau của động vật thực nghiệm. [24]

1.3.2. Tình hình nghiên cứu trong nước:

Năm 2011, Hoàng Thị Quế, Nguyễn Nhược Kim, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Tam tỷ thang gia giảm (độc hoạt, phòng phong, tần giao, bạch thược, xuyên khung, ngưư tất, quế chi, cam

thảo, dương 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 [25].

Năm 2011, Trần Thái Hà nghiên cứu bài thuốc Thân thống trực ứ thang trên thực nghiệm và tác dụng điều trị hội chứng thắt lưng hông do thoát vị đĩa đệm. Kết quả nghiên cứu thực nghiệm cho thấy LD50 của Cao lỏng Thân thống trực ứ thang trên chuột nhắt trắng theo đường uống là 389,57 (g dược liệu/kg). Cao lỏng Thân thống trực ứ thang với liều 7g/kg và 21g/kg thể trọng uống liên tục trong 4 tuần không ảnh hưởng đến các chỉ số sinh hóa đánh giá chức năng gan và thận, số lượng hồng cầu, số lượng tiểu cầu, công thức bạch cầu, huyết sắc tố, thể tích trung bình hồng cầu và hematocrit trên thỏ. Tuy nhiên, cao lỏng Thân thống trực ứ thang với liều 7g/kg uống liên tục trong 4 tuần có làm thay đổi nhẹ hình ảnh vi thể gan và thận một số thỏ. Cao lỏng Thân thống trực ứ thang liều 21g/kg liên tục trong 4 tuần chưa gây thay đổi hình ảnh vi thể gan, thận thỏ. Cao lỏng Thân thống trực ứ thang liều 28g/kg và 80g/kg có tác dụng giảm đau ngoại vi trên mô hình gây quặn đau bằng acid acetic, liều 16g/kg và 48g/kg có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột cống trắng, liều 48g/kg làm giảm thể tích dịch rỉ viêm trên mô hình gây viêm màng bụng cấp, liều 28g/kg và 80g/kg có tác dụng chống viêm mạn trên chuột nhắt trắng [26].

Năm 2015, Nguyễn Thị Thanh Tú nghiên cứu tính an toàn và tác dụng của viên nang Hoàng Kinh trên bệnh nhân VKDT. Kết quả nghiên cứu cho thấy chưa xác định được độc tính cấp (LD50) và độc tính bán trường diễn của cao Hoàng Kinh trên động vật thực nghiệm. Viên nang Hoàng Kinh có tác dụng giảm đau theo cơ chế giảm đau ngoại vi và có tác dụng chống viêm cấp, mạn trên mô hình động vật thực nghiệm. Viên nang Hoàng Kinh kết hợp

Methotrexat có tác dụng tốt trong điều trị bệnh VKDT giai đoạn hoạt động vừa và nhẹ trên lâm sàng [27].

Năm 2017, Nguyễn Ngọc Thược nghiên cứu tác dụng giảm đau của cao lỏng TK1 trên thực nghiệm. Kết quả cho thấy cao lỏng TK1 có tác dụng giảm đau trên cả thần kinh trung ương và ngoại vi. [28]

Năm 2017, Phạm Tuấn Thanh nghiên cứu tác dụng giảm đau của cao lỏng Thiên Cốt Đan trên thực nghiệm. Kết quả cho thấy cao lỏng Thiên Cốt Đan làm tăng ngưỡng đau, làm chậm thời gian xuất hiện đau tương đương với Diclofenac trên liều 15 và 20mg/kg, đồng thời làm tăng phản ứng trong mô hình phiên nóng. [29]

Năm 2017, Phạm Thị Kim Chi nghiên cứu tác dụng giảm đau của cao lỏng Tiêu Thống Phong Tuệ Tĩnh trên thực nghiệm. Kết quả cho thấy cao lỏng Tiêu Thống Phong Tuệ Tĩnh có xu hướng làm giảm đau trên hai mô hình nghiên cứu, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. [30]

Năm 2017, Đinh Thị Lam nghiên cứu tính an toàn, tác dụng chống viêm, giảm đau của cao xoa Bách Xà trên thực nghiệm và lâm sàng bệnh viêm khớp dạng thấp. Kết quả cho thấy cao xoa Bách Xà có tác dụng giảm đau theo cơ chế giảm đau ngoại vi. [31]

Năm 2018, Bùi Thị Xuân và cộng sự Nghiên cứu tác dụng giảm đau của phân đoạn dịch chiết từ lá cây Khôi Đóm (*Sanchezia nobilis*. Hook.f.). Kết quả cho thấy theo đường uống, với liều 64 mg cao/kg/ngày, 192 mg cao/kg/ngày của phân đoạn n-hexan và liều 16 mg cao/kg/ngày, 48 mg cao/kg/ngày của phân đoạn ethyl acetat, dùng trong 7 ngày liên tục thì phân đoạn ethylacetat tác dụng giảm đau trung ương rõ rệt hơn so với phân đoạn n-hexan. [32]

Năm 2019, Hoàng thị Phương Liên và cộng sự Khảo sát tác dụng giảm đau của cao chiết nước từ lá cây Lầu đỏ (*Psychotria rubra* (Lour.) Poir,

Rubiaceae). Kết quả cho thấy lá Lầu đỏ có tác dụng giảm đau ở liều nghiên cứu (2,5g/kg và 1,25g/kg). [33]

Năm 2020, Võ Thị Thu Hà, Lê Thị Thanh Tâm khảo sát tác động giảm đau, an thần của cao chiết cây Nở ngày đất (*Gomphrena celosioides* Mart., *Amaranthaceae*). Kết quả cho thấy với liều 300 và 600mg/kg, cao cồn và cao nước cây Nở ngày đất có tác dụng giảm đau ngoại biên nhưng không có tác dụng giảm đau trung ương. [34]

1.4. Tổng quan về siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”

1.4.1. Nguồn gốc, xuất xứ bài thuốc

Cốt Vị Vương Nam Hà được sản xuất và phân phối bởi Công ty Cổ Phần Dược phẩm Nam Hà. Cốt Vị Vương Nam Hà là chế phẩm y học cổ truyền có nguồn gốc từ phương “Thân thông trực ứ thang”, trích từ sách “Y lâm cải thác” - Quyển hạ của tác giả Vương Thanh Nhậm (1768 - 1831) - danh y đời nhà Thanh - Trung Quốc. [8]

Phương “Thân thông trực ứ thang” đã được nghiên cứu hiệu quả điều trị ở dạng thuốc sắc kết hợp điện châm và kéo giãn cột sống đối với hội chứng thắt lưng hông do thoát vị đĩa đệm thể ra sau (ở các mức độ phình, lồi, thoát vị đĩa đệm) (yêu cầu thông thể huyết ứ) (liệu trình điều trị 30 ngày liên tục) bởi Trần Thái Hà năm 2011 với kết quả: mức độ rất tốt 32,7%; tốt 67,3% [26].

Bài thuốc gốc bao gồm 12 vị thuốc khác nhau, với 9 vị giữ nguyên từ phương gốc là: Tần giao, Xuyên khung, Hồng hoa, Chích cam thảo, Khương hoạt, Một dược, Đương quy, Hương phụ chế, Ngưu tất, thay 3 vị Ngũ linh chi bằng Bạch thược, Địa long bằng Thục địa và Đào nhân bằng Đan sâm dựa trên thực tiễn sản xuất và sử dụng tại Việt Nam.

1.4.2. Phân tích bài thuốc theo phối ngũ y học cổ truyền

- Hồng hoa, Đương quy, Xuyên khung, Đan sâm hoạt huyết, hóa ứ, thông kinh là quân;

- Khương hoạt, Tần giao, Bạch thược, Một dược, Hương phụ trừ phong thấp, lý khí, bổ huyết dưỡng âm, chỉ thống là thần;
- Ngưu tất, Thục địa bổ âm, cường tráng gân xương là tá
- Cam thảo điều hòa các vị thuốc là sứ.

Các vị phối hợp có tác dụng giảm đau, chống viêm, giảm nguy cơ viêm khớp, thoái hóa cột sống, điều trị thoát vị đĩa đệm cột sống.

1.4.3. Phân tích bài thuốc theo tính vị quy kinh

Tần giao vị ngọt, cay, tính bình hơi hàn. Quy vào kinh can, đờm, vị. Chủ trị thanh hư nhiệt, trừ phong thấp, hoạt lạc thư cân, chỉ thống [35], [36].

Hương phụ vị cay, đắng, tính bình. Quy vào kinh can, tam tiêu. Chủ trị hành khí giải uất, điều kinh. Thư can chỉ thống [35], [37].

Khương hoạt vị cay, đắng, tính ấm. Quy vào kinh bàng quang, thận. Chủ trị phát tán phong hàn, phong thấp, chỉ thống [35], [37].

Hồng hoa vị cay, tính ấm. Quy vào kinh tâm, can. Chủ trị hoạt huyết thông kinh, tán ú, chỉ thống [35], [37].

Một dược vị đắng, tính bình. Quy vào kinh can. Chủ trị hành khí hoạt huyết, tiêu thũng chỉ thống [35], [37].

Ngưu tất vị đắng chua, tính bình. Quy vào kinh can, thận. Chủ trị hoạt huyết (dùng sống), bổ can thận, mạnh gân cốt (dùng chín) [35], [37].

Xuyên khung vị cay, tính ấm. Quy vào kinh can, đờm, tâm bào. Chủ trị hành khí, hoạt huyết, khu phong chỉ thống [35], [37].

Đương quy vị ngọt, cay, tính ấm. Quy vào kinh tâm, can, tỳ. Chủ trị huyết, hành huyết [35], [37].

Cam thảo vị ngọt, tính bình. Quy vào 12 kinh. Chủ trị bổ trung khí, dưỡng huyết nhuận phế chỉ ho, thanh nhiệt giải độc, hoà hoãn giảm đau [35], [37].

Bạch thược vị khô, toan, vị hàn. Vào các kinh tỳ, can, phế. Chủ trị bổ huyết, dưỡng âm, thư cân, bình can, chỉ thống [35], [37].

Thực địa vị ôn, tính cam. Vào các kinh can, thận, tâm. Chủ trị tư âm, bổ huyết, ích tinh, tủy [35], [37].

Đan sâm vị khổ, hàn. Vào các kinh tâm, can, Chủ trị bổ huyết, hoạt huyết, thông kinh, giám đau, thanh tâm lương huyết [35], [37].

1.5. Tổng quan về các phương pháp nghiên cứu độc tính và ý nghĩa về việc nghiên cứu tính an toàn của thuốc y học cổ truyền

1.5.1. Thuốc y học cổ truyền và nguyên nhân tiến hành thử độc tính

Thuốc y học cổ truyền Việt Nam đã có lịch sử tồn tại và phát triển từ hàng ngàn năm nay. Lịch sử phát triển của thuốc cổ truyền gắn liền với lịch sử tồn tại, phát triển của dân tộc Việt Nam. Thuốc đông y, thuốc từ dược liệu dễ dàng được đón nhận nhờ vào bề dày lịch sử cũng như người dân tin rằng thuốc YHCT bào chế từ thảo dược sẽ ít có tác dụng phụ hơn so với thuốc tây.

Đáp ứng thị hiếu người tiêu dùng, các nhà sản xuất thuốc cổ truyền của Việt Nam đã “tự do” cho ra đời hàng loạt các chế phẩm không qua thử nghiệm hoặc thử nghiệm không đầy đủ theo chuẩn từ nhiều dược liệu khác nhau, đa dạng phong phú về tên gọi, chủng loại, thành phần, tác dụng cũng như cách bào chế, giá cả tạo nên một thị trường thuốc từ dược liệu, thuốc đông y khó kiểm soát. [38].

Vì vậy, việc nghiên cứu độc tính của các thuốc y học cổ truyền nhằm:

- Đánh giá hiệu quả của qui trình bào chế cổ truyền.
- Đánh giá tính an toàn của thuốc.
- Đánh giá tác dụng điều trị.
- Đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị.
- Đánh giá tác dụng có lợi đối với sức khỏe con người.
- Các đánh giá khác tùy theo mục tiêu nghiên cứu.

1.5.2. Các phương pháp thử nghiệm độc tính cấp

1.5.2.1. Mục tiêu:

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. Do vậy, các phép thử độc tính cấp cần xác định. [38]

- 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 LD50 gần đúng (nếu có thể xác định được);
- Những triệu chứng ngộ độc điển hình có thể quan sát được trên động vật và khả năng hồi phục (nếu có).

1.5.2.2. Mô hình thử

a) Nguyên tắc lựa chọn:

Tùy theo mục đích của mỗi nghiên cứu và loại mẫu thử và những thông tin sẵn có để lựa chọn mô hình thử thích hợp. Loài động vật gặm nhấm thường được sử dụng là chuột nhắt, chuột cống; loài không gặm nhấm có thể dùng là chó hoặc khỉ. Số nhóm và số lượng cho mỗi nhóm tùy theo mô hình áp dụng.

Thử sơ bộ: thường được thực hiện trong hầu hết các mô hình thử. Dựa vào kết quả trong thử nghiệm sơ bộ để lựa chọn, bố trí thử nghiệm chính thức. Với những trường hợp thông tin cho thấy mẫu thử hoặc các chất liên quan có thể không độc hoặc ít độc, có thể thử trên một loài động vật (gặm nhấm). Đối với các chế phẩm có độc cao hoặc có yêu cầu đặc biệt về khoa học, cần thiết thử trên hai loài ĐVTN (gặm nhấm và không gặm nhấm).

Khuyến cáo: Để bảo vệ động vật, các mô hình sử dụng số ít động vật thí nghiệm được ưu tiên lựa chọn [38].

Mô hình liều cố định:

Nguyên tắc: Mô hình thử liều cố định được các nước thuộc OECD áp dụng và ban hành chính thức năm 2001 (OECD 420). Thử nghiệm được thực hiện với các mức liều xác định 5,50,300,2000,5000mg/kg hay 1,0/kg ĐVTN. Lựa chọn liều thử đầu tiên liều thử trên một nhóm 5 ĐVTN. Thử nghiệm tiếp tục cho đến khi xác định mức độ độc dựa trên đáp ứng ĐVTN chết hoặc không và các triệu chứng ngộ độc, khả năng hồi phục quan sát được. Xác định giá trị LD50 gần đúng (nếu có). Phép thử phù hợp với tất cả trường hợp cần xác định độc tính cấp.

Mô hình Tăng- Giảm:

Nguyên tắc: Mô hình thử Tăng- Giảm được các nước thuộc OECD áp dụng và ban hành chính thức năm 2001 (OECD 425). Thử nghiệm được tiến hành trên các mức liều được tính theo hệ số bước nhảy liều, thực hiện lần lượt trên từng ĐVTN theo tiến trình tăng hoặc giảm liều và tiếp tục cho đến khi đạt điều kiện dừng lại. Đánh giá kết quả bằng quan sát các biểu hiện và triệu chứng ngộ độc theo qui định chung và tính giá trị LD50 gần đúng (nếu có) theo qui định riêng của phương pháp.

Phương pháp này áp dụng phù hợp cho các chất có thể gây chết nhanh trong 1-2 ngày không phù hợp cho các chất gây chết từ từ trong 5 ngày hoặc hơn. Ngoài ra, có thể áp dụng phương pháp này trong trường hợp cần thử trên loài động vật không gặm nhấm.

Mô hình thử theo Behrens:

Nguyên tắc: Mô hình được Behrens đề xuất từ năm 1929 với lập luận “Những con vật đã sống ở một mức liều thử nào đó thì sẽ sống với tất cả những mức liều thấp hơn và những con vật đã chết ở một mức liều sẽ chết ở tất cả các mức liều cao hơn”.

Mô hình theo Litchfield – wilcoxon:

Nguyên tắc: Mô hình được Litchfield- Wilcoxon đề xuất năm 1949 sau khi xem xét, cải tiến và cố gắng khắc phục những hạn chế của một số phương pháp trước đó. Kết quả được ghi đồ thị trên giấy log- probit và được tính theo phương pháp toán đồ có hiệu chỉnh, do vậy cho kết quả chính xác hơn. Trước đây, phương pháp thường được áp dụng trong tính giá trị LD50 cho những chất có độc tính cao.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp Litchfield – Wilcoxon do có tính chính xác cao nhất.

1.5.3. Các phương pháp thử nghiệm độc tính bán trường diễn

1.5.3.1. Mục tiêu:

Thử độc tính dài ngày chỉ được tiến hành sau khi đã có thông tin về độc tính cấp trên động vật và mẫu thử được dự định sử dụng hoặc tiếp xúc dài ngày trên người.

Thử độc tính dài ngày nhằm xác định khả năng dung nạp của động vật thí nghiệm khi dùng mẫu thử nhiều lần. Thông tin cần xác định có những biểu hiện độc tính sau khi dùng dài ngày, bao gồm:

- Mức liều không hoặc có gây thay đổi đáng kể tới chức năng, cơ quan hoặc một số biểu hiện sống có thể quan sát được trên động vật thí nghiệm;
- Những độc tính có thể quan sát được trên động vật và khả năng hồi phục nếu có. [38]

1.5.3.2. Lựa chọn mô hình thử:

Căn cứ vào các thông tin của mẫu thử và kết quả thử độc tính cấp để thiết kế mô hình, mức liều thử.

- Trường hợp mẫu thử không thể hiện độc tính cấp hoặc rất ít độc, có thể thử trên 1 loài động vật (gặm nhấm).

- Trường hợp mẫu thử thể hiện độc tính cấp cao, liều gây độc gần với liều có tác dụng dược lý, cần thiết thử trên 2 loài động vật (gặm nhấm và không gặm nhấm). [38]

1.5.3.3 Thời gian thử:

Thời gian thử trên động vật được tính dựa theo thời gian dự kiến dùng trên người hoặc có thể thử với các khoảng thời gian xác định. Ngoài ra, thời gian thử còn phụ thuộc vào 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 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 tính 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. [38]

1.5.3.4. Liều dùng:

Thuốc được dùng chủ yếu qua đường uống bằng dụng cụ chuyên biệt.

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 quy đổi tương đương theo liều giữa các loài nếu thử trên loài khác nhau (phụ lục 1). 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 (tức là tương đương mức liều dự kiến dùng để điều trị cho 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. 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. [38]

1.6. Tổng quan về các phương pháp 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 như phương pháp gây đau bằng nhiệt, bằng điện, bằng cơ học, bằng hoá chất [39].

1.6.1. Phương pháp gây đau bằng nhiệt

Gây đau bằng nhiệt tức là dùng nhiệt độ để kích thích trên động vật thí nghiệm. Nhiệt độ ở đây có thể dùng bóng đèn điện có công suất lớn, có khi lại dùng thêm kính hội tụ để tập trung ánh sáng vào điểm định kích thích, dùng bức xạ nhiệt, dùng nước nóng hoặc dùng tấm kim loại nóng.

Nơi tác động thường là da, đuôi hoặc chân chuột. Nhưng vấn đề quan trọng là làm thế nào để người nghiên cứu nhận biết được, chuột biểu hiện ra bên ngoài như thế nào là chuột nhận cảm được tổn thương (đau).

Thông số xác định thường dựa vào thời gian từ khi chuột tiếp xúc với kích thích nhiệt đến khi chuột nhận cảm được tổn thương, gọi là tiềm thời (latency time) mà biểu hiện là chuột quẫy đuôi khi chuột cảm nhận được nóng ở đuôi; chuột liếm chân hoặc nhảy để định thoát ra khỏi nóng; da chuột mấp máy, co cơ da khi cảm nhận được da bị nóng hoặc chuột kêu chít chít... [39]

1.6.2. Phương pháp gây đau bằng điện

Điện cũng là một nguồn để gây đau. Động vật thí nghiệm có thể dùng thỏ, chuột cống trắng, chuột nhắt trắng hoặc chuột lang. Vị trí đặt điện cực kích thích có thể là đuôi, chân, trực tràng hoặc tuỷ răng. Người ta tăng dần điện thế hoặc cường độ dòng điện lên cho đến khi con vật cảm nhận được đau mà biểu hiện bằng kêu, liếm, nhai, quay đầu vào chỗ bị đau. [39]

1.6.3. Phương pháp gây đau bằng cơ học

Có nhiều cách gây đau bằng cơ học như kẹp đuôi chuột cống trắng hoặc chuột nhắt trắng, kẹp ngón chân chuột lang, ép đuôi chuột, ép chân chuột, gây viêm chân chuột rồi ép chân viêm, gây đau bằng máy đo ngưỡng đau. [39]

1.6.4. Phương pháp gây đau bằng hóa chất

Một số hoá chất có thể gây đau cho động vật thí nghiệm, thường dùng nhất là benzoquinon, phenylquinin, bradykinin, histamin, acetylcholin, aconitin. Các prostaglandin như PGE₂, PGI₂ và cả LTB₄, cũng là những chất trung gian gây đau và tác dụng gây đau còn mạnh hơn bradykinin. Acid acetic là loại rất dễ kiếm và gây ra đau với các biểu hiện dễ nhận biết, nên cũng là loại hay dùng để gây đau.

Một số thuốc không phải là các thuốc giảm đau chính danh ví dụ các antihistamin (như carbinoxamin malea), thuốc kích thích thần kinh (như amphetamin sulfat), thuốc kích thích giao cảm hoặc đối giao cảm cũng ức chế được các biểu hiện đau của một số trong các mô hình này.

Các mô hình gây đau bằng hoá chất khá nhạy, đơn giản, dễ tiến hành và phỏng lại được kể cả các thuốc giảm đau tác dụng yếu, nhưng không đặc hiệu của riêng các thuốc giảm đau. Do đó khi áp dụng cần chú ý giải thích kết quả, và thường phải kết hợp nhiều thí nghiệm khác để kết luận.

Trong đề tài này, chúng tôi lựa chọn 3 mô hình: gây đau bằng tấm nóng (hot plate), gây quặn đau bằng acid acetic và gây đau bằng máy đo ngưỡng đau thuộc 3 nhóm nguyên nhân gây đau: nhiệt độ, hoá học và cơ học do tính đơn giản, dễ tiến hành, có tính chính xác cao để đánh giá về hiệu quả giảm đau ngoại vi và giảm đau trung ương. [39]

CHƯƠNG 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

Siro Cốt Vị Vương Nam Hà do Công Ty Cổ Phần Dược Phẩm Nam Hà sản xuất và phân phối, đạt tiêu chuẩn cơ sở và tiêu chuẩn dược điển V [40] (Phụ lục).

Lô sản xuất: NC091220.

Ngày sản xuất: 09/12/2020.

Hạn sử dụng: 09/12/2023.



Hình 2.1: Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”

Mỗi 20ml cao lỏng hỗn hợp thảo mộc tương đương khối lượng thảo mộc:

STT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Hàm lượng	Tiêu chuẩn dược liệu
Tương đương khối lượng thảo mộc:			15ml	
1	Tần giao	<i>Radix Gentianae</i>	2g	DĐVN V
2	Hồng hoa	<i>Flos Carthami tinctorii</i>	2g	DĐVN V
3	Một dược	<i>Myrrha</i>	1g	DĐVN V
4	Hương phụ	<i>Rhizoma Cyperi</i>	1,34g	DĐVN V
5	Xuyên khung	<i>Rhizoma Ligustici wallichii</i>	1,34g	DĐVN V
6	Cam thảo bắc	<i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae</i>	0,67g	DĐVN V
7	Đương qui	<i>Radix Angelicae sinensis</i>	2g	DĐVN V
8	Ngưu tất	<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>	2g	DĐVN V
9	Khương hoạt	<i>Rhizoma et Radix Notopterygii</i>	2g	DĐVN V
10	Bạch thược	<i>Radix Paeonia lactiflora</i>	2g	DĐVN V
11	Thục địa	<i>Radix Rehmanniae glutinosae praeparata</i>	1,34g	DĐVN V
12	Đan sâm	<i>Radix et Rhizoma Salviae mitiorrhizae</i>	2g	DĐVN V
Xanthan gum, sucralose, sorbitol, acid benzoic, nipagin, nipasol, vanillin, tinh dầu bạc hà, NaOH, ethanol, nước tinh khiết			Vừa đủ 20ml	

Bảng 2.1 : Thành phần của siro Cốt Vị Vương Nam Hà

Liều dùng được tính theo ml/ngày. Liều dự kiến ở dạng cao lỏng là 30ml/ngày. Tính trung bình một người 50kg, ngày uống 02 lần thì liều dùng dự kiến trên người sẽ là 0,6 ml/kg/ngày. Quy đổi ra liều tương đương trên chuột nhất với hệ số quy đổi là 11 đến 12 thì liều dự kiến có tác dụng trên chuột nhất là 6,6 – 7,2ml/kg/ngày. Từ đó, liều gấp 3 lần là 19,8 đến 21,6 ml/kg/ngày [41]. Vì vậy, chúng tôi chọn liều gấp 3 lần là 20 ml/kg/ngày (đúng với thể tích cho uống ở chuột nhất) nên lô liệu cao có thể uống trực tiếp thuốc mà không cần pha. Còn lô liệu thấp thì chỉ cần pha loãng 3 lần (tương đương 6,67 ml/kg/ngày).

Quy đổi ra liều tương đương trên chuột cống với hệ số quy đổi là 06 thì liều dự kiến có tác dụng trên chuột cống (liều 1) là 3,6ml/kg/ngày (tương đương với liều lâm sàng). Liều cao (Liều 2) gấp 3 lần liều dùng trên chuột cống trắng là 10,8ml/kg/ngày. [41]

*** Hoá chất, máy móc dùng trong nghiên cứu:**

- Kít định lượng các enzym và chất chuyển hóa trong máu: ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần, creatinin của hãng Erba (Đức).
- Các hóa chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.
- Máy xét nghiệm sinh hóa bán tự động Erba Chem 5 V3 của Đức.
- Máy xét nghiệm huyết học ABX Micros ES 60 của Pháp.
- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 gam.
- Aspirin, biệt dược Aspégic (DL-lysine Acetylsalicylate) gói bột 100mg của hãng Sanofi aventis, Pháp
- Codein phosphat do Viện Dược liệu cung cấp
- Dung dịch acid acetic 1%
- Máy Hot plate model – DS37 của hãng Ugo-Basile (Italy)
- Máy đo ngưỡng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer, sản xuất bởi Ugo Basile

- Kim đầu tù cho chuột uống.
- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1ml.
- Các dụng cụ thí nghiệm khác.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 18 – 22g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giống, khoẻ mạnh, cân nặng 200 ± 20 g do Cơ sở động vật thí nghiệm Đan Phượng – Hà Nội cung cấp.

Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý 5-10 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột (do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương và Công ty liên doanh Guyomarc'h-VCN sản xuất cung cấp), uống nước tự do.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

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

2.3.1. Xác định độc tính cấp, độc tính bán trường diễn của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” trên chuột nhắt trắng và chuột cống trắng

Nghiên cứu độc tính cấp

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” trên chuột nhắt trắng theo phương pháp Litchfield- Wilcoxon. [39], [43].

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

Chuột nhắt trắng được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” với liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây chết 0% chuột). Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống

thuốc. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị để xác định LD₅₀ của thuốc thử [44]. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”.

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn đường uống trên chuột cống trắng được tiến hành theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới về thuốc có nguồn gốc dược liệu. [43].

Chuột cống trắng được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (chứng sinh học) (n = 10): uống nước cất 10ml/kg/ngày.
- Lô trị 1 (n = 10): uống thể tích tương tự với hàm lượng Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” liều 3,6ml/kg/ngày
- Lô trị 2 (n = 10): uống thể tích tương tự với hàm lượng Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” liều 10,8ml/kg/ngày

Chuột được uống nước hoặc thuốc thử trong 30 ngày liên tục, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

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

- Tình trạng chung, thể trọng của chuột.
- Đánh giá chức phận tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.
- Đánh giá chức năng gan thông qua định lượng một số chất chuyển hoá trong máu: bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.
- Đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan thông qua định lượng hoạt độ enzym trong máu: AST, ALT.
- Đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

- Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống thuốc, sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc.
- Mô bệnh học: Sau 30 ngày uống thuốc, chuột cống trắng 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 ở mỗi lô. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư (do PGS.TS. Lê Đình Roanh đọc kết quả vi thể).

2.3.2. Đánh giá tác dụng giảm đau của “Cốt Vị Vương Nam Hà” trên chuột nhắt trắng.

**** Phương pháp gây quặn đau bằng acid acetic [39]***

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

- Lô 1 (chứng): uống nước cất 0,2ml/10g/ngày trong 5 ngày.
- Lô 2: uống Aspirin 150 mg/kg/ngày trong 5 ngày.
- Lô 3: uống thể tích tương tự với hàm lượng siro Cốt Vị Vương Nam Hà liều 6,67 ml/kg/ngày trong 5 ngày
- Lô 4: uống thể tích tương tự với hàm lượng siro Cốt Vị Vương Nam Hà liều 20 ml/kg/ngày trong 5 ngày

Chuột ở các lô được uống nước cất hoặc thuốc thử mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng trong 5 ngày liên tục. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc 1 giờ, tiêm vào ổ bụng mỗi chuột 0,2 ml dung dịch acid acetic 1%. Đếm số cơn quặn đau của từng chuột trong mỗi 5 phút cho đến hết phút thứ 30 sau khi tiêm acid acetic. So sánh số cơn quặn đau của chuột giữa các lô với nhau.

**** Phương pháp “mâm nóng” (hot plate) [39]***

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

- Lô 1 (chứng): uống nước cất liều 0,2ml/10g/ngày trong 5 ngày
- Lô 2: uống codein phosphat 20 mg/kg trong 5 ngày.
- Lô 3: uống thể tích tương tự với hàm lượng siro Cốt Vị Vương Nam Hà liều 6,67 ml/kg/ngày trong 5 ngày

- Lô 4: uống thể tích tương tự với hàm lượng siro Cốt Vị Vương Nam Hà liều 20 ml/kg/ngày trong 5 ngày

Chuột ở các lô được uống nước cất hoặc thuốc thử mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng trong 5 ngày liên tục. Đo thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột sau khi uống thuốc lần cuối cùng 1 giờ.

Phương pháp đo như sau: Đặt chuột lên mâm nóng (máy Hot plate), luôn duy trì ở nhiệt độ 56°C bằng hệ thống ổn nhiệt. Thời gian phản ứng với kích thích nhiệt được tính từ lúc đặt chuột lên mâm nóng đến khi chuột có phản xạ liếm chân sau. So sánh thời gian phản ứng với kích thích nhiệt giữa các lô chuột với nhau. So sánh thời gian phản ứng với kích thích nhiệt trước và sau khi uống thuốc thử.

* Phương pháp gây đau bằng máy đo ngưỡng đau [45].

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

- Lô 1 (chứng): uống nước cất liều 0,2ml/10g/ngày trong 5 ngày
- Lô 2: uống codein phosphat 20 mg/kg trong 5 ngày.
- Lô 3: uống thể tích tương tự với hàm lượng siro Cốt Vị Vương Nam Hà liều 6,67 ml/kg/ngày trong 5 ngày
- Lô 4: uống thể tích tương tự với hàm lượng siro Cốt Vị Vương Nam Hà liều 20 ml/kg/ngày trong 5 ngày

Chuột trong các lô được uống dung môi hoặc thuốc mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng trong 5 ngày liên tục.

Nguyên lý của phương pháp rê kim: Tác dụng một lực tăng dần bằng đầu kim lên gan bàn chân chuột. Khi đến ngưỡng đau, chuột phản ứng bằng cách co chân, máy đo sẽ tự động xác định thời gian từ khi chạm vào chân chuột cho tới khi xuất hiện phản xạ co chân. Lực tác động được cài đặt trước khi thực hiện nghiên cứu, sự gia tăng của lực này theo thời gian là giống nhau cho toàn bộ chuột trong quá trình nghiên cứu.

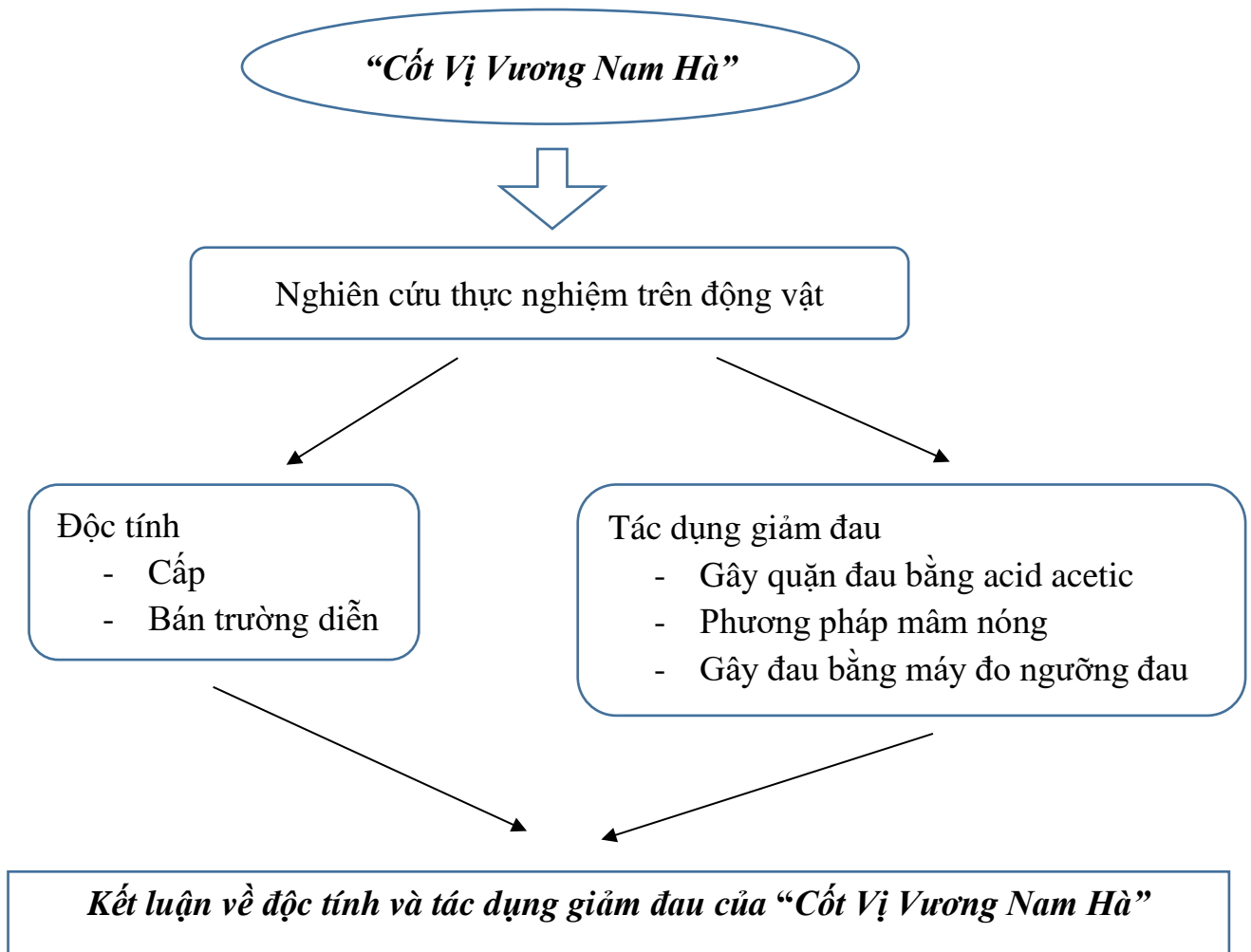
Phương pháp đo ngưỡng đau được thực hiện như sau:

- Cho toàn bộ 10 chuột của một lô vào các buồng đo, đợi khoảng 5 phút trước khi để chuột ổn định.
- Rê kim (cảm ứng) sao cho đầu kim chạm vào giữa gan bàn chân chuột.
- Bấm nút để thực hiện việc đo, máy tự động đo thời gian phản ứng với đau của chân chuột. So sánh thời gian phản ứng và lực tác dụng giữa các lô chuột với nhau.

2.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm: Bộ môn Dược lý - Đại học Y Hà Nội
- Thời gian: Tháng 5 năm 2021- Tháng 7 năm 2021

2.5. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Mô hình nghiên cứu độc tính cấp, tác dụng giảm đau trên mô hình thực nghiệm của Siro "Cốt Vị Vương Nam Hà".

2.6. Xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được thu thập và xử lý bằng phương pháp thống kê T-test Student. Số liệu được biểu diễn dưới dạng: $\bar{X} \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.7. Sai số và cách không 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. Lưu trữ số liệu, thông tin bằng sổ ghi chép, chụp ảnh.
 - Xử lý số liệu bằng phần mềm chuyên dụng trên máy tính.

2.8. 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 bán trường diễn của “ Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” trên chuột nhắt trắng và chuột cống trắng.

3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của “ Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” trên chuột nhắt trắng.

Chuột nhắt trắng được uống Cốt Vị Vương Nam Hà từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Lô chuột đã uống đến liều 0,25 ml/10 g, 4 lần trong 24 giờ dung dịch đậm đặc, theo dõi thấy không có biểu hiện gì, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc thử. Kết quả được trình bày ở bảng 3.1.

Bảng 3.1: Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của Siro
“Cốt Vị Vương Nam Hà”

Lô chuột	n	Liều (ml/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	40	0	Không
Lô 2	10	60	0	Không
Lô 3	10	80	0	Không
Lô 4	10	100	0	Không

Nhận xét:

- Kết quả bảng 1 cho thấy: các lô chuột uống siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” liều từ 40 ml/kg đến liều tối đa 100 ml/kg không có biểu hiện độc tính cấp.
- Từ bảng 1 tính được liều dung nạp tối đa (Luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” là: 100 ml/kg.

3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” trên chuột cống trắng.

a. Tình trạng chung

Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở lô chứng và Cốt Vị Vương Nam Hà cả 2 liều hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô.

b. Sự thay đổi thể trọng chuột

Bảng 3.2: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến thể trọng chuột.

Thời gian	Lô chứng (n=10)		Lô trị 1 (n=10)		Lô trị 2 (n=10)		p (t-test student t)
	Trọng lượng (kg± SD)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (kg± SD)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (kg± SD)	% tăng trọng lượng	
Trước uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	199,00 ± 46,77		204,00 ± 39,21		201,00 ± 40,40		> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	238,00 ± 46,62	19,6	251,00 ± 44,08	23,0	238,00 ± 47,09	19,6	> 0,05
p (trước – sau)	< 0,05		< 0,05		< 0,05		
Sau 30 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	250,00 ± 55,38	25,6	263,00 ± 45,96	28,9	259,00 ± 53,01	28,9	> 0,05
p (trước – sau)	< 0,05		< 0,05		< 0,05		

Nhận xét:

- Trọng lượng chuột ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng so với trước khi nghiên cứu ở tất cả các thời điểm đánh giá, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).
- Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng chuột giữa lô chứng và các lô dùng thuốc thử ($p > 0,05$).

c. Đánh giá chức năng tạo máu

Bảng 3.3: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến số lượng hồng cầu trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/l \pm SD)			p (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	8,99 \pm 1,13	8,75 \pm 1,50	9,05 \pm 1,17	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	9,93 \pm 1,19	9,71 \pm 1,10	10,19 \pm 1,14	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	8,91 \pm 0,83	8,42 \pm 0,86	8,57 \pm 1,11	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

- Sau 15 ngày, 30 ngày uống siro Cốt Vị Vương Nam Hà , xét nghiệm đánh giá số lượng hồng cầu ở cả lô trị 1 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều tương đương lâm sàng 3,6 ml/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều gấp 3 lần lâm sàng 10,8 ml/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng, không khác biệt khi so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.4: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột

Thời gian	Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl \pm SD)			p (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	13,79 \pm 1,13	14,30 \pm 1,81	14,60 \pm 1,41	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	14,41 \pm 1,48	14,60 \pm 0,95	15,41 \pm 1,93	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	14,14 \pm 1,46	13,91 \pm 1,01	13,66 \pm 1,30	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

- Sau 15 ngày và 30 ngày uống Cốt Vị Vương Nam Hà , xét nghiệm đánh giá hàm lượng huyết sắc tố ở cả lô trị 1 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều tương đương lâm sàng 3,6 ml/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều gấp 3 lần lâm sàng 10,8 ml/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng, không khác biệt khi so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử (p >0,05).

Bảng 3.5: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến hematocrit trong máu chuột

Thời gian	Hematocrit (% \pm SD)			p (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	46,67 \pm 4,16	48,07 \pm 7,05	49,27 \pm 5,88	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	49,54 \pm 7,13	50,58 \pm 6,56	53,56 \pm 8,30	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	46,50 \pm 4,25	45,05 \pm 8,38	45,36 \pm 9,51	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

- Sau 15 ngày và 30 ngày uống Cốt Vị Vương, xét nghiệm đánh giá hematocrit ở cả lô trị 1 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều tương đương lâm sàng 3,6 ml/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều gấp 3 lần lâm sàng 10,8 ml/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng, không khác biệt khi so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.6: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột

Thời gian	Thể tích trung bình hồng cầu ($\bar{x} \pm SD$)			p (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	53,50 \pm 2,12	54,40 \pm 2,55	54,70 \pm 3,83	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	54,20 \pm 1,87	53,40 \pm 2,22	53,30 \pm 2,00	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	52,30 \pm 1,16	50,30 \pm 6,36	49,60 \pm 6,82	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

- Sau 15 ngày và 30 ngày uống Cốt Vị Vương, xét nghiệm đánh giá thể tích trung bình hồng cầu ở cả lô trị 1 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều tương đương lâm sàng 3,6 ml/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều gấp 3 lần lâm sàng 10,8 ml/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng, không khác biệt khi so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.7: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến số lượng bạch cầu trong máu chuột

Thời gian	Số lượng bạch cầu (G/l \pm SD)			p (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	8,61 \pm 2,75	8,50 \pm 1,88	8,21 \pm 1,80	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	8,95 \pm 2,11	9,42 \pm 1,48	8,69 \pm 2,28	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	9,07 \pm 2,29	9,93 \pm 1,71	9,60 \pm 2,30	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

- Sau 15 ngày và 30 ngày uống Cốt Vị Vương, xét nghiệm đánh giá số lượng bạch cầu ở cả lô trị 1 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều tương đương lâm sàng 3,6 ml/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều gấp 3 lần lâm sàng 10,8 ml/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng, không khác biệt khi so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.8: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến công thức bạch cầu trong máu chuột

Thời gian	Công thức bạch cầu					
	Lô chứng (n=10)		Lô trị 1 (n=10)		Lô trị 2 (n=10)	
	Lympho (% ± SD)	Trung tính (% ± SD)	Lympho (% ± SD)	Trung tính (% ± SD)	Lympho (% ± SD)	Trung tính (% ± SD)
Trước uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	81,02 ± 3,34	5,42 ± 1,02	78,42 ± 4,44	5,10 ± 1,43	80,30 ± 4,99	4,75 ± 1,27
Sau 15 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm$ SD	79,87 ± 4,60	6,12 ± 1,97	81,66 ± 7,24	4,87 ± 1,45	81,36 ± 6,27	5,11 ± 1,34
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm$ SD	79,35 ± 3,84	6,35 ± 1,63	74,58 ± 8,33	6,01 ± 1,51	74,48 ± 10,97	6,23 ± 1,49
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

- Sau 15 ngày và 30 ngày uống Cốt Vị Vương, xét nghiệm đánh giá công thức bạch cầu ở cả lô trị 1 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều tương đương lâm sàng 3,6 ml/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều gấp 3 lần lâm sàng 10,8 ml/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng, không khác biệt khi so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.9: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/l \pm SD)			p (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	623,30 \pm 125,25	637,50 \pm 124,62	573,70 \pm 133,55	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	680,30 \pm 190,71	615,30 \pm 73,39	610,60 \pm 90,83	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	570,60 \pm 141,62	563,00 \pm 85,58	522,60 \pm 179,36	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

- Sau 15 ngày và 30 ngày uống Cốt Vị Vương, xét nghiệm đánh giá số lượng tiểu cầu ở cả lô trị 1 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều tương đương lâm sàng 3,6 ml/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều gấp 3 lâm sàng 10,8 ml/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng, không khác biệt khi so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

d. Đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan

Bảng 3.10: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến hoạt độ AST (GOT) trong máu chuột

Thời gian	Hoạt độ AST (UI/l \pm SD)			p (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	98,20 \pm 17,64	86,30 \pm 7,50	87,80 \pm 15,74	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	99,70 \pm 18,02	105,10 \pm 20,94	113,40 \pm 18,51	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	< 0,05	< 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	86,50 \pm 18,08	104,30 \pm 19,39	110,10 \pm 20,85	< 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	< 0,05	< 0,05	

Nhận xét:

- Sau 15 ngày uống Cốt Vị Vương, hoạt độ AST trong máu chuột cả lô trị 1 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều tương đương lâm sàng 3,6 ml/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều gấp 3 lâm sàng 10,8 ml/kg/ngày) tăng nhẹ so trước nghiên cứu ($p < 0,05$), tăng so với lô chứng sinh học nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
- Sau 30 ngày uống Thoát Vị Vương Nam Hà, hoạt độ AST ở cả 2 lô trị đều tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p < 0,05$) và tăng có ý nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p < 0,05$).

Bảng 3.11: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến hoạt độ ALT (GPT) trong máu chuột

Thời gian	Hoạt độ ALT (UI/l \pm SD)			p (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	39,90 \pm 8,62	35,00 \pm 5,64	35,30 \pm 6,90	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	35,80 \pm 7,42	42,30 \pm 8,67	48,70 \pm 13,92	< 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	< 0,05	< 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	34,90 \pm 8,36	46,50 \pm 14,03	42,80 \pm 6,09	< 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	< 0,05	< 0,05	

Nhận xét:

- Sau 15 ngày và 30 ngày uống Thoát Vị Vương Nam Hà, hoạt độ ALT trong máu chuột cả lô trị 1 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều tương đương lâm sàng 3,6 ml/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều gấp 3 lâm sàng 10,8 ml/kg/ngày) đều tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p < 0,05$) và tăng có ý nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p < 0,05$).

e. Đánh giá chức năng gan

Bảng 3.12: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu chuột

Thời gian	Bilirubin toàn phần(mmol/l ± SD)			p (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	13,25 ± 0,25	12,35 ± 3,28	13,38 ± 0,58	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	13,48 ± 0,52	13,52 ± 0,46	13,24 ± 0,63	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	13,43 ± 0,19	13,45 ± 0,59	13,49 ± 0,66	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

- Sau 15 ngày và 30 ngày uống Cốt Vị Vương, xét nghiệm đánh giá nồng độ bilirubin toàn phần trong máu chuột ở cả lô trị 1 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều tương đương lâm sàng 3,6 ml/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều gấp 3 lâm sàng 10,8 ml/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng, không khác biệt khi so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.13: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến nồng độ albumin trong máu chuột

Thời gian	Albumin (g/dl ± SD)			p (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	3,21 ± 0,35	3,11 ± 0,25	3,20 ± 0,21	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	3,45 ± 0,27	3,25 ± 0,25	3,41 ± 0,32	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	3,19 ± 0,45	3,18 ± 0,18	3,29 ± 0,30	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

- Sau 15 ngày và 30 ngày uống Cốt Vị Vương, xét nghiệm đánh giá nồng độ albumin trong máu chuột ở cả lô trị 1 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều tương đương lâm sàng 3,6 ml/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều gấp 3 lâm sàng 10,8 ml/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng, không khác biệt khi so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.14: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột

Thời gian	Cholesterol toàn phần(mmol/l \pm SD)			p (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	1,50 \pm 0,12	1,53 \pm 0,22	1,57 \pm 0,35	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	1,48 \pm 0,30	1,58 \pm 0,30	1,65 \pm 0,41	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	1,30 \pm 0,36	1,39 \pm 0,15	1,60 \pm 0,47	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

- Sau 15 ngày và 30 ngày uống Cốt Vị Vương, xét nghiệm đánh giá nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột ở cả lô trị 1 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều tương đương lâm sàng 3,6 ml/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều gấp 3 lâm sàng 10,8 ml/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng, không khác biệt khi so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

f. Đánh giá chức năng thận

Bảng 3.15: Ảnh hưởng của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” đến nồng độ creatinin trong máu chuột

Thời gian	Creatinin (mg/dl \pm SD)			p (t- test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	0,83 \pm 0,15	0,78 \pm 0,12	0,83 \pm 0,18	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	0,84 \pm 0,15	0,81 \pm 0,17	0,80 \pm 0,16	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc $\bar{X} \pm SD$	0,81 \pm 0,14	0,86 \pm 0,16	0,75 \pm 0,14	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

- Sau 15 ngày và 30 ngày uống Cốt Vị Vương, ở cả lô trị 1 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều tương đương lâm sàng 3,6 ml/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều gấp 3 liều lâm sàng 10,8 ml/kg/ngày), nồng độ creatinin trong máu chuột không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

g. Hình ảnh đại thể và vi thể cơ quan sau 30 ngày nghiên cứu

- **Hình ảnh đại thể:** Trên tất cả các chuột thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của chuột.
- **Hình ảnh vi thể gan:** Xuất hiện biến đổi tế bào gan ở mức nhẹ ở các lô chuột uống thuốc thử lô trị 1 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều tương đương lâm sàng 3,6 ml/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều gấp 3 liều lâm sàng 10,8 ml/kg/ngày).
- **Hình thái vi thể thận:**
 - Lô chứng: 3/3 mẫu thận có cấu trúc bình thường
 - Lô trị 1 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà 3,6 ml/kg/ngày): 3/3 mẫu thận có cấu trúc bình thường
 - Lô trị 2 (uống Cốt Vị Vương Nam Hà 10,8 ml/kg/ngày): 3/3 mẫu thận có cấu trúc bình thường

Ảnh chụp được thể hiện trong Phụ lục 3.

Nhận xét:

- Siro Cốt Vị Vương Nam Hà cả 2 liều 6,67 ml/kg/ngày và 20 ml/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục có tác dụng làm giảm số cơn quặn đau ở tất cả các thời điểm nghiên cứu so với lô chứng ($p < 0,001$; $p < 0,01$; $p < 0,05$).
- Tác dụng giảm đau của siro Cốt Vị Vương Nam Hà liều 6,67 ml/kg/ngày trong 5 ngày liên tục ở các thời điểm nghiên cứu (trừ thời điểm 0 – 5 phút) sau khi tiêm acid acetic không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô uống aspirin 150 mg/kg/ngày ($p > 0,05$).
- Tác dụng giảm đau của siro Cốt Vị Vương Nam Hà liều 20 ml/kg/ngày trong 5 ngày liên tục ở các thời điểm nghiên cứu (trừ thời điểm 0 – 5 phút và thời điểm > 5 phút đến 10 phút) sau khi tiêm acid acetic không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô uống aspirin 150 mg/kg/ngày ($p > 0,05$).
- Số cơn quặn đau ở các thời điểm nghiên cứu ở 2 lô chuột uống siro Cốt Vị Vương Nam Hà không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh 2 lô với nhau ($p > 0,05$)

Bảng 3.17: Ảnh hưởng của siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” lên thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng

Lô chuột	n	Thời gian phản ứng với nhiệt độ (giây \pm SD)
Lô 1 (chứng) $\bar{X} \pm SD$	10	15,00 \pm 4,64
Lô 2 (Codein phosphat 20mg/kg/ngày) $\bar{X} \pm SD$	10	20,87 \pm 3,19
p ₂₋₁		<u>< 0,01</u>
Lô 3 (Cốt Vị Vương Nam Hà 6,67 ml/kg/ngày) $\bar{X} \pm SD$	10	24,10 \pm 6,43
p ₃₋₁		<u>< 0,01</u>
p ₃₋₂		> 0,05
Lô 4 (Cốt Vị Vương Nam Hà 20 ml/kg/ngày) $\bar{X} \pm SD$	10	22,81 \pm 7,66
p ₄₋₁		<u>< 0,05</u>
p ₄₋₂		> 0,05
p ₄₋₃		> 0,05

Nhận xét:

- Siro Cốt Vị Vương Nam Hà cả 2 liều 6,67 ml/kg/ngày và 20 ml/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục làm tăng rõ rệt thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).
- Thời gian phản ứng với nhiệt độ ở 2 lô dùng siro Cốt Vị Vương Nam Hà không có sự khác biệt với nhau và không có sự khác biệt với lô chuột uống codein phosphat liều 20 mg/kg/ngày ($p > 0,05$).

Bảng 3.18. Ảnh hưởng của Cốt Vị Vương Nam Hà lên lực gây đau trên máy đo ngưỡng đau và thời gian phản ứng đau của chuột nhắt trắng

Lô chuột	n	Lực gây đau trên máy đo ngưỡng đau (gam ± SD)	Thời gian phản ứng đau (giây ± SD)
Lô 1 (chứng) $\bar{X} \pm SD$	10	6,28 ± 1,06	3,63 ± 0,74
Lô 2 (Codein phosphat 20mg/kg/ngày) $\bar{X} \pm SD$	10	8,07 ± 1,35	4,65 ± 0,83
p ₂₋₁		<u>< 0,01</u>	<u>< 0,01</u>
Lô 3 (Siro Cốt Vị Vương Nam Hà 6,67 ml/kg/ngày) $\bar{X} \pm SD$	10	8,10 ± 1,12	4,64 ± 0,68
p ₃₋₁		<u>< 0,01</u>	<u>< 0,01</u>
p ₃₋₂		> 0,05	> 0,05
Lô 4 (Siro Cốt Vị Vương Nam Hà 20 ml/kg/ngày) $\bar{X} \pm SD$	10	7,93 ± 1,46	4,48 ± 0,85
p ₄₋₁		<u>< 0,01</u>	<u>< 0,05</u>
p ₄₋₂		> 0,05	> 0,05
p ₄₋₃		> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

- Siro Cốt Vị Vương Nam Hà cả 2 liều 6,67 ml/kg/ngày và 20 ml/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục tăng rõ rệt lực gây phản xạ đau và thời gian đáp ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột so với lô chứng sinh học ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).
- Thời gian phản ứng với đau và lực gây đau trên máy đo ngưỡng đau ở 2 lô dùng siro Cốt Vị Vương Nam Hà không có sự khác biệt với nhau và không có sự khác biệt với lô chuột uống codein phosphat liều 20 mg/kg/ngày ($p > 0,05$).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về độc tính cấp và bán trường diễn của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”

Siro Cốt Vị Vương Nam Hà là chế phẩm y học cổ truyền có nguồn gốc từ phương Thân thống trực ứ thang, được gia giảm bằng cách thay Ngũ linh chi bằng Bạch thực, Địa long bằng Thục địa và Đào nhân bằng Đan sâm và chuyển dạng thành siro. Do đó siro Cốt Vị Vương Nam Hà cần được xác định độc tính để đảm bảo an toàn cho việc nghiên cứu tiếp theo.

4.1.1. Độc tính cấp của siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”

Độc tính cấp là độc tính xảy ra sau khi dùng thuốc một lần hoặc vài ba lần trong ngày [42].

Nghiên cứu độc tính cấp của siro ”Cốt Vị Vương Nam Hà ” được tiến hành bằng đường uống theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon.

Kết quả ở bảng 3.1 cho thấy Cốt Vị Vương Nam Hà ở liều 100 ml/kg (gấp 13,89 lần liều dùng dự kiến trên người) không có độc tính cấp trên chuột nhắt, theo đường uống (Tính người lớn trưởng thành 50 kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt 12, liều ở dạng siro là 30ml/ngày). Đồng thời, chưa xác định được LD50 trên chuột nhắt trắng của Cốt Vị Vương Nam Hà theo đường uống do không có chuột chết trong quá trình nghiên cứu.

Như vậy, siro ”Cốt Vị Vương Nam Hà ” có tính an toàn cao, khoảng an toàn điều trị rộng với liều dùng trên lâm sàng theo hướng dẫn của WHO [43].

So sánh với kết quả nghiên cứu của Trần Thái Hà (2011) sử dụng bài thuốc gốc Thân thống trực ứ thang cho kết quả tương tự ở liều dưới 120g/kg [26].

So sánh với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Dũng cùng cộng sự (2018) trên bài thuốc Kiện Não An Thân Đan, sử dụng các vị thuốc tương

đồng Cốt Vị Vương Nam Hà như Đan sâm, Đương quy, Hồng hoa, Xuyên khung, Cam thảo cho kết quả tương tự. Không phát hiện thấy viên hoàn cứng “Kiện não an thần đan” có độc tính cấp (liều 33,75g/kg/ngày), không xác định được LD50 của thuốc trên chuột nhắt trắng theo đường uống [46].

So sánh với kết quả nghiên cứu của Trần Minh Hiếu (2017) trên bài thuốc Hoạt huyết an não, sử dụng các vị thuốc tương đồng Cốt Vị Vương Nam Hà như Hồng hoa, Xuyên khung, Đan sâm, Đương quy, Ngưu tất, Cam thảo cho kết quả tương tự. Liều 64,66g/kg thể trọng (tương đương 129,31 viên/kg) là liều tối đa sử dụng bằng đường uống cho chuột mà không có bất kỳ biểu hiện độc tính của thuốc và không xác định được LD₅₀. [47].

4.1.2. Độc tính bán trường diễn của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”

a. Ảnh hưởng lên tình trạng chung, thể trọng của chuột.

Qua theo dõi chuột được uống Cốt Vị Vương Nam Hà và dung môi (nước cất) liên tục trong 30 ngày, chuột ở cả lô chứng và 2 lô trị đều hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Kết quả bảng 3.2 cho thấy:

- Trọng lượng chuột ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng so với trước khi nghiên cứu ở tất cả các thời điểm đánh giá, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Điều này phù hợp với sinh lý phát triển của chuột trong điều kiện nuôi nhốt và được nuôi ăn bằng công cụ và khẩu phần chuyên dụng.
- Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng chuột giữa lô chứng và các lô dùng thuốc thử.

Nếu cân nặng chuột giảm đi hoặc thể trạng chung thay đổi trong quá trình nghiên cứu thì có thể là hậu quả của sự tác động của thuốc thử. Như vậy, kết quả nghiên cứu cho thấy Cốt Vị Vương Nam Hà trên liều tương đương liều lâm sàng trên người và liều gấp 3 đều không có ảnh hưởng đến tình trạng chung và trọng lượng của chuột.

So sánh với nghiên cứu của Trần Thái Hà năm 2011 trên cao lỏng bài thuốc gốc Thân thống trực ứ thang: lô thỏ uống Thân thống trực ứ thang liều cao, nhiều con thỏ bị đi ngoài, ăn uống kém và cân nặng không tăng, thậm chí có xu hướng giảm so với trước nghiên cứu [26]. Điều này được lý giải do thành phần bài thuốc có chứa Đào nhân gây tăng nhu động ruột, Địa long gây lợi niệu ở liều cao và chất lượng Ngũ linh chi không đảm bảo [48]. Trong nghiên cứu này, thành phần của Cốt Vị Vương Nam Hà đã được thay đổi, Ngũ linh chi bằng Bạch thược, Địa long bằng Thục địa và Đào nhân bằng Đan sâm, vì vậy hạn chế tối đa tác dụng phụ và làm tăng tính an toàn của sản phẩm khi sử dụng lâu dài.

b. Đánh giá chức phận tạo máu của chuột nghiên cứu.

Máu là một tổ chức rất quan trọng vì máu liên quan mật thiết với mọi bộ phận, cơ quan trong cơ thể. Về mặt bệnh lý, máu chịu ảnh hưởng của tất cả các tổ chức đó nhưng đồng thời cũng bị ảnh hưởng và phản ánh tình trạng riêng của cơ quan tạo máu [49]. Nếu thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì trước hết các thành phần của máu sẽ bị thay đổi, đặc biệt thường làm giảm số lượng các tế bào máu.

Huyết sắc tố trong hồng cầu có nhiệm vụ tiếp nhận oxy khi qua phổi và nhường lại lượng oxy đó cho các tế bào khi qua các mao mạch. Định lượng huyết sắc tố cho biết rõ chức năng của hồng cầu. Thể tích trung bình hồng cầu phản ánh đặc điểm của tình trạng thiếu máu [49]. Hematocrit là tỷ lệ % giữa khối hồng cầu và máu toàn phần. Nếu thuốc làm thay đổi làm số lượng hồng cầu hoặc làm mất nước hay ứ nước trong tế bào máu thì chỉ số này sẽ thay đổi.

Vì vậy, các xét nghiệm về số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu của chuột thí nghiệm được xác định. Kết quả từ các bảng từ 3.3 đến 3.9 đều cho thấy các chỉ số trên của chuột ở cả hai lô trị đều

không có thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) so với trước khi sử dụng Cốt Vị Vương Nam Hà và so với lô chứng ở cùng thời điểm. Như vậy, Cốt Vị Vương Nam Hà không gây ảnh hưởng đến chức phận tạo máu của chuột nghiên cứu.

c. Đánh giá mức độ tổn thương gan của chuột nghiên cứu.

Trong cơ thể gan là cơ quan đảm nhận nhiều chức năng rất quan trọng. Khi đưa thuốc vào cơ thể có thể gây độc với gan, làm ảnh hưởng đến chức năng gan. Vì vậy, khi đánh giá độc tính của thuốc thì nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với chức năng gan là rất cần thiết [50]. Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, người ta thường định lượng hoạt độ các enzym có nguồn gốc tại gan có trong huyết thanh. Sự tăng nồng độ các enzym này thường gắn liền với độc tính của thuốc do sự hủy hoại tế bào gan.

Kết quả của bảng 3.10 cho thấy: sau 15 ngày uống Cốt Vị Vương Nam Hà , hoạt độ AST trong máu chuột cả lô trị 1 (uống liều tương đương lâm sàng: 3,6 ml/kg/ngày) và lô trị 2 (uống liều gấp 3 lâm sàng: 10,8 ml/kg/ngày) tăng nhẹ so trước nghiên cứu ($p < 0,05$), tăng so với lô chứng sinh học nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Sau 30 ngày uống Cốt Vị Vương Nam Hà , hoạt độ AST ở cả 2 lô trị đều tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p < 0,05$) và tăng có ý nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p < 0,05$)

Kết quả của bảng 3.11 cho thấy: Sau 15 ngày và 30 ngày uống Cốt Vị Vương Nam Hà , hoạt độ ALT trong máu chuột cả lô trị 1 (uống liều tương đương lâm sàng: 3,6 ml/kg/ngày) và lô trị 2 (uống liều gấp 3 lâm sàng: 10,8 ml/kg/ngày) đều tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p < 0,05$) và tăng có ý nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p < 0,05$).

ALT là enzym có nhiều nhất ở gan, chúng khu trú trong bào tương của tế bào nhu mô gan. Khi tổn thương hủy hoại tế bào gan, thậm chí chỉ cần thay đổi tính thấm của màng tế bào gan, nồng độ ALT đã tăng cao. Khác với ALT,

đa số AST khu trú trong ty thể, chỉ 1/3 AST khu trú ở bào tương của tế bào. Khi tổn thương tế bào gan ở mức độ dưới tế bào, AST trong ty thể được giải phóng ra ngoài. Vì vậy, trong viêm gan nói chung nồng độ ALT luôn tăng cao hơn AST [50].

Tuy nhiên, hoạt độ AST và ALT trong máu chuột có xu hướng chỉ tăng thêm nhẹ, thậm chí giảm sau 30 ngày uống thuốc ở cả hai lô sử dụng Cốt Vị Vương Nam Hà liều tương đương liều lâm sàng (3,6ml/kg/ngày) và liều cao (liều 10,8ml/kg/ngày) so với thời điểm 15 ngày.

Như vậy, Cốt Vị Vương Nam Hà có gây ảnh hưởng nhẹ lên tế bào gan trên chuột nghiên cứu sau 15 và 30 ngày sử dụng trên cả liều lâm sàng và liều gấp ba lần. Sử dụng Cốt Vị Vương Nam Hà dài ngày ở cả hai liều không tiếp tục gây biến đổi lên các hoạt độ AST, ALT.

Sự biến đổi nhẹ enzyme AST và ALT có thể được lý giải do có ethanol trong thành phần tá dược. Các vị thuốc trong bài thuốc đều là những vị không gây độc gan, không tương tác với nhau [51] được kiểm nghiệm và lựa chọn nghiêm ngặt dựa trên tiêu chuẩn cơ sở và dược điển Việt Nam [40].

So sánh với một số thuốc giảm đau phổ biến của YHHĐ:

- Paracetamol (Acetaminophen): Các nghiên cứu cho thấy sử dụng Acetaminophen vượt quá 4g/ngày gây tăng men gan, nếu sử dụng liều cao dài ngày có thể gây vàng da, hôn mê gan và tử vong. Điều này được giải thích do Acetaminophen được chuyển hóa thành những alkyl rất nhỏ là N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), nồng độ NAPQI cao gây nên các triệu chứng trên [52].
- Aspirin (acetylsalicylic acid): Một nghiên cứu cho thấy sử dụng Aspirin liều cao đến 4,8mg/ngày gây tăng enzyme AST và ALT (không có vàng da) sau 5 ngày, các chỉ số quay trở lại bình thường sau khi ngừng sử dụng 5 ngày [52].

d. Đánh giá chức năng gan của chuột nghiên cứu.

Một chức năng quan trọng của gan phải kể đến là chức năng tiết mật. Gan tạo ra mật, bài tiết mật vào tá tràng, tham gia vào quá trình tiêu hoá. Xét nghiệm bilirubin trong máu để thăm dò chức năng bài tiết và chuyển hoá mật của gan thường chính xác nhất và dễ thực hiện [49], [50]. Kết quả bảng 3.12 cho thấy: nồng độ bilirubin trên chuột ở hai lô trị thay đổi không có ý nghĩa so với trước khi dùng Cốt Vị Vương Nam Hà tại cả hai thời điểm sau 15 ngày và 30 ngày uống liên tục. Điều này cho thấy Cốt Vị Vương Nam Hà không ảnh hưởng đến chức năng bài tiết và chuyển hoá mật của gan khi với liều 3,6 ml/kg/ngày (liều tương đương liều lâm sàng trên người) và 10,8 ml/kg/ngày (liều gấp 3).

Chuyển hoá các chất nội sinh và ngoại sinh là một trong những chức năng quan trọng của gan. Gan có một hệ thống các enzym chuyển hoá rất phong phú cho quá trình tổng hợp và thoái hoá protein, lipid... [49], [50]. Tại gan, các acid amin đã được tổng hợp thành albumin, một số globulin, một số yếu tố đông máu. Định lượng albumin trong máu sẽ đánh giá được một phần chức năng chuyển hoá protein của gan.

Ngoài chuyển hoá protein gan còn có chức năng chuyển hoá lipid. Cholesterol là một thành phần của mật, được gan tổng hợp, ester hoá và thải ra ngoài. Vì vậy, có thể dùng xét nghiệm định lượng cholesterol để đánh giá chức năng chuyển hoá lipid của gan.

Kết quả ở bảng 3.13 và 3.14 cho thấy hàm lượng albumin và cholesterol trong máu của chuột ở hai lô trị không thay đổi sau 15 ngày và 30 ngày dùng Cốt Vị Vương Nam Hà so với trước khi dùng. Chứng tỏ khả năng chuyển hoá protein và lipid của gan không bị ảnh hưởng khi uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều 3,6 ml/kg/ngày (liều tương đương liều lâm sàng trên người) và 10,8 ml/kg/ngày (liều gấp 3).

e. Đánh giá chức năng thận của chuột nghiên cứu.

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể. Nhu mô thận rất dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh [49], [50]. Vì vậy, khi đưa thuốc vào cơ thể thuốc có thể gây độc, làm tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận.

Đánh giá chức năng thận sau khi dùng thuốc, thường dùng xét nghiệm định lượng creatinin máu. Creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận [53]. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm hơn ure. Creatinin máu là chỉ tiêu tin cậy và quan trọng hơn ure máu, nên hiện nay dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận.

Kết quả ở bảng 3.15 cho thấy nồng độ creatinin trong máu chuột sau 15 ngày và 30 ngày uống Cốt Vị Vương Nam Hà , ở cả lô trị 1 (liều tương đương lâm sàng: 3,6 ml/kg/ngày) và lô trị 2 (liều gấp 3 liều lâm sàng: 10,8 ml/kg/ngày) không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử.

Như vậy chức năng lọc của cầu thận của chuột không bị ảnh hưởng khi uống Cốt Vị Vương Nam Hà liều 3,6 ml/kg/ngày (liều tương đương liều lâm sàng trên người) và 10,8 ml/kg/ngày (liều gấp 3).

f. Đánh giá mô bệnh học

Cốt Vị Vương Nam Hà sau 30 ngày uống liên tục gây biến đổi tế bào gan ở mức nhẹ ở các lô chuột uống thuốc thử lô trị 1 (uống liều tương đương lâm sàng 3,6 ml/kg/ngày) và lô trị 2 (uống liều gấp 3 liều lâm sàng là 10,8 ml/kg/ngày). Điều này tương đồng với kết quả trong đánh giá mức độ tổn thương gan trong nghiên cứu này, khi chỉ số enzyme AST và ALT đều tăng nhẹ so với trước nghiên cứu có ý nghĩa thống kê trên cả 2 lô trị, trong đó ALT

tăng có ý nghĩa thống kê với lô chứng sau 30 ngày và ALT là cả hai thời điểm sau 15 ngày và sau 30 ngày.

So sánh với nghiên cứu của Trần Thái Hà năm 2011 trên cao lỏng bài thuốc gốc Thân thống trực ứ thang: cao lỏng Thân thống trực ứ thang liều 7g/kg sau 4 tuần uống liên tục làm biến đổi nhẹ cấu trúc vi thể gan và thận một số nhỏ. Tuy nhiên, chưa có sự biến đổi trên các chỉ số sinh hóa như nồng độ enzyme AST, ALT và creatinin [26].

Như vậy, các kết quả nghiên cứu thực nghiệm về độc tính cấp và bán trường diễn trên động vật thực nghiệm đã chứng tỏ Cốt Vị Vương Nam Hà có tính an toàn, ít độc tính và không gây ảnh hưởng đến chức năng tạo máu, chức năng gan thận, gây biến đổi nhẹ tế bào gan và ảnh hưởng ít đến cấu trúc vi thể gan chuột khi dùng kéo dài.

4.2. Bàn luận về tác dụng giảm đau của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”

4.2.1. Tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau bằng tiêm acid acetic màng bụng

Phương pháp tiêm acid acetic màng bụng (phương pháp Koster) sử dụng tác nhân gây đau là hóa chất (acid acetic), đây là phương pháp gây đau đơn giản, độ chính xác cao, thường dùng để đánh giá tác dụng giảm đau tại chỗ, theo cơ chế tác dụng ngoại vi của các thuốc giảm đau như nhóm hạ sốt - giảm đau - chống viêm không steroid (NSAID) [39] [54]. Vì vậy aspirin - là thuốc giảm đau thuộc nhóm thuốc chống viêm non - steroid được chọn làm thuốc đối chứng dương.

Kết quả ở bảng 3.16 cho thấy siro Cốt Vị Vương Nam Hà cả 2 liều 6,67 ml/kg/ngày và 20 ml/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục có tác dụng làm giảm số cơn quặn đau ở tất cả các thời điểm nghiên cứu so với lô chứng và tương đương với Aspirin liều 150mg/kg/ngày.

4.2.2. Tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau bằng mâm nóng và máy đo ngưỡng đau

Chúng tôi sử dụng hai mô hình gây đau: dùng tác nhân là nhiệt độ (phương pháp mâm nóng – hot plate) và dùng tác nhân vật lý (phương pháp gây đau bằng máy đo ngưỡng đau) [39] để đánh giá tác dụng giảm đau của các thuốc có cơ chế tác dụng trung ương như nhóm opioid. Vì vậy, Codein phosphate được chọn là thuốc đối chứng dương, do bản thân Codein là một opioid yếu, và 10% Codein được chuyển hóa thành morphin trong cơ thể [55]

Đối với phương pháp mâm nóng – hot plate, kết quả ở bảng 3.17 cho thấy: Siro Cốt Vị Vương Nam Hà cả 2 liều 6,67 ml/kg/ngày và 20 ml/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục làm tăng rõ rệt thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhất trắng, tương đương với Codein phosphate liều 20mg/kg/ngày.

Đối với phương pháp gây đau bằng máy đo ngưỡng đau, kết quả ở bảng 3.18 cho thấy: Siro Cốt Vị Vương Nam Hà cả 2 liều 6,67 ml/kg/ngày và 20 ml/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục tăng rõ rệt lực gây phản xạ đau và thời gian đáp ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột so với lô chứng sinh học, tương đương với Codein phosphate liều 20mg/kg/ngày.

Một số tác giả khác cũng đã dùng phương pháp gây quặn đau bằng acid acetic, phương pháp mâm nóng và phương pháp gây đau bằng máy đo ngưỡng đau để nghiên cứu tác dụng giảm đau của các thảo dược và chế phẩm YHCT. Tuy nhiên, phần lớn chỉ mang lại kết quả giảm đau ngoại vi.

Năm 2011, Trần Thái Hà nghiên cứu tác dụng giảm đau của cao lỏng Thân thống trực ứ thang trên thực nghiệm. Kết quả cho thấy cao lỏng Thân thống trực ứ thang chỉ có tác dụng giảm đau theo cơ chế ngoại vi trên mô hình gây quặn đau bằng acid acetic [26].

Năm 2015, Nguyễn Thị Thanh Tú nghiên cứu tác dụng giảm đau của viên nang Hoàng Kinh. Kết quả nghiên cứu cho thấy Viên nang Hoàng Kinh

có tác dụng giảm đau theo cơ chế giảm đau ngoại vi trên mô hình gây quặn đau bằng acid acetic [27].

Năm 2017, Nguyễn Ngọc Thuộc nghiên cứu tác dụng giảm đau của cao lỏng TK1 trên thực nghiệm. Kết quả cho thấy cao lỏng TK1 có tác dụng giảm đau trên cả thần kinh trung ương và ngoại vi [28].

Năm 2017, Phạm Tuấn Thanh nghiên cứu tác dụng giảm đau của cao lỏng Thiên Cốt Đan trên thực nghiệm. Kết quả cho thấy cao lỏng Thiên Cốt Đan làm tăng ngưỡng đau, làm chậm thời gian xuất hiện đau tương đương với Diclofenac trên liều 15 và 20mg/kg, đồng thời làm tăng phản ứng trong mô hình phiên nóng. [29]

Năm 2017, Phạm Thị Kim Chi nghiên cứu tác dụng giảm đau của cao lỏng Tiêu Thống Phong Tuệ Tĩnh trên thực nghiệm. Kết quả cho thấy cao lỏng Tiêu Thống Phong Tuệ Tĩnh có xu hướng làm giảm đau trên hai mô hình nghiên cứu, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. [30]

Năm 2017, Đinh Thị Lam nghiên cứu tính an toàn, tác dụng chống viêm, giảm đau của cao xoa Bách Xà trên thực nghiệm và lâm sàng bệnh viêm khớp dạng thấp. Kết quả cho thấy cao xoa Bách Xà có tác dụng giảm đau theo cơ chế giảm đau ngoại vi. [31]

Năm 2018, Bùi Thị Xuân và cộng sự Nghiên cứu tác dụng giảm đau của phân đoạn dịch chiết từ lá cây Khôi Đóm (*Sanchezia nobilis*. Hook.f.). Kết quả cho thấy theo đường uống, với liều 64 mg cao/kg/ngày, 192 mg cao/kg/ngày của phân đoạn n-hexan và liều 16 mg cao/kg/ngày, 48 mg cao/kg/ngày của phân đoạn ethyl acetat, dùng trong 7 ngày liên tục thì phân đoạn ethylacetat tác dụng giảm đau trung ương rõ rệt hơn so với phân đoạn n-hexan. [32]

Năm 2019, Hoàng thị Phương Liên và cộng sự Khảo sát tác dụng giảm đau của cao chiết nước từ lá cây Lầu đỏ (*Psychotria rubra* (Lour.) Poir,

Rubiaceae). Kết quả cho thấy lá Lầu đỏ có tác dụng giảm đau ở liều nghiên cứu (2,5g/kg và 1,25g/kg). [33]

Năm 2020, Võ Thị Thu Hà, Lê Thị Thanh Tâm khảo sát tác động giảm đau, an thần của cao chiết cây Nở ngày đất (*Gomphrena celosioides* Mart., *Amaranthaceae*). Kết quả cho thấy với liều 300 và 600mg/kg, cao cồn và cao nước cây Nở ngày đất có tác dụng giảm đau ngoại biên nhưng không có tác dụng giảm đau trung ương. [34]

Thành phần của bài thuốc này gồm các vị thuốc như Hồng hoa, Xuyên khung, Ngưu tất, Một dược theo YHCT đều có tác dụng hoạt huyết, chỉ thống (giảm đau) mạnh. Do bởi YHCT với quan niệm "thông thì bất thông, thông thì bất thống", đau là do khí huyết lưu chuyển trong mạch lạc bị tắc trở gây đau nên các vị thuốc có tác dụng hoạt huyết hóa ứ đã giải quyết sự ứ trệ này làm huyết mạch lưu thông nên giảm và hết đau. Tàn giao, Khương hoạt, Cam thảo được sử dụng nhiều trong điều trị các bệnh lý cơ xương khớp với mục đích khu phong trừ thấp, thông kinh hoạt lạc, thông tý chỉ thống (giảm đau).

Các kết quả nghiên cứu thực nghiệm của nhiều tác giả cũng cho thấy Hương phụ chế có tác dụng giảm đau bằng cách ức chế c-fos protein tại tủy sống, cắt đứt đường dẫn truyền đau làm gia tăng tác dụng [56], Tàn giao có tác dụng chống viêm, giảm đau, chống oxy hóa [57].

Kết quả nghiên cứu ở 3 thí nghiệm cho thấy, siro Cốt Vị Vương Nam Hà có tác dụng giảm đau trên cả 3 mô hình với 3 tác nhân gây đau: vật lý, hóa học, nhiệt độ.

Như vậy, siro Cốt Vị Vương Nam Hà sau khi gia giảm các vị thuốc mang lại kết quả vượt trội hơn bài thuốc gốc Thân thống trực ứ thang, có cả tác dụng giảm đau trung ương và giảm đau ngoại vi, tương đương với Aspirin liều 150mg/kg/ngày và Codein phosphate liều 20mg/kg/ngày.

Siro Cốt Vị Vương Nam Hà khi uống liều cao (gấp 03 lần liều lâm sàng) không có tác dụng giảm đau tốt hơn so với khi uống liều tương đương lâm sàng.

KẾT LUẬN

1. Kết luận về độc tính cấp và bán trường diễn của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”

a. Kết luận về độc tính cấp của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”

Chưa xác định được LD50 trên chuột nhắt trắng của Cốt Vị Vương Nam Hà theo đường uống.

Cốt Vị Vương Nam Hà ở liều 100 ml/kg, gấp 13,89 lần liều dùng dự kiến trên người nhưng không có độc tính cấp trên chuột nhắt, theo đường uống.

b. Kết luận về độc tính bán trường diễn của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”

Siro Cốt Vị Vương Nam Hà gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng khi cho chuột uống liều 3,6 ml/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người) và 10,8 ml/kg/ngày (gấp 3 liều lâm sàng), thể hiện qua việc gây biến đổi nhẹ tế bào gan và ảnh hưởng nhẹ đến cấu trúc vi thể gan chuột so với lô chứng.

Tất cả các chỉ số theo dõi về tình trạng chung, cân nặng, chức năng tạo máu, chức năng gan, chức năng thận và mô bệnh học thận đều nằm trong giới hạn bình thường, không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng.

2. Kết luận về tác dụng giảm đau của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”

a. Kết luận về tác dụng giảm đau ngoại vi của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”

Cốt Vị Vương Nam Hà ở liều 6,67ml/kg/ngày (tương đương liều lâm sàng trên người) và liều gấp ba là 20ml/kg/ngày có tác dụng giảm đau trên chuột nghiên cứu trong mô hình tiêm acid acetic màng bụng gây quặn đau (tác nhân hoá học), tương đương với Aspirin liều 150mg/kg/ngày. Tuy nhiên

liều gấp ba không có tác dụng giảm đau tốt hơn so với khi uống liều tương đương lâm sàng.

b. Kết luận về tác dụng giảm đau trung ương của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà”

Cốt Vị Vương Nam Hà ở liều 6,67ml/kg/ngày (tương đương liều lâm sàng trên người) và liều gấp ba là 20ml/kg/ngày có tác dụng giảm đau trên chuột nghiên cứu trong mô hình mâm nóng (tác nhân nhiệt độ) và gây đau bằng máy đo ngưỡng đau (tác nhân vật lý), tương đương với Codein phosphate liều 20mg/kg/ngày. Tuy nhiên liều gấp ba không có tác dụng giảm đau tốt hơn so với khi uống liều tương đương lâm sàng.

KIẾN NGHỊ

Cốt Vị Vương Nam Hà là sản phẩm bắt nguồn từ bài thuốc cổ phương “Thân thống trục ứ thang” với tác dụng giảm đau, chống viêm, giảm nguy cơ viêm khớp, thoái hóa cột sống, điều trị thoát vị đĩa đệm cột sống.

Sản phẩm có tính an toàn cao, có tác dụng giảm đau trung ương và ngoại vi trên thực nghiệm, nên chúng tôi xin đề xuất những kiến nghị sau:

- Thực hiện các nghiên cứu thực nghiệm về đánh giá tác dụng và cơ chế chống viêm của sản phẩm.
- Thực hiện các nghiên cứu về tính an toàn và tác dụng giảm đau, chống viêm trên lâm sàng.
- Không sử dụng sản phẩm dài ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Ngọc Lan** (2012). Viêm khớp dạng thấp. *Bệnh học cơ xương khớp nội khoa*, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, Hà Nội, trang 5 - 35
2. **Bộ Y tế, Nguyễn Thị Ngọc Lan chủ biên (2016)**, *Bệnh học cơ xương khớp nội khoa*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam.
3. **Anthony S. Fauci, MD** (2010). Rheumatoid Arthritis. *Harrison's Rheumatology, Mc Graw Hill Medical*, trang 82-99
4. **Nguyễn Quốc Anh, Ngô Quý Châu** (2011). Viêm khớp dạng thấp. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa*, Nhà xuất bản Y học, trang 609 - 613
5. **Hoàng Thị Hoa Lý** (2015), *Đánh giá thực trạng và hiệu quả can thiệp y học cổ truyền tại tuyến xã ở 3 tỉnh Miền Trung*. Đại học Y Hà Nội.
6. **Lê Thị Hồng Gấm** (2019). *Thực trạng sử dụng thuốc Y học cổ truyền của người bệnh đến khám tại bệnh viện quân y 354 năm 2019 và một số yếu tố liên quan*. Đại Học Thăng Long
7. **Nguyễn Thị Bích Hồng, Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương** (2019). Đánh giá tác dụng giảm đau và cải thiện tầm vận động của cao lỏng Ích gối kháng trên bệnh nhân thoái hóa khớp gối. *Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam*, số 63, 13-23
8. **Lương Văn Nghĩa** (Bản dịch, 2004), *Y lâm cải thác*, Nhà xuất bản tổng hợp, Hồ Chí Minh, tr. 136 – 138
9. **Geissner U., Wurtele U.** (1990), Themen und Trends einer Psychologie des Schmerzes, *Man Med*, 28, pp. trang 42-47.
10. **Các bộ môn Nội** (2007). Điều trị viêm khớp dạng thấp. *Điều trị học nội khoa tập 1*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang trang 247 - 278

11. **Thienhaus O, Cole BE** (2002). "Classification of pain". In Weiner R (ed.). *Pain management: a practical guide for clinicians*. Boca Raton: CRC Press. pp. 28
12. **Coda BA, Bonica JJ** (2000). "General considerations of acute pain". In Panswick CC, Main CJ (eds.). *Pain management: an interdisciplinary approach*. Edinburgh: Churchill Livingstone.
13. **Turk DC, Okifuji A** (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
14. **Hoàng Bảo Châu** (1997). Chứng Tý. *Nội khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 574 – 585
15. **Hoàng Văn Hòe** (Bản dịch, 1997). *Hải Thượng Y Tông Tâm Lĩnh I, II, III, IV*. Nhà xuất bản Hà Nội
16. **Khoa Y học cổ truyền, Bộ môn bệnh học, Trường ĐH Y Dược Hồ Chí Minh** (2001). *Nội khoa y học cổ truyền*; Chứng Tý, trang 223-233. Nhà xuất bản Y học.
17. **Nguyễn Thiên Quyến, Đào Trọng Cường** (1996). Viện nghiên cứu Trung y, *Chẩn đoán phân biệt chứng trạng trong Đông y*, Chứng tứ chi đau nhức, trang 691-708. Nhà xuất bản Mũi Cà Mau.
18. **Bộ môn Khí công dưỡng sinh – Xoa bóp bấm huyệt, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam** (2021). *Tài liệu giảng dạy Xoa bóp bấm huyệt - Khí công dưỡng sinh*.
19. **Tôn Chí Tân** (2008), *Đánh giá tác dụng của Thân thống trực ú thang và phối ngũ trên chuột gây viêm khớp thực nghiệm*. Trường đại học trung y dược Hắc Long Giang Trung Quốc.
20. **Zhang, Y., Wang, C., Wang, L., Parks, G. S., Zhang, X., Guo, Z., ... & Civelli, O.** (2014). A novel analgesic isolated from a traditional Chinese medicine. *Current Biology*, 24(2), 117-123

21. **Wu P, Liang Q, Feng P, Li C, Yang C, Liang H, Tang H, Shuai C** (2017). A Novel Brucine Gel Transdermal Delivery System Designed for Anti-Inflammatory and Analgesic Activities. *International Journal of Molecular Sciences*. 18(4):757.
22. **Cai, P., Li, L., Hong, H., Zhang, L., He, C., Chai, X., Liu, B., & Chen, Z.** (2018). A Chinese medicine warm compress (Wen Jing Zhi Tong Fang), combined with WHO 3-step analgesic ladder treatment for cancer pain relief: A comparative randomized trial. *Medicine*, 97(11), e9965
23. **Chen, H., Zhao, J. Q., & Jiao, Y. L.** (2018). External application of Chinese medicine formula combined with analgesic drugs to treat lung squamous cell carcinoma pain: A case study with mixed methods. *TMR Modern Herbal Medicine*, 1(1), 29-34.
24. **Sun, K., Song, X., Jia, R., Yin, Z., Zou, Y., Li, L., ... & Yang, Y.** (2018). Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activities of water extract of galla chinensis in vivo models. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
25. **Hoàng Thị Quế** (2011). *Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc tam tỷ thang gia giảm trong điều trị VKDT*. Trường Đại học Y Hà Nội.
26. **Trần Thái Hà** (2011). *Nghiên cứu bài thuốc Thân thống trực ú thang trên thực nghiệm và tác dụng điều trị hội chứng thất lưng hông do thoát vị đĩa đệm*. Đại học Y Hà Nội.
27. **Nguyễn Thị Thanh Tú** (2015). *Nghiên cứu tính an toàn và tác dụng của viên nang Hoàng Kinh trên bệnh nhân VKDT*. Đại học Y Hà Nội.
28. **Nguyễn Ngọc Thục** (2017). *Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng chống viêm, giảm đau của cao lỏng TK1 trên thực nghiệm*. Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam

29. **Phạm Tuấn Thanh** (2017). *Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng chống viêm, giảm đau của cao lỏng Thiên Cốt Đan trên thực nghiệm*. Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
30. **Phạm Thị Kim Chi** (2017). *Đánh giá tác dụng hạ acid uric máu và chống viêm, giảm đau của cao lỏng Tiêu Thống Phong Tuệ Tĩnh trên thực nghiệm*. Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
31. **Đinh Thị Lam** (2017). *Nghiên cứu tính an toàn, tác dụng chống viêm, giảm đau của cao xoa Bách Xà trên thực nghiệm và lâm sàng bệnh viêm khớp dạng thấp*. Đại học Y Hà Nội.
32. **Bùi, T. X., Vũ, Đ. L., Trần, M. N., Vũ, Đ. C., & Trần, B. T.** (2018). Nghiên cứu tác dụng giảm đau của phân đoạn dịch chiết từ lá cây Khôi Đóm (*Sanchezia nobilis*. Hook. f.). *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Y Dược*, Tập 34, Số 2 (2018) 1-6
33. **Liên, H. T. P., Tín, T. N., Dũng, N. A., Châu, N. N. B., Tuyên, N. L. T., & Hà, V. T. T.** (2019). Khảo sát tác dụng giảm đau của cao chiết nước từ lá cây Lầu đò (*Psychotria rubra* (Lour.) Poir, Rubiaceae). *Journal of Science and Technology*, 2(2), 67-70.
34. **Hà, V. T. T.** (2020). Khảo sát tác động giảm đau, an thần của cao chiết cây Nở ngày đất (*Gomphrena celosioides* Mart., Amaranthaceae). *Journal of Science and Technology*, 3(2), 42-47.
35. **Bộ Y tế** (2017), *Dược điển Việt Nam V*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 1326 – 1327, 1204 - 1206, 1218 - 1219, 1197 - 1199, 1255 - 1256, 1275 - 1276, 1378 - 1379, 1173 - 1175, 1095 - 1096, 1076 - 1077, 1345 - 1346, 1152 - 1154
36. **Đỗ Tất Lợi** (2011), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản thời đại, tr. 112-113, 837-841.
37. **Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung và CS** (2006), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, Tập I, Tập II, Nhà xuất bản khoa học và kỹ

thuật, tr. 551-553, 99 - 101, 1000 - 1004, 488 - 490, 430 - 435, 1133 - 1137, 833 - 840, 326 - 331, 158 - 161, 732 - 738

38. **Nguyễn Ngô Quang** (2015). *Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu* (ban hành kèm theo Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27/10/2015).
39. **Đỗ Trung Đàm** (2017). Phương pháp dược lý nghiên cứu tác dụng giảm đau. *Thuốc giảm đau chống viêm và các phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý*. Nhà xuất bản Y học. Hà Nội. tr. 357 – 425
40. **Bộ Y tế** (2017), *Dược điển Việt Nam V*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội.
41. **Đỗ Trung Đàm** (2006), Phương pháp ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm. *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo*. Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật. Tạp chí dược học, số 479, tr. 38-41.
42. **Gerhard Vogel H.** (2016), *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer.
43. **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*.
44. **Đỗ Trung Đàm** (2014), *Phương pháp xác định độc tính của thuốc*, Nhà xuất bản y học.
45. **Funai Y, P.A., Uta D et al** (2014). Systemic dexmedetomidine augments inhibitory synaptic transmission in the superficial dorsal horn through activation of descending noradrenergic control: an in vivo patch-clamp analysis of analgesic mechanisms. *Pain*. 155(3): p. 617–628.
46. **Nguyễn Văn Dũng, Nguyễn Ngọc Ánh, Trần Thị Ngọc Lanh** (2018). *Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của viên hoàn Kiện Não*

An Thần Đan trên động vật thực nghiệm. Bệnh Viện Y học cổ truyền Đà Nẵng

47. **Trần Minh Hiếu** (2017). *Nghiên cứu độc tính và tác dụng phục hồi chức năng vận động nhồi máu não trên lều sau giai đoạn cấp bằng viên nang Hoạt huyết an não*. Đại học Y Hà Nội.
48. **Viện nghiên cứu và phổ biến kiến thức bách khoa** (2007), *Từ điển bách khoa thư dược học*, Nhà xuất bản từ điển bách khoa, tr. 96, 227, 310, 314, 343, 434, 436, 714
49. **Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương** (2001), *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 36 – 41, 118 - 139
50. **Bộ môn Hoá sinh, Trường Đại học Y Hà Nội**, (2001), *Hoá sinh*, Nhà xuất bản Y học, tr. 646-685
51. **Liu, C., Tseng, A., & Yang, S.** (2005). *Chinese herbal medicine*. Boca Raton (Fla.): CRC Press
52. **National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.** (2012). *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*.
53. **Viện Dược liệu** (2006), *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo*, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, tr. 311-320, 357
54. **Koster, R., Anderson, M. and De Beer, E.J.** (1959) Acetic Acid for Analgesic Screening. *Federation Proceedings*, 18, 412-417.
55. **Haddad, L. M., Winchester, J. F., Shannon, M. W., Borron, S. W., & Burns, M.** (2007). *Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose*. Saunders/Elsevier.
56. **LI, S., & HU, Z.** (2013). Effects of Vinegar Processed Rhizoma Cyperi on Rat Spinal c-fos Protein Expression. *Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology*.

57. **Zhang, X., Zhan, G., Jin, M., Zhang, H., Dang, J., Zhang, Y., ... & Ito, Y.** (2018). Botany, traditional use, phytochemistry, pharmacology, quality control, and authentication of Radix Gentianae Macrophyllae-A traditional medicine: A review. *Phytomedicine*, 46, 142-163.

PHỤ LỤC 1
QUY TRÌNH SẢN XUẤT CỐT VỊ VƯƠNG NAM HÀ

QUY TRÌNH SẢN XUẤT THỰC PHẨM BẢO VỆ SỨC KHỎE
CỐT VỊ VƯƠNG NAM HÀ

I. NGUYÊN LIỆU



TT	Nguyên liệu	Tên la tinh	Tiêu chuẩn
Thành phần thảo mộc			
1	Tần giao		Đạt ĐĐVN IV
2	Hồng hoa		Đạt ĐĐVN IV
3	Một dược		Đạt ĐĐVN IV
4	Hương phụ		Đạt ĐĐVN IV
5	Xuyên khung		Đạt ĐĐVN IV
6	Cam thảo bắc		Đạt ĐĐVN IV
7	Đương qui		Đạt ĐĐVN IV
8	Ngưu tất		Đạt ĐĐVN IV
9	Khương hoạt		Đạt ĐĐVN IV
10	Bạch thược		Đạt ĐĐVN IV
11	Thục địa		Đạt ĐĐVN IV
12	Đan sâm		
Phụ liệu			
13	Xanthan gum	Xanthani gummi	
14	Sucralose	Sucralosum	
15	Potassium sorbat	Potassium sorbate	
16	Nước tinh khiết	Aqua purificata	

II. THÀNH PHẨM

2.1. MÔ TẢ ĐẶC ĐIỂM THÀNH PHẨM

1. **Tính chất:** Chất lỏng sánh, màu nâu, mùi thơm thảo mộc, vị đặc trưng.
2. **Độ đồng nhất:** Sánh, đồng nhất, không có váng mốc, bã thảo mộc và vật lạ.
3. **Tỷ trọng (ở 20°C):** 1,00 - 1,05
4. **Thể tích:** Từ 90ml +10% ; 120ml +8%
5. **Định tính:** Phải thể hiện phép thử định tính của.....
6. **Độ nhiễm khuẩn:** Đạt yêu cầu mức 4, phụ lục 13.6-“ Thử giới hạn độ nhiễm khuẩn” – ĐDVN IV.
7. **Chỉ định và liều dùng:** Như trên đơn hướng dẫn dùng thuốc.
8. **Hạn dùng:** 30 tháng kể từ ngày sản xuất và không quá 20 ngày sau lần mở nắp đầu tiên.
9. **Bảo quản:** Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.



2.2. CÔNG THỨC

Thành phần cho 90 ml cao lỏng bán thành phẩm:

TT	Thành phần	Hàm lượng	Tiêu chuẩn
	Cao lỏng hỗn hợp thảo mộc tương đương g dược liệu bao gồm:	40g	
1	Tần giao	12 g	Đạt ĐDVN V
2	Hồng hoa	12 g	Đạt ĐDVN V
3	Một dược	6 g	Đạt ĐDVN V
4	Hương phụ	8 g	Đạt ĐDVN V
5	Xuyên khung	8 g	Đạt ĐDVN V
6	Cam thảo bắc	4 g	Đạt ĐDVN V
7	Đương qui	12 g	Đạt ĐDVN V
8	Ngưu tất	12g	Đạt ĐDVN V
9	Khương hoạt	12g	Đạt ĐDVN V
10	Bạch thược	12 g	Đạt ĐDVN V
11	Thục địa	8 g	Đạt ĐDVN V
12	Đan sâm	12 g	Đạt ĐDVN V
13	Phụ liệu: nipazin, nipazol, acid benzoic, nước tinh khiết vừa đủ	90ml	



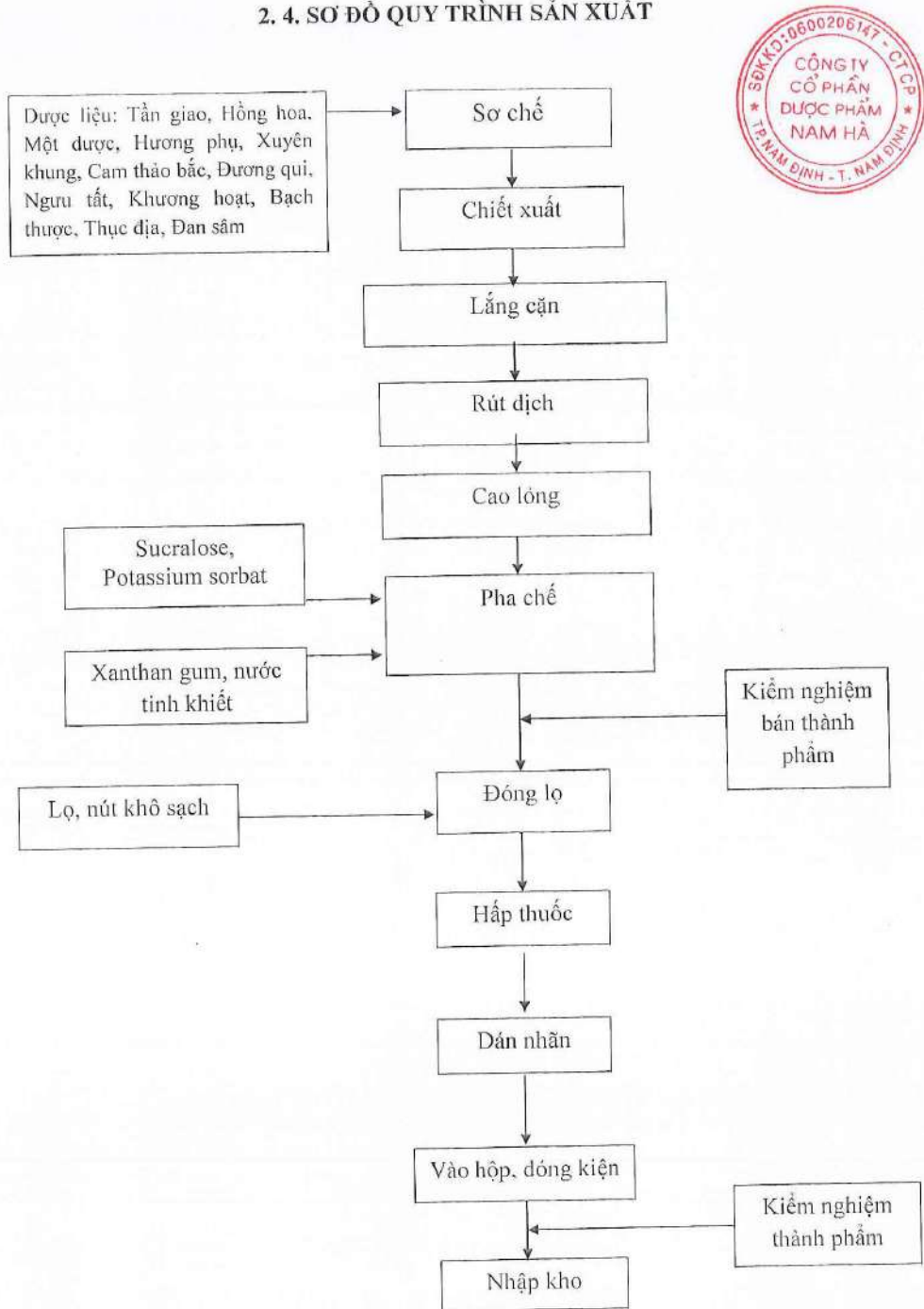
2. 3. CÔNG THỨC CHO MỘT LÔ, MẸ SẢN XUẤT

Công thức lô pha chế 1200 lít

TT	Thành phần	Hàm lượng	Tiêu chuẩn
	Cao lỏng hỗn hợp thảo mộc tương đương g dược liệu bao gồm:	900 lit	
1	Tần giao	120 kg	Đạt ĐDVN V
2	Hồng hoa	120 kg	Đạt ĐDVN V
3	Một dược	60kg	Đạt ĐDVN V
4	Hương phụ	80 kg	Đạt ĐDVN V
5	Xuyên khung	80 kg	Đạt ĐDVN V
6	Cam thảo bắc	40 kg	Đạt ĐDVN V
7	Đương qui	120 kg	Đạt ĐDVN V
8	Ngưu tất	120 kg	Đạt ĐDVN V
9	Khương hoạt	120 kg	Đạt ĐDVN V
10	Bạch thược	120 kg	Đạt ĐDVN V
11	Thục địa	80 kg	Đạt ĐDVN V
12	Đan sâm	120 kg	Đạt ĐDVN V
13	Xanthan gum		
14	Sucralose		
15	Potassium sorbat		
16	Nước tinh khiết vừa đủ	1200 lit	



2. 4. SƠ ĐỒ QUY TRÌNH SẢN XUẤT



2.5. MÔ TẢ QUY TRÌNH SẢN XUẤT

2.5.1. Chuẩn bị nguyên liệu, máy móc và thiết bị sản xuất.

- Các nguyên liệu trước khi đưa vào sản xuất phải được Phòng kiểm tra chất lượng kiểm tra theo tiêu chuẩn nguyên liệu ở mục P3.1., đạt mới đưa vào sản xuất.
- Các máy móc, thiết bị sản xuất và phòng pha chế, đóng gói phải được vệ sinh và tiệt trùng trước khi tiến hành sản xuất.
- Lọ, nút, cốc đong được rửa sạch và tráng bằng nước tinh khiết, sau đó sấy khô ở nhiệt độ 60°C trước khi dùng.

2.5.2. Tiến hành sản xuất:

* Sơ chế dược liệu:

Loại bỏ tạp chất, rửa nhanh, sạch

* Chiết xuất dược liệu:

- Tất cả các dược liệu sau khi xử lý cho vào bồn chiết xuất
- Cho nước vừa đủ ngập mặt dược liệu 15 - 20cm. Vận hành hệ thống chiết xuất.
- Chiết trong thời gian 6h kể từ khi sôi.
- Hết thời gian, ngừng chiết xuất, rút dịch chiết vào bình để lắng. Làm lạnh, để lắng từ 16 - 18h.
- Ra bã dược liệu vào xe chuyên dụng, đổ ra nơi quy định.
- Dịch chiết sau khi để lắng cạn, lọc dịch vào bình chứa trung gian, vận chuyển sang phòng nấu siro. Loại bỏ phần lắng cạn.
- Dịch chiết thu được khoảng 615 lít.

* Pha chế si rô thuốc:

- Ngâm Xanthan gum trương nở trong 300 lít nước ấm (nhiệt độ 70°C - 80 °C), khuấy trộn nhẹ nhàng để xanthan gum trương nở hoàn toàn.
- Cho toàn bộ lượng cao lỏng dược liệu và khoảng 100 lít nước vào nồi pha chế, bật chế độ khuấy 50 vòng/phút và chế độ gia nhiệt đun sôi, hòa tan toàn bộ lượng sucralose, potassium sorbat vào dịch chiết, duy trì khuấy đến khi sucralose và potassium sorbat tan hoàn toàn (dung dịch 1).
- Phối trộn đồng nhất xanthan gum đã trương nở vào dung dịch 1, bật chế độ khuấy 70 vòng/phút, thời gian khuấy 60 phút.
- Sơ bộ kiểm tra về thể tích, thêm nước tinh khiết cho vừa đủ 1200 lít khuấy tốc độ 70 vòng/phút trong 30 phút. Kiểm tra tỉ trọng siro thu được. (tỷ trọng siro ở 20⁰ C phải nằm trong khoảng từ 1,00 - 1,05).

Số lượng thu được: 1250 lít.

- Lấy mẫu kiểm tra bán thành phẩm.

* Đóng lọ, hấp thuốc:



- Rót siro thuốc vào lọ, nút lọ và siết nút bằng máy. Kiểm tra thể tích đóng lọ thường xuyên theo đúng quy trình. Lọ 100ml+10%, lọ 125ml+8%.

- Chuyển lọ vào tủ hấp hấp thuốc ở nhiệt độ 100⁰C trong 30 phút.

***Đóng gói:**

- Có kết quả kiểm tra bán thành phẩm đạt, tiến hành dán nhãn.

- Vào hộp, mỗi hộp 1 lọ, 1 cốc và 1 đơn hướng dẫn sử dụng, dán tem, đóng hộp theo quy định.

- Lấy mẫu kiểm tra thành phẩm.

*** Nhập kho:** Khi có kết quả kiểm tra thành phẩm đạt, yêu cầu tiến hành nhập kho.

***An toàn lao động, chế độ vệ sinh:**

Đối với người sản xuất:

- Phải được huấn luyện và phải thành thạo công việc đảm nhận, được trang bị đầy đủ bảo hộ lao động khi cần thiết.
- Có đủ sức khoẻ và điều kiện làm việc.
- Phải nghiêm chỉnh chấp hành kỷ luật lao động, nội quy sử dụng máy móc thiết bị, quy trình kỹ thuật.
- Trong quá trình sản xuất nếu có sự cố, người trực tiếp sản xuất phải có trách nhiệm báo cho người trực tiếp quản lý.

Đối với trang thiết bị:

- Đảm bảo an toàn khi sử dụng máy móc, thường xuyên định kỳ bảo dưỡng máy móc.
- Trước và sau ca sản xuất phải vệ sinh máy móc.
- Trong quá trình sản xuất nếu có sự cố gì, người trực tiếp sản xuất phải có trách nhiệm báo cáo ngay với người lãnh đạo phân xưởng.



2.6. MÁY MÓC THIẾT BỊ DÙNG TRONG SẢN XUẤT

STT	TÊN MÁY MÓC	ĐƠN VỊ	SỐ LƯỢNG	NƠI SẢN XUẤT
1	Máy thái dược liệu	cái	01	Việt Nam
2	Máy rửa dược liệu	cái	02	Việt Nam
	Bể rửa dược liệu	cái	03	Việt Nam
3	Chậu nhựa 50 lít	cái	05	Việt Nam
4	Tủ sấy	cái	02	Việt Nam
5	Nồi nấu 2 vỏ 500 lít	cái	01	Việt Nam
6	Cân bàn 100kg	cái	01	Việt Nam
7	Cân đồng hồ 60kg	cái	01	Việt Nam
8	Nhiệt kế	cái	01	Việt Nam
9	Tỉ trọng kế	cái	01	Việt Nam
10	Hệ thống chiết xuất kín, tuần hoàn	bộ	01	Việt Nam
11	Hệ thống pha chế có gia nhiệt	bộ	01	Việt Nam
12	Tủ hấp	cái	01	Việt Nam
13	Máy đóng chai	cái	01	Việt Nam



2.7. KIỂM SOÁT TRONG QUÁ TRÌNH SẢN XUẤT

Công đoạn sản xuất	Nội dung	Phương pháp kiểm tra	Yêu cầu cần đạt	Tần suất kiểm tra	Người kiểm tra
Chuẩn bị nguyên liệu	Tiêu chuẩn các nguyên liệu theo P 3.1.	Cảm quan	NL sạch, không tạp chất	Trước khi đưa vào sản xuất	Phòng kiểm tra chất lượng
Sơ chế dược liệu	- Khối lượng dược liệu - Khối lượng hóa chất	Cân	NL đủ khối lượng	Trước khi đưa vào sản xuất	Tổ trưởng sản xuất Người sản xuất
Chiết dược liệu	Kiểm tra mức nước Giờ sôi	Đo Đồng hồ	Nước ngập mặt dược liệu 15-20 cm	Kiểm tra /1 lần	Tổ trưởng sản xuất Người sản xuất
Nấu siro, pha chế	Kiểm tra công thức Tỉ trọng, độ trong	Tỉ trọng kế	1,00-1,05 (ở 20°C)	Cuối ca SX	Tổ trưởng sản xuất Người sản xuất
Kiểm tra bán thành phẩm	Độ trong Màu sắc, mùi vị Tỉ trọng	Soi dung dịch bằng thiết bị soi độ trong Cảm quan Tỉ trọng kế	Dung dịch trong màu vàng nâu, mùi thơm tinh dầu bạc hà, vị ngọt hơi cay 1,00-1,05 (ở 20°C)		Kiểm soát viên phân xưởng
Đóng lọ, hấp thuốc	-Kiểm tra thể tích -Nhiệt độ tủ hấp	-ĐDVN IV phụ lục 10.1 -Đồng hồ đo nhiệt độ của tủ	-90 ml +10% 120ml +8% -100°C	Kiểm tra đầu ca, giữa ca và cuối ca SX.	Tổ trưởng SX Người sản xuất
Siết nút, dán nhãn	Nút chặt kín Nhãn đúng nội dung, đúng lô SX, ngày SX, HD	Cảm quan			Tổ trưởng SX Người sản xuất
Vào hộp	Đúng, đủ	Đếm, cảm quan			Tổ trưởng SX Người sản xuất
Kiểm tra thành phẩm	Đạt các chỉ tiêu trong tiêu chuẩn phải đạt	TCCS	Đúng theo TCCS		Phòng kiểm tra chất lượng
Nhập kho	Đúng đủ số lượng, lô SX	Đếm, cảm quan			Dại diện PX Thủ kho



PHỤ LỤC 2

BẢN CÔNG BỐ SẢN PHẨM

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

BẢN CÔNG BỐ SẢN PHẨM

Số: 5/2021/0600206147-DKCB

I. Thông tin về tổ chức, cá nhân công bố sản phẩm

Tên tổ chức, cá nhân: Công ty cổ phần dược phẩm Nam Hà
Địa chỉ: Số 415 đường Hàn Thuyên, Phường Vị Xuyên, Thành phố Nam Định, Tỉnh Nam Định

Điện thoại: 0228 3649408

Fax:

E-mail: thuyptp@namhapharma.com

Mã số doanh nghiệp: 0600206147

Số giấy chứng nhận GMP: 37/2020/ATTP-CNGMP

Ngày hết hiệu lực/Nơi cấp: 27/05/2023/Cục an toàn thực phẩm

II. Thông tin về sản phẩm

1. Tên sản phẩm: Thực phẩm bảo vệ sức khỏe Cốt vị vương Nam Hà

2. Thành phần:

Thành phần cấu tạo: Trong 20ml chứa:

15ml cao lỏng hỗn hợp thảo mộc tương đương khối lượng thảo mộc:

Tân giao (Radix Gentianae macrophylla., Gentianaceae) 2g

Hồng hoa (Carthamus tinctorius L., Asteraceae) 2g

Đương qui (Radix Angelicae sinensis., Apiaceae) 2g

Ngưu tất (Radix Achyranthes bidentatae., Amaranthaceae) 2g

Khương hoạt (Notopterygium incisum., Apiaceae) 2g

Bạch thược (Paeonia lactiflora., Ranunculaceae) 2g

Đan sâm (Salvia miltiorrhiza., Lamiaceae) 2g

Hương phụ (Cyperus rotundus L., Cyperaceae) 1,34g

Xuyên khung (Rhizoma Ligusticum wallichii., Apiaceae) 1,34g

Thực địa (Rhemannia glutinosa., Scrophulariaceae) 1,34g

Một dược (Commiphora momol Engler., Burseraceae) 1g

Cam thảo bắc (Glycyrrhiza uralensis., Fabaceae) 0,67g

Phụ liệu: Xanthan gum, sucralose, sorbitol, acid benzoic, nipagin, nipasol, vanillin, tinh dầu

bạc hà, NaOH, ethanol, nước tinh khiết vừa đủ 20ml.

3. Chỉ tiêu chất lượng chủ yếu tạo nên công dụng của sản phẩm:

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Mức công bố
1	Tân giao	Định tính	Dương tính
2	Đan sâm	Định tính	Dương tính

3	Bạch thược	Định tính	Dương tính
4	Đương qui	Định tính	Dương tính
5	Ngưu tất	Định tính	Dương tính
6	Khương hoạt	Định tính	Dương tính
7	Cam thảo bắc	Định tính	Dương tính
8	Corticoid	Định tính	Âm tính

4. Thời hạn sử dụng sản phẩm:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

5. Quy cách đóng gói và chất liệu bao bì:

- Chất liệu bao bì: Sản phẩm được đóng trong lọ nhựa PET hoặc lọ thủy tinh đựng trong hộp giấy cứng đảm bảo vệ sinh an toàn thực phẩm
- Quy cách đóng gói: Hộp 1 lọ x 80ml, 120ml sirô.
Thể tích: 80ml, 120ml \pm 7,5%.

6. Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất sản phẩm:

Công ty cổ phần dược phẩm Nam Hà

Địa chỉ: 415 Hàn Thuyên, Phường Vị Xuyên, thành phố Nam Định, tỉnh Nam Định, Việt Nam

III. Mẫu nhãn sản phẩm (đính kèm mẫu nhãn sản phẩm hoặc mẫu nhãn sản phẩm dự kiến)

IV. Yêu cầu về an toàn thực phẩm

Tổ chức, cá nhân sản xuất, kinh doanh thực phẩm đạt yêu cầu an toàn thực phẩm theo:

Theo tiêu chuẩn nhà sản xuất số 0350-TP-22 đính kèm.

Chúng tôi xin cam kết thực hiện đầy đủ các quy định của pháp luật về an toàn thực phẩm và hoàn toàn chịu trách nhiệm về tính pháp lý của hồ sơ công bố và chất lượng, an toàn thực phẩm đối với sản phẩm đã công bố và chỉ đưa sản phẩm vào sản xuất, kinh doanh khi đã được cấp Giấy tiếp nhận đăng ký bản công bố sản phẩm./.

Nam Định, ngày 31 tháng 03 năm 2021
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM NAM HÀ



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
TASDH: Nguyễn Thị Thanh Bình

Nguyễn Thị Thanh Bình

MA HO SO: 21.01.28.131087.DKCB

Ký bởi: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM NAM HÀ
Thời gian ký: 31/03/2021 15:45:34

Chú ý: Quy cách ...ml tương ứng với 80ml hoặc 120ml

SIRÔ
CỐT VI VƯƠNG
NAM HÀ

Chiết xuất THẢO MỘC

HỘ TRÒ:
Giảm đau nhức, giảm viêm sưng đau khớp, đau cơ, đau thần kinh, đau mỏi vai gáy, tê bì chân tay, tê bì khớp, thoái hóa khớp, loãng xương, thoái hóa sụn khớp, viêm cột sống thoái hóa khớp.

Hộp 1 lọ x ...ml **GMP**
Thực phẩm bảo vệ sức khỏe

SIRÔ
CỐT VI VƯƠNG
NAM HÀ

Chiết xuất THẢO MỘC

HỘ TRÒ:
Giảm đau nhức, giảm viêm sưng đau khớp, đau cơ, đau thần kinh, đau mỏi vai gáy, tê bì chân tay, tê bì khớp, thoái hóa khớp, loãng xương, thoái hóa sụn khớp, viêm cột sống thoái hóa khớp.

Hộp 1 lọ x ...ml **GMP**
Thực phẩm bảo vệ sức khỏe

SIRÔ
CỐT VI VƯƠNG
NAM HÀ

Chiết xuất THẢO MỘC

HỘ TRÒ:
Giảm đau nhức, giảm viêm sưng đau khớp, đau cơ, đau thần kinh, đau mỏi vai gáy, tê bì chân tay, tê bì khớp, thoái hóa khớp, loãng xương, thoái hóa sụn khớp, viêm cột sống thoái hóa khớp.

Hộp 1 lọ x ...ml **GMP**
Thực phẩm bảo vệ sức khỏe



SIRÔ
CỐT VI VƯƠNG
NAM HÀ

Chiết xuất THẢO MỘC

HỘ TRÒ:
Giảm đau nhức, giảm viêm sưng đau khớp, đau cơ, đau thần kinh, đau mỏi vai gáy, tê bì chân tay, tê bì khớp, thoái hóa khớp, loãng xương, thoái hóa sụn khớp, viêm cột sống thoái hóa khớp.

Hộp 1 lọ x ...ml **GMP**
Thực phẩm bảo vệ sức khỏe

KT: 50 x 50 x 133mm

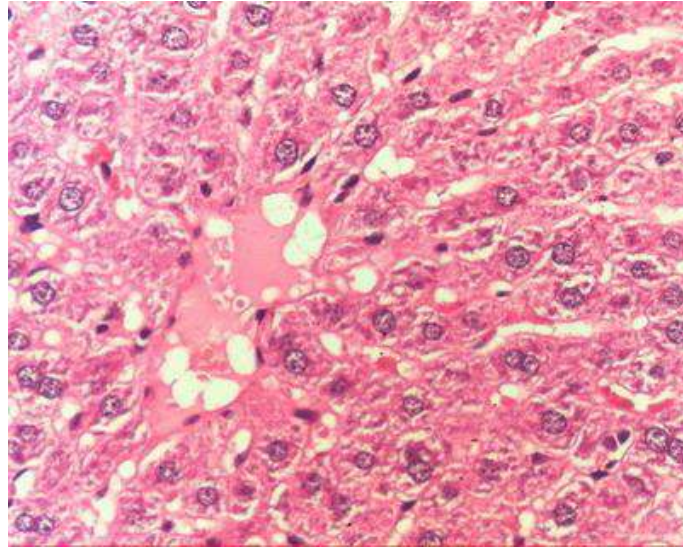
Số lô sx:
Ngày sx:
HD:



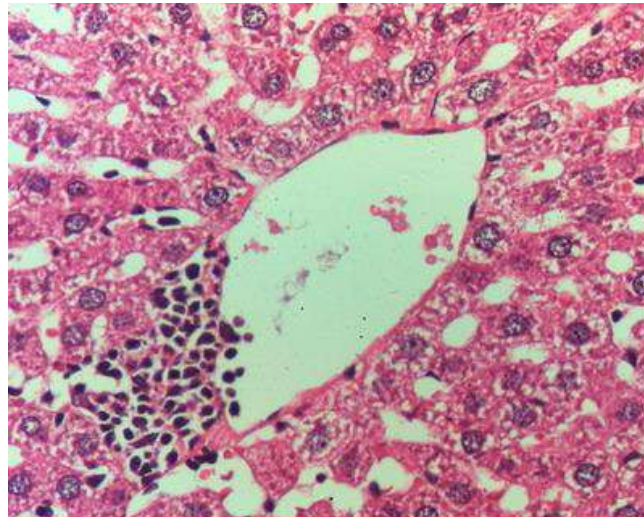
<p>THÀNH PHẦN: Tổng 20ml chứa 15ml cao lỏng hỗn hợp thảo mộc cùng đường kính sợi dây thần kinh. Bao gồm: <i>Radix Gentianae macrophylla</i>, <i>Gentianaceae</i>; <i>Thu</i> <i>Hoa</i> (<i>Cartamus tinctoria</i> L., <i>Asteraceae</i>); <i>Đường</i> <i>qu</i> (<i>Ficus Anglica</i>) <i>sinensis</i>, <i>Apiaceae</i>; <i>Đỗ</i> <i>Hàng</i> <i>Hạt</i> (<i>Rhus Adyrsches</i> <i>lanceata</i>), <i>Anacardiaceae</i>; <i>Đỗ</i> <i>Không</i> <i>Hạt</i> (<i>Holopteryx</i> <i>indica</i>), <i>Apiaceae</i>; <i>Đỗ</i> <i>Bạch</i> <i>Hạt</i> (<i>Paeonia lactiflora</i>, <i>Paeoniaceae</i>); <i>Đỗ</i> <i>Đàn</i> <i>Sâm</i> (<i>Sida ruberrima</i>, <i>Lamiaceae</i>); <i>Đỗ</i> <i>Hương</i> <i>Chi</i> (<i>Cyperus rotundus</i> L., <i>Cyperaceae</i>); <i>Đỗ</i> <i>Ngũ</i> <i>Thương</i> (<i>Panicum Uguissium</i> <i>villosus</i>, <i>Agrostaceae</i>); <i>Đỗ</i> <i>Đỗ</i> (<i>Phormium tenax</i> Engelm., <i>Burseraceae</i>); <i>Đỗ</i> <i>Mật</i> <i>Đào</i> (<i>Commersonia indica</i> Engelm., <i>Burseraceae</i>); <i>Đỗ</i> <i>Cần</i> <i>Thảo</i> <i>Đào</i> (<i>Stemona umbellata</i>, <i>Fabaceae</i>) (0.5%).</p> <p>Thu <i>Ho</i>, <i>Yarrow</i> <i>pure</i>, <i>Sambucus</i>, <i>santal</i>, <i>acid</i> <i>benzoic</i>, <i>Asaph</i>, <i>apsad</i>, <i>vanillin</i>, <i>lin</i> <i>acid</i> <i>baical</i>, <i>Nucle</i> <i>oil</i>, <i>acid</i>, <i>nic</i> <i>acid</i> <i>vit</i> <i>and</i> <i>oil</i> <i>vit</i>.</p> <p>CÔNG DỤNG: Hỗ trợ mạnh gân cốt, hỗ trợ giảm đau chứng đau nhức khớp, đau do thoái vị đĩa đệm, đau mỏi vai gáy, tê bì chân tay do bệnh tiểu đường, viêm khớp, hỗ trợ làm chậm quá trình thoái hóa khớp.</p> <p>SẠO QUẢN: Đã nộp hồ sơ, trình bày sáng, chưa đủ không quá 3PC.</p> <p>HẠN QUẢN: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.</p> <p>Số <i>TIỀN</i> <i>QUẢN</i>: Số <i>ti</i> <i>quản</i>: Ngày <i>quản</i>: Số:</p>	<p>NAMHA PHARMA</p> <p>SIRO</p> <h1>CỐT VỊ VƯƠNG</h1> <p>NAM HÀ</p> <p>Chiết xuất THẢO MỘC</p> <p>HỖ TRỢ: Mạnh gân cốt, giảm đau chứng đau nhức khớp, đau tê bì chân tay do bệnh tiểu đường, đau mỏi vai gáy, tê bì chân tay do bệnh tiểu đường, viêm khớp.</p> <p>Lưu ý: Chỉ dành cho người lớn tuổi.</p> <p>GMP</p>	<p>ĐỐI TƯỢNG ĐỐI DÙNG: Người đau nhức xương khớp, đau do thoái vị đĩa đệm, đau mỏi vai gáy - cổ sống, đau mỏi vai gáy, tê bì chân tay do bệnh tiểu đường, viêm khớp, thoái hóa khớp.</p> <p>LIỀU DÙNG: Người lớn uống ngày 02 lần, mỗi lần 20 ml. Uống sau ăn sáng. Trẻ em: 3-6 tuổi: Uống nửa cốc (10ml) nước ấm để uống, uống sau ăn sáng.</p> <p>CẢNH BÁO: Không sử dụng cho người mắc các bệnh về thận, bệnh tiểu đường, bệnh về tim mạch. Không sử dụng cho phụ nữ có thai. Lưu ý: Thực phẩm này không phải là thuốc, không có tác dụng thay thế thuốc chữa bệnh.</p> <p>Sản xuất và chịu trách nhiệm về sản phẩm:</p> <p>NAMHA PHARMA</p> <p>CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM NAM HÀ Địa chỉ: Số 415 Hòa Thuận - Phường V. Xuân - Thành phố Nam Định - Tỉnh Nam Định. Điện thoại: Số điện thoại: 18001155.</p>
---	--	--

KT: 116 x 51mm

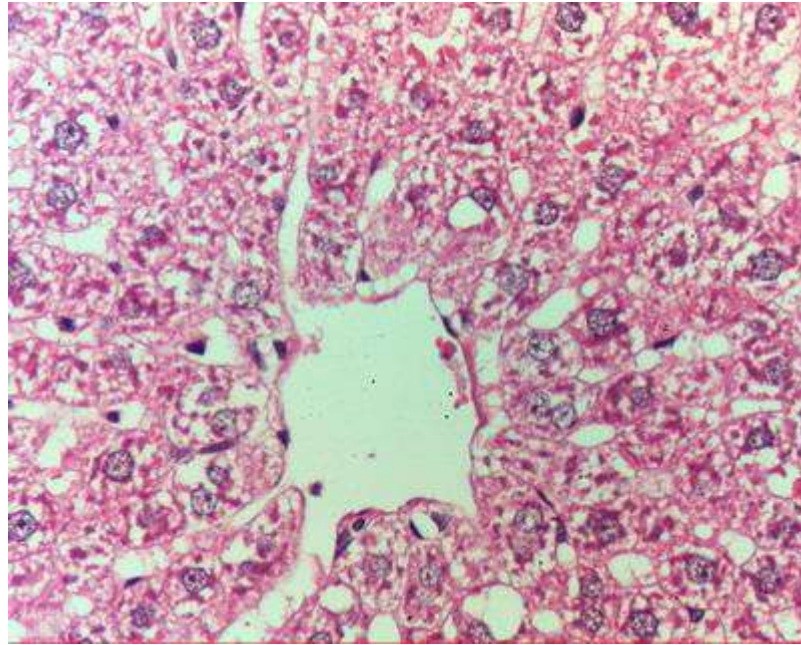
PHỤ LỤC 3
HÌNH ẢNH VI THỂ GAN VÀ THẬN CHUỘT



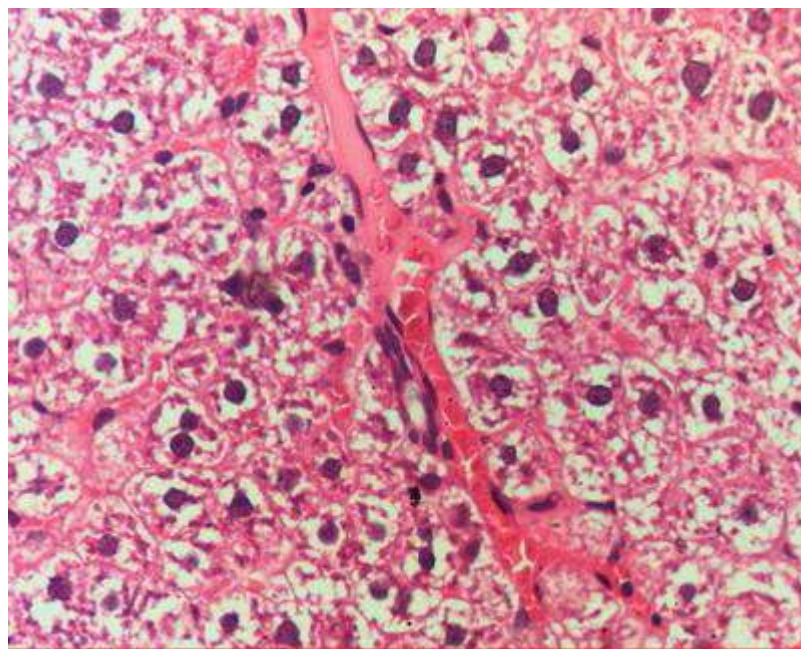
Ảnh 3.1: Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (chuột số 201) (HE x 400)
(HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần)



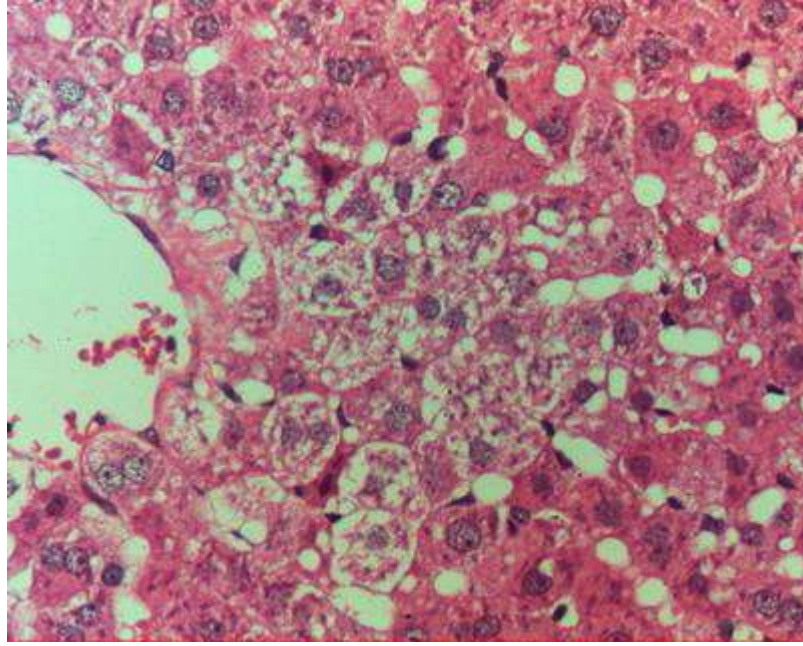
Ảnh 3.2: Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (chuột số 208) (HE x 400)



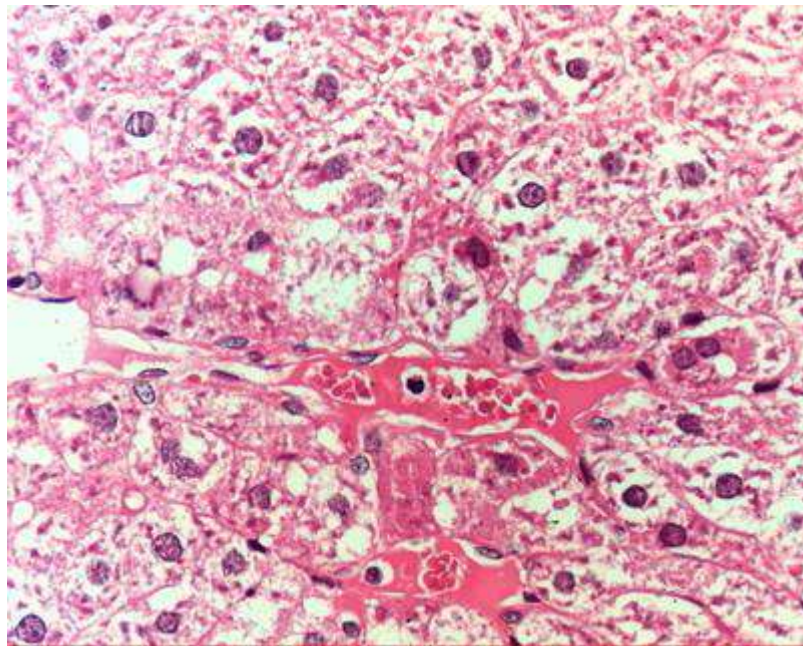
**Ảnh 3.3: Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 (chuột số 283)
sau 30 ngày uống thuốc thử (HE x 400)**



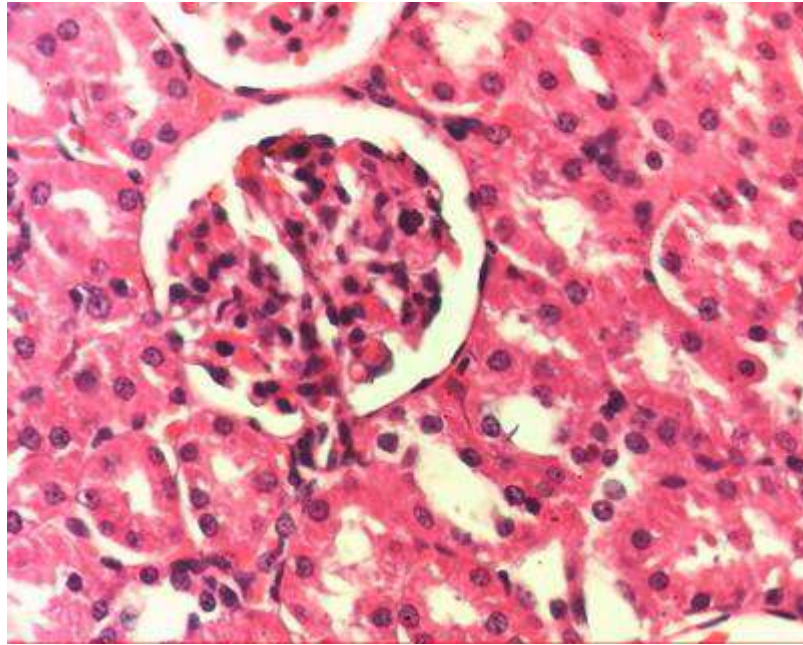
**Ảnh 3.4: Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 (chuột số 284)
sau 30 ngày uống thuốc thử (HE x 400)**



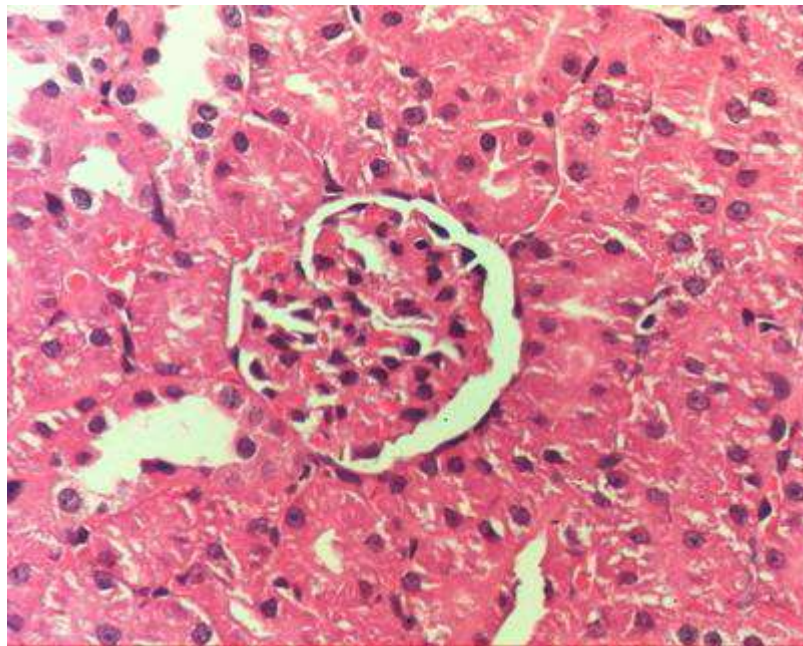
Ảnh 3.5: Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 (chuột số 272) sau 30 ngày uống thuốc thử (HE x 400)



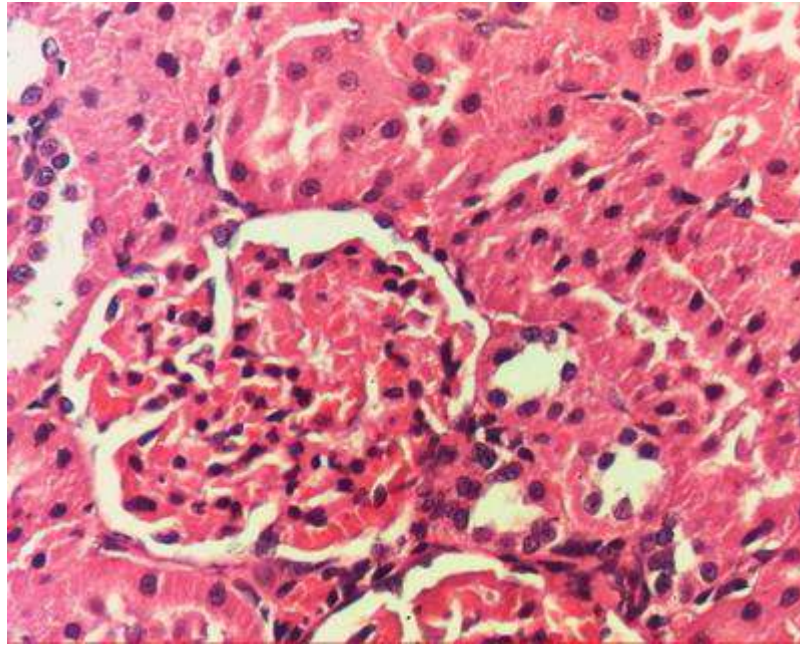
Ảnh 3.6: Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 (chuột số 279) sau 30 ngày uống thuốc thử (HE x 400)



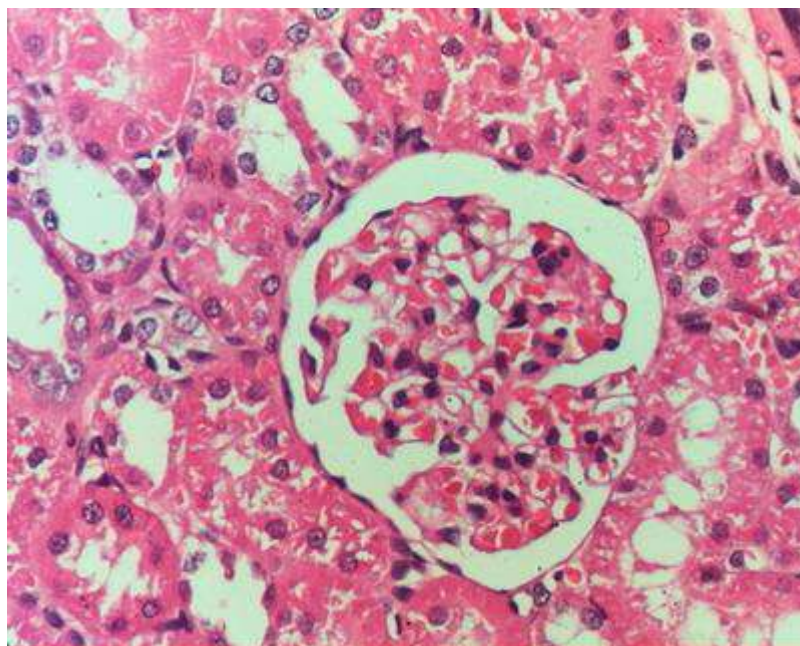
Ảnh 3.7: Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (chuột số 201) (HE x 400)



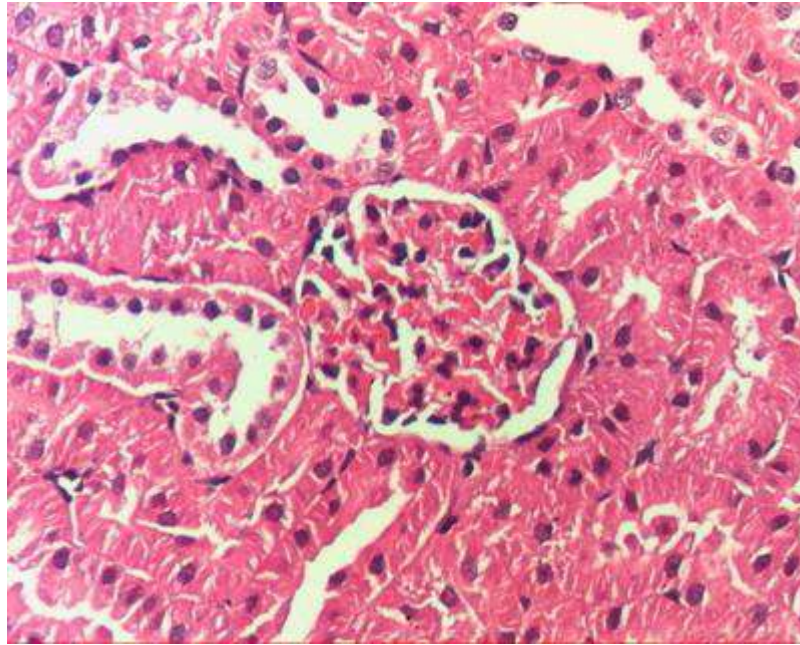
Ảnh 3.8: Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (chuột số 202) (HE x 400)



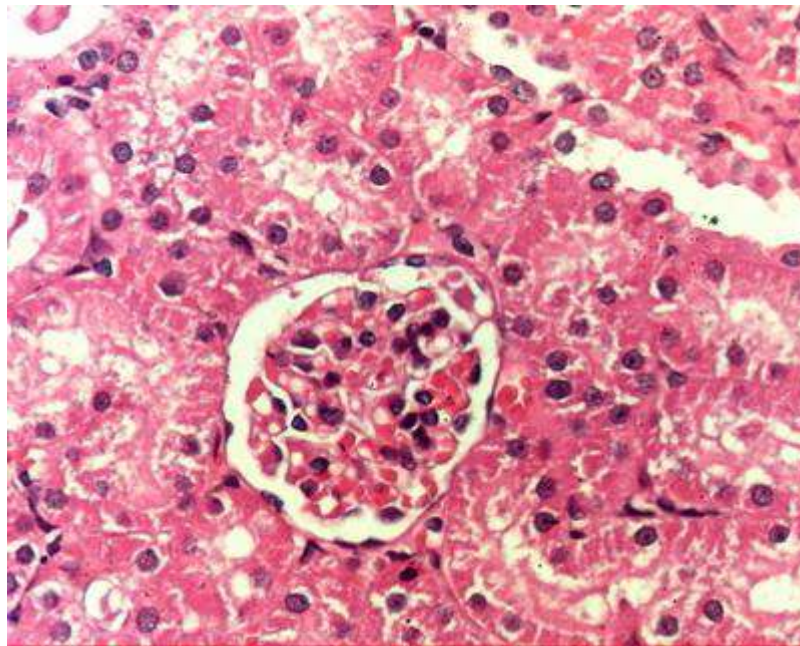
Ảnh 3.9: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 (chuột số 283)
sau 30 ngày uống thuốc thử (HE x 400)



Ảnh 3.10: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 (chuột số 286)
sau 30 ngày uống thuốc thử (HE x 400)



**Ảnh 3.11: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 (chuột số 272)
sau 30 ngày uống thuốc thử (HE x 400)**



**Ảnh 3.12: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 (chuột số 274)
sau 30 ngày uống thuốc thử (HE x 400)**

PHỤ LỤC 4
HÌNH ẢNH NGHIÊN CỨU



Chuột nhắt trắng sử dụng trong nghiên cứu



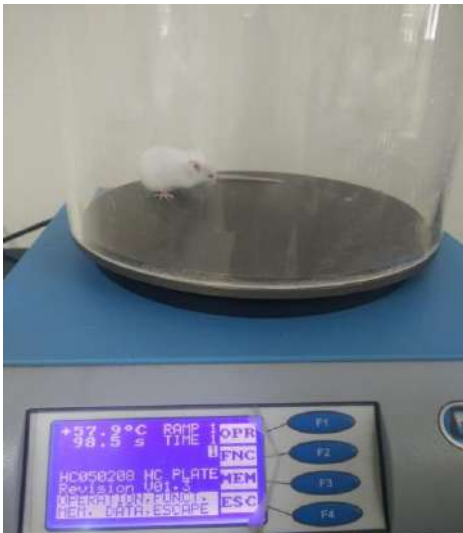
Chuột cống trắng sử dụng trong nghiên cứu



Xác định ngưỡng đau của chuột bằng kim lên bàn chân chuột trong thử nghiệm gây đau bằng máy đo ngưỡng đau.



Con đau quặn bụng của chuột trong thử nghiệm đau quặn dùng đánh giá tác dụng giảm đau của Cốt Vị Vương Nam Hà. Chuột oằn người, duỗi dài thân người, ép bụng xuống nền.



Chuột đưa chân sau lên liếm trong thử nghiệm bằng phương pháp mâm nóng để đánh giá tác dụng giảm đau của Cốt Vị Vương Nam Hà

PHỤ LỤC 5

Đề tài “Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng giảm đau của siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” trên động vật thực nghiệm”.

Các nội dung nghiên cứu:

1. *Xác định độc tính cấp, độc tính bán trường diễn của Siro “Cốt Vị Vương Nam Hà” trên chuột nhắt trắng và chuột cống trắng.*
2. *Đánh giá tác dụng giảm đau của “Cốt Vị Vương Nam Hà” trên chuột nhắt trắng.*

Đề tài được tiến hành tại Bộ môn Dược lý, Đại học Y Hà Nội, thực hiện bởi học viên **Nguyễn Việt Anh**, học viên cao học của Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, với sự giúp đỡ kỹ thuật của các kỹ thuật viên và nghiên cứu viên tại Bộ môn Dược lý, Đại học Y Hà Nội.

Người hướng dẫn khoa học: **TS. BS. Trần Thái Hà.**

Thời gian thực hiện đề tài 05/2021 – 7/2021

Ngày 22 tháng 11 năm 2021

Xác nhận của Bộ môn Dược lý

Chủ nhiệm Bộ môn



PGS.TS. PHẠM THỊ VÂN ANH

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương** (2001), *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học.
 2. **Vũ Đình Vinh** (2001), *Hướng dẫn sử dụng các xét nghiệm sinh hoá*, Nhà xuất bản Y học, tr 115-287.
 3. **Gerhard Vogel H.** (2016), *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer.
 4. **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.
 5. **Đỗ Trung Đàm** (2017). *Phương pháp dược lý nghiên cứu tác dụng giảm đau. Thuốc giảm đau chống viêm và các phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý.* Nhà xuất bản Y học. Hà Nội. tr. 357 – 425.
- Nghiên cứu được tiến hành tại bộ môn Dược Lý- Đại học Y Hà Nội từ tháng 5/2021 đến tháng 7/2021.

Hà Nội, ngày 22 tháng 11 năm 2021

Trưởng nhóm nghiên cứu



PGS.TS. PHẠM THỊ VÂN ANH

Trường Đại học Y Hà Nội xác nhận

Chữ ký trên của PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh là đúng.

TL. HIỆU TRƯỞNG

KI. TRƯỞNG PHÒNG TỔ CHỨC CÁN BỘ

PHÓ TRƯỞNG PHÒNG TỔ CHỨC CÁN BỘ



Bùi Chi Huyền Ngân

PHỤ LỤC 6

CÁC VỊ THUỐC TRONG SIRO “CỐT VỊ VƯƠNG NAM HÀ”

1. Tần giao:

Tên gọi khác: Tần cửu (Cây thuộc họ Ô rô), Thanh Táo.

Tên khoa học: *Radix gentianae*

Bộ phận dùng:

Rễ đã được phơi hay sấy khô của một số loài Tần giao: Tần giao (*Gentiana macrophylla* Pall., *Gentiana straminea* Maxim., *Gentiana dahurica* Fisch.), họ Long đởm (*Gentianaceae*).

Hoạt chất:

Có Gentianine, Gentianide, Alkaloid: Gentanine A, B, C... Glucoz và ít dầu bay hơi.

Tác dụng dược lý: Tác dụng kháng viêm rõ. Thuốc còn có tác dụng an thần, giảm đau, giải nhiệt, kháng Histamin, chống choáng do dị ứng.



Nâng cao đường huyết, hạ huyết áp và giảm nhịp tim trong thời gian ngắn, lợi tiểu. Tần giao vừa có tác dụng trị viêm khớp lại vừa có tác dụng trị thống phong.

Tính vị, quy kinh: Vị ngọt, cay, tính bình hơi hàn. Quy vào kinh can, đởm, vị.

Tác dụng: Thanh hư nhiệt, trừ phong thấp, hoạt lạc thư gân, chỉ thống.

Ứng dụng lâm sàng: Chữa đau khớp, đau dây thần kinh. Chữa nhức trong xương, sốt về chiều do âm hư sinh nội nhiệt. Dùng cùng với thanh hao, tri mẫu, địa cốt bì, thực địa. Chữa hoàng đản nhiễm trùng: viêm gan siêu vi

trùng, viêm đường dẫn mật do thấp nhiệt. Dùng với chi tử, khương hoàng. An thai vì động thai do sốt nhiễm trùng.

Liều lượng: 4g - 16g/ ngày.

2. Hương phụ:

Tên khoa học: *Rhizoma Cyperi*

Bộ phận dùng: Là thân rễ đã loại bỏ rễ con và lông, phơi hay sấy khô của cây Hương phụ vườn (*Cyperus rotundus* L.) hoặc cây Hương phụ biển (*C. stoloniferus* Retz.) họ Cói (*Cyperaceae*)



Hoạt chất: Tinh dầu, flavonoid, tanin, acid phenol, alcaloid, glycosid, saponin.

Tác dụng dược lý: Đối với tử cung: có tác dụng kiểu estrogen, nhưng yếu. Giảm đau: tăng cao ngưỡng kích thích gây đau. Ức chế thần kinh trung ương: tăng cường tác dụng gây mê. Các tác dụng khác: chống viêm, ức chế PGE2, làm ra mồ hôi, lợi tiểu

Tính vị, quy kinh:

Vị cay, đắng, tính bình. Quy vào kinh can, tam tiêu.

Tác dụng:

Hành khí giải uất, điều kinh. Thư can chỉ thống.

Ứng dụng lâm sàng:

Chữa các cơn đau do khí trệ: đau dạ dày, co thắt các cơ, đau dây thần kinh ngoại biên, viêm đại tràng co thắt; chữa tắc tia sữa, viêm tuyến vú và các loại nhọt sưng đau khác. Giải uất, điều kinh giải uất. Kích thích tiêu hoá: ăn không tiêu, bụng đầy tức, buồn nôn. Tán hàn giải biểu chữa chứng cảm mạo do lạnh.

Liều lượng: 6g - 12g/ ngày

3. Khương hoạt

Tên khoa học: *Rhizoma et Radix Notopterygii*

Bộ phận dùng: Thân rễ và rễ đã phơi khô của cây Khương hoạt (*Notopterygium incisum* Ting ex H. T. Chang) hoặc Khương hoạt lá rộng (*Notopterygium forbesii* Boiss.), họ Hoa tán (*Apiaceae*).



Hoạt chất: Coumarin, ester.

Tác dụng dược lý: Hạ sốt, giảm đau. Chống loạn nhịp tim. Đối kháng với cơ tim thiếu máu cấp. Chống choáng. Kháng khuẩn. Chống viêm, chống dị ứng

Tính vị, quy kinh: Vị cay, đắng, tính ấm. Quy vào kinh bàng quang, thận.

Tác dụng: Phát tán phong hàn, phong thấp, chỉ thống.

Ứng dụng lâm sàng: Chữa viêm khớp mạn, đau dây thần kinh, đau các cơ do lạnh, cảm lạnh gây đau nhức các khớp, sốt, đau đầu do phong hàn thấp xâm phạm. Dùng kết hợp với phòng phong, xuyên khung, thương truật... để khu phong, trừ hàn, chỉ thống.

Liều lượng: 4g - 8g/ ngày.

4. Hồng hoa

Tên khoa học: *Flos Carthami tinctorii*

Bộ phận dùng: Hoa đã phơi khô của cây Hồng hoa (*Carthamus tinctorius* L.), họ Cúc (*Asteraceae*).

Hoạt chất: Carthamin, saflomin A, saflor yellow A-B

Tác dụng dược lý: Kích thích co bóp tử cung.

Hạ huyết áp, tăng co bóp tim, co mạch thận.

Co cơ trơn phế quản. Chống viêm. Giảm miễn

dịch. Giảm cholesterol máu. Ức chế men phosphodiesterase



Tính vị quy kinh: Vị cay, tính ấm. Quy vào kinh tâm, can.

Tác dụng: Hoạt huyết thông kinh, tán ứ, chỉ thống.

Ứng dụng lâm sàng: Điều kinh chữa thống kinh, bế kinh, sau đẻ ứ huyết gây đau bụng, chống xung huyết do chấn thương; chữa mụn nhọt.

Liều lượng: 3-8g/ngày. Khi dùng Hồng hoa với liều nhỏ, có tác dụng dưỡng huyết, hoạt huyết, liều lớn có tác dụng phá huyết, khử huyết ứ.

5. Một dược

Tên khoa học: *Myrrha*.

Bộ phận dùng: Chất gôm nhựa của cây Một dược (*Commiphora myrrha* (Nees) Engl.) và cây *Balsamodendron chrenbergianum* Berg., họ Trám (*Burseraceae*).

Hoạt chất: Alcaloid.



Tác dụng dược lý: Gây tăng cân. Chống viêm, kháng khuẩn

Tính vị quy kinh: Vị đắng, tính bình. Quy vào kinh can.

Tác dụng: Hành khí hoạt huyết, tiêu thũng chỉ thống.

Ứng dụng lâm sàng: Dùng trong các trường hợp bế kinh, trung hà, sản hậu máu hôi, không sạch, đau bụng, xung huyết do ngã sưng đau, đau nhức xương khớp, mụn nhọt.

Liều lượng: 3g - 6g/ngày.

6. Ngưu tất

Tên khoa học: *Radix Achyranthis bidentatae*

Bộ phận dùng: Rễ đã phơi hay sấy khô của cây Ngưu tất (*Achyranthes bidentata* Blume), họ Rau giền (*Amaranthaceae*).



Hoạt chất: Acid oleanolic, saponin, ecdysteron, inokosterol, polysaccharid, betain, emodin, physcion

Tác dụng dược lý: Chống viêm giai đoạn cấp tính. Giảm cholesterol máu. Co thắt cơ trơn. Dự phòng thương tổn gan. Giảm tiêu răng

Tính vị quy kinh: Vị đắng chua, tính bình. Quy vào kinh can, thận.

Tác dụng: Hoạt huyết (dùng sống), bổ can thận, mạnh gân cốt (dùng chín).

Ứng dụng lâm sàng: Hoạt huyết thông kinh lạc: điều kinh, chữa bế kinh, thống kinh. Thư cân, mạnh gân cốt: dùng chữa đau chứng nhức xương khớp, đặc biệt đối với khớp chân. Giải độc chống viêm: chữa các trường hợp họng sưng đau, loét miệng, răng lợi đau. Hạ áp: dùng trong các trường hợp tăng huyết áp do có khả năng làm hạ cholesterol. Lợi niệu thông lâm: Đái ra máu, đái ra sỏi, tiểu tiện rát, buốt.

Liều lượng: 6g-12g/1ngày

7. Xuyên khung

Tên khoa học: *Rhizoma Ligustici wallichii*

Bộ phận dùng: Thân rễ đã phơi hay sấy khô của cây Xuyên khung

(*Ligusticum chuanxiong* Hort.), Họ Hoa tán (*Apiaceae*).



Hoạt chất: Tinh dầu, dầu béo, acid ferulic, adenosin, adenin.

Tác dụng dược lý: Ức chế co bóp tử cung. Chống loạn nhịp, gây giãn động mạch vành. Ức chế kết tập tiểu cầu. Tăng lưu lượng máu mạch vành

Tính vị quy kinh: Vị cay, tính ấm. Quy vào kinh can, đờm, tâm bào.

Tác dụng: Hành khí, hoạt huyết, khu phong chỉ thống.

Ứng dụng lâm sàng: Hoạt huyết điều kinh: chữa kinh nguyệt không đều, bế kinh, thống kinh rau thai không xuống. Chữa nhức đầu, đau mình, đau các khớp do phong thấp. Giải uất chữa chứng can khí uất kết, đau mạng sườn,

tình chí uất kết. Tiêu viêm chữa mụn nhọt. Bổ huyết: phối hợp với một số vị khác để bổ huyết dùng trong các trường hợp huyết hư.

Liều lượng: 6g - 12g/1 ngày

8. Đương quy

Tên khoa học: *Radix Angelicae sinensis*

Bộ phận dùng: Toàn rễ (toàn quy) đã phơi hay sấy khô của cây Đương quy (*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels.), họ Hoa tán (*Apiaceae*).



Hoạt chất: Tinh dầu, coumarin, acid hữu cơ, polysaccharid, vitamin, polyacetylen, sterol, nguyên tố vi lượng.

Tác dụng dược lý: Tác dụng kiểu estrogen và progesteron yếu. Gây tăng trương lực và biên độ co bóp tử cung. Ức chế sự ngưng kết tập tiểu cầu. Tăng lực. Tăng đề kháng. Chống viêm. Ức chế co thắt cơ trơn ruột. Tăng cường tuần hoàn não

Tính vị, quy kinh: Vị ngọt, cay, tính ấm. Quy vào kinh tâm, can, tỳ.

Tác dụng: Bổ huyết, hành huyết.

Ứng dụng lâm sàng: Bổ huyết, bổ ngũ tạng: dùng trong trường hợp thiếu máu dẫn đến hoa mắt, chóng mặt, da xanh, người gầy yếu (dùng bài Tứ vật). Hoạt huyết, giải uất kết: điều kinh, chữa phụ nữ huyết hư kinh nguyệt không đều, thống kinh, bế kinh. Kết hợp với thực địa, hà thủ ô đỏ, bạch thược. Chữa xung huyết, tụ huyết do sang chấn. Kết hợp với xuyên khung, đào nhân, hồng hoa...Chữa cơn đau dạ dày, đau các dây thần kinh, các cơ do lạnh. Đau đầu nhiều dùng đương qui sao tẩm rượu. Nhuận tràng thông tiện do huyết hư gây táo bón. Giải độc tiêu viêm.

Liều lượng: 6g - 12g/ ngày.

9. Cam thảo

Tên khoa học: *Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*

Bộ phận dùng: Rễ và thân rễ phơi hay sấy khô của cây Cam thảo (*Glycyrrhiza uralensis* Fish.; hoặc *G. inflata* Bat.; hoặc *G. glabra* L.) họ Đậu (*Fabaceae*).

Hoạt chất: Glycyrrhiza, flavonoid, oestrogen.

Tác dụng dược lý: Ức chế thần kinh trung ương.

Giảm ho. Giảm co thắt cơ trơn. Chữa loét tiêu hóa, ức chế tăng tiết dịch vị của histamin. Bảo vệ gan, tăng tiết mật. Chống viêm gan, chống dị ứng. Chữa bệnh addison. Giải độc trên tim. Lợi tiểu, chữa táo bón. Gây phù khi dùng thời gian dài

Tính vị quy kinh: Vị ngọt, tính bình. Quy vào 12 kinh.

Tác dụng: Bổ trung khí, dưỡng huyết nhuận phế chỉ ho, thanh nhiệt giải độc, hoà hoãn giảm đau.

Ứng dụng lâm sàng: Ích khí, dưỡng huyết, nhuận phế, chỉ ho. Tả hoả, giải độc: dùng trong bệnh mụn nhọt đĩnh độc sưng đau. Hoãn cấp, chỉ thống: trị đau dạ dày, loét đường tiêu hoá, đau bụng, gân mạch co rút kết hợp với bạch thược. Điều vị, giảm tác dụng phụ và dẫn thuốc khi dùng phối hợp.

Liều lượng: 4g - 10g/ ngày.

10. Bạch thược

Tên khoa học: *Radix Paeoniae lactiflorae*

Bộ phận dùng: Rễ đã cạo bỏ lớp bên và phơi hay sấy khô của cây Thược dược (*Paeonia lactiflora* Pall.), họ Hoàng liên (*Ranunculaceae*).

Hoạt chất: Flavonoid, paenoniflorin, oxypaenoniflorin...



Tác dụng dược lý: Kháng khuẩn. Gây hưng phấn hoặc ức chế co bóp ruột.

Kháng cholin

Tính vị quy kinh: Khô, toan, vị hàn. Vào các kinh tỳ, can, phế.

Tác dụng: Bổ huyết, dưỡng âm, thư cân, bình can, chỉ thống.

Liều lượng: Ngày dùng từ 8 g đến 12 g

11. Thục địa

Tên khoa học: *Radix Rehmanniae glutinosae praeparata*

Bộ phận dùng: Rễ củ đã chế biến của cây Địa hoàng [*Rehmannia glutinosa* (Gaertn.) Libosch.], họ Hoa mõm chó (Scrophulariaceae).



Hoạt chất: Flavonoid, paenoniflorin, oxypaenoniflorin...

Tính vị quy kinh: Cam, vị ôn. Vào các kinh can, thận, tâm.

Tác dụng: Tư âm, bổ huyết, ích tinh, tủy.

Liều lượng: Ngày dùng từ 9 g đến 15 g

12. Đan sâm

Tên khoa học: *Radix et Rhizoma Salviae miltiorrhizae*

Bộ phận dùng: Rễ và thân rễ phơi hoặc sấy khô của cây Đan sâm (*Salvia miltiorrhiza* Bunge), họ Bạc hà (Lamiaceae).



Hoạt chất: Phenol, acid phenolic, diterpen, Beta-sitosterol, tanin, vitamin E.

Tác dụng dược lý: Giảm kích thích nhồi máu cơ tim. Ổn định màng hồng cầu. Hạ sốt. Chống viêm. Kìm khuẩn. Giảm động mạch vành

Tính vị quy kinh: Khô, hàn. Vào các kinh tâm, can..

Tác dụng: Bổ huyết, hoạt huyết, thông kinh, giảm đau, thanh tâm lương huyết.

Liều lượng: Ngày dùng từ 8 g đến 15 g