

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

BỘ Y TẾ

\*\*\*\*\*



HÀ THỊ HẢI LINH

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP  
VÀ TÁC DỤNG GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM,  
HẠ ACID URIC MÁU CỦA CAO LỎNG  
“HẠ GOUT VƯƠNG” TRÊN THỰC NGHIỆM**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

HÀ NỘI - 2025

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

\*\*\*\*\*



**HÀ THỊ HẢI LINH**

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP  
VÀ TÁC DỤNG GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM,  
HẠ ACID URIC MÁU CỦA CAO LỎNG  
“HẠ GOUT VƯƠNG” TRÊN THỰC NGHIỆM**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 8720115

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. TRẦN THỊ THU VÂN
2. TS.BS. NGUYỄN TRƯỜNG NAM

**HÀ NỘI - 2025**

## LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình thực hiện luận văn này, tôi luôn nhận được sự giúp đỡ vô cùng quý báu của các Thầy Cô giáo, các đồng nghiệp, bạn bè và gia đình.

Tôi xin trân trọng gửi lời cảm ơn sâu sắc tới Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo Sau đại học Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam đã tạo điều kiện thuận lợi, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và công tác.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới Cô PGS.TS.BS. Trần Thị Thu Vân, Trưởng bộ môn Phương tễ, Phụ trách khoa Nội tổng hợp Bệnh viện Tuệ Tĩnh, Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam và Thầy TS.BS. Nguyễn Trường Nam, Phó Trưởng khoa Y học cổ truyền - Đại học Phenikaa đã trực tiếp hướng dẫn, chỉ bảo tận tình và tạo mọi điều kiện tốt nhất giúp tôi hoàn thành luận văn này. Sự tận tâm và kiến thức của Thầy Cô là tấm gương sáng cho tôi noi theo trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới các Thầy Cô trong Hội đồng đề cương, Hội đồng chấm luận văn Thạc sĩ Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam đã đóng góp cho tôi nhiều ý kiến quý báu để tôi có thể hoàn thành nghiên cứu.

Tôi xin cảm ơn tới toàn thể thầy cô, anh chị kỹ thuật viên tại Bộ môn Dược lý, Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi, giúp đỡ cho tôi trong quá trình thực hiện luận văn này.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới những người thân trong gia đình, bạn bè, đồng nghiệp luôn bên cạnh, giúp đỡ, động viên tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện nghiên cứu.

*Hà Nội, ngày 16 tháng 01 năm 2025*

***Hà Thị Hải Linh***

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Hà Thị Hải Linh, học viên lớp Cao học – Khóa 15, 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 PGS.TS.BS. Trần Thị Thu Vân và TS.BS. Nguyễn Trường Nam.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp nhận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

*Hà Nội, ngày 16 tháng 01 năm 2025*

**Người viết cam đoan**

**Hà Thị Hải Linh**



## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ.....</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....</b>	<b>3</b>
1.1. Tổng quan về khảo sát tính an toàn của thuốc đông y, thuốc từ dược liệu.....	3
1.1.1. Thử nghiệm về độc tính cấp.....	3
1.2. Tổng quan bệnh Gout theo y học hiện đại.....	5
1.2.1. Định nghĩa.....	5
1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh.....	5
1.2.3. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng bệnh Gout.....	6
1.2.4. Chẩn đoán xác định bệnh Gout.....	8
1.2.5. Điều trị bệnh Gout.....	10
1.2.6. Một số mô hình nghiên cứu về Gout hiện nay.....	11
1.3. Tổng quan bệnh Gout theo Y học cổ truyền.....	12
1.3.1. Bệnh danh.....	12
1.3.2. Bệnh nguyên và cơ chế bệnh sinh.....	13
1.3.3. Chẩn đoán và điều trị theo YHCT.....	15
1.4. Một số nghiên cứu về thuốc Y học cổ truyền trong điều trị bệnh Gout.....	17
1.4.1. Nghiên cứu thực nghiệm.....	17
1.4.2. Nghiên cứu lâm sàng.....	19
1.5. Tổng quan về bài thuốc nghiên cứu.....	22
1.5.1. Bài thuốc nghiên cứu.....	22
1.5.2. Phân tích bài thuốc.....	23
<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>28</b>
2.1. Chất liệu nghiên cứu.....	28
2.1.1. Cao lỏng “Hạ Gout Vương”.....	28
2.1.2. Thuốc và hóa chất dùng trong nghiên cứu.....	29

2.1.3. Hóa chất và phương tiện nghiên cứu trên thực nghiệm.....	30
2.2. Đối tượng nghiên cứu trên thực nghiệm.....	31
2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	31
2.4. Phương pháp nghiên cứu.....	32
2.4.1. Đánh giá độc tính cấp của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên thực nghiệm.....	32
2.4.2. Đánh giá tác dụng giảm đau.....	32
2.4.3. Đánh giá tác dụng chống viêm cấp.....	34
2.4.4. Đánh giá tác dụng hạ acid uric máu của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên thực nghiệm.....	36
2.5. Phương pháp xử lý số liệu.....	37
2.6. Đạo đức trong nghiên cứu.....	37
2.7. Sơ đồ nghiên cứu.....	38
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>39</b>
3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của cao lỏng “Hạ Gout Vương”.....	39
3.2. Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau, chống viêm, hạ acid uric máu của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình thực nghiệm.....	40
3.2.1. Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình thực nghiệm.....	40
3.2.2. Kết quả đánh giá tác dụng chống viêm của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình thực nghiệm gây phù chân chuột.....	42
3.2.3. Kết quả đánh giá tác dụng hạ acid uric máu của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình thực nghiệm.....	48
<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>49</b>
4.1. Độc tính cấp của cao lỏng “hạ gout vương”.....	49
4.2. Tác dụng giảm đau, chống viêm, hạ acid uric máu của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình thực nghiệm.....	52

4.2.1. Tác dụng giảm đau của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình thực nghiệm.....	52
4.2.2. Tác dụng chống viêm của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình thực nghiệm gây phù chân chuột.....	57
4.2.3. Tác dụng hạ acid uric máu của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình thực nghiệm.....	64
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>69</b>
<b>KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>70</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ACR	: American College of Rheumatology (Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ)
ALT	: Alanin amino transferase
AST	: Aspartat amino transferase
ATP	: Adenosintri-phosphat
AU	: Acid uric
BMI	: Body mass index (Chỉ số khối cơ thể)
CMC-Na	: Carboxymethyl cellulose natri
COX-2	: Cyclooxygenase-2
ĐD.VN.V	: Dược điển Việt Nam V
EDTA	: Ethylene diamine tetra-acetic acid
EULAR	: European League Against Rheumatism (Liên đoàn chống bệnh thấp khớp Châu Âu)
FDA	: Food and Drug Administration (Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ)
IL	: Interleukin
LD	: Lethal dose (Liều gây chết)
MSU	: Monosodium urat
NSAIDs	: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (Thuốc chống viêm không steroid)
XO	: Xanthin oxidase
YHCT	: Y học cổ truyền
YHHĐ	: Y học hiện đại

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Tác dụng hạ acid máu của một số vị thuốc trong cao lỏng “Hạ Gout Vương”.....	24
Bảng 2.1.	Thành phần, liều lượng các vị thuốc trong bài thuốc.....	28
Bảng 3.1.	Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của cao lỏng “Hạ Gout Vương”.....	39
Bảng 3.2.	Ảnh hưởng của cao lỏng “Hạ Gout Vương” đến thể trọng chuột. .	39
Bảng 3.3.	Dấu hiệu bất thường của chuột sau uống cao lỏng “Hạ Gout Vương”.....	40
Bảng 3.4.	Ảnh hưởng của cao lỏng “Hạ Gout Vương” lên số cơn quặn đau bằng acid acetic.....	41
Bảng 3.5.	Tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình gây phù chân chuột sau 2 giờ.....	42
Bảng 3.6.	Tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình gây phù chân chuột sau 4 giờ.....	43
Bảng 3.7.	Tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình gây phù chân chuột sau 6 giờ.....	43
Bảng 3.8.	Tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình gây phù chân chuột sau 24 giờ.....	44
Bảng 3.9.	Ảnh hưởng của cao lỏng “Hạ Gout Vương” đến số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm.....	46
Bảng 3.10.	Kết quả gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat trên động vật thực nghiệm.....	48
Bảng 3.11.	Ảnh hưởng của cao lỏng “Hạ Gout Vương” lên nồng độ acid uric máu động vật thực nghiệm.....	48

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Ảnh hưởng của cao lỏng “Hạ Gout Vương” lên thời gian phản ứng với nhiệt độ ở động vật thực nghiệm trên mâm nóng.....	40
Biểu đồ 3.2.	Mức độ phù chân chuột tại các thời điểm nghiên cứu.....	44
Biểu đồ 3.3.	Ảnh hưởng của cao lỏng “Hạ Gout Vương” đến thể tích dịch rỉ viêm.....	45
Biểu đồ 3.4.	Ảnh hưởng của cao lỏng “Hạ Gout Vương” đến hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm.....	47

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Gout là một bệnh do rối loạn chuyển hóa các nhân purin, có đặc điểm chính là tăng acid uric trong máu, nguyên nhân do acid uric được sản xuất quá nhiều, hoặc bài tiết quá ít. Khi acid uric bị bão hòa ở màng ngoài tế bào, sẽ gây lắng đọng các tinh thể monosodium urat ở các mô, dẫn đến phản ứng viêm. Tùy theo vị trí tinh thể urat bị tích lũy ở mô nào mà bệnh biểu hiện triệu chứng viêm ở cơ quan đó, có thể là viêm khớp cấp, đợt cấp của viêm khớp mạn hoặc viêm khớp mạn tính [1], [2]. Những nghiên cứu gần đây về mặt dịch tễ và lâm sàng cho thấy, tỷ lệ mắc bệnh Gout ngày càng gia tăng ở Việt Nam cũng như các nước trên thế giới, do điều kiện kinh tế, xã hội ngày càng phát triển, làm gia tăng tỷ lệ mắc các bệnh lý rối loạn chuyển hóa. Theo Anne Kathrin Tausche (2009) ít nhất 1-2% người trưởng thành ở các nước phát triển bị mắc bệnh [3]. Tại các nước châu Âu và châu Mỹ, bệnh Gout chiếm tỷ lệ 5,8% tổng số các bệnh lý về khớp [4]. Theo thống kê của hội Thấp khớp học Hoa Kỳ (2020), Gout là bệnh khớp phổ biến nhất trong các bệnh lý về khớp chiếm 3,9% dân số, tương đương 9,2 triệu người [5].

Tại Việt Nam, sự gia tăng tỷ lệ mắc bệnh Gout cũng rất rõ rệt, đến năm 2014, tỷ lệ này đã tăng lên 1% tương đương với khoảng 940.000 người mắc bệnh, xuất hiện chủ yếu ở nam giới với tỷ lệ lên tới 94% và có 75% số người mắc đang trong độ tuổi lao động [1]. Nếu không được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời, bệnh tiến triển ngày càng nặng dẫn đến hủy hoại khớp, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh và là gánh nặng cho gia đình và xã hội [6]. Hiện nay có nhiều thuốc hóa dược đã và đang được sử dụng điều trị cơn Gout cấp và Gout mạn tính do tác dụng nhanh, mạnh, hiệu quả tốt như colchicin, thuốc ức chế IL-1, thuốc ức chế tổng hợp enzym xanthin oxidase, thuốc ức chế enzym URAT1, các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) và glucocorticoid [7], [8]. Tuy nhiên do bệnh có tính chất mạn tính, người bệnh dùng thuốc trong thời gian dài có thể gây tác dụng phụ như viêm loét dạ dày, suy gan, suy thận, gây độc với tủy xương...

Theo Y học cổ truyền (YHCT), bệnh Gout thuộc phạm vi chứng “Thống phong” với cơ chế bệnh sinh liên quan tới các yếu tố phong, thấp, nhiệt nên pháp điều trị chủ yếu là khu phong, thanh nhiệt, trừ thấp, thông kinh hoạt lạc [9]. Các tác dụng này khá tương đồng với tác dụng giảm đau, chống viêm và thải trừ acid uric như tân dược, tuy nhiên phải có nhiều nghiên cứu để chứng minh tính an toàn và hiệu quả. Sử dụng các thuốc hạ acid uric máu có nguồn gốc hóa dược lâu ngày ở một số trường hợp có thể gây ra những tác dụng phụ như đau dạ dày, buồn nôn, tiêu chảy hoặc buồn ngủ, do đó, việc tìm ra thêm một sự lựa chọn trong điều trị bệnh Gout đang là thách thức cho các nhà khoa học hiện nay. Bài thuốc “Hạ Gout Vương” có thành phần là hai bài thuốc cổ phương Bạch hổ thang và Tứ diệu tán gia giảm trên cơ sở pháp điều trị là thanh nhiệt, trừ phong thấp, chỉ thống điều trị theo cơ chế bệnh sinh của bệnh Gout theo YHCT. Với mục tiêu chứng minh tính an toàn và tác dụng dược lý của bài thuốc trong điều trị Gout dựa vào các bằng chứng khoa học hiện đại, nhóm nghiên cứu tiến hành đề tài: ***“Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng giảm đau, chống viêm, hạ acid uric máu của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên thực nghiệm”*** với hai mục tiêu sau:

1. *Đánh giá độc tính cấp của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên thực nghiệm.*
2. *Nghiên cứu tác dụng giảm đau, chống viêm, hạ acid uric máu của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên thực nghiệm.*



## CHƯƠNG 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. Tổng quan về khảo sát tính an toàn của thuốc đông y, thuốc từ dược liệu

Khảo sát độc tính của thuốc cổ truyền bao gồm:

- Thử nghiệm về độc tính cấp.
- Thử nghiệm về độc tính bán trường diễn và trường diễn.
- Thử nghiệm về độc tính tại chỗ.
- Thử nghiệm về độc tính đặc biệt: trên sinh sản, biến đổi di truyền, khả năng gây ung thư [10].

##### 1.1.1. Thử nghiệm về độc tính cấp

###### 1.1.1.1 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.

- Liều an toàn;
- Liều dung nạp tối đa;
- Liều gây ra độc tính có thể quan sát được;
- Liều thấp nhất có thể gây chết động vật thí nghiệm (nếu có);
- Liều LD<sub>50</sub> gần đúng (nếu có thể xác định được);
- Những triệu chứng ngộ độc điển hình có thể quan sát được trên động vật và khả năng hồi phục (nếu có) [10].

###### 1.1.1.2. Mô hình thử

- **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.

- **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. Thử nghiệm được thực hiện với các mức liều xác định 5, 50, 300, 2000, 5000mg/kg hay 1,0/kg động vật thực nghiệm. Lựa chọn liều thử đầu tiên liều thử trên một nhóm 5 động vật thực nghiệm. Thử nghiệm tiếp tục cho đến khi xác định mức độ độc dựa trên đáp ứng động vật thực nghiệm chết hoặc không và các triệu chứng ngộ độc, khả năng hồi phục quan sát được. Xác định giá trị LD<sub>50</sub> 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. Thử nghiệm được tiến hành trên các mức liều được tính theo hệ số bước nhảy liều, thực hiện lần lượt trên từng động vật thực nghiệm 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 quy định chung và tính giá trị LD<sub>50</sub> gần đúng (nếu có) theo quy 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”. Tiến hành: thí nghiệm được bố trí với các nhóm động vật, mỗi nhóm được dùng một mức liều. Khoảng cách giữa các liều thử nghiệm phải bằng nhau và số động vật thí nghiệm trong các nhóm bằng nhau.

Số nhóm thử được bố trí sao cho thu được các số liệu đủ để tính kết quả, trong đó có ít nhất 1 nhóm không có động vật thực nghiệm nào bị chết, và một nhóm có tối thiểu 80% số động vật thực nghiệm bị chết và có ít nhất 2 nhóm thử với 2 mức liều cho kết quả tương ứng giữa 2 mức liều trên. Tính giá trị LD<sub>50</sub> theo quy định của phương pháp.

- **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 LD<sub>50</sub> cho những chất có độc tính cao [10].

## **1.2. Tổng quan bệnh Gout theo y học hiện đại**

### **1.2.1. Định nghĩa**

Bệnh Gout là bệnh viêm khớp do vi tinh thể, đặc trưng bởi những đợt viêm khớp cấp tái phát, có lắng đọng tinh thể muối urat natri trong các mô, gây ra do tăng acid uric trong máu. Đây là bệnh do rối loạn chuyển hóa nhân purin, thuộc nhóm bệnh rối loạn chuyển hóa và là một trong những bệnh được biết đến rất sớm, từ năm 2600 trước Công nguyên, đây là bệnh viêm khớp phổ biến nhất ở nam giới [1], [2], [11], [12].

### **1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh**

#### **1.2.2.1. Tăng acid uric máu**

- Định nghĩa:

Khi nồng độ acid uric (AU) vượt quá giới hạn tối đa độ hoà tan của urat trong dung dịch có cùng nồng độ natri như huyết tương.

- Nam trên 7 mg/dl (tức trên 420  $\mu\text{mol/l}$ ).
- Nữ trên 6 mg/dl (360  $\mu\text{mol/l}$ ).

- Nguyên nhân gây tăng AU máu

Do rối loạn chuyển hoá một số enzym tham gia vào quá trình chuyển hoá AU. Thực ra, các rối loạn này hiếm gặp và thường dẫn đến các chứng tăng AU bẩm sinh. Đó là sự thiếu hụt enzym HPRT (Hypoxanthine phosphoribosyltransferase), hoặc tăng hoạt tính của enzym phosphoribosyl pyrophosphat synthetase (PRPPS), dẫn đến tăng tổng hợp purin.

- Tăng dị hoá các acid nhân nội sinh (tiêu tế bào).
- Giảm thải trừ AU (nguyên nhân do suy thận)
- Hoặc là một bất thường nào đó còn chưa rõ, mà nguồn thức ăn làm nặng thêm, thường gọi là Gout nguyên phát [2].

#### *1.2.2.2. Cơ chế bệnh sinh của Gout*

- Tích lũy tinh thể urat ở mô dẫn tới tích lũy vô triệu chứng tinh thể urat trong các mô không có mạch máu, đặc biệt là sụn khớp, tạo thành các microtophus (vi hạt Tophi).

- Microtophus ở khớp bị vỡ ra, tinh thể urat tiếp xúc với mạch máu màng hoạt dịch làm khởi động quá trình viêm.

- Tinh thể urat có vai trò khởi động đáp ứng miễn dịch bẩm sinh với phản ứng viêm cấp, giải phóng IL – 1.

- Dịch khớp chứa nhiều tế bào. Khoảng 1/5 tế bào thực bào tinh thể MSU. Colchicine làm giảm số lượng các tế bào này [2].

### ***1.2.3. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng bệnh Gout***

#### *1.2.3.1. Triệu chứng lâm sàng*

Cơn Gout cấp tính đầu tiên thường xuất hiện ở lứa tuổi 35 - 55, ít khi trước 25 hoặc sau 65 tuổi. Ở nữ ít xảy ra trước tuổi mãn kinh, ở nam mắc ở tuổi càng trẻ thì bệnh càng nặng. Điều kiện thuận lợi: nhiều khi không rõ nhưng có thể xảy ra sau bữa ăn có nhiều thịt (nhất là loại thịt có nhiều purin), rượu, sau xúc cảm mạnh, sau chấn thương kể cả vi chấn thương (đi giày chật),

sau nhiễm khuẩn, dùng các thuốc lợi tiểu như thiazid [1], [2].

**- Con Gout cấp:**

+ Xuất hiện đột ngột ban đêm, người bệnh thức dậy vì đau ở khớp, thường là khớp bàn - ngón chân cái (60 - 70%): khớp sưng to, đỏ, phù nề, căng bóng, nóng, đau dữ dội và ngày càng tăng, va chạm nhẹ cũng rất đau, thay đổi thứ tự: bàn chân, cổ chân, gối, bàn tay, cổ tay, khuỷu, hiếm thấy ở khớp háng, vai, cột sống. Lúc đầu chỉ viêm một khớp sau đó có thể viêm nhiều khớp.

+ Ngoài khớp ra, túi thanh dịch, gân, bao khớp cũng có thể bị thương tổn.

+ Các dấu hiệu viêm có thể kéo dài nhiều ngày, thường từ 5-7 ngày rồi các dấu hiệu viêm giảm dần: đỡ đau, đỡ nề, bớt đỏ. Hết cơn, khớp trở lại hoàn toàn bình thường.

+ Trong cơn Gout cấp có thể có sốt vừa hoặc nhẹ, tăng tốc độ lắng hồng cầu, dịch khớp (chỉ làm được ở khớp gối) thấy bạch cầu  $5000/\text{mm}^3$ , đa số là loại đa nhân, dưới kính hiển vi thấy nhiều tinh thể urat.

+ Con Gout cấp dễ tái phát, khoảng cách có thể gần nhưng cũng có thể rất xa, có khi >10 năm.

+ Bên cạnh thể điển hình, cũng có thể tối cấp với khớp viêm sưng tấy dữ dội, người bệnh đau nhiều nhưng cũng có thể gặp thể nhẹ, kín đáo, đau ít dễ bị bỏ qua [1], [2].

**- Lắng đọng urat:** Lắng đọng urat làm cho hình thành các Tophi dưới da và gây nên bệnh khớp mạn tính do urat.

+ Tophi: thường biểu hiện chậm, hàng chục năm sau cơn Gout đầu tiên nhưng cũng có khi sớm hơn. Khi đã xuất hiện thì dễ tăng số lượng và khối lượng và có thể loét. Tophi thường thấy trên sụn vành tai rồi đến khuỷu tay, ngón chân cái, gót chân, mu bàn chân, gân Achille.

+ Bệnh khớp do urat: xuất hiện chậm. Khớp bị cứng, đau khi vận động và làm hạn chế vận động, khớp có thể sưng to vừa phải, không đối xứng, cũng

có thể có Tophi kèm theo. Trên X-quang thấy hẹp khớp, hình ảnh khuyết xương hình hốc ở đầu xương [1], [2].

- **Biểu hiện về thận:** Urat lắng đọng rải rác ở tổ chức kẽ thận, bể thận, niệu quản.

+ Sỏi thận: 10 - 20% các trường hợp Gout, điều kiện thuận lợi là pH nước tiểu quá toan, nồng độ acid uric cao. Sỏi urat thường nhỏ và không cản quang.

+ Tổn thương thận: lúc đầu chỉ có protein niệu, có thể có kèm theo hồng cầu, bạch cầu vi thể, dần dần diễn tiến đến suy thận. Suy thận thường gặp ở thể có Tophi, tiến triển chậm và là nguyên nhân gây tử vong [1], [2].

#### 1.2.3.2. Triệu chứng cận lâm sàng

- Acid uric máu tăng  $> 420 \mu\text{mol/l}$ , tuy nhiên khoảng 40% người bệnh có cơn Gout cấp nhưng acid uric máu bình thường.

- Định lượng acid uric niệu 24 giờ: để xác định tăng bài tiết ( $> 600 \text{ mg/24h}$ ) hay giảm thải tương đối ( $< 600 \text{ mg/24h}$ ). Nếu acid uric niệu tăng dễ gây sỏi thận và không được chỉ định nhóm thuốc tăng đào thải acid uric.

- Xét nghiệm dịch khớp: quan trọng nhất là tìm thấy tinh thể urat trong dịch khớp. Dịch khớp viêm giàu tế bào ( $> 2000 \text{ tb/mm}^3$ ), chủ yếu là bạch cầu đa nhân trung tính.

- Các xét nghiệm khác: tốc độ lắng máu tăng, CRP bình thường hoặc tăng...

- Xquang khớp: giai đoạn đầu bình thường, nếu muộn có thể thấy các khuyết xương hình hốc ở đầu xương, hẹp khe khớp, gai xương... [1], [2].

#### 1.2.4. Chẩn đoán xác định bệnh Gout

1.2.4.1. Tiêu chuẩn Bennet và Wood (1968): độ nhạy 70%, độ đặc hiệu 82,7%.

Tiêu chuẩn Bennet và Wood (1968) được áp dụng rộng rãi nhất ở Việt Nam do dễ nhớ và phù hợp với điều kiện thiếu xét nghiệm.

A. Hoặc tìm thấy tinh thể natri urat trong dịch khớp hay trong các hạt Tophi.

B. Hoặc tối thiểu có hai trong các yếu tố sau đây:

+ Tiền sử hoặc hiện tại có tối thiểu hai đợt sưng đau của một khớp với tính chất khởi phát đột ngột, đau dữ dội, và khởi hoàn toàn trong vòng 2 tuần.

+ Tiền sử hoặc hiện tại có sưng đau khớp bàn ngón chân cái với các tính chất như trên.

+ Có hạt Tophi.

+ Đáp ứng tốt với colchicin (giảm viêm, giảm đau trong 48 giờ) trong tiền sử hoặc hiện tại.

*Chẩn đoán xác định khi có tiêu chuẩn A hoặc 2 yếu tố của tiêu chuẩn B [1], [2], [13].*

*1.2.4.2. Tiêu chuẩn của ILAR và Omeract (2000): độ nhạy 70%, đặc hiệu 78,8% [1], [2], [13].*

+ Có tinh thể urat đặc trưng trong dịch khớp, và/hoặc:

+ Hạt Tophi được chứng minh có chứa tinh thể urat bằng phương pháp hóa học hoặc kính hiển vi phân cực, và/hoặc:

+ Có 6 trong số 12 biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm và Xquang sau:

1. Viêm tiến triển tối đa trong vòng một ngày.
2. Có hơn một cơn viêm khớp cấp.
3. Viêm khớp ở một khớp.
4. Đỏ vùng khớp.
5. Sưng, đau khớp bàn ngón chân I.
6. Viêm khớp bàn ngón chân I ở một bên.
7. Viêm khớp cổ chân một bên.
8. Tophi nhìn thấy được.
9. Tăng acid uric máu (nam  $\geq 420 \mu\text{mol/l}$ , nữ  $\geq 360 \mu\text{mol/l}$ ).
10. Sưng đau khớp không đối xứng.
11. Nang dưới vỏ xương, không có hình khuyết xương trên Xquang.
12. Cây vi khuẩn âm tính.

*1.2.4.3. Chẩn đoán phân biệt*

Trong thực tế lâm sàng, cần chẩn đoán phân biệt bệnh Gout với một số bệnh lý như sau: viêm khớp do lắng đọng các tinh thể khác (pyrophosphat calci dihydrat) hay bệnh giả Gout, viêm khớp nhiễm khuẩn, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp phản ứng, bệnh lý khác: viêm mô tế bào, bệnh mạch máu ngoại biên... [1], [2], [13].

#### **1.2.5. Điều trị bệnh Gout**

Phương pháp điều trị bệnh Gout bằng thuốc hiện nay chủ yếu được phân loại là thuốc điều trị các cơn cấp tính và làm giảm nồng độ acid uric [14], [15]. Thuốc dùng cho các đợt cấp tính bao gồm colchicine (COL) và thuốc chống viêm không steroid (NSAID) và đôi khi là glucocorticoid tiêm trong khớp hoặc uống [7], [8]. Hầu hết các NSAID hoạt động như chất ức chế không chọn lọc cyclooxygenase để phát huy tác dụng chống viêm và giảm đau [7]. Tuy nhiên, việc sử dụng COL và NSAID có thể gây khó chịu ở đường tiêu hoá, tiêu chảy, các vấn đề về thận và làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim cũng như gây ra các tác dụng phụ khác [7], [16].

Các loại thuốc hạ acid uric được sử dụng để ngăn ngừa các đợt tấn công của bệnh Gout bao gồm thuốc ức chế xanthine oxidase, thuốc ức chế URAT1 và thuốc uricosuric. Các chất ức chế xanthine oxyase (như febuxostat) và chất ức chế URAT1 (như lesinurad, pegloticase và allopurinol, AL) ức chế sản xuất acid uric [17]. Allopurinol: liều lượng hằng ngày dựa vào nồng độ acid uric máu. Liều khởi đầu: Allopurinol 100mg/ngày trong vòng 1 tuần, sau đó tăng 200-300mg/ngày. Nồng độ acid uric máu thường trở về bình thường với liều 200-300mg/ngày. Không nên chỉ định trong cơn Gout cấp mà nên chỉ định khi tình trạng viêm khớp đã thuyên giảm, sau 1-2 tuần sử dụng colchicin. Cần lưu ý tác dụng phụ của allopurinol như sốt, nôn, buồn nôn, đau đầu, ban đỏ ở da, dị ứng... cần theo dõi sát trong những ngày đầu dùng thuốc, thậm chí sau 1-2 tuần dùng thuốc này [1], [2].

Tuy nhiên, các tác dụng phụ nghiêm trọng sẽ hạn chế việc sử dụng các



loại thuốc này [18], [19], [20], [21]. Do đó, việc nghiên cứu thuốc có nguồn gốc YHCT trong điều trị Gout là vấn đề rất được quan tâm hiện nay.

#### ***1.2.6. Một số mô hình nghiên cứu về Gout hiện nay***

Mô hình chuột bị bệnh Gout gây ra bằng cách tiêm lặp lại hàng ngày liều thấp kali oxonat để tăng mức acid uric huyết thanh vừa phải, kết hợp với chế độ ăn nhiều chất béo và tiêm acid acetic 0,1% vào chân sau của chuột để tạo điều kiện cho sự hình thành tinh thể MSU [22].

Sự phát triển của bệnh viêm khớp do Gout ở mô hình này được thúc đẩy bởi chế độ ăn nhiều chất béo, do lượng mỡ tăng lên là một yếu tố nguy cơ đáng kể đối với bệnh Gout. Việc tiêm acid acetic tạo điều kiện thuận lợi cho sự hình thành tinh thể MSU do hạ pH của môi trường khớp, phá vỡ tính toàn vẹn của cấu trúc khớp và làm lộ ra các thành phần sụn. Tuy nhiên hạn chế của nghiên cứu mô hình này đó là cần nhiều thời gian (2 – 4 tháng) để thiết lập mô hình chuột mắc bệnh viêm khớp mạn tính do Gout so với mô hình chuột mắc bệnh viêm khớp do Gout cấp tính do tinh thể MSU gây ra. Mặt khác, các nghiên cứu sâu hơn với cỡ mẫu lớn hơn sẽ góp phần đánh giá toàn diện sự lắng đọng tinh thể MSU ở chuột mô hình cũng như tương quan của nó với kiểu hình lâm sàng như sưng phù và đỏ. Tiếp đó, để đơn giản hoá thiết kế thử nghiệm, nếu không sẽ phải nghiên cứu rất nhiều chuột. Mô hình chỉ quan sát tác động kết hợp của chế độ ăn nhiều chất béo và tiêm acid acetic 0,1% vào bàn chân sau đối với bệnh viêm khớp tăng acid uric máu mà không xem xét tác dụng tương ứng [22].

Mô hình thử nghiệm khác về bệnh viêm khớp do Gout được thực hiện trên chuột Wistar đực trưởng thành nặng từ 300 đến 350 g bằng cách tiêm vào khớp gối của chuột các tinh thể MSU hình kim vô định hình hoặc ba trục [23]. Mức độ viêm gây ra bởi các tinh thể hình kim và vô định hình MSU được đánh giá bằng số lượng và đặc điểm của bạch cầu được đo bằng phương pháp tế bào học dòng chảy trong dịch tiết.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá tác dụng hạ acid uric máu được thực hiện trên mô hình gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat trên chuột nhắt trắng theo Maira Ribeiro de Souza và cộng sự [24]. Mô hình gây tăng acid uric này được các nhà nghiên cứu sử dụng rất phổ biến trên thực nghiệm để đánh giá tác dụng hạ acid uric của thuốc. Nguyên tắc của phương pháp này là dùng kali oxonat để ức chế enzym uricase (loại enzym này có vai trò chuyển hóa acid uric thành allantoin một dạng dễ tan hơn và đào thải ra ngoài qua thận). Do đó, khi enzym uricase bị ức chế sẽ dẫn đến nồng độ acid uric trong máu tăng cao.

Chuột nhắt trắng đạt yêu cầu được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con. Chuột được uống nước cất, thuốc đối chứng hoặc cao thuốc thử với cùng thể tích 0,2 ml/10g trọng lượng chuột vào một giờ nhất định hàng ngày trong 5 ngày liên tiếp trước khi gây mô hình. Ở ngày thứ năm, 1 giờ trước khi uống thuốc lần cuối, chuột được tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat (pha trong CMC-Na 0,5%) liều 500 mg/kg với thể tích 0,1ml/10g thể trọng chuột. Sau khi uống thuốc lần cuối 2 giờ, giết chuột, lấy máu từ động mạch chủ bụng vào ống không chống đông, được để đông trong khoảng 1 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó ly tâm ở tốc độ 2500 vòng trong 10 phút. Tách lấy huyết thanh để định lượng acid uric (trên máy xét nghiệm sinh hóa Evolution 3000, Biochemical, Ý; sử dụng hoá chất xét nghiệm acid uric (UA 275) của hãng Erba Lachema S.R.O.), so sánh giữa các lô.

### **1.3. Tổng quan bệnh Gout theo Y học cổ truyền**

#### ***1.3.1. Bệnh danh***

Y học cổ truyền không có bệnh danh Gout, nhưng dựa trên các triệu chứng của Gout như khớp sưng đau, khớp bị cứng làm hạn chế vận động thì bệnh được xếp vào phạm vi chứng Thống phong [25]. Tên gọi “Thống phong” ra đời từ thời Kim Nguyên. Ngoài “Thống phong”, trong YHCT còn

sử dụng những bệnh danh khác như: Lịch tiết phong, bạch hổ lịch tiết, lịch tiết, tý chứng...YHCT xếp bệnh thống phong thuộc phạm trù chứng tý (tý có nghĩa là bế tắc, không thông) [9], [26]. Cuốn sách đầu tiên bàn về thống phong là “Linh khu”. Trải qua một thời gian dài, các thầy thuốc phương Đông đều dựa trên cơ sở của phép biện chứng về chứng Tý để chữa Thống phong [25]

### **1.3.2. Bệnh nguyên và cơ chế bệnh sinh**

Trong chương “Tê thấp” sách Nam dược thần hiệu, Tuệ Tĩnh đã viết “Nguyên nhân gây bệnh là do nguyên khí hư yếu; tà khí phong, hàn và thấp, xâm nhập vào cơ thể mà sinh bệnh. Nếu phong thắng thì đau chạy khắp, gọi là phong tý hay hành tý. Hàn khí thắng thì đau nhức dữ dội, gọi là hàn tý hay thống tý. Thấp khí thắng thì đau nhức cố định một chỗ, tê dại, cẳng không biết đau, gọi là thấp tý hay trước tý” [27].

Theo lý luận của YHCT, nguyên nhân gây bệnh của chứng thống phong gồm ba nhóm: Nội nhân, ngoại nhân và bất nội ngoại nhân [9].

Nội nhân chủ yếu tới do ảnh hưởng của yếu tố tình chí dẫn đến sự rối loạn chức năng ba tạng can, tỳ, thận làm nguồn cung cấp dinh dưỡng cho các cơ quan, tổ chức bị thiếu hụt; quá trình hóa – sinh – dịch – biến bị rối loạn; những chất mới cần thiết không được tạo ra; sản phẩm chuyển hóa không được bài trừ kịp thời, ứ đọng lại, trở thành yếu tố gây bệnh.

+ **Tạng thận** là “tiên thiên chi bản”, chủ về khí hóa, thủy dịch. Do vậy, khi thận khí bất túc hoặc bẩm tố không đầy đủ, chức năng khí hóa không đầy đủ, các sản phẩm chuyển hóa của cơ thể không được kịp thời bài tiết ra ngoài sẽ ứ đọng lại, lâu ngày sinh ra đàm trọc gây bế tắc kinh mạch. Quan điểm này rất gần với nghiên cứu của y học hiện đại trong chuyển hóa purin. Thận là cơ quan chính tham gia vào quá trình đào thải acid uric máu. Vì vậy chức năng thanh thải acid uric của thận suy giảm cũng là một nguyên nhân gây tăng acid uric máu [9].

+ **Tạng tỳ** là “hậu thiên chi bản”, có công năng chủ yếu là vận hóa đồ ăn, thức uống, thủy dịch, có nhiệm vụ thăng thanh, giáng trọc. Chất tinh vi từ đồ ăn, thức uống được tỳ thăng lên phế, rồi chuyển hóa thành huyết dịch để đi nuôi cơ thể. Những chất cặn bã được đưa xuống dưới để bài tiết ra ngoài. Khi công năng của tỳ kiện vận, thì cơ thể sẽ được nuôi dưỡng đầy đủ. Khi tỳ khí suy kém, thì thủy cốc không được vận hóa hoàn toàn, thanh khí không thăng, trọc khí không giáng, chuyển hóa bị rối loạn thanh trọc hỗn tạp, sản phẩm dư thừa của chuyển hóa ứ đọng lại, sinh ra đàm ẩm. Đàm ẩm lắng đọng, đàm uất lâu ngày hóa nhiệt, thiêu đốt tân dịch hình thành các khối, cục (tương ứng với hạt Tophi). YHHĐ cũng cho rằng, chức năng tiêu hóa, chuyển hóa có ý nghĩa sống còn đối với cơ thể. Rối loạn chuyển hóa purin cũng có ý nghĩa tương đồng với chức năng vận hóa của tạng Tỳ trong YHCT. Sản phẩm thoái giáng cuối cùng của purin là acid uric, cũng có thể coi tương đương như chất đàm trọc.

+ **Tạng can** có vai trò cực kỳ quan trọng trong cơ thể con người. Vì thế, người xưa gọi can là: “Tướng quân chi quan”. Can có nhiệm vụ điều tiết tất cả mọi hoạt động của lục phủ, ngũ tạng, kinh mạch, khí huyết trong toàn thân; điều tiết quá trình hóa – sinh – dịch – biến và các hoạt động tinh thần, tình chí. Quan niệm của YHCT về chức năng của tạng can rất rộng, liên quan đến nhiều cơ quan của cơ thể sống. Nhiều tác giả nghiên cứu về tạng can đã nhận thấy có sự tương đồng giữa chức năng sơ tiết với chức năng của hệ thống thần kinh thể dịch, bao gồm cả thần kinh chức năng, thần kinh cao cấp và hệ thống nội tiết của cơ thể.

Ngoại nhân đó là sự tác động của ngoại cảnh, môi trường đến cơ thể sống. Trong chứng tý, 3 trong số 6 tà khí (phong, hàn, thấp) thường phối hợp với nhau, nhân lúc chính khí của cơ thể suy yếu (sức đề kháng giảm), tẩu lý sơ hở mà xâm nhập vào kinh mạch, phủ tạng để gây bệnh.

+ **Phong tà:** Là nguyên nhân gây bệnh rất thường gặp và thường phối hợp với các tà khí khác như hàn, thấp, táo, hỏa để gây ra các chứng bệnh trên lâm sàng. Đặc tính gây bệnh của phong là khởi phát nhanh, triệu chứng râm

rộ, luôn biến hóa thay đổi. Trong các bệnh cơ khớp, nếu đau không có điểm cố định mà thường di chuyển, thay đổi sẽ được quy vào chứng “hành tý” – do phong thắng (phong tà đóng vai trò chính).

+ **Hàn tà:** Gây bệnh qua bì phu xâm nhập vào, gọi là “thương hàn”, có khi nhập thẳng vào tạng phủ, gọi là “trúng hàn”. Đặc tính gây bệnh của hàn tà là ngưng trệ, co rút, đau đớn, làm cho khí huyết vận hành không thông. Trên lâm sàng, các chứng đau có đặc điểm như đau cố định, không di chuyển; gặp lạnh đau tăng lên; được chườm nóng thì đỡ, đều được quy vào chứng “thống tý do hàn thắng” (hàn tà đóng vai trò chính).

+ **Thấp tà:** Thường xuất hiện trong môi trường khí hậu ẩm thấp (độ ẩm cao). Thấp tà gây bệnh thường là từ từ, lâu dài, với các đặc tính như dính nhót, nặng, đục, làm tổn hại dương khí và cản trở khí cơ. Trên lâm sàng thường xuất hiện các triệu chứng như: người nặng nề, toàn thân ê ẩm, đau nhức, phù sưng, bệnh tình kéo dài, dai dẳng, chữa trị khó khăn, thường quy vào chứng “trước tý”, do thấp thắng (thấp tà đóng vai trò chính).

Ngoài ra, tà khí phong hàn thấp xâm nhập vào cơ thể lâu ngày không khỏi, tà khí lưu lại ở kinh lạc, các khớp có thể uất lại hoá nhiệt thành chứng phong thấp nhiệt tý.

Bất nội ngoại nhân đây là thói quen sinh hoạt như uống nhiều rượu bia, hút thuốc lá, ăn uống không vệ sinh, không điều độ; chế độ làm việc – nghỉ ngơi không hợp lý, trong đó chế độ ăn uống đóng một vai trò rất quan trọng đối với nguyên nhân gây chứng thống phong [9].

### ***1.3.3. Chẩn đoán và điều trị theo YHCT***

Theo YHCT, thống phong được chia thành 4 thể: thể phong thấp nhiệt; thể phong hàn thấp; thể đàm ú trở trệ và thể can thận lưỡng hư [9].

#### ***1.3.3.1. Thể phong thấp nhiệt***

- Triệu chứng: Sung, nóng, đỏ, đau một hoặc nhiều khớp (đặc biệt là khớp bàn ngón chân cái), đau cự án, khởi phát thường cấp tính. Thường kèm theo phát sốt, sợ gió, miệng khô khát, phiền táo bứt rứt không yên, tiểu vàng số lượng ít, lưỡi đỏ rêu vàng bản, mạch hoạt sắc.

- Pháp điều trị: Khu phong, thanh nhiệt, lợi thấp, tiêu sưng chỉ thống.

- Phương: Tuyên tý thang hợp Tam diệu thang (thương truật 08g, hoàng bá 15g, ngưu tất 15g, tỳ giải 12g, hoạt thạch 30g, ý dĩ 20g, hạnh nhân 12g, hy thiêm thảo 15g, xích tiểu đậu 15g, liên kiều 12g, chi tử 12g).

#### 1.3.3.2. *Thể phong hàn thấp*

- Triệu chứng: Sung nề, hạn chế vận động khớp, có thể có hạt lắng đọng cạnh khớp. Nếu phong tà thiên thịnh sẽ thấy đau khớp có tính chất lưu chuyển hoặc sợ gió phát sốt... Hàn tà thiên thịnh biểu hiện đau dữ dội các khớp, vị trí đau cố định, gặp lạnh đau tăng, chườm nóng dễ chịu. Thấp tà thiên thịnh sẽ có cảm giác đau bứt rứt nặng nề tại các khớp, vị trí đau thường cố định, cảm giác tê bì khó chịu trong cơ và ngoài da, rêu lưỡi mỏng trắng hoặc trắng nhợt, mạch huyền khẩn hoặc nhu hoãn.

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

- Phương: Ý dĩ nhân thang (ma hoàng 06g, đương qui 15g, bạch truật 15g, ý dĩ nhân 30g, quế chi 10g, bạch thược 15g, cam thảo 06g).

#### 1.3.3.3. *Thể đàm ú trở trở*

- Triệu chứng: Các khớp sưng, nặng thì xung quanh khớp cũng sưng, tái đi tái lại nhiều lần, dai dẳng không dứt, đau nhức nhẹ, có các hạt cứng cạnh khớp, sắc da tím, chất lưỡi bệu, rêu trắng bản, mạch huyền hoạt.

- Pháp điều trị: Hoạt huyết hoá ú, hoá đàm tán kết.

- Phương: Đào nhân ẩm hợp Nhị trần thang (đào nhân 10g, hồng hoa 10g, đương qui 15g, xuyên khung 10g, phục linh 10g, trần bì 08g, cam thảo 06g, uy linh tiên 10g, bán hạ chế 08g).

#### 1.3.3.4. *Thể can thận lưỡng hư*

- Triệu chứng: Đau khớp tái đi tái lại, dai dẳng không dứt, lúc nặng lúc nhẹ hoặc cảm giác đau nhức âm ỉ di chuyển giữa các khớp. Sung nề, hạn chế vận động khớp, thậm chí biến dạng khớp. Kèm theo đau lưng mỏi gối, người mệt mỏi, đau đầu hoa mắt chóng mặt, tâm quý khí đoản, chất lưỡi nhợt rêu trắng, mạch huyền trầm tế vô lực.

- Pháp điều trị: Trừ phong thấp, hoạt lạc chỉ thống, bổ can thận.

- Phương: Độc hoạt ký sinh thang (đảng sâm 10g, phục linh 15g, đương

qui 10g, bạch thực 15g, thực địa 15g, xuyên khung 10g, đỗ trọng 15g, ngưu tất 15g, quế chi 06g, tế tân 04g, độc hoạt 10g, tang ký sinh 30g, phòng phong 10g, tần giao 10g, cam thảo 06g).

Thực tế lâm sàng cho thấy, thể phong thấp nhiệt tý là thể thường gặp, đặc biệt là ở người bệnh Gout trẻ tuổi. Chính vì vậy, việc tìm ra một liệu pháp điều trị cho bệnh Gout thể phong thấp nhiệt tý là một yêu cầu cấp bách.

#### **1.4. Một số nghiên cứu về thuốc Y học cổ truyền trong điều trị bệnh Gout**

##### **1.4.1. Nghiên cứu thực nghiệm**

###### *1.4.1.1. Trên thế giới*

Tại Trung Quốc, nghiên cứu của tác giả Kong LD (2000) và cộng sự tiến hành nghiên cứu các dược liệu có khả năng ức chế enzym XO. Kết quả: có 69 mẫu trong tổng số 122 mẫu chiết xuất bằng methanol của các dược liệu có khả năng ức chế XO ở nồng độ 100 microg/ml, với 29 chất ức chế trên 50%. Trong đó hoạt chất được chiết bằng methanol mạnh nhất là Quế chi - *Cinnamomum cassia* (*Lauraceae*) (IC50, 18 microg/ml), tiếp theo là Cúc hoa - *Chrysanthemum indicum* (*Asteraceae*) (IC50, 22 microg/ml) [28]. Một số dược liệu khác tại Trung Quốc có tác dụng ức chế XO là: Trà xanh (*Camellia sinensis* O.Ktze (*Thea chinensis* Seem) [29], hạt nhãn (*Euphoria longama* Lamk, *Euphoria longama* (Lour) Steud, *Nephelium longama* Lamk) [30], Kim ngân lá mốc (*Lonicera hypoglauca*) [31]. Tại Malaysia, việc nghiên cứu thảo dược có tác dụng điều trị Gout cũng được tiến hành theo hướng tìm các cây thuốc có khả năng ức chế enzym XO và đã thu được nhiều kết quả khả quan [32].

###### *1.4.1.2. Tại Việt Nam*

Năm 2023, Vũ Ngọc Thắng và cộng sự nghiên cứu tác dụng chống viêm và hạ acid uric máu của viên nang cứng Định Thống Phong trên động vật thực nghiệm cho kết quả: Tác dụng chống viêm: mức độ (%) tăng thể tích bàn chân chuột của lô Định Thống Phong liều 500 mg/kg và 1500 mg/kg thấp

hơn rõ rệt so với lô chứng. Mức độ ức chế phù bàn chân chuột của lô Định Thống Phong liều 500 mg/kg là từ 2,20 - 6,49%; lô Định Thống Phong liều 1.500 mg/kg từ 6,23 - 12,63%. Tác dụng hạ acid uric máu: nồng độ acid uric máu của lô Định Thống Phong liều 860 mg/kg và liều 2.580 mg/kg lần lượt là  $79,50 \pm 12,80 \mu\text{mol/L}$  và  $78,40 \pm 21,50 \mu\text{mol/L}$ , thấp hơn đáng kể so với lô mô hình ( $126,30 \pm 52,88 \mu\text{mol/L}$ ) với  $p = 0,001$ . Không có sự khác biệt có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ) về nồng độ acid uric máu giữa các lô Định Thống Phong và lô chứng dương. Viên nang cứng Định Thống Phong có tác dụng chống viêm trên mô hình gây viêm bằng carrageenin và có tác dụng hạ acid uric máu trên mô hình gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat [33].

Năm 2023, Đỗ Thị Thu Hiền và cộng sự nghiên cứu tác dụng hạ acid uric huyết trên chuột chất trắng của cao chuẩn hoá thành phần acid rosmarinic từ lá tía tô cho kết quả: cao Tía tô liều 0,5 g/kg và 1 g/kg đều giảm acid uric máu đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý lần lượt là 14,40%; 37,36% ( $p \leq 0,001$ ) trên mô hình gây tăng acid uric bởi kali oxonat ở chuột trên phác đồ dự phòng cấp. Kết luận, cao chuẩn hóa lá Tía tô liều 0,5 g/kg và 1 g/kg đều có tác dụng hạ acid uric trong huyết tương, trong đó liều 1 g/kg thể hiện tác dụng hạ acid uric tốt hơn liều 0,5 g/kg trên mô hình chuột bị gây tăng acid uric bởi kali oxonat ở phác đồ dự phòng cấp [34].

Năm 2022, Trịnh Kiều Anh nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp và tác dụng hạ acid uric của dịch chiết từ củ ráy dại trên thực nghiệm cho kết quả: dịch chiết từ củ ráy dại *Alocasia odora* K.Koch ở liều 2,4 g/kg/ngày (tương đương liều lâm sàng 15g/ngày) có tác dụng chống viêm cấp khi làm giảm rõ rệt số lượng bạch cầu và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm ( $p < 0,05$ ). Dịch chiết từ củ ráy dại liều 500mg/kg cân nặng chuột nhất trắng (tương đương liều lâm sàng 2,125g) làm giảm rõ rệt nồng độ acid uric trong máu với tỷ lệ 26,31% so với lô chứng bệnh, sự giảm này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Dịch chiết EtOAc của củ ráy dại, đặc biệt là hợp chất AO2 có tác dụng ức chế xanthin oxidase với IC50 lần lượt là  $50,58 \pm 3,57 \mu\text{g/ml}$  và  $14,19 \pm 1,5$



µg/ml [35].

Năm 2019, Tạ Đăng Quang nghiên cứu tác dụng hạ acid uric máu, chống viêm, giảm đau của viên nang cứng Tam diệu gia vị trên thực nghiệm: viên nang cứng Tam diệu gia vị có tác dụng làm giảm nồng độ acid uric máu trên mô hình gây tăng acid uric bằng Kali oxonat ( $p < 0,05$  so với lô chứng). Thuốc có tác dụng hạ acid uric máu thông qua cơ chế ức chế enzym xanthin oxidase ( $IC_{50} = 17,34$ ). Viên nang cứng Tam diệu gia vị có tác dụng chống viêm trên mô hình gây phù chân chuột và mô hình gây viêm màng bụng chuột ( $p < 0,05$  so với lô chứng). Viên nang cứng Tam diệu gia vị có tác dụng giảm đau trên mô hình đánh giá tác dụng giảm đau bằng máy đo ngưỡng đau và mô hình gây đau quặn bằng acid axetic ( $p < 0,05$  so với lô chứng) [36].

Năm 2013, Hoàng Thị Thanh Thảo nghiên cứu 91 mẫu cao toàn phần các dược liệu được lựa chọn từ 212 mẫu cây thuốc thuộc dự án “Bảo tồn nguồn cây thuốc cổ truyền” của Viện Dược liệu có tác dụng hạ acid uric tại Việt Nam đã chỉ ra 4 dược liệu có tác dụng ức chế XO với  $IC_{50}$  (µg /ml) mạnh nhất là: Chông chông (*Smilax perfoliata Lour*) 49,3; Mũi chông (*Clinacanthus nutans*) 30,4; Thiên niên kiện (*Homalomena occulta Lour schott*) 58,1; Mán đĩa (*Archidendron clyearia*) (Jack.), I. Niels) 15,6 [37].

#### **1.4.2. Nghiên cứu lâm sàng**

##### **1.4.2.1. Trên thế giới**

Yan Gang Wang (2014) nghiên cứu tác dụng của hỗn hợp chống Gout Chuanhu (kim ngân hoa, cốt khí củ, tỳ giải...) trong điều trị Gout cấp. Nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi với Colchicin trên 176 người bệnh được uống thuốc trong 10 ngày và theo dõi sau 12 tuần. Kết quả cho thấy, tỉ lệ tái phát ở nhóm dùng Chuanhu là 12,50% và nhóm dùng Colchicine là 14,77%. Chuanhu làm giảm nồng độ acid uric có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng Colchicine ( $p < 0,05$ ). Nồng độ AST, ALT và creatinin của nhóm Colchicine cũng tăng nhiều hơn so với nhóm Chuanhu ( $p < 0,05$ ). Như vậy, hỗn hợp chống Gout Chuanhu có thể là lựa chọn ưu việt trong điều trị viêm khớp do Gout cấp tính, tỷ lệ tác dụng phụ thấp hơn và bảo vệ thận và chức năng thận vượt trội so với

colchicine. Cơ chế của hỗn hợp chống Gout Chuanhu trong việc giảm tỷ lệ tái phát của viêm khớp Gout cấp tính và giảm nồng độ acid uric, AST, ALT và creatinine cần được nghiên cứu thêm [38].

Chung Hiểu Phong (2013) nghiên cứu hiệu quả điều trị của viên Hồ trượng thống phong (hồ trượng, khương hoạt, nhân trần, toàn quy, hoàng bá, thương truật, xuyên ngư tất, phục linh, trạch tả, trư linh) trong điều trị viêm khớp cấp do Gout. 130 người bệnh chia làm hai nhóm, nhóm nghiên cứu gồm 65 người bệnh uống Hồ trượng thống phong ngày 01 viên, 65 người bệnh được điều trị bằng Diclofenac Sodium 50mg, ngày 01 viên. Kết quả nghiên cứu sau 14 ngày cho thấy mức độ cải thiện triệu chứng lâm sàng ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng lần lượt là 84,6% và 83,1%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Xét nghiệm IL-6, CRP, tốc độ máu lắng, Acid uric máu, ALT, Creatinin máu ở nhóm nghiên cứu cải thiện so với nhóm chứng khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) [39].

Vương Lan (2011) nghiên cứu hiệu quả của bài thuốc Quế chi thực dược tri mẫu thang gia giảm (quế chi 20g, bạch thực 15g, ma hoàng 10g, tri mẫu 10g, sinh khương 10g, bạch truật 15g, phòng phong 10g, cam thảo 6g, phụ tử chế 15g) trong điều trị bệnh Gout. Nghiên cứu thực hiện trên 46 người bệnh Gout ở thời điểm sau giai đoạn cấp trong vòng 1 tháng. Kết quả cho thấy có 35 người bệnh hiệu quả tốt, 7 người bệnh hiệu quả khá và 4 người bệnh không hiệu quả. Tỷ lệ có hiệu quả chung đạt 91% [40].

Qiu Renbin (2008) nghiên cứu hiệu quả của thuốc sắc Tứ diệu tán gia giảm gồm hoàng bá 15g, thương truật 15g, ý dĩ 30g, ngư tất 15g, kim ngân hoa 30g, thỏ phục linh 30g, tri mẫu 15g, xích thực 10g, uy linh tiên 15g, miên tỳ giải 15g, trạch tả 10g, ô tiêu xà 15g sắc uống ngày 2 lần trên 60 người bệnh Gout, trong vòng 1 tháng. Đối chứng với 60 người bệnh Gout dùng Allopurinol 0,1g ngày 2 lần sáng - chiều. Kết quả nghiên cứu cho thấy Tứ diệu tán gia giảm cải thiện các triệu chứng 86,7% trường hợp cao hơn nhóm

chúng 68,3%, số liệu có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Nồng độ acid uric và CRP ở nhóm nghiên cứu cải thiện tốt hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) [41].

#### 1.4.2.2. Tại Việt Nam

Một số nghiên cứu trong nước cũng đánh giá hiệu quả của bài thuốc cổ phương, nghiệm phương gia giảm trên thực nghiệm và lâm sàng. Các kết quả thu được cũng tương đối lạc quan, mở ra hướng mới trong việc ứng dụng YHCT vào điều trị bệnh Gout.

Nguyễn Thị Thu Hằng (2021) nghiên cứu hiệu quả của Cao Trị Gút trên người bệnh thuộc hai thể YHCT phong thấp nhiệt và đàm trệ huyết ú cho kết quả: nồng độ acid uric máu giảm  $113,61 \pm 84,67 \mu\text{mol/l}$  sau 30 ngày điều trị với  $p < 0,05$  [42].

Tạ Đăng Quang (2019) nghiên cứu tác dụng của Tam diệu gia vị trên người bệnh Gout mạn tính có tăng Acid uric máu. Sau 6 tuần điều trị có 96,88% người bệnh hạ acid uric máu so với trước điều trị, trong đó số người bệnh có chỉ số acid uric máu trở về giới hạn bình thường là 65,63%. Người Bệnh có kết quả hạ acid uric máu đạt loại khá tốt chiếm tỉ lệ 71,88%. Mức độ giảm acid uric máu so với trước điều trị là  $99,94 \pm 62,47$ , chỉ số acid uric máu trung bình của nhóm chứng (dùng Allopurinol 300mg) giảm nhiều hơn so với nhóm nghiên cứu (dùng viên nang cứng Tam diệu gia vị), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Viên nang cứng Tam diệu gia vị có tác dụng điều trị Thống phong thể đàm thấp ú trệ [43].

Nguyễn Thị Tuyết Minh (2018) nghiên cứu tác dụng hỗ trợ của cốm tan Tứ diệu tán (gồm ý dĩ, ngưư tât, hoàng bá, thương truật) trên 120 người bệnh Gout mạn tại Viện YHCT Quân đội. Kết quả sau 30 ngày điều trị số khớp sưng, số khớp đau trung bình giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị với  $p < 0,05$ . Mức giảm nồng độ acid uric máu so với trước điều trị là  $200,42 \pm 100,14 \mu\text{mol/l}$  (hiệu quả chung của bài thuốc đạt 98,33%, trong đó loại tốt

chiếm 65%, loại khá 23,33%, loại trung bình 10%, loại kém 1,67%) [44].

Nguyễn Văn Nam (2013) nghiên cứu điều trị bệnh Gout của bài thuốc HPA (tỳ giải, phục linh, ý dĩ, thiên niên kiện, uy linh tiên, trạch tả) trên 50 người bệnh tại Viện YHCT Quân đội và Bệnh viện Quân Y 103. Kết quả cho thấy: sau 30 ngày, thuốc có tác dụng giảm đau và hạ acid uric máu (hiệu quả chung của bài thuốc là 94%, loại tốt chiếm 32%, loại khá 44%, loại trung bình 18% và loại kém 6%). Sự khác biệt so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê [45].

Nguyễn Minh Hà (2011) nghiên cứu tác dụng điều trị bệnh Gout của thuốc “Thống phong hoàn” (gồm dây gấm, hy thiêm, thổ phục linh, đương quy, đỗ trọng, độc hoạt, phòng phong, ngưi tất, bò công anh, kim tiền thảo) trên 139 người bệnh có tăng acid uric máu tại Viện YHCT Quân đội và Viện Quân Y 103. Kết quả cho thấy sau 30 ngày điều trị, “Thống phong hoàn” có tác dụng hạ acid uric máu trên người bệnh Gout và nhóm đối tượng tăng acid uric máu đơn thuần (hiệu quả chung của bài thuốc là 94,6%, trong đó loại tốt chiếm 26,8%, loại khá 49,5%, loại trung bình 18,3% và loại kém 5,4%) [46].

Đặng Thị Như Hoa (2011) nghiên cứu tác dụng điều trị bệnh Gout của “Cao vương tôn” (gồm dây gấm, thiên niên kiện, ngũ gia bì) trên 60 người bệnh tại Bệnh viện YHCT Yên Bái. Kết quả cho thấy, sau 30 ngày điều trị thuốc có tác dụng giảm đau, giảm sưng khớp ở nhóm đợt cấp của Gout mạn. Trên cả hai nhóm Gout mạn (30 người bệnh) và đợt cấp của Gout mạn (30 người bệnh), thuốc đều có tác dụng hạ acid uric máu (hiệu quả chung của bài thuốc là 88,83%, trong đó loại tốt chiếm 13,33%, loại khá 48,33%, loại trung bình 26,67% và loại kém 11,67%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị [47].

Những nghiên cứu này cho thấy tiềm năng của thuốc YHCT trong việc giảm triệu chứng và nồng độ acid uric ở người bệnh Gout.

## 1.5. Tổng quan về bài thuốc nghiên cứu

### 1.5.1. Bài thuốc nghiên cứu

Cao lỏng “Hạ Gout Vương” được bào chế từ 2 bài thuốc cổ phương Bạch hồ thang giảm Ngạnh mễ, Tri mẫu phối hợp Tứ diệu tán giảm Thương truyệt, Ngưu tất và gia thêm Phòng phong, Uy linh tiên, Xa tiền tử, Trạch tả, Dây gắm, Tử tô diệp, Bạch chỉ, Ngô công, Sinh địa, Đan bì với mục đích tăng tác dụng tán phong, thông lạc chỉ thống. Vị thuốc được bào chế theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V (ĐĐVN V) và tiêu chuẩn của nhà cung cấp.

Thành phần bài thuốc gốc gồm 14 vị thuốc: Phòng phong 10g, Uy linh tiên 12g, Tử tô diệp 9g, Dây gắm 30g, Thạch cao 15g, Hoàng bá 8g, Sinh địa 12g, Đan bì 8g, Trạch tả 10g, Xa tiền tử 10g, Ý dĩ sống 12g, Bạch chỉ 9g, Ngô công ½ con (tương đương ~ 0,5g), Cam thảo 8g. Một thang thuốc gồm 153,5g dược liệu, được dùng sắc uống trong một ngày.

Tác dụng: Khu phong, thanh nhiệt, trừ thấp, chỉ thống.

Chỉ định: Chứng Thông phong thể phong thấp nhiệt.

Liều dùng: Ngày 1 thang thuốc sắc uống tương đương 200 ml cao lỏng “Hạ Gout Vương”/ngày, chia 2 lần uống sáng chiều sau bữa ăn, liệu trình trong 14 ngày liên tục.

### 1.5.2. Phân tích bài thuốc

#### 1.5.2.1. Tác dụng theo dược lý học hiện đại

##### *Tác dụng giảm đau chống viêm*

Một số vị thuốc trong cao lỏng “Hạ Gout Vương” đã được chứng minh có tác dụng giảm đau chống viêm trên thực nghiệm. Phòng phong có tác dụng giảm đau và chống viêm đáng kể đối với bệnh viêm khớp do FCA gây ra ở chuột [48]. Saponin AR-6 trong Uy linh tiên có tác dụng chống viêm thông qua ức chế NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  và COX-2 [49]. Uy linh tiên được xử lý bằng nhiệt và rượu có thể ức chế đáng kể các cytokine gây viêm IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  và VEGF [50]. Cao chiết dây gắm thể hiện tác dụng kháng viêm cấp và viêm

man, có tác dụng giảm đau trung ương và ngoại biên trên động vật thực nghiệm [51]. Chiết xuất *Rehmanniae Radix* làm giảm IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10 và TNF- $\alpha$  trên mô hình thực nghiệm [52]. Chiết xuất Đan bì có tác dụng chống viêm thông qua mô hình gây viêm bằng LPS trên thực nghiệm [53], [54]. Tác dụng chống viêm của Trạch tả được chứng minh trên mô hình thực nghiệm gây viêm cấp tính bằng CuSO<sub>4</sub> ở cá ngựa vằn [55]. Chiết xuất Ethanol của Bạch chỉ có hoạt tính chống viêm, hoạt động thông qua ức chế con đường NF- $\kappa$ B [56]. Ngô công ức chế sản xuất các yếu tố gây viêm thông qua con đường NF- $\kappa$ B [57]. Cam thảo chống viêm thông qua ức chế iNOS [58].

*Tác dụng hạ acid uric máu:*

**Bảng 1.1. Tác dụng hạ acid máu của một số vị thuốc trong cao lỏng “Hạ Gout Vương”**

STT	Tên vị thuốc	Năm	Tác dụng
1	<i>Folium Perillae frutescens</i>	2023	Cao chiết ethanol 50% tía tô có tác dụng ức chế enzym XO <i>in vitro</i> với giá trị IC <sub>50</sub> là 25,32 $\mu$ g/mL. Cao Tía tô với liều 200 mg/kg có tác dụng giảm acid uric máu chuột nhắt trên mô hình gây tăng acid uric bằng kali oxonat, có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ [59].
		2023	Cao Tía tô liều 0,5 g/kg và 1 g/kg đều giảm acid uric máu đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý lần lượt là 14,40%; 37,36% ( $p \leq 0,001$ ) trên mô hình gây tăng acid uric bởi kali oxonat ở chuột trên phác đồ dự phòng cấp [34].
		2024	Nghiên cứu của Wu C. và cộng sự cung cấp cơ sở y sinh chứng minh <i>Folium Perillae</i> điều trị tăng AU, cho thấy tiềm năng của

STT	Tên vị thuốc	Năm	Tác dụng
			scutellarein như một chất ức chế xanthine dehydrogenase ở cấp độ phân tử [60].
2	Hoàng bá <i>Cortex phellodendri</i>	2004	Chiết xuất Hoàng bá liều 480 mg/kg/ngày uống trong 7 ngày có tác dụng hạ axit uric máu mạnh ở chuột tăng acid uric và chuột bình thường trên thực nghiệm. Tác dụng ức chế tương đối hoạt động của xanthine dehydrogenase (XDH) và xanthine oxidase (XO) ở gan chuột [61].
		2018	Chiết xuất Hoàng bá có tác dụng làm giảm acid uric trên chuột thực nghiệm, ngày thứ 3 nồng độ AU là $249,92 \pm 73,73 \mu\text{mol/L}$ , và ngày thứ 14 là $224,29 \pm 41,48 \mu\text{mol/L}$ [62].
3	Xa tiền tử <i>Semen plantaginis</i>	2021	Xa tiền tử có tác dụng làm giảm AU trên mô hình thực nghiệm: sau 23 ngày điều trị, nhóm uống chiết xuất Xa tiền tử liều thấp và liều cao có tác dụng giảm AU có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Xa tiền tử có tác dụng chống tăng acid uric máu, chống viêm, bảo vệ chức năng thận [63].
4	Ý dĩ <i>Semen coicis</i>	2014	Ý dĩ có tác dụng điều chỉnh chuyển hoá Purin, giảm hình thành acid uric [64].

#### 1.5.2.2. Tác dụng theo YHCT

Theo Y học cổ truyền, cơ chế bệnh sinh “Thống phong” do ngoại tà

xâm nhập cơ thể gây tắc nghẽn kinh lạc, khí huyết ứ trệ tại khớp gây đau, co duỗi khó khăn. Ban đầu bệnh còn ở cơ biểu kinh lạc, khi bệnh tiến triển lâu, tà khí vào gân xương, chức năng của khí huyết tân dịch rối loạn, gây tổn thương tạng phủ. Khí ngưng huyết ứ, thủy thấp trong cơ thể không được vận hóa, hình thành đàm thấp, đàm ứ kết lâu ngày hoá nhiệt, thấp nhiệt uẩn kết cơ phu quan tiết mà hình thành hạt Tophi quanh khớp, dưới da. Bệnh tiến triển lâu ngày gây tổn thương đến can thận, làm biến dạng các khớp và tái phát nhiều lần.

Bạch hổ thang là bài thuốc thường dùng trong nhóm thanh nhiệt ở phần khí, là những bài thuốc có tác dụng thanh nhiệt tả hỏa. Thành phần bài thuốc gồm Thạch cao tính ngọt, hàn, tác dụng tả hỏa là chủ dược; Tri mẫu đắng hàn để thanh nhiệt ở phế vị; Tri mẫu và Thạch cao cùng dùng sẽ tăng cường tác dụng trừ phiền; Cam thảo và Ngạnh mễ ích vị, bảo vệ tân dịch. Bốn vị dùng chung có tác dụng thanh nhiệt, trừ phiền, sinh tân, chỉ khát [65].

Bài thuốc cổ phương Tứ diệu tán thành phần gồm bốn vị: Ý dĩ, Ngưu tất, Hoàng bá và Thương truật. Một số nghiên cứu trên thực nghiệm đã chứng minh, chất polysaccharide trong Thương truật và baicalein, oroxylin A trong Hoàng bá có tác dụng chống viêm cấp [66], [67]. Stigmasterol và acid p-coumaric trong Ý dĩ tham gia vào quá trình tăng thải trừ acid uric niệu [68].

Bài thuốc “Hạ Gout Vương” trong nghiên cứu của chúng tôi dựa trên cơ sở biện chứng luận trị điều trị Thống phong có tác dụng khu phong, thanh nhiệt, trừ thấp, chỉ thống.

- Tác dụng trừ phong thấp gồm: *Phòng phong* giải biểu trừ phong hàn, trừ phong thấp chỉ thống, chỉ kinh giảm co cứng, *Uy linh tiên* khu phong, trừ thấp, thông kinh lạc, chỉ thống, *Ngô công* trừ kinh phong, thông lạc chỉ thống, công độc tán kết, *Tử tô diệp* giải biểu, lý khí khoan hung, hoá đàm, *Dây gấm* khu phong trừ thấp, thư cân hoạt huyết, giải độc tiêu viêm, sát trùng [69], [70].



- Tác dụng thanh nhiệt gồm: *Sinh địa* tư âm dưỡng huyết, *Dan bì* thanh nhiệt lương huyết, hoạt huyết hoá ứ, *Hoàng bá* thanh nhiệt táo thấp, tư âm giáng hoả, giải độc, *Thạch cao* thanh nhiệt tả hỏa, trừ phiền chỉ khát, *Trạch tả* lợi tiểu tiện, thanh thấp nhiệt, *Xa tiên tử* thanh thấp nhiệt, trừ đờm, lợi tiểu, thông lâm, chỉ huyết, *Ý dĩ* kiện tỳ, thanh nhiệt thẩm thấp [69], [70].

- Tác dụng chỉ thống có *Bạch chỉ* phát biểu khứ phong, táo thấp, tiêu thũng, bài nùng, chỉ thống [69], [70].

- *Cam thảo* kiện tỳ ích khí, giải độc, chỉ thống, điều hoà tác dụng các thuốc [69], [70].

## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Chất liệu nghiên cứu

##### 2.1.1. Cao lỏng “Hạ Gout Vương”

Cao lỏng “Hạ Gout Vương” được chiết xuất từ bài thuốc gốc có thành phần và liều lượng như sau:

**Bảng 2.1. Thành phần, liều lượng các vị thuốc trong bài thuốc**

STT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Tiêu chuẩn	Liều lượng
1	Phòng phong	<i>Radix Saposhnikoviae divaricatae</i>	DĐVN	10g
2	Uy linh tiên	<i>Radix et rhizoma Clematidis</i>	DĐVN	12g
3	Tử tô điệp	<i>Folium Perillae frutescens</i>	DĐVN	9g
4	Dây gấm	<i>Caulis et Radix Gneti montani</i>	Nhà cung cấp	30g
5	Thạch cao	<i>Gypsum fibrosum</i>	DĐVN	15g
6	Hoàng bá	<i>Cortex phellodendri</i>	DĐVN	8g
7	Sinh địa	<i>Radix Rehmaniae glutinosae</i>	DĐVN	12g
8	Đan bì	<i>Cortex Radicis Paeoniae suffruticosae</i>	DĐVN	8g
9	Trạch tả	<i>Rhizoma alismatis</i>	DĐVN	10g
10	Xa tiền tử	<i>Semen plantaginis</i>	DĐVN	10g
11	Ý dĩ	<i>Semen coicis</i>	DĐVN	12g
12	Bạch chỉ	<i>Radix angelicae dahuricae</i>	DĐVN	9g
13	Ngô công	<i>Scolopendra</i>	DĐVN	0,5g
14	Cam thảo	<i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae</i>	DĐVN	8g

Dạng bào chế: một thang thuốc có tổng khối lượng 153,5 g bào chế

được 200 ml cao thuốc “Hạ Gout Vương”.

Đơn vị cung cấp dược liệu và bào chế: Công ty Cổ phần nhà máy Bách Thảo Dược.

Quy trình sản xuất (Phụ lục 02). Khối lượng thuốc dựa theo thực tế nghiên cứu.

Tiêu chuẩn sản xuất: Dược điển Việt Nam V và nhà cung cấp.

Công thức tính liều:

- Một người trưởng thành 50 kg uống 1 ngày 200 ml cao tương đương với  $200\text{ml}/50\text{kg} = 4,0 \text{ ml/kg/ngày}$ .

- Hệ số ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm – chuột nhắt trắng là 12, chuột cống trắng là 6 [53].

- Liều tương đương ngoại suy trên chuột nhắt trắng là:  $4,0 \times 12 = 48 \text{ ml/kg/ngày}$ .

- Liều tương đương ngoại suy trên chuột cống trắng là:  $4,0 \times 6 = 24 \text{ ml/kg/ngày}$ .

### **2.1.2. Thuốc và hóa chất dùng trong nghiên cứu**

- Tên thuốc: *Allopurinol STADA® 300 mg*  
Dạng bào chế: Viên nén  
Thành phần: Allopurinol 300mg; tá dược vừa đủ 1 viên  
Nhà sản xuất: Công ty liên doanh TNHH Stada - Việt Nam
- Tên thuốc: *Ibuprofen*  
Dạng bào chế: Viên nén  
Thành phần: Ibuprofen viên nén 400 mg, tá dược vừa đủ 1 viên  
Nhà sản xuất: Công ty CPDP AMPHARCO U.S.A.
- Tên thuốc: *Codein phosphat*  
Dạng bào chế: Thuốc bột  
Thành phần: Codein phosphat  
Nhà sản xuất: Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung Ương.
- Tên thuốc: *Diclofenac sodium*

Dạng bào chế: Viên nén

Thành phần: Diclofenac sodium 50 mg, tá dược vừa đủ 1 viên

Nhà sản xuất: Công ty Novartis Pharma Services AG (Thụy Sĩ)

- Tên thuốc: *Carrageenin*

Dạng bào chế: Thuốc bột

Thành phần: Carrageenin

Nhà sản xuất: Hãng BHD Chemicals Ltd., Anh.

### 2.1.3. Hóa chất và phương tiện nghiên cứu trên thực nghiệm

#### ❖ Hóa chất

- Oxonic acid, potassium salt, 97,5% (Acros Organics, Janssen Pharmaceuticaaan 3a, B-2440 Geel, Belgium)

- CMC-Na (Nhật Bản)

- Kit định lượng acid uric (Hungary) định lượng trên máy xét nghiệm sinh hóa Erba Chem 5 V3 (Ấn Độ)

- Kit định lượng protein của hãng Hospitex Diagnostics (Italy)

- Nước muối sinh lý 0,9% (dạng tiêm truyền) do Công ty B. Braun Việt Nam sản xuất.

- XO từ sữa bò (0,8 U/mg protein, 13 mg protein/ml), xanthin  $\geq$  99% (Sigma Aldrich).

- Dung dịch acid acetic 1 %.

- Quercetin (90,32%, chất chuẩn đối chiếu, Viện kiểm nghiệm thuốc TW).

- Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, HCl, NaOH, dimethyl sulfoxid (Merck).

#### ❖ Phương tiện nghiên cứu

- Máy đo viêm Plethysmometer No 7250 - Ugo - Basile (Italy).

- Máy Hot plate model – DS37 - Ugo-Basile (Italy)

- Máy đo phản ứng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer 37450 - Ugo Basile (Italy).

- Máy sinh hóa bán tự động Erba -Ấn Độ.

- Máy xét nghiệm huyết học tự động Exigo-VET của hãng Exigo, Thụy Điển.
- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001g.
- Kim đầu tù cho chuột uống.
- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1 ml.
- Cân phân tích AY 220 (SHIMADZU).
- Máy đo pH (EUTECH).
- Hệ thống ELISA: máy đọc khay vi tinh thể (Biotek, Hoa Kỳ) và máy ủ lắc khay (Awareness, Hoa Kỳ).
- Micropipet đơn kênh và đa kênh các loại.

## **2.2. Đối tượng nghiên cứu trên thực nghiệm**

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, thuần chủng, cả hai giống, trọng lượng 18 - 22g đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, do viện Vệ sinh dịch tễ Trung Ương cung cấp.

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 180 - 220 g, do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng – Hà Nội cung cấp.

Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội 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 cung cấp), uống nước cất tự do.

## **2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu**

Địa điểm: Đánh giá độc tính cấp, tác dụng hạ acid uric máu, tác dụng chống viêm cấp, tác dụng giảm đau của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình thực nghiệm được thực hiện tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

Thời gian: Từ tháng 03/2024 đến tháng 09/2024.

## **2.4. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.4.1. Đánh giá độc tính cấp của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên thực nghiệm**

Nghiên cứu độc tính cấp, xác định LD<sub>50</sub> của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên chuột nhắt trắng theo đường uống bằng phương pháp Litchfield – Wilcoxon theo quy định của Bộ Y tế [71], [72].

Cách tiến hành:

- Chuột nhắt trắng trọng lượng  $20 \pm 2g$  được chia ngẫu nhiên thành từng lô khác nhau, mỗi lô 10 con, nhịn ăn 12 tiếng trước khi uống thuốc, được uống nước đầy đủ.

- Cho từng lô chuột uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” 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).

Các chỉ tiêu theo dõi:

- 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...), theo dõi số chuột chết trong 72 giờ đầu và tình trạng chung của chuột trong 7 ngày sau khi uống thuốc (ăn uống, hoạt động thần kinh, đi lại, leo trèo, bài tiết...). Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể.

- Xác định liều chết 50% (LD<sub>50</sub>) theo tỷ lệ chuột chết trong vòng 72 giờ đầu của từng lô sau khi uống cao lỏng “Hạ Gout Vương”.

### **2.4.2. Đánh giá tác dụng giảm đau**

Nghiên cứu tác dụng giảm đau của cao lỏng “Hạ Gout Vương” được thực hiện trên 2 mô hình: mô hình mâm nóng (Hot palte) và mô hình đánh giá tác dụng giảm đau bằng mô hình gây quặn đau bằng acid acetic.

#### **2.4.2.1. Đánh giá tác dụng giảm đau bằng phương pháp mâm nóng (Hot palte)**

Chân sau của chuột nhắt rất nhạy với nhiệt độ (ở mức chưa gây tổn thương da). Phản ứng của chúng với kích thích nhiệt trên da chân là nhảy lên, vẫy hoặc liếm chân sau. Thời gian cho đến khi các biểu hiện trên xảy ra là thông số dùng trong nghiên cứu tác dụng giảm đau [73], [74].

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

- Lô 1 (chứng trắng): Uống nước cất với thể tích 0,2 ml/10g/ngày.

- Lô 2: Uống codein phosphat 20 mg/kg với thể tích 0,2 ml/10g/ngày.

- Lô 3: Uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 48 ml/kg/ngày với thể tích 0,2 ml/10g/ngày.

- Lô 4: Uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 96 ml/kg/ngày với thể tích 0,2 ml/10g/ngày.

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

Đo thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc lần cuối cùng 1 giờ. Đặt chuột lên mâm nóng (hot plate) luôn duy trì ở nhiệt độ 56<sup>0</sup>C bằng hệ thống ổn nhiệt. Tính thời gian từ lúc đặt chuột lên mâm nóng đến khi chuột liếm chân sau. Loại bỏ những chuột phản ứng quá nhanh (trước 8 giây) hoặc quá chậm (sau 30 giây). So sánh thời gian phản ứng với kích thích nhiệt của các lô dùng thuốc thử so với lô 1.

#### *2.4.2.2. Nghiên cứu tác dụng giảm đau bằng phương pháp gây quặn đau bằng acid acetic*

Đau được cảm ứng bởi các chất kích thích (acid acetic) khi tiêm vào màng bụng chuột nhất. Những con chuột này phản ứng lại bằng một động tác đặc biệt gọi là quặn đau (hóp bụng, duỗi hai chân sau). Số lần quặn đau là thông số được sử dụng cho nghiên cứu [63].

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

- Lô 1 (chứng trắng): uống nước cất với thể tích 0,2 ml/10g/ngày.

- Lô 2 (chứng bệnh): uống ibuprofen liều 100 mg/kg.

- Lô 3: uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 48 ml/kg/ngày với thể tích 0,2 ml/10g/ngày.

- Lô 4: uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 96 ml/kg/ngày với thể tích 0,2 ml/10g/ngày

Chuột ở các lô được uống nước cất, thuốc đối chứng hoặc thuốc thử mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng, với thể tích 0,2 ml/10g/ngày trong 5 ngày liên tục.

Ngày cuối cùng, sau khi uống thuốc 1 giờ, tiêm vào ổ bụng mỗi chuột 0,2 ml dung dịch acid acetic 1%. Đếm số con quặn đau của từng chuột trong mỗi 5 phút cho đến phút thứ 30 sau khi tiêm acid acetic. So sánh số con quặn đau của các lô nghiên cứu.

### **2.4.3. Đánh giá tác dụng chống viêm cấp**

Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin và mô hình gây viêm màng bụng.

#### **❖ Mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin**

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

- Lô 1 (chứng trắng): Uống nước cất với thể tích 1 ml/100g.

- Lô 2 (chứng dương): Uống diclofenac liều 10 mg/kg với thể tích 1 ml/100g.

- Lô 3 (cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều thấp): Uống liều 24 ml/kg/ngày với thể tích 1 ml/100g.

- Lô 4 (cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều cao): Uống liều 48 ml/kg/ngày với thể tích 1 ml/100g.

Chuột được uống thuốc 5 ngày liên tục trước khi gây viêm, ngày thứ 5, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm bằng cách tiêm carrageenin 1% (pha trong nước muối sinh lý) với thể tích 0,05 ml/chuột vào gan bàn chân sau, bên phải của chuột [73], [78], [79].

Đo thể tích chân chuột (đến khớp cổ chân) bằng máy đo viêm Plethysmometer No 7250 vào các thời điểm: trước khi gây viêm (V0); sau khi gây viêm 2 giờ (V2), 4 giờ (V4), 6 giờ (V6) và 24 giờ (V24). Kết quả được tính theo công thức của Fontaine.



*Thông số đánh giá:*

Đo độ phù chân chuột (ở 1 điểm cố định trên lòng bàn chân chuột) bằng thước đo chuyên biệt vào các thời điểm giống với thời điểm đo thể tích chân chuột.

- Kết quả độ tăng thể tích chân của từng chuột được tính theo công thức:

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

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

$V_t$  là thể tích chân chuột sau khi gây viêm

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

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

Trong đó:  $\Delta V_c\%$ : trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô mô hình

$\Delta V_t\%$ : trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô uống thuốc

#### ❖ **Mô hình gây viêm màng bụng**

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

- Lô 1 (chứng trắng): uống nước cất với thể tích 1 ml/100g.

- Lô 2 (chứng dương): uống diclofenac liều 10 mg/kg với thể tích 1 ml/100g.

- Lô 3 (cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều thấp): uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 24 ml/kg/ngày với thể tích 1 ml/100g.

- Lô 4 (cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều cao): uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 48 ml/kg/ngày với thể tích 1 ml/100g.

Chuột được uống nước cất hoặc thuốc 5 ngày liên tục trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm màng bụng chuột bằng dung dịch carrageenin 0,1g + formaldehyd 1,5ml, pha vừa đủ trong 100ml nước muối sinh lý, với thể tích tiêm 1 ml/100g vào ổ bụng mỗi chuột. Sau gây viêm 24 giờ, mở ổ bụng chuột hút dịch rỉ viêm, đo thể tích, đếm số lượng bạch cầu/ml dịch rỉ viêm và định lượng protein trong dịch rỉ viêm [80].

#### **2.4.4. Đánh giá tác dụng hạ acid uric máu của cao lỏng “Hạ Gout Vương”**

***trên thực nghiệm***

Để đánh giá tác dụng hạ acid uric máu của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên thực nghiệm, chúng tôi thực hiện trên mô hình đánh giá tác dụng hạ acid uric máu (được thực hiện tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học y Hà Nội).

Áp dụng mô hình gây tăng acid uric cấp trên chuột nhắt trắng bằng cách tiêm màng bụng một lần duy nhất hỗn dịch kali oxonat liều 500 mg/kg [24].

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

- Lô 1 (chứng trắng): Uống dung môi pha thuốc là nước cất với thể tích 0,2 ml/10g.

- Lô 2 (chứng bệnh): Uống dung môi pha thuốc là nước cất với thể tích 0,2 ml/10g + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.

- Lô 3 (chứng dương): Uống allopurinol liều 20 mg/kg + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.

- Lô 4 (cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều cao, liều gấp 2 lần liều tương đương dự kiến trên lâm sàng): Uống liều 96 ml/kg/ngày + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.

- Lô 5 (cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều thấp, liều tương đương liều dự kiến trên lâm sàng): Uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 48 ml/kg/ngày + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.

Chuột được uống dung môi pha thuốc (nước cất), thuốc đối chứng hoặc chế phẩm thử với cùng thể tích 0,2 ml/10g trọng lượng chuột vào một giờ nhất định hàng ngày trong vòng 7 ngày trước khi gây mô hình. Trước khi dùng nước cất hoặc thuốc thử 1,5 giờ, chuột không được ăn nhưng được uống nước bình thường. Ngày thứ 7 của nghiên cứu, 1 giờ trước khi uống thuốc lần cuối, chuột ở các lô được tiêm màng bụng kali oxonat liều 500mg/kg (lô chứng trắng được tiêm dung môi pha kali oxonat là CMC-Na 0,5%) với thể tích 0,1 ml/10g thể trọng chuột. Sau khi uống thuốc lần cuối 2 giờ, giết chuột, lấy máu động mạch cảnh định lượng nồng độ acid uric huyết thanh.

*Thông số đánh giá:*

- + Nồng độ acid uric trong huyết thanh chuột
- + Tỷ lệ giảm nồng độ acid uric huyết thanh của lô thử so với lô chứng

$$I\% = x \cdot 100$$

Trong đó:  $C_c$  Nồng độ acid uric huyết thanh lô chứng

$C_t$  Nồng độ acid uric huyết thanh lô thử

$I\%$  tỷ lệ giảm nồng độ acid uric máu của lô thử so với lô chứng

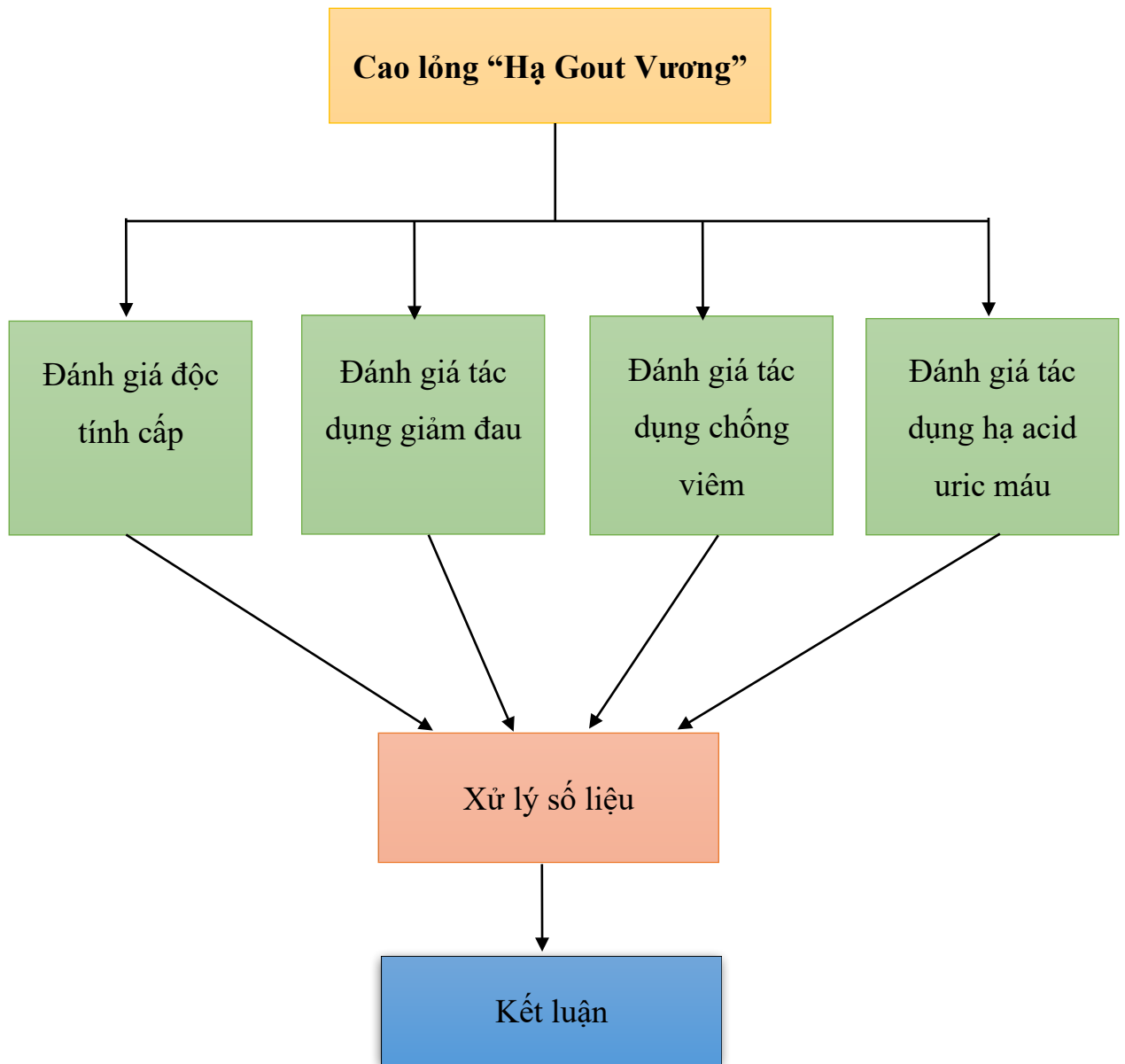
## 2.5. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý theo các phương pháp thống kê y sinh học, so sánh bằng Student's t-test sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Số liệu được biểu diễn dưới dạng  $\bar{X} \pm SD$ . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## 2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên chuột nhắt trắng, chuột cống trắng số lượng động vật sử dụng trong các mô hình thí nghiệm phù hợp, đủ để thu được kết quả đảm bảo độ tin cậy và đủ xử lý thống kê. 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. Việc lựa chọn động vật thí nghiệm, điều kiện nuôi, chăm sóc và sử dụng động vật đều tuân thủ chặt chẽ theo quy định chung trong nghiên cứu y sinh học.

## 2.7. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

### CHƯƠNG 3

#### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của cao lỏng “Hạ Gout Vương”

**Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của cao lỏng “Hạ Gout Vương”**

Lô	n	Liều (ml dung dịch đậm đặc/kg)	Liều tương ứng (g/kg thể trọng)	Số chuột chết	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	50	191,88	0	0
Lô 2	10	75	287,81	0	0
Lô 3	10	100	383,75	0	0

**Nhận xét:** Bảng 3.1 cho thấy các lô chuột uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” từ 50 ml/kg tương ứng 191,88 gam dược liệu/kg đến liều tối đa 100 ml/kg tương ứng 383,75 gam dược liệu/kg không có biểu hiện độc tính cấp.

**Bảng 3.2. Ảnh hưởng của cao lỏng “Hạ Gout Vương” đến thể trọng chuột**

Lô	n	Thể trọng chuột trước uống thuốc (g)	Thể trọng chuột sau 72 giờ uống thuốc (g)	$P_{\text{trước-sau}}$
Lô 1	10	19,97 ± 0,18	19,97 ± 0,14	> 0,05
Lô 2	10	19,96 ± 0,13	19,97 ± 0,17	> 0,05
Lô 3	10	19,96 ± 0,15	19,97 ± 0,16	> 0,05
$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3}$		> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Bảng 3.2 cho thấy thể trọng các lô chuột uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” trước và sau 72 giờ uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều từ 50 ml/kg đến 100 ml/kg không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ .

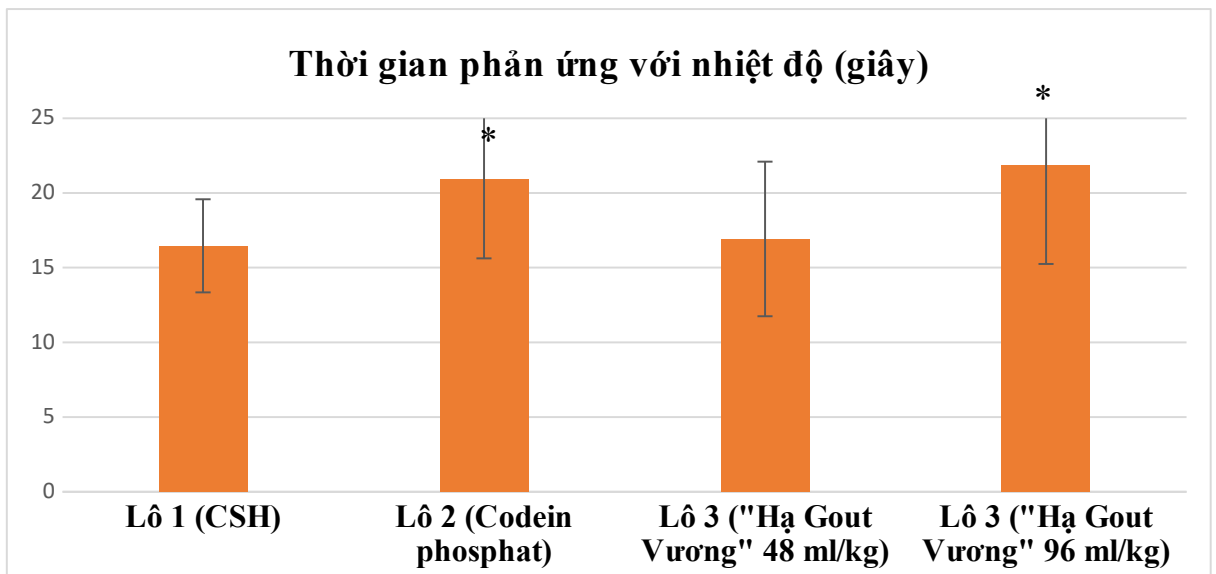
**Bảng 3.3. Dấu hiệu bất thường của chuột sau uống cao lỏng  
“Hạ Gout Vương”**

Lô	n	Dấu hiệu bất thường					
		Da	Lông	Hô hấp	Tuần hoàn	Tiêu hoá	Thần kinh
Lô 1	10	0	0	0	0	0	0
Lô 2	10	0	0	0	0	0	0
Lô 3	10	0	0	0	0	0	0

**Nhận xét:** Bảng 3.3 cho thấy, theo dõi chuột trong các lô uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” trong 7 ngày chưa ghi nhận trường hợp bất thường về da, lông, hô hấp, tuần hoàn, tiêu hoá và thần kinh.

### 3.2. Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau, chống viêm, hạ acid uric máu của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình thực nghiệm

#### 3.2.1. Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình thực nghiệm



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

**Biểu đồ 3.1. Ảnh hưởng của cao lỏng “Hạ Gout Vương” lên thời gian phản ứng với nhiệt độ ở động vật thực nghiệm trên mâm nóng**

**Nhận xét:** Biểu đồ 3.1 cho thấy:

Codein phosphat có tác dụng kéo dài có ý nghĩa thống kê thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột so với lô chứng sinh học ( $p < 0,05$ ).

Cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 48 ml/kg có xu hướng kéo dài thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng so với lô chứng sinh học, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 96 ml/kg làm tăng có ý nghĩa thống kê thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng so với lô chứng sinh học với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.4. Ảnh hưởng của cao lỏng “Hạ Gout Vương” lên số cơn quặn đau bằng acid acetic**

Lô chuột (n = 10)	Số cơn quặn đau (số cơn/5 phút)					
	0-5 phút	>5-10 phút	>10-15 phút	>15-20 phút	>20-25 phút	>25-30 phút
<b>Lô 1</b> Chứng sinh học	7,00 ± 3,40	15,70 ± 3,09	11,70 ± 3,13	8,20 ± 2,35	5,70 ± 1,49	6,00 ± 2,31
<b>Lô 2</b> Ibuprofen 100 mg/kg	4,00 ± 2,91*	11,40 ± 4,38*	8,40 ± 3,84*	6,20 ± 1,69*	4,20 ± 1,69*	5,10 ± 2,38
<b>Lô 3</b> Cao lỏng “Hạ Gout Vương” 48 ml/kg	5,80 ± 1,69	13,80 ± 6,48	8,90 ± 4,20	9,30 ± 4,55	8,00 ± 3,16	4,50 ± 2,27
<b>Lô 4</b> Cao lỏng “Hạ Gout Vương” 96 ml/kg	4,40 ± 1,43*	9,60 ± 3,17** *	8,40 ± 3,50*	5,80 ± 2,44*	5,20 ± 1,75	2,50 ± 1,90**

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

**Nhận xét:** Bảng 3.4 cho thấy:

Ibuprofen liều 100 mg/kg có tác dụng làm giảm số cơn quặn đau ở tất cả các thời điểm nghiên cứu so với lô chứng ( $p < 0,05$ ).

Cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 48 ml/kg chưa có tác dụng giảm đau rõ rệt khi so sánh với lô chứng ở tất cả các thời điểm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

Cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 96 ml/kg làm giảm số cơn quặn đau tại hầu hết tất cả các thời điểm nghiên cứu khi so sánh với lô chứng với  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$ .

### 3.2.2. Kết quả đánh giá tác dụng chống viêm của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình thực nghiệm gây phù chân chuột

**Bảng 3.5. Tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình gây phù chân chuột sau 2 giờ**

Lô chuột	n	Độ phù (%)	% giảm phù
Mô hình	10	71,48 ± 17,22	
Diclofenac 10 mg/kg	10	19,54 ± 6,52***	72,67
Cao lỏng “Hạ Gout Vương” 24 ml/kg	10	52,88 ± 16,23*	26,02
Cao lỏng “Hạ Gout Vương” 48 ml/kg	10	62,96 ± 14,18	11,93

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  so với lô mô hình (Student's t-test)

**Nhận xét:**

Bảng 3.5 cho thấy, sau 2 giờ, Diclofenac liều 10 mg/kg và cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 24 ml/kg giảm thể tích phù chân rõ rệt so với lô mô hình ( $p < 0,001$  và  $p < 0,05$ ). Trong đó, Diclofenac liều 10 mg/kg giảm 72,67% và cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 24 ml/kg giảm 26,02% so với lô



mô hình. Cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 48 ml/kg giảm 11,93% so với lô mô hình.

**Bảng 3.6. Tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình gây phù chân chuột sau 4 giờ**

Lô chuột	n	Độ phù (%)	% giảm phù
Mô hình	10	73,60 ± 12,64	
Diclofenac 10 mg/kg	10	26,21 ± 9,07***	64,39
Cao lỏng “Hạ Gout Vương” 24 ml/kg	10	45,97 ± 13,46***	37,53
Cao lỏng “Hạ Gout Vương” 48 ml/kg	10	51,55 ± 11,70***	29,95

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  so với lô mô hình (Student’s t-test)

**Nhận xét:** Bảng 3.6 cho thấy, sau 4 giờ, Diclofenac liều 10 mg/kg, cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 24 ml/kg và cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 48 ml/kg đều giảm thể tích phù chân rõ rệt so với lô mô hình ( $p < 0,001$ ).

**Bảng 3.7. Tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình gây phù chân chuột sau 6 giờ**

Lô chuột	n	Độ phù (%)	% giảm phù
Mô hình	10	41,82 ± 15,97	
Diclofenac 10 mg/kg	10	25,75 ± 10,84*	38,43
Cao lỏng “Hạ Gout Vương” 24 ml/kg	10	35,13 ± 14,30	15,98
Cao lỏng “Hạ Gout Vương” 48 ml/kg	10	40,08 ± 14,01	4,16

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  so với lô mô hình (Student’s t-test)

**Nhận xét:** Bảng 3.7 cho thấy, sau 6 giờ, Diclofenac liều 10 mg/kg giảm thể tích phù chân rõ rệt so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ). Cao lỏng “Hạ Gout Vương” 24 ml/kg và liều 48 ml/kg có xu hướng giảm thể tích phù chân so với

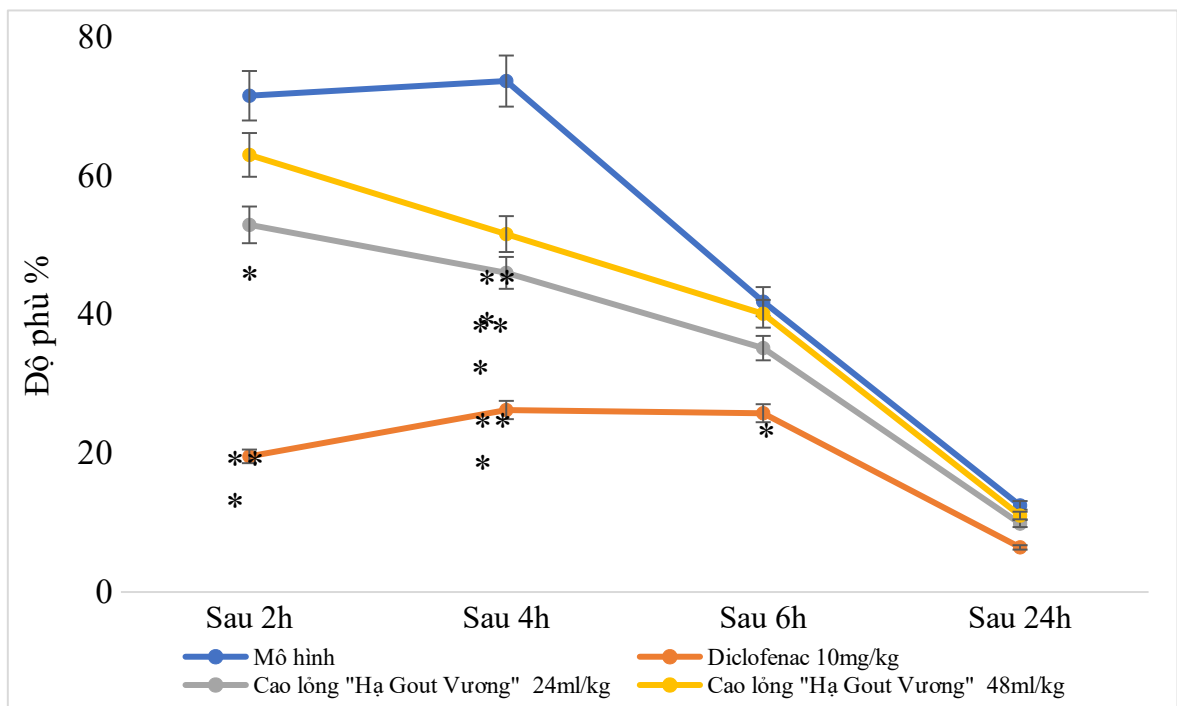
lô mô mình, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.8. Tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình gâu phù chân chuột sau 24 giờ**

Lô chuột	n	Độ phù (%)	% giảm phù
Mô hình	10	12,47 ± 7,04	
Diclofenac 10 mg/kg	10	6,43 ± 3,39*	48,49
Cao lỏng “Hạ Gout Vương” 24 ml/kg	10	9,85 ± 4,32	21,01
Cao lỏng “Hạ Gout Vương” 48 ml/kg	10	11,01 ± 4,88	11,75

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  so với lô mô hình (Student's t-test)

**Nhận xét:** Bảng 3.8 cho thấy, sau 24 giờ, Diclofenac liều 10 mg/kg giảm thể tích phù chân rõ rệt so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ). Cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 24 ml/kg và liều 48 ml/kg có xu hướng giảm thể tích phù chân so với lô mô mình, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  so với lô mô hình (Student's t-test)

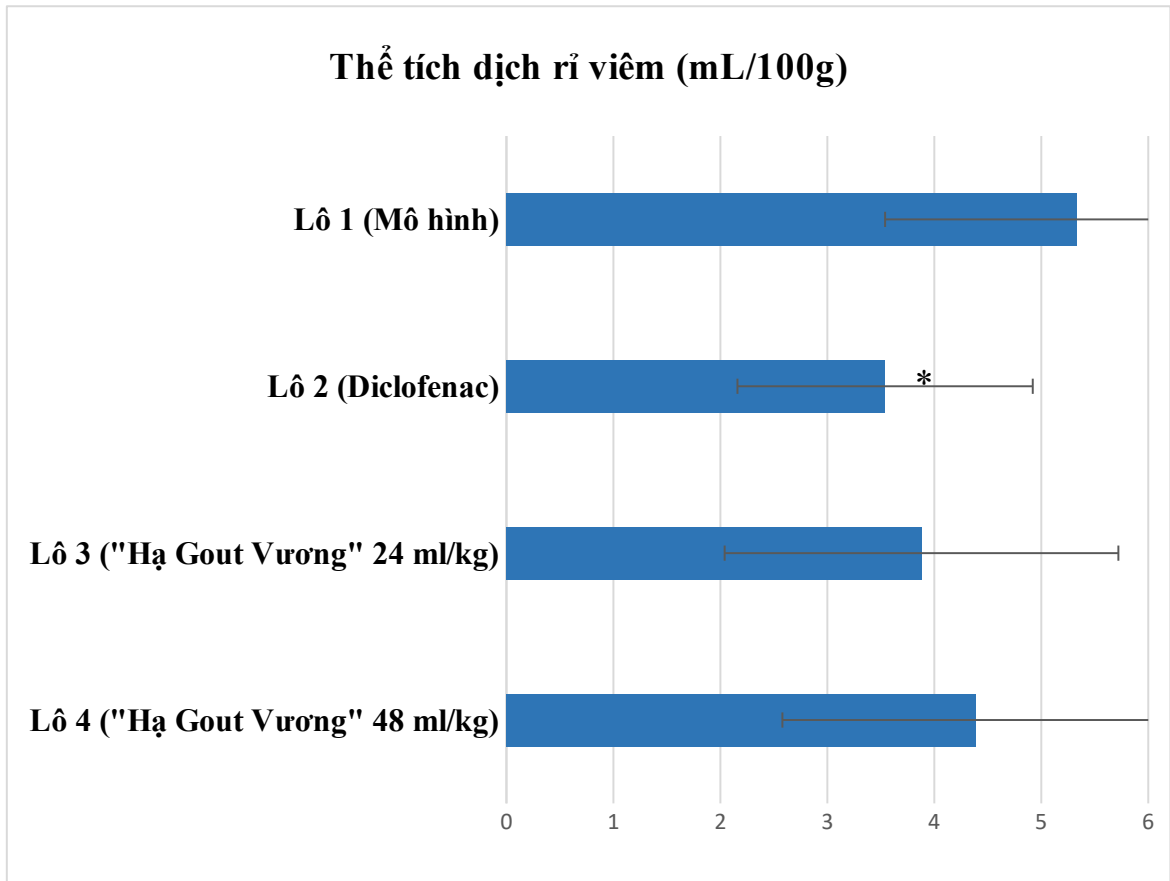
**Biểu đồ 3.2. Mức độ phù chân chuột tại các thời điểm nghiên cứu**

**Nhận xét:** Biểu đồ 3.2 cho thấy:

Diclofenac liều 10 mg/kg có tác dụng chống viêm rõ rệt, thể hiện ở tác dụng làm giảm rõ thể tích phù chân chuột ở tất cả các thời điểm sau 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 24h sau khi gây viêm cấp so với lô mô hình ( $p < 0,001$  và  $0,05$ ).

Cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 24 ml/kg làm giảm thể tích chân so với lô mô hình ở tất cả thời điểm nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tại thời điểm sau 2 giờ và 4 giờ tiêm carrageenin với  $p < 0,05$  và  $p < 0,001$ .

Cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 48 ml/kg làm giảm thể tích chân so với lô mô hình ở tất cả thời điểm nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tại thời điểm sau 4 giờ tiêm carrageenin với  $p < 0,001$ .



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

**Biểu đồ 3.3. Ảnh hưởng của cao lỏng “Hạ Gout Vương” đến thể tích dịch rỉ viêm**

**Nhận xét:** Biểu đồ 3.3 cho thấy:

Diclofenac liều 10 mg/kg làm giảm có ý nghĩa thống kê thể tích dịch rỉ viêm so với lô mô hình với  $p < 0,05$ .

Cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 24 ml/kg và 48 ml/kg có xu hướng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.9. Ảnh hưởng của cao lỏng “Hạ Gout Vương” đến số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm**

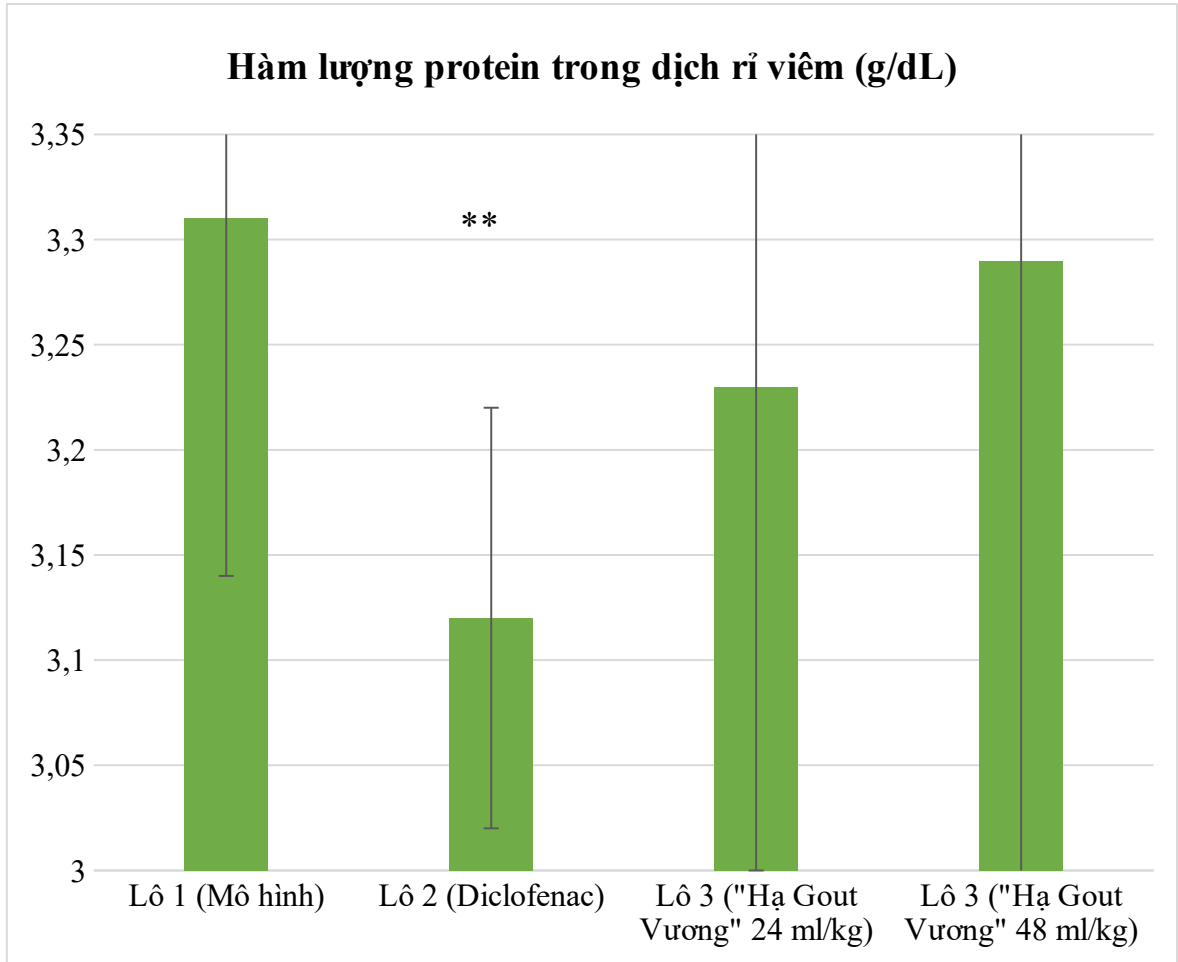
Lô nghiên cứu	n	Số lượng bạch cầu ( $10^3/\text{mm}^3$ )
Lô 1: Mô hình	10	$13,83 \pm 3,24$
Lô 2: Diclofenac 10 mg/kg	10	$9,03 \pm 2,77^{**}$
Lô 3: Cao lỏng “Hạ Gout Vương” 24 ml/kg	10	$9,81 \pm 3,34^*$
Lô 4: Cao lỏng “Hạ Gout Vương” 48ml/kg	10	$9,64 \pm 4,00^*$

\*, \*\*, \*\*\*  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  so với lô mô hình (Student’s t-test)

**Nhận xét:** Bảng 3.9 cho thấy:

Diclofenac làm giảm rõ rệt số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm so với lô mô hình với  $p < 0,01$ .

Cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 24 ml/kg và 48 ml/kg đều làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với  $p < 0,05$ .



, \*\*, \*\*\*  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  so với lô mô hình (Student's t-test)

**Biểu đồ 3.4. Ảnh hưởng của cao lỏng "Hạ Gout Vương" đến hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm**

**Nhận xét:** Biểu đồ 3.4 cho thấy:

Diclofenac làm giảm rõ rệt hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm so với lô mô hình với  $p < 0,01$ .

Cao lỏng "Hạ Gout Vương" liều 24 ml/kg và 48 ml/kg có xu hướng làm giảm hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.3. Kết quả đánh giá tác dụng hạ acid uric máu của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình thực nghiệm

**Bảng 3.10. Kết quả gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat trên động vật thực nghiệm**

Lô nghiên cứu	n	Nồng độ acid uric ( $\mu\text{mol/L}$ )
Lô 1 (Chứng trắng)	10	13,69 $\pm$ 3,74
Lô 2 (Chứng bệnh)	10	19,03 $\pm$ 4,33**

\*\* $p < 0,01$  so với lô chứng sinh học

**Nhận xét:** Bảng 3.10 cho thấy nồng độ acid uric của lô chứng bệnh tăng cao rõ rệt so với lô chứng trắng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

**Bảng 3.11. Ảnh hưởng của cao lỏng “Hạ Gout Vương” lên nồng độ acid uric máu động vật thực nghiệm**

Lô nghiên cứu	n	Acid uric ( $\mu\text{mol/L}$ )	Mức giảm so với lô chứng bệnh
Lô 2 (Chứng bệnh)	10	19,03 $\pm$ 4,33	
Lô 3 (Allopurinol 20 mg/kg)	10	11,29 $\pm$ 3,37 $\Delta\Delta\Delta$	40,67%
Lô 4 (Cao lỏng “Hạ Gout Vương” 96 ml/kg)	10	15,17 $\pm$ 3,86 $\Delta$	20,28%
Lô 5 (Cao lỏng “Hạ Gout Vương” 48 ml/kg)	10	14,57 $\pm$ 4,52 $\Delta$ $p_{5-4} > 0,05$	23,44%

$\Delta$ :  $p \leq 0,05$ ,  $\Delta\Delta$ :  $p \leq 0,01$ ,  $\Delta\Delta\Delta$ :  $p \leq 0,001$  so với lô chứng bệnh

**Nhận xét:** Bảng 3.11 cho thấy cao lỏng “Hạ Gout Vương” ở cả 2 mức liều nghiên cứu đều làm giảm rõ rệt nồng độ acid uric máu so với lô chứng bệnh ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt khi so sánh nồng độ acid uric giữa 2 lô uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” ( $p > 0,05$ ).

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Độc tính cấp của cao lỏng “hạ gout vương”

Cao lỏng “Hạ Gout Vương” là chế phẩm thuốc YHCT, được bào chế từ 2 bài thuốc cổ phương Bạch hổ thang giảm Ngạnh mẽ, Tri mẫu phối hợp Tứ diệu tán giảm Thương truật, Ngưu tất và gia thêm Phòng phong, Uy linh tiên, Xa tiền tử, Trạch tả, Dây gắm, Tử tô diệp, Bạch chỉ, Ngô công, Sinh địa, Đan bì với mục đích tăng tác dụng tán phong, thông lạc chỉ thống. Các vị thuốc đều được bào chế theo tiêu chuẩn dược điển Việt Nam V, đạt tiêu chuẩn cơ sở. Để đánh giá tính an toàn của bài thuốc, là tiền đề cho những thử nghiệm giai đoạn tiếp theo, chúng tôi tiến hành nghiên cứu độc tính cấp của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên động vật thực nghiệm.

Độc tính cấp là những biểu hiện gây ra do dùng thuốc một hay nhiều lần trong vòng 24 giờ. Việc nghiên cứu độc tính cấp của thuốc có ý nghĩa trong việc định hướng và dự kiến liều dùng cho nghiên cứu tác dụng trên thực nghiệm và trên người cũng như cung cấp những thông tin về ảnh hưởng có thể xảy ra khi dùng quá liều trên người. Mục đích của nghiên cứu độc tính cấp là xác định liều  $LD_{50}$  và ghi nhận ảnh hưởng của thuốc trên động vật thí nghiệm. Các thông số này giúp đánh giá độc tính của thuốc. Từ liều  $LD_{50}$  và liều có tác dụng dược lý ở 50% động vật thí nghiệm -  $ED_{50}$  để tính ra chỉ số điều trị  $IT = LD_{50}/ED_{50}$ . Nghiên cứu độc tính cấp của cao lỏng “Hạ Gout Vương” được tiến hành bằng đường uống theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon.

Nghiên cứu độc tính cấp của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên chuột được tiến hành tại Bộ môn Dược lý Trường Đại học Y Hà Nội theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon. Chuột nhắt trắng được uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Kết quả nghiên cứu cho thấy

chuột nhắt trắng đã uống cao lỏng Hạ Gout Vương liều từ 50ml/kg đến 100ml/kg trọng lượng, theo dõi thấy không có chuột nào chết, chuột không có biểu hiện gì ở các liều cao lỏng “Hạ Gout Vương”, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống. Trọng lượng chuột ở các lô trước và sau 72 giờ uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Theo dõi chuột trong suốt 7 ngày tiếp theo, chưa ghi nhận chuột gặp bất thường về da, lông, hô hấp, tuần hoàn, tiêu hoá và thần kinh. Các lô chuột uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều từ 50 ml/kg tương ứng 191,88 gam dược liệu/kg đến liều tối đa 100 ml/kg tương đương 383,75 gam dược liệu/kg không có biểu hiện độc tính cấp. Từ đó được liều dung nạp tối đa (luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của cao lỏng “Hạ Gout Vương” là: 100 ml dung dịch đậm đặc/kg, tương ứng 383,75 gam dược liệu/kg. Cao lỏng “Hạ Gout Vương” ở liều gấp 10,41 lần liều dùng dự kiến trên người nhưng 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 tối đa 1 thang (153,5 gam dược liệu/ngày/người)). Như vậy, chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng của cao lỏng “Hạ Gout Vương” theo đường uống.

Như vậy, cao lỏng “Hạ Gout Vương” có tính an toàn, không gây độc tính cấp, khoảng an toàn điều trị rộng với liều dùng trên lâm sàng. Kết quả này khẳng định thành phần phối ngũ các vị thuốc trong cao lỏng “Hạ Gout Vương” là phù hợp và an toàn. Hơn nữa, chuột uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” không ghi nhận triệu chứng bất thường nào đặc biệt là trên đường tiêu hoá, tạo tiền đề cho những nghiên cứu tiếp theo nhằm phát huy thế mạnh thuốc YHCT, hỗ trợ điều trị Gout nhưng lại không mang lại nhiều tác dụng không mong muốn tới người bệnh.

Cao lỏng “Hạ Gout Vương” cũng như các chế phẩm có nguồn gốc YHCT khác tại Việt Nam trong thời gian gần đây đều được nghiên cứu độc tính trước khi đưa vào sử dụng trong điều trị và nâng cao sức khoẻ cho người



bệnh. Một số chế phẩm thuốc có nguồn gốc YHCT có tác dụng hạ acid uric máu cũng chứng minh không có độc tính cấp trên thực nghiệm. Nghiên cứu của tác giả Tạ Đăng Quang và cộng sự (2019) cho thấy sau khi cho chuột uống Tam điều gia vị, không thấy có chuột chết trong vòng 72 giờ đầu và trong suốt 7 ngày, bên cạnh đó cũng không phát hiện thấy bất thường trên chuột nghiên cứu: chuột lông mượt, ăn uống, vận động bình thường. Chuột đã được uống liều thuốc tối đa có thể dung nạp tương đương 20g dược liệu/kg thể trọng chuột không có chuột nào chết nên không xác định được liều gây chết của chuột (LD) và liều chết 50% (LD<sub>50</sub>) [36]. Không nhận thấy có biểu hiện khác thường về hình dạng bên ngoài, màu sắc, các tổ chức tim, gan, thận, phổi, dạ dày, ruột của thử nhóm thử so với nhóm chứng sau thí nghiệm.

Nguyễn Thị Thu Hằng (2021) nghiên cứu độc tính cấp của Cao Trị Gút trên thực nghiệm cho kết quả: theo dõi sau khi cho chuột uống Cao Trị Gút không có chuột chết trong vòng 72 giờ đầu và trong suốt 7 ngày. Những chuột ở các lô còn lại đều không có biểu hiện bất thường trong suốt 7 ngày: chuột ăn uống, vận động bình thường, lông mượt, niêm mạc hồng hào, mắt sáng, phân khô, nước tiểu bình thường. Liều 375g/kg là liều cao nhất có thể cho chuột uống nhưng không có chuột chết trong vòng 72 giờ, chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng theo đường uống. Quan sát cấu trúc đại thể gan và thận ở chuột cả 3 lô không thấy có sự thay đổi bệnh lý về mặt đại thể sau uống Cao Trị Gút [42].

Trần Thanh Tuấn và cộng sự (2023) nghiên cứu độc tính cấp của viên nang cứng Định Thống Phong trên động vật thực nghiệm theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon: chuột nhắt được uống viên nang cứng Định Thống Phong liều từ 1638 mg/kg/ngày đến liều 4800 mg/kg/ngày (liều tối đa có thể cho chuột uống, hệ số quy đổi liều từ người sang chuột nhắt trắng là 12), tại tất cả các lô không có chuột nào chết sau 24 giờ và 72 giờ uống thuốc. Ngoài

ra khi theo dõi đến 7 ngày, chuột ở các lô đều khoẻ mạnh, không xuất hiện các triệu chứng bất thường hoặc dấu hiệu ngộ độc nào. Như vậy, viên nang cứng Định Thống phong không xuất hiện động tính cấp ở các mức liều đã thử nghiệm, chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên thực nghiệm [81]. Quan sát đại thể bằng mắt thường dưới kính lúp, cho thấy màu sắc, hình thái của gan, lách và thận ở hai lô dùng viên nang cứng Định Thống Phong có màu nâu đỏ thẫm đồng đều, bề mặt nhẵn, không có u cục hoặc xuất huyết, có đàn hồi khi ấn xuống. Không có sự khác biệt khi so với hình ảnh gan, lách, thận của chuột ở lô chứng

Các vị thuốc được sử dụng trong cao lỏng “Hạ Gout Vương” đều là các vị thuốc được sử dụng khá phổ biến trong nhiều bài thuốc. Cao lỏng “Hạ Gout Vương” không có độc tính cấp, không gây dấu hiệu bất thường trên các cơ quan trong 7 ngày theo dõi. Kết quả này khẳng định tính an toàn của cao lỏng “Hạ Gout Vương” đồng thời tạo cơ sở khoa học để tiến hành các nghiên cứu dược lý và lâm sàng tiếp theo.

## **4.2. Tác dụng giảm đau, chống viêm, hạ acid uric máu của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình thực nghiệm**

### ***4.2.1. Tác dụng giảm đau của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình thực nghiệm***

Đau là triệu chứng của nhiều bệnh khác nhau, bao gồm cảm giác và cảm xúc khó chịu, liên quan đến tổn thương mô đang xảy ra hoặc có thể xảy ra [82], [83]. Đau là một triệu chứng phổ biến trong gout cấp, khiến người bệnh khó chịu và ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống người bệnh. Giảm đau là một trong các mục tiêu điều trị bệnh Gout, cũng là một vấn đề được nhiều nhà nghiên cứu quan tâm. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng hai mô hình thử nghiệm để đánh giá tác dụng giảm đau của cao lỏng “Hạ Gout Vương” là phương pháp mâm nóng để đánh giá tác dụng giảm đau trung ương

và phương pháp gây đau quận bằng acid acetic để nghiên cứu tác dụng giảm đau ngoại biên.

#### *4.2.1.1. Tác dụng giảm đau của cao lỏng “Hạ Gout Vương” bằng phương pháp mâm nóng*

Receptor đau ở da và các mô khác là những đầu tự do của dây thần kinh được phân bố rộng trên lớp nông của da và các mô ở bên trong như màng xương, thành động mạch, mặt khớp, màng não, lều tiểu não, liềm đại não [82]. Cảm giác đau có thể xuất hiện khi có các kích thích cơ học, nhiệt học và hoá học lên receptor đau. Hầu hết các receptor đau tiếp nhận cả 3 loại kích thích nhưng cũng có những receptor nhạy cảm ơn với áp suất, tác nhân hoá học hay nhiệt độ quá cao hoặc quá thấp [82]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá tác dụng giảm đau trung ương của cao lỏng “Hạ Gout Vương” bằng phương pháp mâm nóng. Phản ứng đầu tiên của chuột nghiên cứu là do nhiệt tác động lên đầu mút thần kinh. Sau đó, cảm giác đau được truyền về sừng sau tủy sống và đến trung tâm nhận thức cảm giác đau ở thân não và trung tâm dưới vỏ não từ đó cơ thể sống sẽ có những đáp ứng phù hợp. Thời gian phản ứng với cảm giác đau của động vật được dùng để đánh giá tác dụng giảm đau trung ương của thuốc nghiên cứu.

Codein phosphat là thuốc đối chứng được sử dụng trong mô hình nghiên cứu này. Phân loại theo cấu trúc hoá học, codein thuộc nhóm nhân piperidin - phenanthren, có tác dụng dược lý tương tự như morphin, có tác dụng giảm đau do tăng ngưỡng cảm giác đau, giảm tác dụng phản xạ với đau [84]. Là thuốc giảm đau trung ương, codein ức chế tất cả các điểm chốt trên đường dẫn truyền cảm giác đau của hệ thần kinh trung ương như tủy sống, đồi thị và vỏ não, vì thế nên được sử dụng làm chứng dương trong nghiên cứu.

Kết quả chỉ ra rằng, lô chứng sinh học có thời gian phản ứng với nhiệt độ là  $16,46 \pm 3,12s$ . Lô uống codein phosphat 20 mg/kg có thời gian phản ứng với nhiệt độ là  $20,91 \pm 5,29s$  cao hơn so với lô chứng sinh học, có ý nghĩa

thống kê với  $p < 0,05$ . Lô cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 48 ml/kg có thời gian phản ứng với nhiệt độ là  $16,92 \pm 5,17s$ , xu hướng kéo dài hơn so với lô chứng sinh học, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Thời gian phản ứng với nhiệt độ ở lô chuột uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 96 ml/kg là  $21,88 \pm 6,63s$ , khác biệt có ý nghĩa thống kê với lô chứng sinh học ( $p < 0,05$ ). Như vậy, cao lỏng “Hạ Gout Vương” cả 2 liều có tác dụng làm kéo dài thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng, sự khác biệt rõ rệt hơn ở liều 96 ml/kg.

Nghiên cứu của Vũ Ngọc Thắng, Đặng Thị Minh và cộng sự (2023) lô uống Định thống phong liều 1 có thời gian phản ứng của chuột trên mâm nóng là  $25,72 \pm 2,70s$ , lô Định thống phong liều 2 là  $27,73 \pm 3,49s$  kéo dài so với lô mô hình ( $12,50 \pm 1,48s$ ) với  $p < 0,001$  [33].

Nghiên cứu của Tạ Đăng Quang và cộng sự (2019) cho thấy Tam diệp gia vị liều 0,72g/kg/ngày có thời gian phản ứng với nhiệt ở động vật thực nghiệm là  $20,10 \pm 4,28s$ , liều 2,16g/kg/ngày là  $23,04 \pm 3,74s$  không có sự khác biệt so với lô chứng với  $p > 0,05$  [36].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã chứng minh cao lỏng “Hạ Gout Vương” có tác dụng giảm đau trung ương trên thực nghiệm.

#### *4.2.1.2. Tác dụng giảm đau của cao lỏng “Hạ Gout Vương” bằng phương pháp gây đau quặn bằng acid acetic ở động vật thực nghiệm*

Mô hình gây đau quặn thực nghiệm với tác nhân gây đau quặn là acid acetic và phenylquinon thường được sử dụng để đánh giá tác dụng giảm đau theo cơ chế ngoại biên. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng acid acetic để nghiên cứu tác dụng giảm đau ngoại biên thông qua việc tăng nồng độ các enzym liên quan đến tổng hợp các prostaglandin gây đau như cyclooxygenase (COX) và lipooxygenase (LOX) và tăng giải phóng các chất nội sinh gây viêm như bradykinin, prostaglandin, histamin. Đau được cảm ứng bởi các chất kích thích acid acetic khi tiêm vào màng bụng chuột nhắt. Pha đáp ứng

đầu tiên là do kích thích trực tiếp lên sợi cảm giác của thủ thuật tiêm và thuốc tiêm, pha đáp ứng muộn hơn là của phản ứng viêm và giải phóng ra các chất trung gian hóa học gây đau. Cụ thể, acid acetic kích thích các đại thực bào và dưỡng bào có mặt ở phúc mạc từ đó làm giải phóng các chất gây đau: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8. Thuốc đối chứng được sử dụng trong nghiên cứu là ibuprofen, một thuốc giảm đau chống viêm không steroid, dẫn xuất acid propionic, có tác dụng giảm đau và chống viêm tương tự như aspirin. Thuốc có tác dụng giảm đau do giảm tổng hợp PGF<sub>2 $\alpha$</sub> , giảm tính cảm thụ của ngọn các dây cảm giác với chất gây đau của phản ứng viêm như bradykinin, histamin, serotonin [84].

Kết quả nghiên cứu cho thấy, lô Ibuprofen liều 100 mg/kg có tác dụng làm giảm số cơn quặn đau ở tất cả các thời điểm nghiên cứu so với lô chứng với  $p < 0,05$ . Lô uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 48 ml/kg có số cơn đau quặn thấp hơn so với nhóm chứng sinh học ở thời điểm 0-5 phút, >5-10 phút và >10-15 phút, >25-30 phút, tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Lô uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 96 ml/kg làm giảm số cơn quặn đau tại tất cả các thời điểm nghiên cứu khi so sánh với lô chứng. Số cơn đau quặn ở thời điểm 0-5 phút là  $4,40 \pm 1,43$  cơn/5 phút thấp hơn so với lô chứng là  $7,00 \pm 3,40$  cơn/5 phút ( $p < 0,05$ ), thời điểm >5-10 phút là  $9,60 \pm 3,17$  cơn/5 phút thấp hơn so với nhóm chứng  $15,70 \pm 3,09$  cơn/5 phút ( $p < 0,001$ ). Giai đoạn đầu của đau quặn (pha sớm) từ 0-5 phút được phân loại là cơn đau thần kinh, do acid acetic kích thích trực tiếp các thụ thể đau tại vùng phúc mạc của chuột và là phản ứng cấp tính. Pha muộn từ 15-20 phút sau khi tiêm, được phân loại là đau do phản ứng viêm gây bởi sự phóng thích các chất trung gian hóa học như histamin, serotonin, prostaglandin và bradykinin, đồng thời kích hoạt các tế bào thần kinh ở sừng sau tủy sống. Như vậy, cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 96 ml/kg có tác dụng giảm số cơn đau quặn trên mô hình gây đau quặn bằng acid acetic ở động vật thực nghiệm.

So sánh với nghiên cứu khác: Nghiên cứu của Tạ Đăng Quang và cộng sự (2019) cho thấy lô viên nang cứng Tam diệu gia vị liều 0,72 g/kg uống trong 5 ngày liên tục làm giảm rõ rệt số cơn quặn đau tại tất cả các thời điểm nghiên cứu khi so sánh với lô chứng ( $p < 0,001$ ). Viên nang cứng Tam diệu gia vị liều 2,16 g/kg có xu hướng làm giảm số cơn quặn đau tại tất cả các thời điểm nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng tại các thời điểm 5-10 phút, 10-15 phút, và 25-30 phút của nghiên cứu ( $p < 0,05$ ) [36].

Nghiên cứu của tác giả Vũ Ngọc Thắng, Đặng Thị Minh và cộng sự (2023) lô uống Định thống phong liều cả 2 liều có tác dụng giảm số cơn đau quặn ở tất cả các thời điểm nghiên cứu với  $p < 0,01$  và  $0,001$ . Thời điểm  $>5-10$  phút số cơn đau quặn trung bình ở lô Định thống phong liều 1 là  $7,40 \pm 1,35$  cơn/5phút, liều 2 là  $7,50 \pm 0,97$  cơn/5 phút thấp hơn so với lô chứng  $11,60 \pm 1,35$  cơn/5phút ( $p < 0,001$ ) [33].

Nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam trước đây đã chứng minh rằng các vị thuốc trong cao lỏng “Hạ Gout Vương” có tác dụng giảm đau trên thực nghiệm. Nghiên cứu Kim HW và cộng sự (2002) cho thấy chiết xuất ethylacetate từ Phòng phong có tác dụng giảm đau và chống viêm đáng kể đối với bệnh viêm khớp do FCA gây ra ở chuột. Uy linh tiên có tác dụng dược lý giảm đau, ứng dụng trong điều trị giảm đau do viêm khớp [85]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Ánh Nguyệt, Nguyễn Tiên Chung (2023) chỉ ra rằng dây gấm có tác dụng giảm đau trung ương và giảm đau ngoại biên trên động vật thực nghiệm [51]. Kết quả nghiên cứu cho thấy sau khi uống thuốc, lô đối chứng và các lô dùng cao chiết dây gấm đều có tiềm thời giật đuôi (giây) tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng, bắt đầu từ phút 30 và kéo dài đến hết quá trình thử nghiệm ( $p < 0,01$ ), cho thấy dây gấm có tác dụng giảm đau trung ương trên mô hình thực nghiệm. Với mô hình gây đau quặn theo phương pháp Koster, lô dùng cao chiết dây gấm liều 250 và 500mg/kg có tác dụng giảm

đau theo phương pháp gây đau bằng acid acetic tương tự như Diclofenac, một thuốc giảm đau ngoại vi kinh điển. Ngô công có tác dụng giảm đau thông qua việc điều chỉnh các yếu tố liên quan đến đau như PGE<sub>2</sub>, COX-2 [57].

YHCT cho rằng “thông tắc bất thông, thống tắc bất thông” nghĩa là khí huyết lưu thông vận hành bình thường thì không đau. Khí và huyết có liên quan mật thiết với nhau “khí là soái của huyết, khí hành thì huyết hành, khí ngưng thì huyết trệ, huyết mạch hòa lợi thì tinh thần còn”, “huyết hòa thì kinh mạch lưu hành, âm dương được nuôi dưỡng tốt, gân xương được khỏe mạnh cứng cáp, hoạt động của khớp được linh hoạt” [86]. Trong thành phần cao lỏng “Hạ Gout Vương” có vị thuốc Phòng phong giải biểu trừ phong hàn, trừ phong thấp chỉ thống, chỉ kinh giảm co cứng [50], Uy linh tiên khu phong, trừ thấp, thông kinh lạc, chỉ thống [50], Ngô công trừ kinh phong, thông lạc chỉ thống, công độc tán kết [50], Tử tô diệp giải biểu, lý khí khoan hung, hoá đàm [51], Dây gắm khu phong trừ thấp, thư cân hoạt huyết, giải độc tiêu viêm, sát trùng [51]. Bạch chỉ phát biểu khứ phong, táo thấp, tiêu thũng, bài nùng, chỉ thống [51]. Cam thảo kiện tỳ ích khí, giải độc, chỉ thống, điều hoà tác dụng các thuốc [50]. Các thành phần trong bài thuốc có công năng khu phong, tán hàn, trừ thấp, thông kinh hoạt lạc giúp cho khí huyết được vận hành thông sướng, loại bỏ ngoại tà ở kinh lạc, quan tiết theo cơ chế “thông bất tắc thống” của YHCT, vì vậy có tác dụng chỉ thống (giảm đau). Như vậy, cao lỏng “Hạ Gout Vương” có tác dụng giảm đau theo cả 2 cơ chế trung ương và ngoại biên trên thực nghiệm và giảm đau theo lý luận YHCT.

#### ***4.2.2. Tác dụng chống viêm của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình thực nghiệm gây phù chân chuột***

Winter từ những năm 60 của thế kỷ trước đã sử dụng phương pháp gây phù bàn chân sau của chuột bằng carrageenin để đánh giá tác dụng chống viêm của thuốc. Đến nay phương pháp này vẫn được thường xuyên sử dụng để nghiên cứu tác dụng chống viêm của thuốc trên động vật thực nghiệm.

Carrageenin là polysaccharid cấu tạo từ các polymer của  $\beta$ -(1,3)-D-galactose và  $\beta$ -(1,4)-3,6-hydro-D-galactose. Đây là hợp chất cao phân tử nên khi vào trong cơ thể, carrageenin trở thành kháng nguyên và gây viêm thông qua cơ chế miễn dịch kháng nguyên - kháng thể (nó làm kích thích đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính tập trung tại vị trí carrageenin xâm nhập để làm nhiệm vụ thực bào và đồng thời giải phóng ra các chất trung gian hóa học gây viêm, phù, đau). Carrageenin gây viêm cấp gần giống như cơ chế bệnh sinh của phản ứng viêm, theo 2 pha: pha 1 đặc trưng bởi sự giải phóng của histamin, serotonin; pha 2 đặc trưng bởi sự giải phóng của bradykinin, protease, các prostaglandin, xảy ra vào khoảng 3 giờ sau khi tiêm carrageenin. Do có cơ chế gây viêm như vậy nên carrageenin phù hợp để gây viêm trong nghiên cứu tác dụng của các chất, dược liệu hoặc thuốc có tác dụng ức chế riêng lẻ đối với từng pha hoặc đồng thời các chất trung gian hóa học ở cả 2 pha của phản ứng viêm. Vậy nên, carrageenin được lựa chọn là tác nhân gây viêm trong nghiên cứu này. Khi tiêm carrageenin vào dưới da gan bàn chân chuột, sẽ gây nên phù viêm bàn chân chuột. Mẫu nghiên cứu có tác dụng kháng viêm sẽ làm giảm mức độ phù bàn chân chuột. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thuốc đối chứng được sử dụng là diclofenac - một thuốc chống viêm không steroid. Thuốc ức chế prostaglandin do ức chế cyclooxygenase làm giảm  $PGE_2$  và  $F_{1\alpha}$  là những chất trung gian của phản ứng viêm. Hơn nữa, thuốc làm bền vững màng lysosom ở ổ viêm, làm ngăn cản giải phóng các enzym phân giải, ức chế quá trình viêm. Ngoài ra, còn có thể một số cơ chế khác như đối kháng với các chất trung gian gây viêm do tranh chấp với các chất trung gian hoá học gây viêm. Như vậy, Diclofenac được lựa chọn làm thuốc chứng dương trong nghiên cứu của chúng tôi [84].

Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng, lô uống diclofenac liều 10 mg/kg có tác dụng chống viêm rõ rệt, thể hiện ở tác dụng làm giảm rõ thể tích phù chân chuột ở tất cả các thời điểm sau 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 24h sau khi gây viêm cấp so với lô mô hình ( $p < 0,001$  và  $0,05$ ).



Cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 24 ml/kg làm giảm thể tích phù chân so với lô mô hình ở tất cả thời điểm nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tại thời điểm sau 2 giờ và 4 giờ tiêm carrageenin. Độ phù chân chuột ở thời điểm sau 2 giờ là  $52,88 \pm 16,23 \%$ , giảm 26,02% so với lô mô hình (độ phù là  $71,48 \pm 17,22\%$ ), có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tại thời điểm sau 4 giờ, độ phù chân của chuột ở lô uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 24 ml/kg là  $45,97 \pm 13,46\%$ , giảm 37,53% so với lô mô hình với độ phù là  $73,60 \pm 12,64\%$ , sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 48 ml/kg làm giảm thể tích chân so với lô mô hình ở tất cả thời điểm nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tại thời điểm sau 4 giờ tiêm carrageenin. Độ phù chân tại thời điểm sau 4 giờ ở lô uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 48 ml/kg là  $51,55 \pm 11,70\%$ , giảm hơn 29,95% so với lô mô hình (độ phù là  $73,60 \pm 12,64\%$ ), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Tại thời điểm sau 24 giờ, lô uống diclofenac 10mg/kg giảm 48,49% độ phù so với lô mô hình, lô uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 24 ml/kg và 48 ml/kg lần lượt giảm 21,01% và 11,75% độ phù so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ). Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã chứng minh cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 24 ml/kg và 48 ml/kg có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột.

So sánh với kết quả nghiên cứu của Tạ Đăng Quang (2019) cho thấy viên nang cứng Tam diệu gia vị ở liều 0,72g/kg chưa có tác dụng giảm viêm trên mô hình gây phù chân chuột nhất. Ở liều 2,16g/kg Tam diệu gia vị có tác dụng chống viêm rõ rệt, giảm 33,6% thể tích chân phù ở thời điểm sau 6h và 23,6% sau 24h sau khi gây viêm cấp so với lô mô hình, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  [36].

Nghiên cứu của Vũ Ngọc Thắng, Đặng Thị Minh và cộng sự (2023) lô uống Định thống phong cả 2 liều có tác dụng giảm viêm trên mô hình gây phù chân chuột nhất tại tất cả các thời điểm với  $p < 0,05$  [33].

Trên mô hình gây viêm màng bụng chuột thực nghiệm, khả năng chống viêm còn thể hiện thông qua khả năng giảm thể tích dịch rỉ viêm, số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm và giảm hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm. Kết quả nghiên cứu cho thấy, lô uống Diclofenac liều 10 mg/kg có thể tích dịch rỉ viêm là  $3,54 \pm 1,38$  ml/100g, giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với  $p < 0,05$ . Lô uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 24 ml/kg có thể tích rỉ viêm là  $3,88 \pm 1,84$  ml/100g, lô uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 48 ml/kg là  $4,39 \pm 1,81$  ml/100g, có xu hướng giảm thấp hơn so với lô mô hình ( $5,33 \pm 1,79$  ml/100g), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Kết quả nghiên cứu cho thấy lô uống diclofenac làm giảm có ý nghĩa thống kê số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm so với lô mô hình,  $p < 0,01$ . Lô uống diclofenac 10mg/kg có số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm là  $9,03 \pm 2,77$   $10^3/\text{mm}^3$ . Lô uống Cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 24 ml/kg có số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm là  $9,81 \pm 3,34$   $10^3/\text{mm}^3$ , thấp hơn so với lô mô hình (số lượng bạch cầu là  $13,83 \pm 3,24$   $10^3/\text{mm}^3$ ), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Lô uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 48 ml/kg có số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm là  $9,64 \pm 4,00$   $10^3/\text{mm}^3$  thấp hơn so với lô mô hình,  $p < 0,05$ . Cao lỏng “Hạ Gout Vương” ca hai liều 24 ml/kg và 48 ml/kg làm giảm rõ rệt số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm trên mô hình gây viêm màng bụng.

Kết quả hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm cho thấy lô uống diclofenac 10mg/kg có hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm là  $3,12 \pm 0,10$  g/dL, giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với  $p < 0,01$ . Lô uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 24 ml/kg có hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm là  $3,23 \pm 0,23$  g/dL và lô uống “Hạ Gout Vương” liều 48 ml/kg là  $3,29 \pm 0,32$  g/dL, thấp hơn so với lô mô hình ( $3,31 \pm 0,17$  g/dL), tuy nhiên sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Một số nghiên cứu tại Việt Nam cũng chứng minh vị thuốc và chế phẩm thuốc có nguồn gốc YHCT có tác dụng chống viêm cấp trên thực nghiệm. Nghiên cứu của Tạ Đăng Quang (2019) cho thấy Tam diệu gia vị có tác dụng chống viêm cấp trên thực nghiệm. Lô chuột uống viên nang cứng Tam diệu gia vị liều 0,36g/kg có thể tích dịch rỉ viêm là  $1,75 \pm 0,33$  ml/100mg, liều 1,08g/kg là  $1,86 \pm 0,35$  ml/100g, giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tam diệu gia vị liều 0,36g/kg có tác dụng làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm với  $7,88 \pm 1,68 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ , liều 1,08g/kg là  $9,33 \pm 2,13 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  đều thấp hơn so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ). Viên nang Tam diệu gia vị có tác dụng làm giảm hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm, có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình  $p < 0,05$  [36].

Nghiên cứu của Trịnh Thị Kiều Anh (2022) cho thấy, dịch chiết cao lỏng củ ráy liều thấp 2,4g/kg/ngày có tác dụng chống viêm cấp thông qua giảm rõ rệt số lượng bạch cầu và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm. Dịch chiết cao lỏng củ ráy liều thấp có xu hướng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm do với lô chứng trắng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm ở lô uống dịch chiết cao lỏng củ ráy liều 2,4g/kg/ngày là 3,47G/L, thấp hơn lô chứng trắng là 5,13G/L, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Lô uống dịch chiết củ ráy liều thấp có hàm lượng protein thu được trong ổ bụng chuột thấp nhất là 3,09mg/dL, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  [35].

Gout là phản ứng miễn dịch của hệ thống với các tinh thể monosodium urat gây tổn thương các mô quanh khớp. Các tế bào miễn dịch bẩm sinh (Bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, tế bào mast, bạch cầu trung tính) và các tế bào NK (natural killer) liên quan đến sinh bệnh học của viêm gút cấp tính. Tinh thể monosodium urat tạo ra IL- $\beta$  (một cytokin quan trọng trong viêm do gút) thông qua kích hoạt nucleotide oligomerization domain (NOD) - like

receptor (NLRP) và TLR2/4-MyD88. Ngoài ra, sự tương tác giữa các tinh thể monosodium urat và các tế bào bẩm sinh như đại thực bào, các tế bào NK, bạch cầu trung tính và các tế bào khác cũng tiết ra nhiều cytokin khác như IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , CXCL8 và cyclo-oxygenase. Trong thành phần cao lỏng “Hạ Gout Vương”, một số vị thuốc đã được nghiên cứu có tác dụng chống viêm trên thực nghiệm. Chiết xuất Ethylacetate từ Phòng phong có tác dụng giảm đau và chống viêm đáng kể đối với bệnh viêm khớp do FCA gây ra ở chuột. Theo kết quả của nghiên cứu này, có ý kiến cho rằng Ethylacetate của Phòng phong được khuyến nghị để làm giảm các triệu chứng liên quan đến viêm khớp ở người [48]. Saponin AR-6 trong Uy linh tiên có tác dụng chống viêm thông qua ức chế NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  và COX-2 [49]. Uy linh tiên được xử lý bằng nhiệt và rượu có thể ức chế đáng kể các cytokine gây viêm IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  và VEGF [50]. Cao chiết dây gắm cả 3 mức liều thử nghiệm 150mg/kg, 250mg/kg và 500mg/kg thể hiện tác dụng kháng viêm cấp và viêm mạn trên động vật thực nghiệm [51]. Chiết xuất Sinh địa làm giảm IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10 và TNF- $\alpha$  trên mô hình thực nghiệm [52]. Đan bì có tác dụng chống viêm thông qua mô hình gây viêm bằng LPS trên thực nghiệm [53], có tác dụng chống viêm thông qua việc ức chế biểu hiện iNOS và COX-2 bằng cách ức chế quá trình phosphoryl hóa I- $\kappa$ B $\alpha$  và hoạt hóa NF- $\kappa$ B trong tế bào đại thực bào được kích hoạt bởi LPS [54]. Một số hợp chất mới trong trạch tả được chứng minh có tác dụng ức chế sản xuất NO, tác dụng chống viêm của chúng cũng được trên mô hình thực nghiệm gây viêm cấp tính bằng CuSO<sub>4</sub> ở cá ngựa vằn [55]. Chiết xuất Ethanol của Bạch chỉ có hoạt tính chống viêm, hoạt động thông qua ức chế con đường NF- $\kappa$ B [56]. Ngô công có tác dụng ức chế sản xuất các yếu tố gây viêm thông qua con đường NF- $\kappa$ B [57]. Cam thảo có tác dụng chống viêm thông qua ức chế iNOS [58]. Viêm là hiện tượng bệnh lý bao gồm một loạt những thay đổi tại chỗ và toàn thân, bắt đầu ngay khi tác nhân viêm xâm nhập vào cơ thể, tại ổ viêm có 3 hiện tượng: rối loạn

tuần hoàn (bao gồm rối loạn vận mạch, hình thành dịch rỉ viêm, bạch cầu thoát mạch, hiện tượng thực bào); rối loạn chuyển hoá và tổn thương tổ chức, tăng sinh tế bào. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã chứng minh cao lỏng “Hạ Gout Vương” có tác dụng chống viêm ngay từ giai đoạn rối loạn tuần hoàn thông qua ức chế các yếu tố gây viêm, từ đó làm giảm các triệu chứng sưng, giảm hàm lượng protein và số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm.

Theo YHCT, cơ chế bệnh sinh Thống phong do ngoại tà xâm nhập cơ thể gây tắc nghẽn kinh lạc, khí huyết ứ trệ tại khớp gây đau, co duỗi khó khăn. Ban đầu bệnh còn ở cơ biểu kinh lạc, khi bệnh tiến triển lâu, tà khí vào gân xương, chức năng của khí huyết tân dịch rối loạn, gây tổn thương tạng phủ. Khí ngưng huyết ứ, thủy thấp trong cơ thể không được vận hóa, hình thành đàm thấp, đàm ứ kết lâu ngày hoá nhiệt, thấp nhiệt uẩn kết cơ phu quan tiết mà hình thành hạt Tophi quanh khớp, dưới da. Bệnh tiến triển lâu ngày gây tổn thương đến can thận, làm biến dạng các khớp và tái phát nhiều lần. Bài thuốc “Hạ Gout Vương” được sử dụng dưới dạng cao lỏng có thành phần là hai bài thuốc cổ phương Bạch hổ thang và Tứ diệu tán gia giảm. Trên cơ sở biện chứng luận trị điều trị Thống phong, cao lỏng “Hạ Gout Vương” có tác dụng khu phong, thanh nhiệt, trừ thấp, chỉ thống. Tác dụng trừ phong thấp của bài thuốc bao gồm: Phòng phong giải biểu trừ phong hàn, trừ phong thấp chỉ thống, chỉ kinh giảm co cứng [50], Uy linh tiên khu phong, trừ thấp, thông kinh lạc, chỉ thống [50], Ngô công trừ kinh phong, thông lạc chỉ thống, công độc tán kết [50], Tử tô diệp giải biểu, lý khí khoan hung, hoá đàm [51], Dây gắm khu phong trừ thấp, thư cân hoạt huyết, giải độc tiêu viêm, sát trùng [51]. Các vị thuốc có tác dụng thanh nhiệt trong cao lỏng “Hạ Gout Vương”: Sinh địa tư âm dưỡng huyết [50], Đan bì thanh nhiệt lương huyết, hoạt huyết hoá ứ [50], Hoàng bá thanh nhiệt táo thấp, tư âm giáng hỏa, giải độc [50], Thạch cao thanh nhiệt tả hỏa, trừ phiền chỉ khát [50], Trạch tả lợi tiểu tiện, thanh thấp nhiệt [50], Xa tiên tử thanh thấp nhiệt, trừ đờm, lợi tiểu, thông lâm, chỉ

huyết [50], Ý dĩ kiện tỳ, thanh nhiệt thẩm thấp [51]. Bạch chỉ phát biểu khứ phong, táo thấp, tiêu thũng, bài nùng, chỉ thống [51]. Cam thảo kiện tỳ ích khí, giải độc, chỉ thống, điều hoà tác dụng các thuốc [50]. Khi ngoại tà được giải, khí huyết được vận hành, kinh lạc không còn ứ trệ, bệnh từ đó mà cải thiện. Như vậy cao lỏng “Hạ Gout Vương” có tác dụng chống viêm theo cả 2 cơ chế YHHĐ và YHCT.

#### ***4.2.3. Tác dụng hạ acid uric máu của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình thực nghiệm***

Thuốc hạ acid uric máu tác động vào các khâu khác nhau của quá trình chuyển hoá acid uric trong cơ thể. Tùy theo cơ chế tác dụng, người ta chia thuốc hạ acid uric làm 3 nhóm chính: thuốc ức chế tổng hợp acid uric, thuốc tăng thải acid uric qua thận và nhóm thuốc tiêu acid uric [1], [84]. Thuốc tăng thải acid uric cổ điển nay hiếm khi được sử dụng, có thể được chỉ định nếu người bệnh không thể sử dụng hoặc không đáp ứng đầy đủ với thuốc ức chế xanthine oxidase (XO). Thuốc tiêu acid uric có hoạt chất giống enzym uricase là enzym không có ở người, được tổng hợp ở dạng thuốc tiêm tĩnh mạch chỉ định cho người bệnh Gout mạn tính có tophi nặng ở người không đáp ứng hoặc không dung nạp với liệu pháp hạ acid uric máu thông thường [87]. Trên lâm sàng đã ghi nhận nhiều tác dụng phụ khi sử dụng, nên không phù hợp với dạng thuốc nghiên cứu [20]. Allopurinol là một thuốc hạ acid máu kinh điển, được sử dụng phổ biến nhất, ức chế tổng hợp acid uric thông qua ức chế men xanthin oxidase. Thuốc được chuyển hoá thành oxypurinol, chất có hoạt tính, tác dụng kéo dài và đào thải qua thận [87]. Một số nghiên cứu trước đây đã chứng minh vị thuốc trong cao lỏng “Hạ Gout Vương” có tác dụng hạ acid uric máu thông qua ức chế enzym XO [33], [58], [59], [60]. Nên trong nghiên cứu này chúng tôi tập trung lựa chọn mô hình dựa trên nguyên lý ức chế enzym XO để tìm hiểu cơ chế tác dụng hạ acid uric máu của cao lỏng “Hạ Gout Vương”.

Enzym uricase là enzym gan tham gia vào quá trình chuyển hoá purin, chuyển hoá acid uric thành dạng hoà tan trong nước và dễ đào thải qua thận. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc thiếu hụt enzym uricase dẫn đến nồng độ acid uric máu ở người cao hơn so với các loài động vật có vú khác [88]. Do đó, ức chế enzym uricase là một phương pháp hiệu quả và được dùng phổ biến để gây tăng acid uric máu trên động vật. Tác giả Starvic và cộng sự đã sử dụng kali oxonat - chất ức chế uricase để làm tăng acid uric máu. Sau khi tiêm kali oxonat vào màng bụng chuột sẽ gây tăng acid uric máu nhanh hơn trong thời gian ngắn. Nồng độ acid uric máu đạt đỉnh tại thời điểm 2 giờ sau tiêm và tiếp đó giảm dần đến giờ thứ 8 thì trở về gần như bình thường. Mô hình gây tăng cấp tính acid uric bằng kali oxonat được các nhà nghiên cứu sử dụng rất phổ biến để đánh giá tác dụng hạ acid uric của thuốc.

Kết quả nghiên cứu cho thấy lô chứng trắng có nồng độ acid uric là  $13,69 \pm 3,74 \mu\text{mol/L}$ , nhóm chứng bệnh có nồng độ acid uric là  $19,03 \pm 4,33 \mu\text{mol/L}$ , cao hơn so với lô chứng trắng, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Như vậy, kali oxonat gây tăng cấp acid uric trên mô hình thực nghiệm.

Kết quả nghiên cứu cho thấy lô chuột uống allopurinol 20 mg/kg có nồng độ acid uric là  $11,29 \pm 3,37 \mu\text{mol/L}$ , giảm 40,67% so với lô chứng bệnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Lô chuột uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 48 ml/kg có nồng độ acid uric là  $14,57 \pm 4,52 \mu\text{mol/L}$ , thấp hơn 23,44% so với lô chứng bệnh ( $p < 0,05$ ). Nồng độ acid uric ở lô chuột uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 96 ml/kg là  $15,17 \pm 3,86 \mu\text{mol/L}$ , giảm 20,28% so với lô chứng bệnh, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Không có sự khác biệt khi so sánh nồng độ acid uric giữa 2 lô uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” với  $p > 0,05$ . Như vậy cao lỏng “Hạ Gout Vương” ở cả 2 mức liều nghiên cứu đều làm giảm nồng độ acid uric máu có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh.

Một số nghiên cứu cho kết quả chế phẩm thuốc có nguồn gốc YHCT có tác dụng hạ acid uric máu trên thực nghiệm. Nghiên cứu của Tạ Đăng Quang

và cộng sự (2019) cho thấy Tam diệp gia vị liều thấp giảm nồng độ acid uric 30,51% so với lô mô hình ( $p < 0,001$ ), liều gấp 3 giảm nồng độ acid uric 16,10% so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ) [36]. Nghiên cứu của Trịnh Kiều Anh (2022) cho thấy lô chuột uống cao lỏng củ ráy có tác dụng giảm acid uric 26,31% so với lô chứng bệnh, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$  [35]. Vũ Ngọc Thắng, Đặng Thị Minh và cộng sự (2023) nghiên cứu tác dụng của viên nang cứng Định thống phong trên thực nghiệm cho thấy, lô uống Định thống phong liều 1 giảm 37,05% nồng độ acid uric máu so với lô mô hình, lô Định thống phong liều 2 giảm 37,93% so với lô mô hình với  $p < 0,05$  [33].

Nhiều nghiên cứu tại Việt Nam và trên thế giới đã chứng minh hoạt chất chiết xuất các vị thuốc trong cao lỏng “Hạ Gout Vương” có tác dụng hạ acid uric máu. Nghiên cứu của Đinh Kim Thu và cộng sự 2017 nhằm đánh giá tác dụng ức chế enzyme xanthin oxidase và hạ acid uric máu của dịch chiết lá tía tô cho thấy: cao chiết ethanol 50% tía tô có tác dụng ức chế enzyme XO in vitro với giá trị  $IC_{50}$  là 25,32  $\mu\text{g/mL}$ . Kết quả đánh giá tác dụng hạ acid uric máu chuột nhắt trên mô hình gây tăng acid uric bằng kali oxonat cũng chỉ ra rằng cao tía tô với liều 200 mg/kg có tác dụng giảm acid uric máu có ý nghĩa thống kê. Kết quả này gợi ý rằng lá tía tô có tiềm năng lớn trong phòng, điều trị bệnh gút [59]. Tác giả Đỗ Thị Thu Hiền và cộng sự (2023) nghiên cứu cao Tía tô liều 0,5 g/kg và 1 g/kg đều giảm acid uric máu đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý lần lượt là 14,40%; 37,36% ( $p \leq 0,001$ ) trên mô hình gây tăng acid uric bởi kali oxonat ở chuột trên phác đồ dự phòng cấp [34]. Năm 2024, Nghiên cứu của Wu C. và cộng sự cung cấp cơ sở y sinh chứng minh *Folium Perillae* điều trị tăng acid uric, cho thấy tiềm năng của scutellarein như một chất ức chế xanthine dehydrogenase ở cấp độ phân tử [60]. Năm 2004, nghiên cứu của Kong L.D. và cộng sự cho thấy chiết xuất Hoàng bá liều 480 mg/kg/ngày uống trong 7 ngày đã được chứng minh là có tác dụng hạ axit uric máu mạnh ở chuột tăng acid uric và chuột bình thường trên thực



nghiệm. Tác dụng ức chế tương đối hoạt động của xanthine dehydrogenase và xanthine oxidase ở gan chuột [61]. Năm 2018, tác giả Wei Z. và cộng sự cho thấy chiết xuất Hoàng bá có tác dụng làm giảm acid uric trên chuột thực nghiệm, tại thời điểm ngày thứ 3 nồng độ acid uric máu là  $249,92 \pm 73,73$   $\mu\text{mol/L}$  và ngày thứ 14 là  $224,29 \pm 41,48$   $\mu\text{mol/L}$  [62]. Yang F. và cộng sự (2021) chỉ rằng: Xa tiền tử có tác dụng làm giảm acid uric máu trên mô hình thực nghiệm: sau 23 ngày điều trị, nhóm uống chiết xuất Xa tiền tử liều thấp và liều cao có tác dụng giảm acid uric có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Đồng thời nghiên cứu còn cho thấy, ngoài tác dụng chống tăng acid uric máu, Xa tiền tử còn có tác dụng chống viêm và bảo vệ chức năng thận [63]. Yu, J. và cộng sự (2014) chứng minh Ý dĩ có tác dụng điều chỉnh chuyển hoá purin, giảm hình thành acid uric [64]. Như vậy, kết quả tác dụng hạ acid uric máu có thể đến từ tác dụng của các vị thuốc trong cao lỏng “Hạ Gout Vương”.

Theo YHCT, các triệu chứng của Gout thuộc phạm vi chứng Thống phong với nguyên nhân gây bệnh là do nguyên khí hư yếu; tà khí phong, hàn và thấp, xâm nhập vào cơ thể mà sinh bệnh, hoặc tà khí phong hàn thấp xâm nhập vào cơ thể lâu ngày không khỏi, tà khí lưu lại ở kinh lạc, các khớp có thể uất lại hoá nhiệt thành chứng nhiệt tý biểu hiện sưng nóng đỏ đau các khớp trên lâm sàng [25]. Lý luận YHCT cho rằng tạng thận là “tiên thiên chi bản”, chủ về khí hóa thủy dịch. Khi thận khí bất túc hoặc bảm tố không đầy đủ, chức năng khí hóa không đầy đủ, các sản phẩm chuyển hóa của cơ thể không được bài tiết ra ngoài sẽ ứ đọng lâu ngày sinh ra đàm trọc. Quan điểm này rất gần với nghiên cứu của YHHĐ trong chuyển hóa purin. Tạng tỳ là “hậu thiên chi bản”, có công năng chủ yếu là vận hóa đồ ăn, thức uống, thủy dịch, có nhiệm vụ thăng thanh, giáng trọc. Chất tinh vi từ đồ ăn, thức uống được tỳ thăng lên phế, rồi chuyển hóa thành huyết dịch để đi nuôi cơ thể. Những chất cặn bã được đưa xuống dưới để bài tiết ra ngoài. Khi công năng của tỳ kiện vận, thì cơ thể sẽ được nuôi dưỡng đầy đủ. Khi tỳ khí suy kém, thì thủy cốc

không được vận hóa hoàn toàn, thanh khí không thăng, trọc khí không giáng, chuyển hóa bị rối loạn thanh trọc hỗn tạp, sản phẩm dư thừa của chuyển hóa ứ đọng lại, sinh ra đàm ẩm. Đàm ẩm lắng đọng, đàm uất lâu ngày hóa nhiệt, thiêu đốt tân dịch hình thành các khối, cục. Như vậy, rối loạn chuyển hóa purin cũng có ý nghĩa tương đồng với rối loạn chức năng vận hóa của tạng Tỳ trong YHCT; tăng acid uric máu, sản phẩm thoái giáng cuối cùng của purin, cũng có thể do thấp trọc đàm ứ sinh ra. Cao lỏng “Hạ Gout Vương” được bào chế từ 2 bài thuốc cổ phương Bạch hổ thang hợp Tứ diệu tán gia giảm. Trong bài thuốc, Ý dĩ vị ngọt nhạt, tính hơi hàn, quy kinh tỳ, vị, phế, tác dụng kiện tỳ bổ phế, thanh nhiệt thâm thấp. Xa tiền tử vị ngọt, tính lạnh, quy kinh thận, can, tiểu trường, tác dụng lợi niệu, thanh nhiệt. Tử tô diệp vị cay tính ôn, quy kinh phế tỳ, có tác dụng phát tán phong hàn, lý khí khoan hung, giải uất hoá đờm. Hoàng bá vị đắng tính lạnh, quy kinh thận, bàng quang, tỳ, có tác dụng tả tướng hoả, thanh thấp nhiệt. Những vị thuốc có tác dụng kiện kỳ, lợi niệu, trừ thấp, giúp loại bỏ thấp trọc ra khỏi cơ thể, cải thiện chức năng vận hoá của tỳ, các chất tinh vi trong đồ ăn được vận hoá để nuôi dưỡng các bộ phận trong cơ thể, công năng của tạng phủ được tốt hơn, từ đó giúp cải thiện tình trạng bệnh. Từ đó có thể thấy cao lỏng “Hạ Gout Vương” có tác dụng hạ acid uric máu theo cả 2 cơ chế YHHĐ và YHCT.

## KẾT LUẬN

### **1. Cao lỏng “Hạ Gout Vương” không gây độc tính cấp trên thực nghiệm.**

- Cao lỏng “Hạ Gout Vương” không gây độc tính cấp ở liều 383,75 gam được liệu/kg trên chuột nhắt trắng (gấp 10,41 lần liều dùng dự kiến trên người) theo đường uống.

- Chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng của cao lỏng “Hạ Gout Vương” theo đường uống.

### **2. Cao lỏng “Hạ Gout Vương” có tác dụng giảm đau, chống viêm, hạ acid uric máu trên thực nghiệm.**

- **Tác dụng giảm đau:** cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 96 ml/kg làm tăng thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng, làm giảm số cơn quặn đau tại tất cả các thời điểm nghiên cứu so sánh với lô chứng ( $p < 0,05$ ).

Cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 48 ml/kg chưa có tác dụng giảm đau rõ rệt so với lô chứng ( $p > 0,05$ )

- **Tác dụng chống viêm:** cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 24 ml/kg và 48 ml/kg giảm thể tích chân chuột và giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng.

Cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 24 ml/kg và 48 ml/kg không làm giảm thể tích dịch rỉ viêm và giảm hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

- **Tác dụng hạ acid uric máu:** cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 48 ml/kg và 96 ml/kg làm giảm lần lượt 20,28% và 23,44% nồng độ acid uric máu so với lô chứng ( $p < 0,05$ ).

## **KIẾN NGHỊ**

Cao lỏng “Hạ Gout Vương” không gây độc tính cấp và có tác dụng giảm đau, chống viêm, hạ acid uric máu trên mô hình thực nghiệm. Qua nghiên cứu chúng tôi xin có ý kiến kiến nghị sau:

Tiếp tục nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao lỏng “Hạ Gout Vương” trên mô hình thực nghiệm để có thêm cơ sở khoa học khẳng định tính an toàn của cao lỏng. Tiếp tục triển khai những nghiên cứu tiếp theo trên lâm sàng để đánh giá được tác dụng thực sự của thuốc YHCT trong điều trị bệnh Gout, từ đó có thêm những lựa chọn cho người bệnh trong điều trị Gout bằng thuốc YHCT.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2020), *Bệnh học cơ xương khớp nội khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 89-90.
2. **Các bộ môn Nội, Trường Đại học Y Hà Nội** (2022), *Bệnh học nội khoa tập 2*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 193-214.
3. **Tausche A.-K., Jansen T.L., Schröder H.-E. et al** (2009), Gout-current diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, **106(34-35)**, pp. 549-555.
4. **Roddy E. and Doherty M.** (2010), Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther*, **12(6)**, pp. 223.
5. **Dalbeth N., Mikuls T., Brignardello-Petersen R. et al** (2020), 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care & Research*, **72(6)**, pp. 744-760.
6. **Sigurdardottir V., Drivelegka P., Svärd A. et al** (2018), Work disability in gout: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis*, **77(3)**, pp. 399–404.
7. **McKenzie B.J., Wechalekar M.D., Johnston R.V. et al** (2021). Colchicine for acute gout. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **8(8)**:CD006190.
8. **Dalbeth N., Merriman T.R., and Stamp L.K.** (2016), Gout. *The Lancet*, **388(10055)**, pp. 2039–2052.
9. **Bộ Y tế** (2020), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh theo y học cổ truyền, kết hợp y học cổ truyền và y học hiện đại tập 1*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 28-37.
10. **Bộ Y tế** (2015), *Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu quyết định số 141/QĐ-K2ĐT*, tr 10-16.
11. **Martin D., Joliat G.-R., Fournier P. et al** (2017), An unusual location of gouty panniculitis: A case report. *Medicine*, **96(16)**, e6733.
12. **Roddy E. and Choi H.K.** (2014), Epidemiology of gout. *Rheumatic Disease Clinics*, **40(2)**, pp. 155–175.

13. **Bộ Y tế** (2016), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 89-95.
14. **Harrold L.R., Andrade S.E., Briesacher B.A. et al** (2009), Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis research & therapy*, **11**, pp. 1–7.
15. **Terkeltaub R.** (2009), Gout. Novel therapies for treatment of gout and hyperuricemia. *Arthritis research & therapy*, **11**, pp. 1–11.
16. **Knights K.M., Mangoni A.A., Miners J.O.** (2010), Defining the COX inhibitor selectivity of NSAIDs: implications for understanding toxicity. *Expert review of clinical pharmacology*, **3(6)**, pp. 769–776.
17. **Hui M., Carr A., Cameron S. et al** (2017), The British Society for Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology*, **56(7)**, e1–e20.
18. **Bohm M., Vuppalanchi R., Chalasani N. et al** (2016), Febuxostat-induced acute liver injury. *Hepatology*, **63(3)**, pp. 1047–1049.
19. **Chung W., Wang C., Dao R.** (2016), Severe cutaneous adverse drug reactions. *The Journal of Dermatology*, **43(7)**, pp. 758–766.
20. **Guttmann A., Krasnokutsky S., Pillinger M.H. et al** (2017), Pegloticase in gout treatment-safety issues, latest evidence and clinical considerations. *Therapeutic advances in drug safety*, **8(12)**, pp. 379–388.
21. **Sanchez-Niño M.D., Zheng-Lin B., Valino-Rivas L. et al** (2017), Lesinurad: what the nephrologist should know. *Clinical Kidney Journal*, **10(5)**, pp. 679–687.
22. **Wang J., Hao P., Sun X. et al** (2023), New animal model of chronic gout reproduces pathological features of the disease in humans. *RMD open*, **9(4)**, e003499.
23. **Marcotti A., Miralles A., Dominguez E. et al** (2018), Joint nociceptor nerve activity and pain in an animal model of acute gout and its modulation by intra-articular hyaluronan. *Pain*, **159(4)**, pp. 739–748.

24. **De Souza M.R., De Paula C.A., De Resende M.L.P. et al** (2012), Pharmacological basis for use of *Lychnophora trichocarpha* in gouty arthritis: anti-hyperuricemic and anti-inflammatory effects of its extract, fraction and constituents. *Journal of ethnopharmacology*, **142(3)**, pp. 845–850.
25. **Khoa Y học cổ truyền, Trường Đại học Y Hà Nội** (2017), *Bệnh học nội khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 212-216.
26. **Khoa Y học cổ truyền, Trường Đại học Y Hà Nội** (2016), *Bài giảng Y học cổ truyền (Dùng cho học viên chuyên khoa định hướng Y học cổ truyền)*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 154-156.
27. **Nguyễn Bá Tĩnh** (2007), *Tuệ Tĩnh toàn tập – Nam dược thần hiệu.*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 216-218.
28. **Kong L., Cai Y., Huang W. et al** (2000), Inhibition of xanthine oxidase by some Chinese medicinal plants used to treat gout. *Journal of ethnopharmacology*, **73(1–2)**, pp. 199–207.
29. **Chen G., Tan M.-L., Li K.-K. et al** (2015), Green tea polyphenols decreases uric acid level through xanthine oxidase and renal urate transporters in hyperuricemic mice. *Journal of Ethnopharmacology*, **175**, pp. 14–20.
30. **Hou C.-W., Lee Y.-C., Hung H.-F. et al** (2012), Longan seed extract reduces hyperuricemia via modulating urate transporters and suppressing xanthine oxidase activity. *The American journal of Chinese medicine*, **40(05)**, pp. 979–991.
31. **Chien S.-C., Yang C.-W., Tseng Y.-H. et al** (2009), *Lonicera hypoglauca* inhibits xanthine oxidase and reduces serum uric acid in mice. *Planta medica*, **75(04)**, pp. 302–306.
32. **Abu Bakar F.I., Abu Bakar M.F., Rahmat A. et al** (2018), Anti-gout potential of Malaysian medicinal plants. *Frontiers in pharmacology*, **9**, pp. 261.

33. **Vũ Ngọc Thắng, Trần Thanh Tuấn và cộng sự** (2023), Đánh giá tác dụng chống viêm và hạ acid uric máu của viên nang cứng Định Thống Phong trên động vật thực nghiệm. *Tạp chí Y Dược học Quân sự*, **48(9)**, tr. 5–14.
34. **Đỗ Thị Thu Hiền, Lâm Thế Vinh và cộng sự** (2023), Nghiên cứu tác dụng hạ acid uric huyết trên chuột nhắt trắng của cao chuẩn hóa thành phần acid rosmarinic từ lá tía tô (*folium perillae frutescensis*). *Tạp chí Y học Việt Nam*, **530(1B)**, tr. 97-100.
35. **Trịnh Kiều Anh** (2022), *Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp và tác dụng hạ acid uric của dịch chiết từ củ ráy dại (Alocasia odora K.Koch) trên thực nghiệm*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại Học Y Hà Nội, Hà Nội.
36. **Tạ Đăng Quang và cộng sự** (2019), Nghiên cứu tác dụng hạ acid uric máu và giảm đau của viên nang cứng Tam điều gia vị trên thực nghiệm. *Tạp chí Dược học*, 534, tr. 59–65.
37. **Hoàng Thị Thanh Thảo** (2013), Sàng lọc các cây thuốc Việt Nam có tác dụng ức chế Xanhthin oxidase in vitro. *Tạp chí dược liệu*, **18(6)**, tr. 361-367.
38. **Wang Y., Wang L., Li E. et al** (2014), Chuanhu anti-gout mixture versus colchicine for acute gouty arthritis: a randomized, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial. *International Journal of Medical Sciences*, **11(9)**, pp. 880.
39. **Chung Hiểu Phong** (2013), Nghiên cứu quan sát lâm sàng hiệu quả điều trị của viên Hồ trượng thống phong trong điều trị viêm khớp cấp do gút. *Tạp chí sử dụng dược lâm sàng*, **6(4)**, tr. 61-62.
40. **Vương Lan** (2011), Nghiên cứu quan sát lâm sàng hiệu quả điều trị của thuốc sắc Quế chi thực dược tri mẫu thang trong điều trị gút. *Tạp chí y học cổ truyền Trung Quốc*, **6(159)**, tr. 997-998.



41. **Renbin Q., Ruizi S., Dejiu L. et al** (2008), Treatment of 60 cases of gouty arthritis with modified Simiao Tang. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **28(2)**, pp. 94–97.
42. **Nguyễn Thị Thu Hằng** (2021), *Đánh giá tính an toàn, hiệu quả của cao trị gút trên thực nghiệm và lâm sàng*, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
43. **Tạ Đăng Quang, Phạm Văn Trinh và cộng sự** (2019), Nghiên cứu tác dụng hạ acid uric máu của viên nang cứng Tam diệu gia vị trên lâm sàng, *Tạp chí nghiên cứu Y Dược học cổ truyền Việt Nam*, **63**, tr. 54-64.
44. **Nguyễn Thị Tuyết Minh, Đỗ Thị Phương, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương** (2018). Đánh giá tác dụng hỗ trợ của cốm tan Tứ diệu tán trên bệnh Gout mạn tính, *Tạp chí Y dược học cổ truyền Quân sự*, **8(2)**, tr. 14-21.
45. **Nguyễn Văn Nam** (2013), Đánh giá tác dụng điều trị bệnh gout mạn tính của bài thuốc HPA, *Tạp chí Y Dược học cổ truyền Quân sự*, **1(3)**, tr. 1–5.
46. **Nguyễn Minh Hà** (2011). Nghiên cứu tác dụng điều trị chứng tăng acid uric máu và bệnh gout của thuốc “Thông phong hoàn”, *Tạp chí Y dược học cổ truyền Quân sự*, tr. 8–13.
47. **Đặng Thị Như Hoa** (2011). Đánh giá an toàn và tác dụng điều trị bệnh gout của cao vương tôn, *Tạp chí nghiên cứu Y học*, tr. 41–45.
48. **Kim H.W., Kwon Y.B., Ham T.W. et al** (2002). The antinociceptive and anti-inflammatory effect of ethylacetate extracts from Bang-Poong (*Radix ledebouriellae*) on the Freund’s adjuvant-induced arthritis in rats. *Journal of Veterinary Science*, **3(4)**, pp. 343–349.
49. **Peng C., Perera P.K., Li Y. et al** (2012), Anti-inflammatory effects of *Clematis chinensis* Osbeck extract (AR-6) may be associated with NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , and COX-2 in collagen-induced arthritis in rat. *Rheumatology international*, **32**, pp. 3119–3125.

50. **Jiang S.-Q., Guo Z.-J., Pan T. et al** (2022), The multi-omics and analysis to reveal thermal processing enhanced anti-rheumatoid arthritis efficacy of Radix Clematidis in rats. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **215**, 114760.
51. **Nguyễn Thị Ánh Nguyệt và Nguyễn Tiến Chung** (2023), The analgesic and anti-inflammatory effects of soursop leaf ethanol extract of *Gnetum montanum* Markgr. in vivo. *Tạp chí Y Dược cổ truyền Việt Nam*, **47(1)**, tr. 44–51.
52. **Chae B.-S. and Yang J.-H.** (2007), Regulatory effect of fresh rehmanniae radix extract on the in vitro production of proinflammatory cytokines in pristane-induced lupus mice. *Natural Product Sciences*, **13(4)**, pp. 322–327.
53. **Wang Z., He C., Peng Y. et al** (2017), Origins, phytochemistry, pharmacology, analytical methods and safety of Cortex Moutan (*Paeonia suffruticosa* Andrew): a systematic review. *Molecules*, **22(6)**, pp. 946.
54. **Chun S.-C., Jee S.Y., Lee S.G. et al** (2007), Anti-inflammatory activity of the methanol extract of moutan cortex in LPS-activated RAW264. 7 cells. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, **4(3)**, pp. 327–333.
55. **Liu S., Sheng W., Li Y. et al** (2019), Chemical constituents from *Alismatis Rhizoma* and their anti-inflammatory activities in vitro and in vivo. *Bioorganic Chemistry*, **92**, 103226.
56. **Lee M.-Y., Lee J.-A., Seo C.-S. et al** (2011), Anti-inflammatory activity of *Angelica dahurica* ethanolic extract on RAW264. 7 cells via upregulation of heme oxygenase-1. *Food and Chemical Toxicology*, **49(5)**, pp. 1047–1055.
57. **Hwang L., Ko I.-G., Jin J.-J. et al** (2018), *Scolopendra subspinipes mutilans* extract suppresses inflammatory and neuropathic pain in vitro and in vivo. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*,

2018(1), 5057372.

58. **Jiang Y.-X., Dai Y.-Y., Pan Y.-F. et al** (2018), Total Flavonoids from Radix Glycyrrhiza Exert Anti-Inflammatory and Antitumorigenic Effects by Inactivating iNOS Signaling Pathways. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2018(1)**, 6714282.
59. **Đặng Kim Thu, Nguyễn Thị Kim Thu, và Bùi Thanh Tùng** (2017), Tác dụng ức chế enzym xanthin oxidase và hạ acid uric máu của dịch chiết lá tía tô (*Perilla frutescens* L.). *Tạp chí Dược học*, **499**, tr. 65–67.
60. **Wu C., Wong A.R., Chen Q. et al** (2024), Identification of inhibitors from a functional food-based plant *Perillae Folium* against hyperuricemia via metabolomics profiling, network pharmacology and all-atom molecular dynamics simulations. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, 1320092.
61. **Kong L.D., Yang C., Ge F. et al** (2004), A Chinese herbal medicine Ermiao wan reduces serum uric acid level and inhibits liver xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, **93(2–3)**, pp. 325–330.
62. **Wei Z., Xu C., Liu S. et al** (2018), Metabonomics study of the effects of traditional Chinese medicine formula Ermiaowan on hyperuricemic rats. *Journal of Separation Science*, **41(2)**, pp. 560–570.
63. **Yang F., Shi W., Wang L. et al** (2021), Lipidomics study of the therapeutic mechanism of Plantaginis Semen in potassium oxonate-induced hyperuricemia rat. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **21(1)**, pp. 175.
64. **Yu J. và Wang X.** (2014), Inhibition of coix seed and poria cocos extract on xan-thine oxidase. *Chin Remedies Clinic*, **14(1)**, pp. 30–32.
65. **Hoàng Duy Tân, Hoàng Anh Tuấn** (2009), *Phương tế học*, Nhà xuất bản Thuận Hóa – Thừa Thiên Huế, tr. 190.
66. **Trần Thị Anh Phương** (2006). *Nghiên cứu ảnh hưởng của nhiệt độ chế biến đến thành phần hóa học và tác dụng sinh học của vị thuốc Thương*

- truật*. Luận văn Thạc sĩ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
67. **Siriwatanametanon N., Fiebich B.L., Efferth T. et al** (2010), Traditionally used Thai medicinal plants: in vitro anti-inflammatory, anticancer and antioxidant activities. *Journal of ethnopharmacology*, **130(2)**, pp. 196–207.
  68. **Phạm Đức Vịnh, Trần Thúy Ngân, Đỗ Thị Yên** (2014), Nghiên cứu tác dụng dược lý thực nghiệm trên sỏi tiết niệu và phân lập chất có hoạt tính của Ý dĩ. *Tạp chí dược học*, **455(3)**, tr. 17-22.
  69. **Đỗ Tất Lợi** (2019), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 662.
  70. **BỘ Y TẾ** (2017), *Dược điển Việt Nam V*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 1070-1071, 1095-1096, 1164-1165, 1184-1185, 1239-1240, 1248-1249, 1289-1290, 1329-1330, 1350-1351, 1355-1356, 1367-1368, 1384-1385.
  71. **BỘ Y TẾ** (1996). *Quy chế đánh giá an toàn và hiệu lực thuốc cổ truyền*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 16-17.
  72. **Đỗ Trung Đàm** (2014), *Phương pháp xác định độc tính của thuốc*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 92-94.
  73. **Gerhard Vogel H** (2008). Drug discovery and evaluation Pharmacological assays. pp. 669–774.
  74. **Etani R., Kataoka T., Kanzaki N. et al** (2016), Difference in the action mechanism of radon inhalation and radon hot spring water drinking in suppression of hyperuricemia in mice. *Journal of radiation research*, **57(3)**, pp. g250–257.
  75. **Gerhard Vogel H** (2008), Chapter H: Analgesic, anti-inflammatory, anti- pyretic activity. Drug discovery and evaluation Pharmacological assays, Springer, pp. 669-774.
  76. **Posadas I., Bucci M., Roviezzo F. et al** (2004), Carrageenan-induced mouse paw oedema is biphasic, age-weight dependent and displays differential nitric oxide cyclooxygenase-2 expression. *Br J Pharmacol*,

142(2), pp. 331–338.

77. **Mizokami S.S., Hohmann M.S.N., Staurengo-Ferrari L. et al** (2016), Pimaradienoic Acid Inhibits Carrageenan-Induced Inflammatory Leukocyte Recruitment and Edema in Mice: Inhibition of Oxidative Stress, Nitric Oxide and Cytokine Production. *PLoS One*, **11(2)**, e0149656.
78. **Mansouri M.T., Hemmati A.A., Naghizadeh B. et al** (2015), A study of the mechanisms underlying the anti-inflammatory effect of ellagic acid in carrageenan-induced paw edema in rats. *Indian journal of pharmacology*, **47(3)**, pp. 292–298.
79. **Hajhashemi V., Minaiyan M., Banafshe H.R. et al** (2015), The anti-inflammatory effects of venlafaxine in the rat model of carrageenan-induced paw edema. *Iranian journal of basic medical sciences*, **18(7)**, 654.
80. **Cheng J., Ma T., Liu W. et al** (2015), In in vivo evaluation of the anti-inflammatory and analgesic activities of compound Muniziqi granule in experimental animal models. *BMC complementary and alternative medicine*, **16**, pp. 1–10.
81. **Trần Thanh Tuấn, Đào Nguyên Mạnh, Quách Thị Quỳnh và cộng sự** (2023), Nghiên cứu độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nang cứng Định Thống Phong trên động vật thực nghiệm. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ nhiệt đới*, **33**, tr. 46–56.
82. **Phạm Minh Đức** (2023), *Sinh lý học sau đại học tập 2*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 340-349.
83. **Mai Phương Thảo** (2023), *Sinh lý học y khoa*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh, tr. 537-542.
84. **Đào Văn Phan** (2020), *Dược lý học lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 182-187.
85. **Lin T., Wang L., Zhang Y. et al** (2021), Uses, chemical compositions, pharmacological activities and toxicology of Clematidis Radix et

- Rhizome-a Review. *Journal of Ethnopharmacology*, **270**, 113831.
86. **Hoàng Bảo Châu** (2010), *Châm cứu học trong Nội kinh, Nạn kinh và sự tương đồng với Y học hiện đại*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 107-108.
  87. **Vũ Đình Hùng** (2020), *Bệnh học những bệnh cơ xương khớp thường gặp*, Nhà xuất bản Y học, Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 79-103.
  88. **Chang B.S.** (2014), Ancient insights into uric acid metabolism in primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **111(10)**, pp. 3657–3658.
  89. **Bộ Y tế** (2009), *Dược học cổ truyền (Sách đào tạo bác sĩ chuyên khoa Y học cổ truyền)*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 34-35, 40-41, 52-53, 56-57, 64-65, 70-71, 79-80, 125, 127-127, 200-201, 229-230.

**PHỤ LỤC 1**  
**THÀNH PHẦN VỊ THUỐC TRONG CAO LÔNG**  
**“HẠ GOUT VƯƠNG”**

**1. Sinh địa (*Radix Rehmaniae glutinosae*) [69]**

Sinh địa là củ tươi hay phơi khô của cây sinh địa

- Tính vị quy kinh: Vị ngọt, đắng, tính lạnh. Quy vào kinh thận, tâm, can
- Tác dụng: Thanh nhiệt lương huyết
- Ứng dụng: Chữa âm hư nội nhiệt, phé âm hư, giải độc
- Liều lượng: 6 – 12g/ngày
- Tác dụng dược lý: Cầm máu, cường tim, lợi niệu .

**2. Đan bì (*Cortex Radicis Paeoniae suffruticosae*) [69]**

Đan bì là rễ phơi khô của cây Mẫu đơn

- Tính vị quy kinh: Vị cay, đắng, tính lạnh. Quy vào kinh thận, tâm, can
- Tác dụng: Thanh nhiệt lương huyết, hoạt huyết
- Ứng dụng: Hiện nay đan bì được dùng làm thuốc trấn kinh giảm đau, chữa nhức đầu, đau lưng, kinh nguyệt đau đớn, đau khớp.
- Liều lượng: 6 – 12g/ngày
- Tác dụng dược lý: Chống viêm khớp, hạ huyết áp.

**3. Hoàng bá (*Cortex phellodendri*) [69]**

Hoàng bá là vỏ cây Hoàng bá

- Tính vị quy kinh: Vị đắng, tính lạnh. Quy vào kinh thận, bàng quang, tỳ.
- Tác dụng: Tả tương hỏa, thanh thấp nhiệt
- Ứng dụng: Thanh nhiệt táo thấp, giải độc tiêu viêm
- Liều lượng: 6 – 12g/ngày, dùng sống hay sao
- Tác dụng dược lý: Lợi niệu, hạ huyết áp. Ngoài ra còn có tác dụng bảo vệ tiêu cầu, ức chế trực khuẩn lỵ. Một số nghiên cứu đã chứng minh Hoàng bá có tác dụng chống viêm rất tốt và cũng có tác dụng hạ acid uric máu.

#### 4. Thạch cao (*Gypsum fibrosum*) [69]

Thạch cao là khoáng chất thiên nhiên, thành phần chủ yếu là Calcisulfat ngậm hai phân tử nước

- Tính vị quy kinh: Vị ngọt, cay, tính rất lạnh. Quy vào kinh phế, vị.
- Tác dụng: Thanh nhiệt tả hỏa, trừ phiền chỉ khát
- Ứng dụng: Thanh phế nhiệt, thanh vị chỉ khát, giải độc chống viêm
- Liều lượng: 12 – 20g/ngày, do thạch cao là chất khoáng thạch không dễ đun sắc, cho nên phải đập vụn sắc trước các vị thuốc khác. Thạch cao nung thì mất tác dụng thanh nhiệt, mà trở thành tác dụng thu liễm

• Tác dụng dược lý: Trấn kinh, chống co giật; ức chế trung khu điều hòa thân nhiệt, tiêu viêm [64].

#### 5. Trạch tả (*Rhizoma alismatis*) [69]

Trạch tả là thân rễ cây trạch tả, còn gọi là cây Mã đề nước

- Tính vị quy kinh: Vị ngọt, mặn, tính lạnh. Quy vào kinh thận, bàng quang
- Tác dụng: Lợi thủy thẩm thấp, thanh nhiệt tả hỏa
- Ứng dụng: Chữa viêm bàng quang, tiểu buốt, tiểu rắt, chữa phù thũng
- Liều lượng: 6 – 12g/ngày
- Tác dụng dược lý: Làm chậm xơ vữa động mạch, hạ lipid máu.

#### 6. Xa tiền tử (*Semen plantaginis*) [69]

Xa tiền tử là hạt của cây Mã đề

- Tính vị quy kinh: Vị ngọt, tính lạnh. Quy vào kinh thận, can, tiểu trường
- Tác dụng: Lợi niệu, thanh nhiệt
- Ứng dụng: Chữa viêm bàng quang, cầm ỉa chảy, đái đỏ, thanh phế nhiệt
- Liều lượng: 6 – 12g/ngày
- Tác dụng dược lý: Tăng bài tiết acid uric, hạ huyết áp.

#### 7. Tử tô diệp (*Folium Perillae frutescens*) [69]

Lá (hoặc có lẫn nhánh non) còn tươi hoặc đã phơi hay sấy khô của cây Tía tô



- Tính vị quy kinh: Vị cay, tính ôn. Vào hai kinh phế, tỳ
- Tác dụng: Phát tán phong hàn, lý khí khoan hung; giải uất, hoá đờm, an thai, giải độc của cua cá.
- Ứng dụng: Cho ra mồ hôi, chữa ho, giúp sự tiêu hoa, giảm đau, giải độc, chữa cảm mạo.
- Liều lượng: 3 – 10g/ngày.
- Tác dụng dược lý: Hạ acid uric máu, chống viêm, chống dị ứng, chống oxy hoá, chống ung thư, chống vi khuẩn, chống trầm cảm.

### 8. Ý dĩ (*Semen coicis*) [69]

Ý dĩ, ý dĩ nhân là nhân đã loại bỏ phơi hay sấy khô của cây ý dĩ.

- Tính vị quy kinh: Vị ngọt, nhạt, tính hơi hàn. Quy vào kinh tỳ, vị, phế
- Tác dụng: Kiện tỳ bổ phế, thanh nhiệt thẩm thấp
- Ứng dụng: Dùng chín chữa tả lỵ, lợi tiểu tiện, tiêu thủy thũng, chữa được gân co quắp không co duỗi được, phong thấp lâu ngày không khỏi
- Liều lượng: 8 – 30 g/ngày
- Tác dụng dược lý: Giảm đường huyết, ức chế tế bào ung thư.

### 9. Bạch chỉ (*Radix angelicae dahuricae*) [69]

Bạch chỉ là rễ phơi khô của cây Bạch chỉ

- Tính vị quy kinh: Vị cay, tính ấm. Quy vào kinh phế, vị, đại trường
- Tác dụng: Phát tán phong hàn, trừ phong, giảm đau, tiêu viêm
- Ứng dụng: Chữa chứng viêm, làm bớt mủ, thư cân giải cơ
- Liều lượng: 6 – 12g/ngày
- Tác dụng dược lý: Kháng khuẩn, ức chế sự phát triển một số loại virus.

### 10. Phòng phong (*Radix Saposhnikoviae divaricatae*) [69]

Phòng phong là rễ phơi khô của cây phòng phong

- Tính vị quy kinh: Vị cay, ngọt, tính ấm. Quy vào kinh can, bàng quang
- Tác dụng: Phát tán giải biểu, trừ phong thấp
- Ứng dụng: Chữa đau dây thần kinh, co cứng cơ, đau các khớp, giải độc

- Liều lượng: 6 – 12g/ngày
- Tác dụng dược lý: Kháng khuẩn, giảm đau, sao đen chỉ huyết [64].

### 11. Uy linh tiên (*Radix et rhizoma Clematidis*) [69]

Uy linh tiên là rễ của cây Uy linh tiên

- Tính vị quy kinh: Vị cay, mặn, tính ấm. Quy vào 12 kinh mạch
- Tác dụng: trừ phong thấp, thông kinh hoạt lạc
- Ứng dụng: Chữa đau khớp, đau dây thần kinh, đau nhức trong xương
- Liều lượng: 6 – 12g/ngày

### 12. Ngô công (*Scolopendra*) [69]

Ngô công là toàn thân phơi khô, bỏ đầu và chân của con Rết

- Tính vị quy kinh: Vị cay, tính ấm. Quy vào kinh can
- Tác dụng: trừ kinh phong, tiêu viêm, giảm đau
- Ứng dụng: Chữa động kinh, thấp khớp, đau dây thần kinh, phong thấp tý
- Liều lượng: 3-5g/ngày

### 13. Dây gấm (*Caulis et Radix Gneti montani*) [69], [70]

Dây gấm là toàn cây Dây gấm

- Tính vị quy kinh: Vị đắng, tính mát.
- Tác dụng: Khu phong, trừ thấp, hoạt huyết, tiêu viêm.
- Ứng dụng: Sử dụng trong các bài thuốc chữa thấp khớp, đau nhức

xương, điều trị Gout.

- Liều lượng: 15-30g/ngày

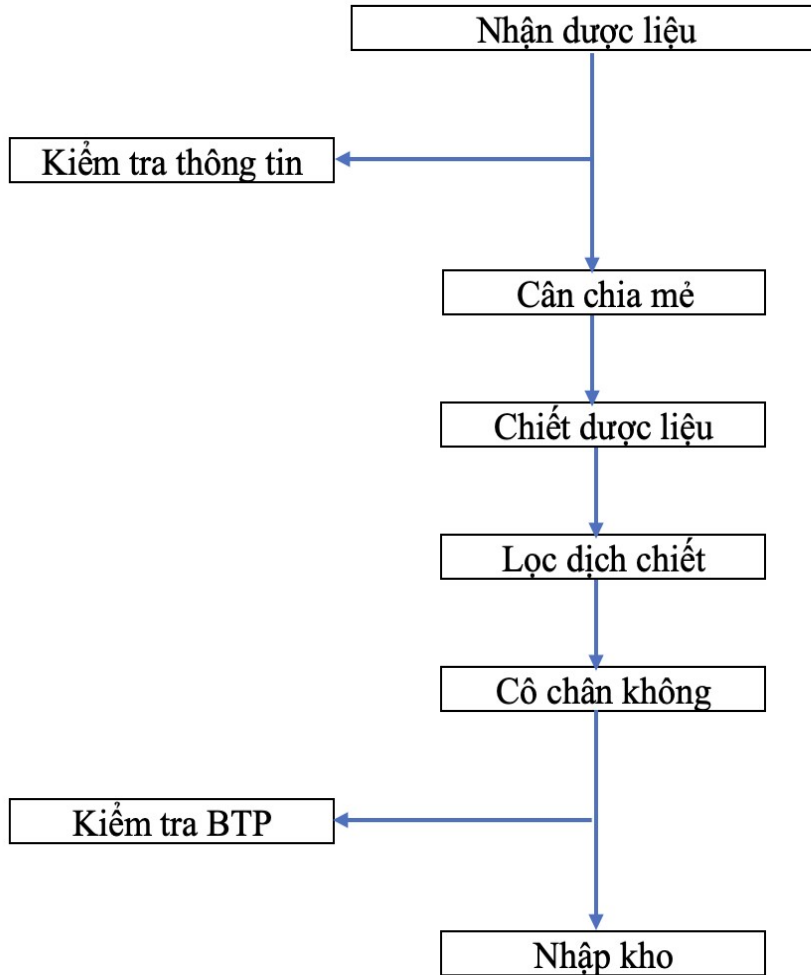
• Tác dụng dược lý: Có một số công trình nghiên cứu gần đây về thành phần hóa học của dây Gấm, đã phân lập và xác định cấu trúc của 3 hợp chất nhóm stilben là Trans resveratrol, Resveratrolside và Isorhapontigenin-13-glucoside. Nhóm hợp chất stibenoid thể hiện nhiều hoạt tính sinh học đáng chú ý như chống viêm, chống oxy hoá và là cơ sở khoa học để giải thích cho hoạt tính chữa thấp khớp, đau nhức xương, điều trị Gout của dược liệu cao gấm ở Việt Nam.

#### 14. Cam thảo (*Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*)[69]

Cam thảo là rễ cây cam thảo

- Tính vị quy kinh: Vị ngọt, tính bình. Quy vào 12 kinh mạch
- Tác dụng: Bổ trung khí, thanh nhiệt giải độc, hòa hoãn giảm đau
- Ứng dụng: Chữa ăn uống kém, đau dạ dày, loét đường tiêu hóa
- Liều lượng: 6 – 10g/ngày

**PHỤ LỤC 2**  
**SƠ ĐỒ QUY TRÌNH SẢN XUẤT**



**Sơ đồ quy trình sản xuất cao lỏng “Hạ Gout Vương”**

**Công ty Cổ phần nhà máy Bách Thảo Dược**

CÔNG TY CỔ PHẦN NHÀ MÁY BÁCH THẢO DƯỢC

**TIÊU CHUẨN CƠ SỞ**  
**Cao lỏng Hạ Gout Vương**

**Lọ 200 ml**

**Số tiêu chuẩn: TCCS NCHV001-1:2024/BTD**



Uy linh tiên	<i>Radix et rhizoma Clematidis</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Tử tô diệp	<i>Folium Perillae frutescensis</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Dây gắm	<i>Caulis et Radix Gneti montani</i>	Đạt tiêu chuẩn Nhà cung cấp
Thạch cao	<i>Gypsum fibrosum</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Hoàng bá	<i>Cortex Phellodendri</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Sinh địa	<i>Radix Rehmanniae glutinosae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Đan bì	<i>Cortex Radicis Paeoniae suffruticosae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Trạch tả	<i>Rhizoma Alismatis</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Xa tiền tử	<i>Semen Plantaginis</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Ý dĩ	<i>Semen Coicis</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Bạch chỉ	<i>Radix Angelicae dahuricae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Ngô công	<i>Scolopendra</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Cam thảo	<i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V

### 1.3. Yêu cầu chất lượng:

1.3.1 *Tính chất*: Chất lỏng sánh, màu nâu, mùi thơm dược liệu, vị ngọt hơi đắng.

1.3.2 *Độ trong và độ đồng nhất*: Chế phẩm phải trong, đồng nhất, không được có váng mốc, bã dược liệu hay vật lạ.

1.3.3 *Thể tích đóng gói*: Không dưới thể tích trên nhãn.

1.3.4 *Tỷ trọng ở 20 °C*: 1,04 - 1,08 (g/ml).

1.3.5 *Định tính*: Phải có phản ứng định tính của Hoàng bá, Phòng phong, Uy linh tiên, Ý dĩ.

1.3.6 *Độ nhiễm khuẩn*: Đạt yêu cầu giới hạn nhiễm khuẩn:

- Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không quá  $10^4$  CFU/ml.
- Tổng số nấm: Không quá  $10^2$  CFU/ml.
- Không quá  $10^2$  CFU vi khuẩn Gram âm dung nạp mật trong 1 ml chế phẩm.
- Không có *Salmonella* trong 10 ml chế phẩm.
- Không có *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* trong 1 ml chế phẩm.

## 2. PHƯƠNG PHÁP THỬ:

2.1. *Tính chất*: Kiểm tra bằng cảm quan, thuốc phải đạt yêu cầu đã nêu.

2.2. *Độ trong và đồng nhất*: Quan sát toàn lọ thuốc, không được có váng mốc. Lấy riêng phần phía trên của lọ thuốc, chỉ để lại khoảng 15 ml, chuyển phần còn lại trong lọ vào

201  
 VG T  
 PH  
 A M  
 TH  
 10

một bát sứ men trắng, nghiêng bát cho thuốc chảy từ từ trên thành bát thành một lớp dễ quan sát. Quan sát dưới ánh sáng tự nhiên, thuốc phải đồng nhất, không có bã được liệ u và vật lạ. Nếu không đạt phải thử lại lần hai với một lọ thuốc khác, lần này nếu không đạt coi như thuốc không đạt tiêu chuẩn.

**2.3. Thử tích đóng gói:** Thử theo ĐĐVN V - Phụ lục 11.1 - Giới hạn cho phép về thể tích, nồng độ, hàm lượng thuốc của các dạng bào chế - Thuốc dạng lỏng để uống.

**2.4. Tỷ trọng (ở 20 °C):** Thử theo ĐĐVN V - Phụ lục 6.5 Xác định khối lượng riêng và tỷ trọng - Xác định tỷ trọng tương đối của một chất lỏng (Phương pháp dùng tỷ trọng kế).

**2.5. Định tính:**

**2.5.1. Định tính Hoàng bá:** Phương pháp sắc ký lớp mỏng.

a. Dụng cụ, thuốc thử:

- Bản mỏng silica gel GF<sub>254</sub>.
- *n*-Butanol, acid acetic, nước (PA).
- Dung dịch methanol (TT).
- Berberin clorid

b. Tiến hành

- Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub> đã hoạt hóa ở 100 ± 5°C trong 30 phút.
- Dung môi khai triển: *n*-Butanol – acid acetic – nước (7:1:2).
- Dung dịch thử: Lấy 2,5 ml chế phẩm, cô đến cạn, thêm 5 ml methanol (TT), đun nhẹ trong cách thủy để hòa tan, được dung dịch thử.
- Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 1 mg berberin clorid chuẩn trong methanol (TT) để được dung dịch có nồng độ 1 mg/ml.
- Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 366 nm.
- Kết quả: Sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có cùng màu sắc và có giá trị R<sub>f</sub> tương đương với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

**2.5.2. Định tính Phòng phong:** Phương pháp sắc ký lớp mỏng.

- Bản mỏng silica gel GF<sub>254</sub>
- Cloroform, methanol (PA)
- Ethanol (TT)
- Ethanol 96 % (TT)
- Thuốc thử Dragendorff (TT)

b. Tiến hành





- *Bản mỏng*: Silica gel GF<sub>254</sub> đã hoạt hóa ở 100 ± 5°C trong 30 phút.
- *Dung môi khai triển*:  
Hệ dung môi: *Cloroform – methanol* (4 : 1).
- *Dung dịch thử*: Lấy 20 ml chế phẩm, cho vào cốc có mỏ, cô đến cạn, hòa tan cần trong 1 ml *ethanol 96 % (TT)*.
- *Dung dịch đối chiếu*: Lấy 1 g bột Phòng phong (mẫu chuẩn), thêm 15 ml *ethanol (TT)*, đun hồi lưu trên cách thủy trong 1 giờ, để nguội và bốc hơi dịch học tới khô, Hòa tan cần trong 5 ml *ethanol (TT)*.
- *Cách tiến hành*: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng rồi phun thuốc thử *Dragendorff (TT)*. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
- *Kết quả*: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và giá trị R<sub>f</sub> tương đương với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

### 2.5.3. **Định tính Uy linh tiên**: Phương pháp sắc ký lớp mỏng.

#### a. Dụng cụ, thuốc thử:

- *Bản mỏng silica gel GF<sub>254</sub>*.
- *Toluen, ethyl acetat, acid formic (PA)*.
- *Acid hydrochloric (TT)*
- *Ethanol (TT)*
- *Ethanol 96 % (TT)*
- *Ether dầu hỏa (60°C đến 90°C) (TT)*
- *Acid sulfuric 10 % (TT)*
- *Acid oleanolic chuẩn hoặc bột Uy linh tiên (mẫu chuẩn)*

#### b. Tiến hành

- *Bản mỏng*: Silica gel GF<sub>254</sub> đã hoạt hóa ở 100 ± 5°C trong 30 phút.
- *Dung môi khai triển*: *Toluen – ethyl acetat – acid formic* (20 : 3 : 0,2).
- *Dung dịch thử*: Lấy 20ml chế phẩm, thêm 3 ml *acid hydrochloric (TT)*, đun sôi hồi lưu trong cách thủy 1 h, thêm 10 ml nước, để nguội, chuyển vào bình gạn, lắc kỹ với 25 ml *ether dầu hỏa (60°C đến 90°C)*. Gạn lấy dịch chiết ether, cô trên cách thủy đến cạn. Hòa tan cần trong 10 ml *ethanol (TT)* được dung dịch chấm sắc ký.
- *Dung dịch đối chiếu*: Hòa tan acid oleanolic chuẩn trong *ethanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ 0,45 mg/ml.
- *Dung dịch dược liệu đối chiếu*: Nếu không có acid oleanolic chuẩn, lấy khoảng 1 g bột Uy linh tiên (mẫu chuẩn), thêm 50 ml *ethanol 96 % (TT)*, đun hồi lưu trong cách thủy 2h, để nguội, lọc. Cô dịch lọc trên cách thủy đến còn khoảng 20 ml, thêm 3 ml





*acid hydrochloric (TT)*, đun sôi hồi lưu trong cách thủy 1 h, thêm 10 ml nước, để nguội, chuyển vào bình gạn, lắc kỹ với 25 ml *ether dầu hòa (60°C đến 90°C)*. Gạn lấy dịch chiết ether, cô trên cách thủy đến cạn. Hòa tan cặn trong 10 ml *ethanol (TT)* được dung dịch chấm sắc ký.

- *Cách tiến hành*: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 3  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng, phun dung dịch *acid sulfuric 10 % (TT)*, sấy ở 105°C cho đến khi các vết hiện rõ. Quan sát dưới ánh sáng thường hoặc ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 366 nm.
- *Kết quả*: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết cùng màu sắc và giá trị  $R_f$  với vết của acid oleanolic trên sắc ký đồ của dung dịch chất đối chiếu hoặc có các vết cùng màu sắc và giá trị  $R_f$  với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu.

#### 2.5.4. Định tính Ý dĩ: Phương pháp sắc ký lớp mỏng.

##### a. Dụng cụ, thuốc thử:

- Bản mỏng silica gel GF<sub>254</sub>.
- Ether dầu hòa (60°C đến 90°C), ethyl acetat, acid acetic (PA).
- Ether dầu hòa (60°C đến 90°C) (TT).

##### b. Tiến hành

- Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub> đã hoạt hóa ở 100 ± 5°C trong 30 phút.
- Dung môi khai triển: Ether dầu hòa (60°C đến 90°C) – ethyl acetat – acid acetic (10 : 3 : 0,1).
- Dung dịch thử: Lấy 20 ml chế phẩm, cô đến cặn, hòa cặn trong 1 ml ether dầu hòa (60 °C đến 90 °C) (TT).
- Dung dịch đối chiếu: Lấy 1 g bột ý dĩ (mẫu chuẩn), thêm 10 ml ether dầu hòa (60°C đến 90°C) (TT), chiết siêu âm 30 min, để nguội, lọc. Bốc hơi dịch lọc trên cách thủy tới cạn, hòa cặn trong 1 ml ether dầu hòa (60 °C đến 90 °C) (TT).
- *Cách tiến hành*: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 366 nm.
- *Kết quả*: Sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và có giá trị  $R_f$  tương đương với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

#### 2.6. Độ nhiễm khuẩn: Thử theo Dược điển Việt Nam V - Phụ lục 13.6 - Thử giới hạn nhiễm khuẩn.

### 3. ĐÓNG GÓI, GHI NHÃN, BẢO QUẢN.

- Đóng gói: Thuốc đóng trong lọ dung tích x 200 ml.
- Nhãn: In rõ ràng, đúng qui định.
- Bảo quản: Để nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C.
- Hạn dùng: 3 tháng kể từ ngày sản xuất.

Chủ nhiệm đề tài

Ngày 06 tháng 02 năm 2024  
Xác nhận của cơ quan



GIÁM ĐỐC VĂN PHÒNG  
ĐẠI DIỆN TẠI HÀ NỘI  
DS. Phùng Văn Chảo





### 1. MỤC ĐÍCH

- Đảm bảo luôn sản xuất ra sản phẩm có chất lượng ổn định.
- Là tài liệu hướng dẫn sản xuất, chế biến ra 1 lô sản phẩm.

### 2. PHẠM VI VÀ ĐỐI TƯỢNG ÁP DỤNG

2.1 Phạm vi áp dụng: Đối với cao lỏng Hạ gout vương

2.2 Đối tượng áp dụng

- Phòng Nghiên cứu phát triển soạn thảo quy trình sản xuất.
- Xưởng chiết xuất thực hiện theo quy trình này.
- Phòng Đảm bảo chất lượng giám sát việc thực hiện quy trình.
- Phòng Kiểm tra chất lượng xây dựng tiêu chuẩn và kiểm nghiệm sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, thành phẩm.

### 3. ĐỊNH NGHĨA/ VIẾT TẮT

- Không

### 4. NỘI DUNG

#### 4.1 Thông tin sản phẩm:

- Tên sản phẩm: Cao lỏng Hạ Gout Vương
- Mã số: QTSX.
- Hạn sử dụng: 3 tháng kể từ ngày sản xuất
- Quy cách: Chai 200 ml
- Dạng bào chế: Cao lỏng
- Đường sử dụng: Uống
- Bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.

#### 4.2 Công thức bào chế

STT	Nguyên liệu, vật tư	Công thức lô (kg)	Ghi chú
1	Phòng phong	10,0 g	
2	Uy linh tiên	12,0 kg	
3	Từ tô điệp	9,0 kg	
4	Dây gấm	30,0 kg	
5	Thạch cao	15,0 kg	
6	Hoàng bá	8,0 kg	





7	Sinh địa	12,0 kg	
8	Đan bì	8,0 kg	
9	Trạch tả	10,0 kg	
10	Xa tiền tử	10,0 kg	
11	Ý dĩ	12,0 kg	
12	Bạch chi	9,0 kg	
13	Ngô công	0,5 kg	
14	Cam thảo	8,0 kg	
15	Nước RO*	Vđ 1000 lít	

(\*) Nguyên liệu bay hơi trong quá trình sản xuất

#### 4.3 Chất lượng thành phẩm

Chỉ tiêu	Tiêu chuẩn
<b>Tính chất</b>	Cao lỏng sánh màu nâu đen, mùi thơm dược liệu.
<b>Định tính</b>	Phải có các phép thử định tính của Hoàng bá, Phòng phong, Uy linh tiên, Ý dĩ
<b>Giới hạn về vi sinh vật</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tổng số vi sinh vật hiếu khí: <math>\leq 10^4</math> CFU/ml chế phẩm.</li> <li>- Tổng số nấm men, nấm mốc: <math>\leq 10^2</math> CFU/ml chế phẩm.</li> <li>- Tổng số Vi khuẩn Gram âm dung nạp mật: <math>\leq 100</math> CFU/ml.</li> <li>- Không được có <i>Samonela</i> trong 10 ml chế phẩm</li> <li>- Không được có <i>Escherichia coli</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> trong 1 ml chế phẩm.</li> </ul>
<b>Tro toàn phần</b>	$\leq 5\%$

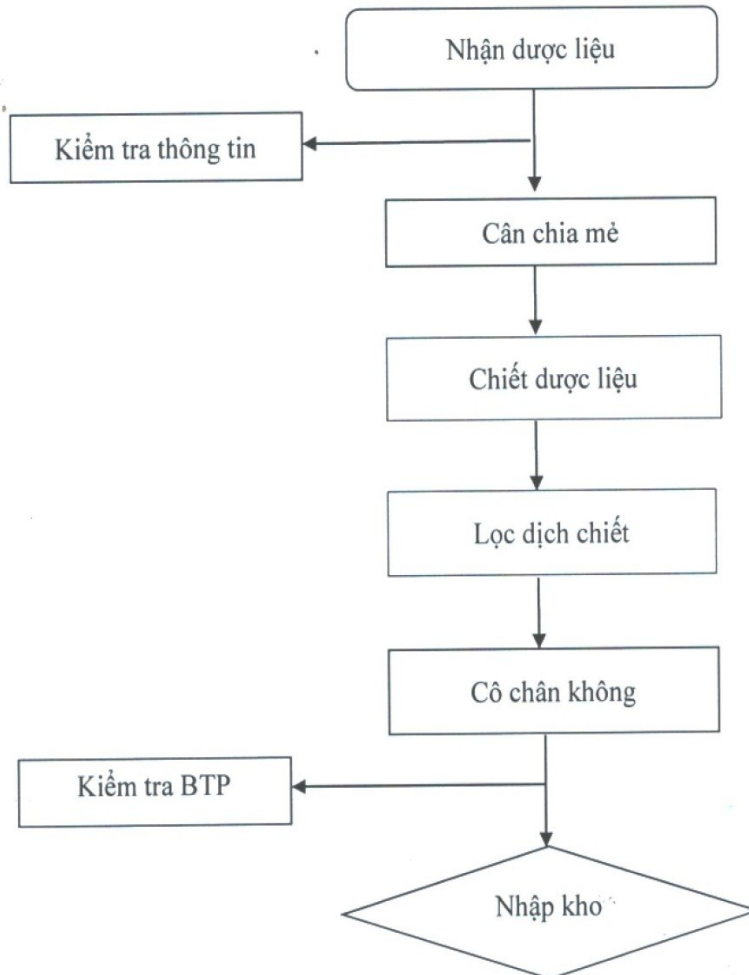
#### 4.4 Trang thiết bị máy móc

TT	Tên thiết bị	Mã số	Số lượng	Vị trí lắp đặt
1	Nồi chiết tuần hoàn dung môi		01	Khu chiết xuất
2	Thiết bị lọc dịch chiết		01	Khu chiết xuất
3	Nồi trung gian chứa dịch chiết		01	Khu chiết xuất
4	Nồi cô chân không		01	Khu chiết xuất
5	Cân đồng hồ 100kg		01	Kho



6	Cân đồng hồ 60kg		01	Kho
---	------------------	--	----	-----

**4.5 Sơ đồ quy trình sản xuất**



**5. Tiến hành**

**5.1 Chuẩn bị:**

**5.2 Chuẩn bị:**

**5.2.1 Chuẩn bị nguyên liệu:**

- Nguyên liệu đạt tiêu chuẩn lĩnh về phân xưởng để riêng từng loại tại khu biệt trữ, có nhãn rõ ràng.
- Nguyên liệu của 1 mẻ được để cùng 1 khu vực, tránh nhầm lẫn khi sản xuất.

**5.2.2 Chuẩn bị phòng sản xuất, máy móc, dụng cụ:**

- Phòng sản xuất được vệ sinh sạch sẽ, đạt yêu cầu nhiệt độ, độ ẩm, chênh áp.
- Thiết bị được vệ sinh sạch sẽ và kiểm tra độ an toàn về vận hành theo quy định.
- Dụng cụ đầy đủ, được vệ sinh sạch, lau khô.

**5.2.3 Chuẩn bị hồ sơ tài liệu cần thiết:**

- Hồ sơ lô sản xuất.
- Quy trình sản xuất.
- Các quy trình thao tác chuẩn liên quan khác.

**5.3 Tiến hành:**

**5.2.1. Chiết xuất**

- Cho dược liệu đã sơ chế vào nồi chiết dược liệu theo đúng số lượng đã cân chia.
- Chiết nước 1:
  - + Lượng nước cho vào: 600 lít.
  - + Thời gian chiết nước 1 khoảng 2,5 h, tính từ khi nhiệt độ đạt 100°C hoặc nhìn cảm quan thấy nước sôi.
  - + Sau khi sôi 1h30' bật bơm tuần hoàn dịch trong 10-15 phút.
  - + Dịch thu được trong lần chiết nước 1 khoảng 400 lít.
- Chiết nước 2:
  - + Lượng nước cho vào: 400 lít.
  - + Các bước tương tự như chiết nước 1.
  - + Thời gian chiết nước 2 khoảng 1,5h.
  - + Dịch thu được trong lần chiết nước 2 khoảng 400 lít.
- Tổng lượng dịch thu hồi được: 800 lít.

**5.2.2 Lọc dịch chiết**

- Lọc dịch qua hệ thống lọc vào nồi trung gian chứa dịch chiết.
- Kiểm tra cảm quan dịch sau lọc: dịch trong, màu nâu, không có dị vật

**5.2.3. Cô chân không:**

- Chuyển dịch chiết dược liệu vào nồi cô chân không, tiến hành cô dưới áp suất giảm -0,06→ -0,08 Mpa, nhiệt độ 70-80°C.
- Tiến hành tương tự với phần còn lại của dịch chiết.

20  
NG  
PH  
À M  
THẢO  
ỚT

- Hòa tan Natri benzoate và Kali sorbate vào 1 kg nước RO, thu được dung dịch chất bảo quản đồng nhất. Phối từ từ dung dịch chất bảo quản vào cao nóng, tiếp tục khuấy đến khi hỗn hợp đồng nhất.
- Kết thúc quá trình cô thu được 200,0 kg cao lỏng.
- + Cảm quan: Cao lỏng sánh, màu nâu, mùi thơm được liệu.
- + Định tính được liệu: Hoàng bá, Phòng phong, Uy linh tiên, Ý dĩ - Dương tính.

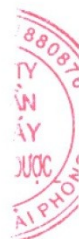
#### 5.4 Kiểm soát các bước quan trọng:

Công đoạn sản xuất	Thông số kiểm tra	Giới hạn chấp nhận	Tần suất – Chu kỳ	Người KT
Chuẩn bị	- Dụng cụ - Thiết bị máy móc phòng sản xuất - Nguyên vật liệu - Hồ sơ tài liệu.	- Đầy đủ, đã được vệ sinh - Có nhãn sạch, đã vệ sinh - Đạt tiêu chuẩn - Đầy đủ	Trước khi tiến hành pha chế	IPC
Chiết xuất	Lượng nước cho vào	Lần 1: 600 lít Lần 2: 400 lít	Trước khi nấu	IPC
	Thời gian chiết	Lần 1: 2,5h Lần 2: 1,5h	Trong khi nấu	
	Lượng dịch chiết thu được	800 lít	Sau khi nấu	
Lọc	Tính toàn vẹn của màng lọc	Nguyên vẹn	Trước khi lọc	IPC
	Cảm quan dịch lọc	Dịch trong, màu nâu, không có dị vật.	Sau khi lọc	
Cô chân không	Nhiệt độ, áp suất	Đúng quy trình sản xuất	Trong quá trình cô	IPC
	Khối lượng cao sau cô	200,0 kg	Sau khi cô	
	Cảm quan	Cao lỏng sánh màu nâu đen, mùi thơm được liệu.	Sau khi cô	

#### 6. BIỂU MẪU SỬ DỤNG

- Không.

#### 7. HÌNH THỨC LƯU TRỮ





- Bản gốc được lưu tại phòng Đảm bảo chất lượng.
- Các tập tin (files mềm) gốc được lưu trên máy vi tính được quy định của phòng Đảm bảo chất lượng và máy tính của nhân viên kiểm soát tài liệu Đảm bảo chất lượng.

**8. TÀI LIỆU THAM KHẢO**

- Dược điển Việt Nam V (ĐDVN V).
- Các SOP và tiêu chuẩn sơ sở (TCCS).



GIÁM ĐỐC VĂN PHÒNG  
ĐẠI DIỆN TẠI HÀ NỘI  
DS. Phùng Văn Lành

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
**BỘ MÔN DƯỢC LÝ**  
**TRUNG TÂM DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**



**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP, TÁC DỤNG HẠ ACID  
URIC, GIẢM ĐAU VÀ CHỐNG VIÊM CỦA CAO LÔNG  
HẠ GOUT VƯƠNG TRÊN THỰC NGHIỆM**

**Nơi tiến hành nghiên cứu: Bộ môn Dược lý và  
Trung tâm Dược lý lâm sàng  
Trường Đại học Y Hà Nội**

**HÀ NỘI - 2024**

## A. ĐỘC TÍNH CẤP

### I. NGUYÊN LIỆU, ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

#### 1.1. Thuốc nghiên cứu:

- Cao lỏng Hạ Gout Vương có thành phần, quy trình sản xuất được trình bày trong phụ lục riêng.
- Đơn vị cung cấp dược liệu và bào chế: Công ty Cổ phần nhà máy Bách Thảo Dược.
- Tiêu chuẩn sản xuất: Dược điển Việt Nam V và nhà cung cấp.
- Cao lỏng Hạ Gout Vương: Liều trên người 1 thang/ngày.
- Một thang sau bào chế được pha thành 200 mL vừa đủ. Liều 200ml/ngày/người. Tương ứng 4 mL/kg/ngày (tính người trưởng thành 50 kg).

Liều trên chuột nhất dùng hệ số ngoại suy 12.

- Chuẩn bị mẫu làm nghiên cứu:

Lấy 2 thang (400 ml) cô cách thủy thu được 80 ml vừa đủ. Như vậy 1 thang tương ứng 40 ml dung dịch đậm đặc. Đây là dung dịch đậm đặc có thể cho chuột nhất trắng uống bằng kim chuyên dụng. Dung dịch đậm đặc này dùng để nghiên cứu độc tính cấp và xác  $LD_{50}$  của cao lỏng Hạ Gout Vương.

#### 1.2. Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhất trắng chủng *Swiss*, thuần chủng, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 18 - 22g do viện Vệ sinh dịch tễ Trung Ương 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 cung cấp), uống nước tự do.

#### 1.3. Máy móc phục vụ nghiên cứu

- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 gam.
- Kim đầu tù cho chuột uống.



**Bảng 1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của cao lỏng Hạ Gout Vương**

Lô	n	Liều (ml dung dịch đậm đặc/kg)	Liều tương ứng (g/kg thể trọng)	Số chuột chết	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	50	191,88	0	0
Lô 2	10	75	287,81	0	0
Lô 3	10	100	383,75	0	0

**Nhân xét:** Kết quả bảng 1 cho thấy: Các lô chuột uống cao lỏng Hạ Gout Vương liều từ 50 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 cao lỏng Hạ Gout Vương là: 100 ml dung dịch đậm đặc/kg.

**Bảng 2. Ảnh hưởng của cao lỏng “Hạ Gout Vương” đến thể trọng chuột**

Lô	n	Thể trọng chuột trước uống thuốc (g)	Thể trọng chuột sau 72 giờ uống thuốc (g)	P <sub>trước-sau</sub>
Lô 1	10	19,97 ± 0,18	19,97 ± 0,14	> 0,05
Lô 2	10	19,96 ± 0,13	19,97 ± 0,17	> 0,05
Lô 3	10	19,96 ± 0,15	19,97 ± 0,16	> 0,05
P <sub>1-2</sub> , P <sub>1-3</sub> , P <sub>2-3</sub>		> 0,05	> 0,05	

**Nhân xét:** Bảng 2 cho thấy thể trọng các lô chuột uống Cao lỏng “Hạ Gout Vương” trước và sau 72 giờ uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều từ 50 ml/kg đến 100 ml/kg không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3. Dấu hiệu bất thường của chuột sau uống cao lỏng Hạ Gout Vương**

Lô	n	Dấu hiệu bất thường					
		Da	Lông	Hô hấp	Tuần hoàn	Tiêu hoá	Thần kinh
Lô 1	10	0	0	0	0	0	0
Lô 2	10	0	0	0	0	0	0
Lô 3	10	0	0	0	0	0	0

**Nhận xét:** Bảng 3 cho thấy, theo dõi chuột trong các lô uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” trong 7 ngày chưa ghi nhận trường hợp bất thường về da, lông, hô hấp, tuần hoàn, tiêu hoá và thần kinh.

### III. KẾT LUẬN

- Chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng của cao lỏng Hạ Gout Vương theo đường uống.
- Cao lỏng Hạ Gout Vương không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 100 ml dung dịch đậm đặc/kg thể trọng chuột.
- Cao lỏng Hạ Gout Vương ở liều 10,41 lần liều dùng dự kiến trên người nhưng 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 tối đa 1 thang/người/ngày).

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gerhard Vogel H. (2016), *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer.
2. World Health Organization (2013), *Working group on the safety and eddicacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.



## **B. TÁC DỤNG HẠ ACID URIC MÁU**

### **1. CHẤT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **1.1. Chất liệu nghiên cứu**

- Cao lỏng Hạ Gout Vương có thành phần, quy trình sản xuất được trình bày trong phụ lục riêng.
- Đơn vị cung cấp dược liệu và bào chế: Công ty Cổ phần nhà máy Bách Thảo Dược.
- Tiêu chuẩn sản xuất: Dược điển Việt Nam V và nhà cung cấp.
- Cao lỏng Hạ Gout Vương: Liều trên người 1 thang/ngày.
- Một thang sau bào chế được pha thành 200 mL vừa đủ. Liều 200ml/ngày/người. Tương ứng 4 mL/kg/ngày (tính người trưởng thành 50 kg).

Liều trên chuột nhất dùng hệ số ngoại suy 12. Liều tương đương lâm sàng 48 ml/kg và gấp 2 lâm sàng 96 ml/kg.

#### **- Hoá chất nghiên cứu:**

- + Oxonic acid, potassium salt, 97,5% (Acros Organics, Janssen Pharmaceuticaaan 3a, B-2440 Geel, Belgium)
- + CMC-Na (Nhật Bản)
- + Viên nén Allopurinol STELLA 300 mg.
- + Kit định lượng acid uric (Hungary) định lượng trên máy xét nghiệm sinh hóa Erba Chem 5 V3 (Ấn Độ)

#### **1.2. Động vật thí nghiệm**

- Chuột nhất trắng, chủng *Swiss*, thuần chủng, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 18 - 22g do viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.
- Động vật được nuôi trong điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội.

#### **1.3. Phương pháp nghiên cứu**

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

- Lô 1 (chứng trắng): Uống dung môi pha thuốc là nước cất với thể tích 0,2 ml/10g.
- Lô 2 (chứng bệnh): Uống dung môi pha thuốc là nước cất với thể tích 0,2 ml/10g + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.
- Lô 3 (chứng dương): Uống allopurinol liều 20 mg/kg + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.
- Lô 4 (cao lỏng Hạ Gout Vương liều cao, liều gấp 2 lần liều tương đương dự kiến trên lâm sàng): Uống liều 96 ml/kg/ngày + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.
- Lô 5 (cao lỏng Hạ Gout Vương liều thấp, liều tương đương liều dự kiến trên lâm sàng): Uống cao lỏng Hạ Gout Vương liều 48 ml/kg/ngày + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.

Chuột được uống dung môi pha thuốc (nước cất), thuốc đối chứng hoặc chế phẩm thử với cùng thể tích 0,2 ml/10g trọng lượng chuột vào một giờ nhất định hàng ngày trong vòng 7 ngày trước khi gây mô hình. Trước khi dùng nước cất hoặc thuốc thử 1,5 giờ, chuột không được ăn nhưng được uống nước bình thường. Ngày thứ 7 của nghiên cứu, 1 giờ trước khi uống thuốc lần cuối, chuột ở các lô được tiêm màng bụng kali oxonat liều 500mg/kg (lô chứng trắng được tiêm dung môi pha kali oxonat là CMC-Na 0,5%) với thể tích 0,1 ml/10g thể trọng chuột. Sau khi uống thuốc lần cuối 2 giờ, giết chuột, lấy máu động mạch cảnh định lượng nồng độ acid uric huyết thanh.

#### 1.4. Xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được xử lý bằng phương pháp thống kê y sinh học theo T-test Student và test trước sau (Avant-après). Biểu diễn  $\bar{X} \pm SD$

	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,001$
<i>Khác biệt so với lô chứng trắng (lô 1)</i>	*	**	***
<i>Khác biệt so với lô chứng bệnh (lô 2)</i>	$\Delta$	$\Delta \Delta$	$\Delta \Delta \Delta$



## 2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1. Mô hình gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat**

Lô nghiên cứu	n	Nồng độ acid uric ( $\mu\text{mol/L}$ )
Lô 1 (Chứng trắng)	10	13,69 $\pm$ 3,74
Lô 2 (Chứng bệnh)	10	19,03 $\pm$ 4,33**

\*\* $p < 0,01$  so với lô chứng sinh học

**Nhận xét:** Kết quả bảng 1 cho thấy nồng độ acid uric của lô chứng bệnh tăng cao rõ rệt so với lô chứng trắng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

**Bảng 2. Ảnh hưởng của cao lỏng Hạ Gout Vương lên nồng độ acid uric máu động vật thực nghiệm**

Lô nghiên cứu	n	Acid uric ( $\mu\text{mol/L}$ )	Mức giảm so với lô chứng trắng
Lô 2 (Chứng bệnh)	10	19,03 $\pm$ 4,33	
Lô 3 (Allopurinol 20 mg/kg)	10	11,29 $\pm$ 3,37 $\Delta\Delta\Delta$	40,67%
Lô 4 (Cao lỏng Hạ Gout Vương 96 ml/kg)	10	15,17 $\pm$ 3,86 $\Delta$	20,28%
Lô 5 (Cao lỏng Hạ Gout Vương 48 ml/kg)	10	14,57 $\pm$ 4,52 $\Delta$ $p_{5-4} > 0,05$	23,44%

$\Delta$ :  $p \leq 0,05$ ,  $\Delta\Delta$ :  $p \leq 0,01$ ,  $\Delta\Delta\Delta$ :  $p \leq 0,001$  so với lô chứng bệnh

**Nhận xét:** Kết quả bảng 2 cho thấy cao lỏng “Hạ Gout Vương” ở cả 2 mức liều nghiên cứu đều làm giảm rõ rệt nồng độ acid uric máu so với lô chứng trắng ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt khi so sánh nồng độ acid uric giữa 2 lô uống cao lỏng Hạ Gout Vương ( $p > 0,05$ ).

## 3. KẾT LUẬN

Cao lỏng Hạ Gout Vương liều 48 mL/kg/ngày và 96 mL/kg/ngày đều thể hiện tác dụng làm giảm acid uric máu trên mô hình gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat liều 500 mg/kg, không có sự khác biệt về mức hạ acid uric máu khi so sánh giữa 2 mức liều nghiên cứu.



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Reo Etani, Takahiro Kataoka, Norie Kanzaki, et al (2016). Difference in the action mechanism of radon inhalation and radon hot spring water drinking in suppression of hyperuricemia in mice. *J Radiat Res*, **57(3)**, 250 – 257.
2. Yonger Chen, Cantao Li, Shuni Duan, et al (2019). Curcumin attenuates potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **Volume 118**, 109195.
3. Dool-Ri Oh, Jong Ro Kim, Chul Yung Choi, et al (2019). Effects of ChondroT on potassium Oxonate-induced Hyperuricemic mice: downregulation of xanthine oxidase and urate transporter 1. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **19**, 10.

## C. TÁC DỤNG GIẢM ĐAU

### 1. NGUYÊN LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 1.1. Nguyên liệu và đối tượng nghiên cứu

##### 1.1.1. Nguyên liệu nghiên cứu

- Cao lỏng Hạ Gout Vương có thành phần, quy trình sản xuất được trình bày trong phụ lục riêng.
- Đơn vị cung cấp dược liệu và bào chế: Công ty Cổ phần nhà máy Bách Thảo Dược.
- Tiêu chuẩn sản xuất: Dược điển Việt Nam V và nhà cung cấp.
- Cao lỏng Hạ Gout Vương: Liều trên người 1 thang/ngày.
- Một thang sau bào chế được pha thành 200 mL vừa đủ. Liều 200ml/ngày/người. Tương ứng 4 mL/kg/ngày (tính người trưởng thành 50 kg):

Liều trên chuột nhất dùng hệ số ngoại suy 12. Liều tương đương lâm sàng 48 ml/kg và gấp 2 lâm sàng 96 ml/kg.

### **1.1.2. Đối tượng nghiên cứu**

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, thuần chủng, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 18 - 22g do viện Vệ sinh dịch tễ Trung Ương cung cấp.

Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý 7 - 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 cung cấp), uống nước tự do.

### **1.2. Thuốc, hoá chất và máy móc phục vụ nghiên cứu**

- Ibuprofen viên nén 400 mg, sản phẩm của công ty CPDP AMPHARCO U.S.A.
- Codein phosphat do Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung Ương cung cấp.
- Dung dịch acid acetic 1 %.
- Máy Hot plate model – DS37 - Ugo-Basile (Italy)
- Máy đo phản ứng đau Dynamic Plaantar Aesthesiometer 37450 - Ugo Basile (Italy).

### **1.3. Phương pháp nghiên cứu**

#### **1.3.1. Nghiên cứu tác dụng giảm đau của cao lỏng Hạ Gout Vương bằng phương pháp mâm nóng (Hot palte)**

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

- Lô 1 (chứng trắng): Uống nước cất với thể tích 0,2 ml/10g/ngày.
- Lô 2: Uống codein phosphat 20 mg/kg với thể tích 0,2 ml/10g/ngày.
- Lô 3: Uống cao lỏng Hạ Gout Vương liều 48 ml/kg/ngày với thể tích 0,2 ml/10g/ngày.
- Lô 4: Uống cao lỏng Hạ Gout Vương liều 96 ml/kg/ngày với thể tích 0,2 ml/10g/ngày.

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

Đo thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột trước khi uống thuốc và sau



khi uống thuốc lần cuối cùng 1 giờ. Đặt chuột lên mâm nóng (hot plate) luôn duy trì ở nhiệt độ 56<sup>0</sup>C bằng hệ thống ổn nhiệt. Tính thời gian từ lúc đặt chuột lên mâm nóng đến khi chuột liếm chân sau. Loại bỏ những chuột phản ứng quá nhanh (trước 8 giây) hoặc quá chậm (sau 30 giây). So sánh thời gian phản ứng với kích thích nhiệt của các lô dùng thuốc thử so với lô 1.

### 1.3.2. Nghiên cứu tác dụng giảm đau của cao lông Hạ Gout Vương bằng phương pháp gây quặn đau bằng acid acetic

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

- Lô 1 (chứng trắng): uống nước cất với thể tích 0,2 ml/10g/ngày.
- Lô 2 (chứng bệnh): uống ibuprofen liều 100 mg/kg.
- Lô 3: uống cao Hạ Gout Vương liều 48 ml/kg/ngày với thể tích 0,2 ml/10g/ngày.
- Lô 4: uống cao Hạ Gout Vương liều 96 ml/kg/ngày với thể tích 0,2 ml/10g/ngày

Chuột ở các lô được uống nước cất, thuốc đối chứng hoặc thuốc thử mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng, với thể tích 0,2 ml/10g/ngày trong 5 ngày liên tục.

Ngày cuối cùng, sau khi uống thuốc 1 giờ, tiêm vào ổ bụng mỗi chuột 0,2 ml dung dịch acid acetic 1%. Đếm số con quặn đau của từng chuột trong mỗi 5 phút cho đến phút thứ 30 sau khi tiêm acid acetic. So sánh số con quặn đau của các lô nghiên cứu.

### 1.4. Xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được biểu diễn dưới dạng  $\bar{X} \pm SD$ .

Các số liệu được xử lý thống kê theo thuật toán thống kê T-test Student bằng phần mềm Microsoft Excel.

	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,001$
Khác biệt so với lô chứng trắng (lô 1)	*	**	***
Khác biệt so với lô chứng bệnh (lô 2)	$\Delta$	$\Delta \Delta$	$\Delta \Delta \Delta$

## 2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 2.1. Ảnh hưởng của cao lỏng Hạ Gout Vương lên thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng trên mâm nóng (Hot plate)**

Lô chuột	n	Thời gian phản ứng với nhiệt độ (giây)
Lô 1 (chứng sinh học)	10	16,46 ± 3,12
Lô 2 (Codein phosphat 20 mg/kg)	10	20,91 ± 5,29*
Lô 3 (cao lỏng Hạ Gout Vương 48 ml/kg)	10	16,92 ± 5,17
Lô 4 (cao lỏng Hạ Gout Vương 96 ml/kg)	10	21,88 ± 6,63*

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

**Nhận xét:** Kết quả ở bảng 2.1 cho thấy:

- Codein phosphat có tác dụng kéo dài có ý nghĩa thống kê thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột so với lô chứng sinh học ( $p < 0,05$ ).
- Cao lỏng Hạ Gout Vương liều 48 ml/kg có xu hướng kéo dài thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng so với lô chứng sinh học, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).
- Cao lỏng Hạ Gout Vương liều 96 ml/kg làm tăng có ý nghĩa thống kê thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng so với lô chứng sinh học với  $p < 0,05$ .

**Bảng 2.2. Ảnh hưởng của cao lỏng Hạ Gout Vương lên số cơn quặn đau**

Lô chuột (n = 10)	Số cơn quặn đau (số cơn/5 phút)					
	0-5 phút	>5-10 phút	>10-15 phút	>15-20 phút	>20-25 phút	>25-30 phút
Lô 1 Chứng sinh học	7,00 ± 3,40	15,70 ± 3,09	11,70 ± 3,13	8,20 ± 2,35	5,70 ± 1,49	6,00 ± 2,31
Lô 2 Ibuprofen 100 mg/kg	4,00 ± 2,91*	11,40 ± 4,38*	8,40 ± 3,84*	6,20 ± 1,69*	4,20 ± 1,69*	5,10 ± 2,38



Lô chuột (n = 10)	Số cơn quặn đau (số cơn/5 phút)					
	0-5 phút	>5-10 phút	>10-15 phút	>15-20 phút	>20-25 phút	>25-30 phút
<b>Lô 3</b> Cao lỏng "Hạ Gout Vương" 48 ml/kg	5,80 ± 1,69	13,80 ± 6,48	8,90 ± 4,20	9,30 ± 4,55	8,00 ± 3,16	4,50 ± 2,27
<b>Lô 4</b> Cao lỏng "Hạ Gout Vương" 96 ml/kg	4,40 ± 1,43*	9,60 ± 3,17***	8,40 ± 3,50*	5,80 ± 2,44*	5,20 ± 1,75	2,50 ± 1,90**

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

**Nhận xét:** Kết quả ở bảng 2.2 cho thấy:

- Ibuprofen liều 100 mg/kg có tác dụng làm giảm số cơn quặn đau ở tất cả các thời điểm nghiên cứu so với lô chứng ( $p < 0,05$ ).
- Cao lỏng Hạ Gout Vương liều 48 ml/kg chưa có tác dụng giảm đau rõ rệt khi so sánh với lô chứng ở tất cả các thời điểm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).
- Cao lỏng Hạ Gout Vương liều 96 ml/kg làm giảm số cơn quặn đau tại hầu hết tất cả các thời điểm nghiên cứu khi so sánh với lô chứng với  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$ .

### 3. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau của cao lỏng Hạ Gout Vương liều 48 mL/kg và 96 mL/kg trên các mô hình thực nghiệm cho thấy:

- Cao lỏng Hạ Gout Vương ở liều 48 mL/kg khi cho chuột nhắt trắng uống liên tục trong 5 ngày có xu hướng thể hiện tác dụng giảm đau trên mô hình mâm nóng.
- Cao lỏng Hạ Gout Vương ở liều 96 mL/kg khi cho chuột nhắt trắng uống liên tục trong 5 ngày thể hiện tác dụng giảm đau rõ rệt trên cả 2 mô hình (mô hình mâm nóng và mô hình gây quặn đau bằng acid acetic).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vogel HG (2008), Chapter H: Analgesic, Anti-Inflammatory, and Anti-Pyretic Activity, *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. 3<sup>rd</sup> edition, Springer, 983-1116.
2. Mishra D, Ghosh D, Kumar PS and Pande PK (2011), An experimental study of analgesic activity of selective COX-2 inhibitor with conventional NSAIDs, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **4(1)**, 78-81.
3. Ezeja MI, Omeh YS, Ezeigbo II, and Ekechukwu A (2011), Evaluation of the Analgesic Activity of the Methanolic Stem Bark Extract of *Dialium Guineense* (Wild), *Annals of Medical and Health Sciences Research*, **1(1)**, 55-62.
4. Funai Y, Pickering AE, Uta D et al. (2014), Systemic dexmedetomidine augments inhibitory synaptic transmission in the superficial dorsal horn through activation of descending noradrenergic control: an in vivo path-clamp analysis of analgesic, *Pain*, **155(3)**, 617-628.

## D. TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM CẤP TÍNH

### 1. NGUYÊN LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 1.1. Nguyên liệu và đối tượng nghiên cứu

##### 1.1.1. Nguyên liệu nghiên cứu

- Cao lỏng Hạ Gout Vương có thành phần, quy trình sản xuất được trình bày trong phụ lục riêng.
- Đơn vị cung cấp dược liệu và bào chế: Công ty Cổ phần nhà máy Bách Thảo Dược.
- Tiêu chuẩn sản xuất: Dược điển Việt Nam V và nhà cung cấp.
- Cao lỏng Hạ Gout Vương: Liều trên người 1 thang/ngày.



- Một thang sau bào chế được pha thành 200 mL vừa đủ. Liều 200ml/ngày/người. Tương ứng 4 mL/kg/ngày (tính người trưởng thành 50 kg). Liều trên chuột cống trắng dùng hệ số ngoại suy 6. Liều tương đương lâm sàng 24 ml/kg và gấp 2 lâm sàng 48 ml/kg.

## **1.2. Thuốc, hoá chất và máy móc phục vụ nghiên cứu**

### **1.2.1. Hoá chất phục vụ nghiên cứu**

- Diclofenac sodium 50 mg (tên biệt dược Voltaren), sản phẩm của công ty Novartis Pharma Services AG (Thụy Sĩ)
- Carrageenin: dạng bột, sản phẩm của hãng BHD Chemicals Ltd., Anh.
- Nước muối sinh lý 0,9% (dạng tiêm truyền) do công ty B.Braun Việt Nam sản xuất.
- Kit định lượng protein của hãng Hospitex Diagnostics (Italy)

### **1.2.2. Máy móc phục vụ nghiên cứu**

- Máy đo viêm Plethysmometer No 7250 - Ugo - Basile (Italy).
- Máy sinh hóa bán tự động Erba - Ấn Độ.
- Máy xét nghiệm huyết học tự động Exigo-VET của hãng Exigo, Thụy Điển.
- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001g.

## **1.3. Đối tượng nghiên cứu**

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 180 - 220g do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng – Hà Nội cung cấp.

Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội 7 - 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 cung cấp), uống nước tự do.

## **1.4. Phương pháp nghiên cứu**

Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng Hạ Gout Vương được đánh giá thông qua 2 mô hình: Mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin và mô hình gây viêm màng bụng.

#### 1.4.1. Mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin

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

- Lô 1 (chứng trắng): Uống nước cất với thể tích 1 ml/100g.
- Lô 2 (chứng dương): Uống diclofenac liều 10 mg/kg với thể tích 1 ml/100g.
- Lô 3 (cao lỏng Hạ Gout Vương liều thấp): Uống liều 24 ml/kg/ngày với thể tích 1 ml/100g.
- Lô 4 (cao lỏng Hạ Gout Vương liều cao): Uống liều 48 ml/kg/ngày với thể tích 1 ml/100g.

Chuột được uống thuốc 5 ngày liên tục trước khi gây viêm, ngày thứ 5, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm bằng cách tiêm carrageenin 1% (pha trong nước muối sinh lý) với thể tích 0,05 mL/chuột vào gan bàn chân sau, bên phải của chuột [1], [2], [3].

Đo thể tích chân chuột (đến khớp cổ chân) bằng máy đo viêm Plethysmometer No 7250 vào các thời điểm: trước khi gây viêm ( $V_0$ ); sau khi gây viêm 2 giờ ( $V_2$ ), 4 giờ ( $V_4$ ), 6 giờ ( $V_6$ ) và 24 giờ ( $V_{24}$ ). Kết quả được tính theo công thức của Fontaine [1].

*Thông số đánh giá:*

Đo độ phù chân chuột (ở 1 điểm cố định trên lòng bàn chân chuột) bằng thước đo chuyên biệt vào các thời điểm giống với thời điểm đo thể tích chân chuột.

- Kết quả độ tăng thể tích chân của từng chuột được tính theo công thức:

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

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

$V_t$  là thể tích chân chuột sau khi gây viêm

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



$$I\% = \frac{\Delta \bar{V}_{c\%} - \Delta \bar{V}_{t\%}}{\Delta \bar{V}_{0\%}} V_{0\%} \times 100$$

Trong đó:  $\Delta V_{c\%}$  : trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô mô hình

$\Delta V_{t\%}$  : trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô uống thuốc

#### 1.4.2. Mô hình gây viêm màng bụng

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

- Lô 1 (chứng trắng): uống nước cất với thể tích 1 ml/100g.
- Lô 2 (chứng dương): uống diclofenac liều 10 mg/kg với thể tích 1 ml/100g.
- Lô 3 (cao lỏng Hạ Gout Vương liều thấp): uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 24 ml/kg/ngày với thể tích 1 ml/100g.
- Lô 4 (cao lỏng Hạ Gout Vương liều cao): uống cao lỏng “Hạ Gout Vương” liều 48 ml/kg/ngày với thể tích 1 ml/100g.

Chuột được uống nước cất hoặc thuốc 5 ngày liên tục trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm màng bụng chuột bằng dung dịch carrageenin 0,1g + formaldehyd 1,5mL, pha vừa đủ trong 100 mL nước muối sinh lý, với thể tích tiêm 1 mL/100g vào ổ bụng mỗi chuột. Sau gây viêm 24 giờ, mở ổ bụng chuột hút dịch rỉ viêm, đo thể tích, đếm số lượng bạch cầu/ml dịch rỉ viêm và định lượng protein trong dịch rỉ viêm [4],[5],[6].

#### 1.5. Xử lý số liệu

Các số liệu được thu thập và bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 sử dụng test thống kê thích hợp. Kết quả được trình bày dưới dạng  $\bar{X} \pm SD$ . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## 2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 2.1. Mô hình gây phù chân chuột

**Bảng 2.4. Tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng Hạ Gout Vương trên mô hình gây phù chân chuột**

Lô nghiên cứu	Sau 2 giờ (V1)		Sau 4 giờ (V2)		Sau 6 giờ (V3)		Sau 24 giờ (V4)	
	Độ phù (%)	% giảm phù	Độ phù (%)	% giảm phù	Độ phù (%)	% giảm phù	Độ phù (%)	% giảm phù
<b>Mô hình</b>	71,48 ± 17,22		73,60 ± 12,64		41,82 ± 15,97		12,47 ± 7,04	
<b>Diclofenac 10 mg/kg</b>	19,54 ± 6,52***	72,67	26,21 ± 9,07***	64,39	25,75 ± 10,84*	38,43	6,43 ± 3,39*	48,49
<b>Cao lỏng Hạ Gout Vương 24 mL/kg</b>	52,88 ± 16,23*	26,02	45,97 ± 13,46***	37,53	35,13 ± 14,30	15,98	9,85 ± 4,32	21,01
<b>Cao lỏng Hạ Gout Vương 48 mL/kg</b>	62,96 ± 14,18	11,93	51,55 ± 11,70***	29,95	40,08 ± 14,01	4,16	11,01 ± 4,88	11,75

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  so với lô mô hình (Student's t-test)

Kết quả bảng 2.4 cho thấy:

- Diclofenac liều 10 mg/kg có tác dụng chống viêm rõ rệt, thể hiện ở tác dụng làm giảm rõ thể tích phù chân chuột ở tất cả các thời điểm sau 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 24 giờ sau khi gây viêm cấp so với lô mô hình ( $p < 0,001$  và  $0,05$ ).



- Cao lỏng Hạ Gout Vương liều 24 mL/kg làm giảm thể tích chân so với lô mô hình ở tất cả các thời điểm nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tại thời điểm sau 2 giờ và 4 giờ tiêm carrageenin với lần lượt  $p < 0,05$  và  $p < 0,001$ .
- Cao lỏng Hạ Gout Vương liều 48 mL/kg làm giảm thể tích chân so với lô mô hình ở tất cả các thời điểm nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tại thời điểm sau 4 giờ tiêm carrageenin với  $p < 0,001$ .

## 2.2. Mô hình gây viêm màng bụng

**Bảng 2.5. Ảnh hưởng của cao lỏng hạ Gout Vương đến thể tích dịch rỉ viêm**

Lô nghiên cứu	n	Thể tích dịch rỉ viêm (mL/100g)
Lô 1: Mô hình	10	5,33 ± 1,79
Lô 2: Diclofenac 10 mg/kg	10	3,54 ± 1,38*
Lô 3: Cao lỏng Hạ Gout Vương 24 mL/kg	10	3,88 ± 1,84
Lô 4: Cao lỏng Hạ Gout Vương 48 mL/kg	10	4,39 ± 1,81

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

**Nhận xét:** Kết quả ở bảng 2.5 cho thấy:

- Diclofenac liều 10 mg/kg làm giảm có ý nghĩa thống kê thể tích dịch rỉ viêm so với lô mô hình với  $p < 0,05$ .
- Cao lỏng Hạ Gout Vương liều 24 mL/kg và 48 mL/kg có xu hướng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 2.6. Ảnh hưởng của cao lỏng “Hạ Gout Vương” đến số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm**

Lô nghiên cứu	n	Số lượng bạch cầu ( $10^3/\text{mm}^3$ )
Lô 1: Mô hình	10	13,83 ± 3,24
Lô 2: Diclofenac 10 mg/kg	10	9,03 ± 2,77**
Lô 3: Cao lỏng Hạ Gout Vương 24 ml/kg	10	9,81 ± 3,34*
Lô 4: Cao lỏng Hạ Gout Vương 48ml/kg	10	9,64 ± 4,00*

\*, \*\*, \*\*\*\*  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  so với lô mô hình (Student's t-test)

**Nhận xét:** Kết quả ở bảng 2.6 cho thấy:

- Diclofenac làm giảm rõ rệt số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm so với lô mô hình với  $p < 0,01$ .
- Cao lỏng Hạ Gout Vương liều 24 ml/kg và 48 ml/kg đều làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với  $p < 0,05$ .

**Bảng 2.7. Ảnh hưởng của cao lỏng Hạ Gout Vương đến hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm**

Lô nghiên cứu	n	Hàm lượng protein (g/dL)
Lô 1: Mô hình	10	3,31 ± 0,17
Lô 2: Diclofenac 10 mg/kg	10	3,12 ± 0,10 **
Lô 3: Cao lỏng Hạ Gout Vương 24 ml/kg	10	3,23 ± 0,23
Lô 4: Cao lỏng Hạ Gout Vương 48ml/kg	10	3,29 ± 0,32

\*, \*\*, \*\*\*\*  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  so với lô mô hình (Student's t-test)

**Nhận xét:** Kết quả ở bảng 2.7 cho thấy:

- Diclofenac làm giảm rõ rệt hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm so với lô mô hình với  $p < 0,01$ .
- Cao lỏng Hạ Gout Vương liều 24 ml/kg và 48 ml/kg có xu hướng làm giảm



hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp cầu cao lỏng Hạ Gout Vương liều 24 mL/kg/ngày và liều 48 mL/kg/ngày trên các mô hình thực nghiệm cho thấy có tác dụng chống viêm vấp.

- **Mô hình gây phù chân chuột:** Cao lỏng Hạ Gout Vương cả 2 liều 24 mL/kg/ngày và 48 mL/kg/ngày đều có tác dụng làm giảm phù chân chuột so với lô mô hình.
- **Mô hình gây viêm màng bụng:** Cao lỏng Hạ Gout Vương cả 2 liều 24 mL/kg/ngày và 48 mL/kg/ngày thể hiện tác dụng làm giảm viêm màng bụng thông qua xu hướng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm, giảm có ý nghĩa thống kê số lượng bạch cầu và xu hướng giảm hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gerhard Vogel H (2008). Chapter H: Analgesic, anti-inflammatory, anti-pyretic activity. *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer, 669-774.
2. Mansouri MT, Hemmati AA, Naghizadeh B, Mard SA, Rezaie A, Ghorbanzadeh B (2015). A study of the mechanisms underlying the anti-inflammatory effect of ellagic acid in carrageenan-induced paw edema in rats. *Indian J Pharmacol*, 47, 292-298.
3. Zhao J, Maitituersun A, Li C, et al (2018). Evaluation on Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of Total Flavonoids from *Juniperus sabina*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018.
4. 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, Hà Nội.

5. Juanjuan Cheng, Tingyun Ma, Wei Liu, et al (2016). In *in vivo* evaluation of the anti-inflammatory and analgesic activities of compound Muniziqi granule in experimental animal models. *BMC Complement Altern Med*,16,20.
6. Hajhashemi V., Minaiyan M., Banafshe H., et al (2015). The anti-inflammatory effects of venlafaxine in the rat model of carrageenan-induced paw edema. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 18(7), 654-658.

Hà Nội, ngày tháng năm 2024

**TRƯỜNG BỘ MÔN DƯỢC LÝ**  
**GIÁM ĐỐC TRUNG TÂM DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**



**PGS.TS.BS. PHẠM THỊ VÂN ANH**

Số XNDB: 04/2025-YHCD

## GIẤY XÁC NHẬN ĐĂNG BÀI BÁO KHOA HỌC

Kính gửi Quý tác giả

Ban biên tập Tạp chí Y học Cộng đồng xác nhận đã nhận bản thảo bài báo khoa học

**Tên bài viết:**

**TÁC DỤNG GIẢM ĐAU CHÓNG VIÊM CỦA CAO “HẠ GOUT VƯƠNG” TRÊN MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM GOUT**

**Của nhóm tác giả:** Hà Thị Hải Linh<sup>1</sup>, Trần Thị Thu Vân<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Ngọc Hà<sup>1</sup>, Nguyễn Trường Nam<sup>2</sup>

**Đơn vị công tác:** <sup>1</sup>Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam  
<sup>2</sup>Khoa Y học cổ truyền, Trường Đại học Phenikaa

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Trường Nam; Số điện thoại: 0985180858*

*Email: nam.nguyentruong@phenikaa-uni.edu.vn*

Ban Biên tập đã bình duyệt, biên tập, phản biện và duyệt đăng trong Tập 66 số 4 năm 2025 trên Tạp chí Y học Cộng đồng.

Hà Nội, ngày 08 tháng 01 năm 2025

**TM. BAN BIÊN TẬP**



**TS.BS. Trần Quốc Thắng**

