BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

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

**A picture containing text, sign, vector graphics

Description automatically generated**

**LÊ QUANG HUY**

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM CỦA CAO LỎNG**

**“XƯƠNG KHỚP NAM THANG”**

**TRÊN THỰC NGHIỆM**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI – 2024**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

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

**A picture containing text, sign, vector graphics

Description automatically generated**

**LÊ QUANG HUY**

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM CỦA CAO LỎNG**

**“XƯƠNG KHỚP NAM THANG”**

**TRÊN THỰC NGHIỆM**

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 8720115

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**TS.BS Nguyễn Duy Tuân**

**HÀ NỘI – 2024**

**LỜI CẢM ƠN**

Để hoàn thành luận văn này, tôi xin gửi lời cảm ơn trân trọng và bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới:

Đảng ủy, Ban Giám đốc, Phòng Đào tạo Sau Đại học, các Bộ môn, Khoa phòng cùng các thầy cô trong Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam cùng Bộ môn Dược lý - Học viện Quân y đã tạo điều kiện và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và làm luận văn.

**TS. Bác sĩ Nguyễn Duy Tuân** - người Thầy đã dành thời gian và tâm huyết để hướng dẫn và hỗ trợ tôi hết lòng trong quá trình hoàn thành bài luận văn của mình. Những lời khuyên và sự chỉ bảo của thầy đã giúp ích cho tôi rất nhiều để hoàn thành bài luận văn của mình một cách thành công.

Các thầy cô trong Hội đồng thông qua đề cương và Hội đồng bảo vệ luận văn Thạc sĩ của Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, những người thầy, người cô đã cho tôi những ý kiến đóng góp quý báu, giúp tôi sửa chữa những thiếu xót, hạn chế để hoàn thiện bài luận văn của mình.

Cuối cùng, tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới bố mẹ, gia đình và bạn bè đã luôn bên cạnh, khuyến khích, động viên tôi vượt qua những khó khăn trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận văn.

Tôi xin trân trọng cảm ơn!

*Hà Nội, ngày 03 tháng 04 năm 2024.*

**Lê Quang Huy**

**LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là **Lê Quang Huy**, học viên cao học khóa 14 - 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

**TS. Bác sĩ Nguyễn Duy Tuân.**

1. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
2. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

*Hà Nội, ngày 03 tháng 04 năm 2024.*

**Người viết cam đoan**

**Lê Quang Huy**

**MỤC LỤC**

**Trang**

[**ĐẶT VẤN ĐỀ** 1](#_Toc168781182)

**CHƯƠNG 1:** [**TỔNG QUAN TÀI LIỆU** 3](#_Toc168781183)

[1.1. Tổng quan theo y học hiện đại 3](#_Toc168781184)

[1.1.1. Tổng quan về đau theo y học hiện đại 3](#_Toc168781185)

[1.1.2. Tổng quan về viêm theo y học hiện đại 9](#_Toc168781186)

[1.1.3. Tổng quan về bệnh lý viêm đau xương khớp theo y học hiện đại 14](#_Toc168781187)

[1.2. Tổng quan theo y học cổ truyền 21](#_Toc168781188)

[1.2.1. Tổng quan về đau theo y học cổ truyền 21](#_Toc168781189)

[1.2.2. Tổng quan về viêm theo y học cổ truyền 24](#_Toc168781190)

[1.2.3. Tổng quan về bệnh lý viêm đau xương khớp theo y học cổ truyền 24](#_Toc168781191)

[1.3. Một số mô hình và đề tài nghiên cứu về thuốc giảm đau, chống viêm 30](#_Toc168781192)

[1.3.1. Một số mô hình thực nghiệm nghiên cứu tác dụng giảm đau 30](#_Toc168781193)

[1.3.2. Một số mô hình thực nghiệm nghiên cứu tác dụng chống viêm 30](#_Toc168781194)

[1.3.3. Một số đề tài nghiên cứu thuốc y học cổ truyền có tác dụng giảm đau, chống viêm 31](#_Toc168781195)

[1.4. Tổng quan về cao lỏng Xương khớp nam thang 33](#_Toc168781196)

**CHƯƠNG 2:** [**ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU** 35](#_Toc168781197)

[2.1. Chất liệu và đối tượng nghiên cứu 35](#_Toc168781198)

[2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu 35](#_Toc168781199)

[2.1.2. Thuốc đối chứng và hóa chất dùng trong nghiên cứu 35](#_Toc168781200)

[2.1.3. Phương tiện và trang thiết bị dùng trong nghiên cứu 36](#_Toc168781201)

[2.1.4. Động vật sử dụng trong nghiên cứu 36](#_Toc168781202)

[2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu 36](#_Toc168781203)

[2.2.1. Địa điểm nghiên cứu 36](#_Toc168781204)

[2.2.2. Thời gian nghiên cứu 37](#_Toc168781205)

[2.3. Phương pháp nghiên cứu 37](#_Toc168781206)

[2.3.1. Đánh giá tác dụng giảm đau của cao lỏng Xương khớp nam thang trên thực nghiệm 37](#_Toc168781207)

[2.3.2. Đánh giá tác dụng chống viêm của cao lỏng Xương khớp nam thang trên thực nghiệm 38](#_Toc168781208)

[2.4. Kỹ thuật phân tích và xử lý số liệu 41](#_Toc168781209)

[2.5. Các biện pháp khắc phục sai số 41](#_Toc168781210)

[2.6. Hạn chế của đề tài 41](#_Toc168781211)

[2.7. Đạo đức trong nghiên cứu 42](#_Toc168781212)

**CHƯƠNG 3:** [**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU** 43](#_Toc168781213)

[3.1. Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau của cao lỏng Xương khớp nam thang trên thực nghiệm 43](#_Toc168781214)

[3.1.1. Đánh giá tác dụng giảm đau trung ương theo phương pháp “mâm nóng” 43](#_Toc168781215)

[3.1.2. Đánh giá tác dụng giảm đau ngoại vi theo phương pháp gây đau quặn bằng acid acetic 45](#_Toc168781216)

[3.2. Kết quả đánh giá tác dụng chống viêm của cao lỏng Xương khớp nam thang trên thực nghiệm 48](#_Toc168781217)

[3.2.1. Đánh giá tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin 48](#_Toc168781218)

[3.2.2. Đánh giá tác dụng chống viêm mạn theo mô hình gây u hạt trên chuột cống trắng 54](#_Toc168781219)

**CHƯƠNG 4:** [**BÀN LUẬN** 56](#_Toc168781220)

[4.1. Bàn luận về tác dụng giảm đau của cao lỏng Xương khớp nam thang trên chuột nhắt trắng 56](#_Toc168781221)

[4.1.1. Bàn luận về tác dụng giảm đau trung ương 56](#_Toc168781222)

[4.1.2. Bàn luận về tác dụng giảm đau ngoại vi 57](#_Toc168781223)

[4.2. Bàn luận về tác dụng chống viêm của cao lỏng Xương khớp nam thang trên chuột cống trắng 59](#_Toc168781224)

[4.2.1. Bàn luận về tác dụng chống viêm cấp 59](#_Toc168781225)

[4.2.2. Bàn luận về tác dụng chống viêm mạn 61](#_Toc168781226)

[4.3. Bàn luận về tác dụng của các dược liệu trong cao lỏng Xương khớp nam thang 62](#_Toc168781227)

[**KẾT LUẬN** 71](#_Toc168781228)

[**KHUYẾN NGHỊ** 72](#_Toc168781229)

[**TÀI LIỆU THAM KHẢO**](#_Toc168781230)

**PHỤ LỤC**

**DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Viết tắt** | **Tiếng Việt** | **Tiếng Anh** |
| 5-HETE |  | Acid 5-hydroxyeicosatetraenoic |
| AA |  | Axit arachidonic |
| ABPS |  | Achyranthes bidentate polysaccharides |
| COX (1,2) |  | Cyclooxygenase (1, 2) |
| CS | Cộng sự |  |
| DĐVN V  NO  NSAID | Dược điển Việt Nam V  Thuốc chống viêm  không steroid | Nitric oxid  Nonsteroidal anti-inflammatory drug |
| WHO | Tổ chức Y tế Thế giới | World Health Organization |
| XKNT | Xương khớp nam thang |  |
| YHCT | Y học cổ truyền |  |
| YHHĐ | Y học hiện đại |  |

**DANH MỤC BẢNG**

Bảng 1.1. Thành phần của bài thuốc Xương khớp nam thang………………34

[Bảng 3.1. Ảnh hưởng của XKNT lên thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng 43](#_Toc168852811)

[Bảng 3.2. Ảnh hưởng của XKNT tới thời gian xuất hiện đau quặn 45](#_Toc168852812)

[Bảng 3.3. Ảnh hưởng của XKNT lên số cơn quặn đau của chuột nhắt trắng 46](#_Toc168852813)

[Bảng 3.4. Ảnh hưởng của XKNT tới tổng số cơn đau quặn trong 25 phút sau tiêm acid acetic 47](#_Toc168852814)

[Bảng 3.5. Thể tích bàn chân chuột ở thời điểm trước gây viêm 48](#_Toc168852815)

[Bảng 3.6. Ảnh hưởng của cao lỏng XKNT tới thể tích bàn chân chuột ở thời điểm sau gây viêm 2 giờ 49](#_Toc168852816)

[Bảng 3.7. Ảnh hưởng của cao lỏng XKNT tới thể tích bàn chân chuột ở thời điểm sau gây viêm 4 giờ 50](#_Toc168852817)

[Bảng 3.8. Ảnh hưởng của cao lỏng XKNT tới thể tích bàn chân chuột ở thời điểm sau gây viêm 6 giờ 51](#_Toc168852818)

[Bảng 3.9. Ảnh hưởng của cao lỏng XKNT tới thể tích bàn chân chuột ở thời điểm sau gây viêm 24 giờ 52](#_Toc168852819)

[Bảng 3.10. Tỷ lệ % ức chế (I%) phù viêm cấp bàn chân chuột 53](#_Toc168852820)

[Bảng 3.11. Cân nặng u hạt tươi ở các lô chuột 54](#_Toc168852821)

[Bảng 3.12. Cân nặng u hạt khô ở các lô chuột 55](#_Toc168852822)

# **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Bệnh lý cơ xương khớp là một vấn đề sức khỏe ảnh hưởng đến khoảng một phần ba dân số thế giới, và là một một trong những nguyên nhân quan trọng nhất gây ra khuyết tật mạn tính, nghỉ ốm, giảm năng suất làm việc và chất lượng cuộc sống [1]. Theo Nghiên cứu về gánh nặng bệnh tật toàn cầu (The Global Burden of Disease Study) năm 2017 cho thấy bệnh cơ xương khớp là nguyên nhân gây ra tình trạng khuyết tật toàn cầu cao nhất [2]. Các chứng đau, viêm là những biểu hiện phổ biến và xuất hiện sớm của bệnh cơ xương khớp, gây ảnh hưởng đến năng xuất lao động và chất lượng cuộc sống.

Đối với Y học hiện đại, các phương pháp điều trị các chứng viêm, đau trong bệnh cơ xương khớp rất đa dạng như nội khoa, ngoại khoa, vật lý trị liệu, phục hồi chức năng....Trong đó, điều trị nội khoa chủ yếu sử dụng các thuốc giảm đau, chống viêm, giãn cơ, bổ thần kinh.

Về mặt Y học cổ truyền, các phương pháp điều trị được sử dụng phổ biến ngày nay như châm cứu, thuốc, khí công dưỡng sinh....Trong đó, thuốc Y học cổ truyền chủ yếu là các bài thuốc cổ phương gia giảm hoặc đối pháp lập phương, sử dụng chủ yếu các vị thuốc bắc và một số vị thuốc nam.

Việt Nam có rất nhiều vị thuốc, bài thuốc nam được sử dụng trong dân gian cũng như được chứng minh tác dụng dược lý cho thấy có hiệu quả trong điều trị các chứng viêm đau xương khớp. “Xương khớp nam thang” là bài thuốc nam được đúc kết từ kinh nghiệm điều trị tại Bộ môn - Khoa Y học cổ truyền bệnh viện 103, cho thấy có hiệu quả chống viêm, giảm đau tốt trên những bệnh nhân bị bệnh lý viêm đau xương khớp. Thành phần bài thuốc có 8 vị thuốc nam phổ biến bao gồm: Thiên niên kiện 12g, Dây đau xương 12g, Lá lốt (toàn cây) 12g, Rễ đinh lăng 12g, Hà thủ ô 12g, Ngưu tất nam 10g, Rễ cây xấu hổ 10g, Mạch môn 10g. Mặc dù những kết quả bước đầu dùng trên bệnh nhân cho thấy có hiệu quả, bài thuốc chưa được nghiên cứu đánh giá một cách bài bản.

Để khẳng định hiệu quả của bài thuốc, có cơ sở khoa học cho việc sử dụng bài thuốc trong điều trị các bệnh lý viêm đau xương khớp cũng như để phát triển các dạng sản phẩm chăm sóc sức khoẻ từ bài thuốc này, những nghiên cứu bài bản cần được tiến hành. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài **“Nghiên cứu tác dụng giảm đau, chống viêm của cao lỏng “Xương khớp nam thang” trên thực nghiệm”**.

**Mục tiêu nghiên cứu:**

1. Đánh giá tác dụng giảm đau của cao lỏng “Xương khớp nam thang” trên thực nghiệm.
2. Đánh giá tác dụng chống viêm của cao lỏng “Xương khớp nam thang” trên thực nghiệm.

**CHƯƠNG 1**

# **TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

## **1.1. Tổng quan theo y học hiện đại**

### ***1.1.1. Tổng quan về đau theo y học hiện đại***

1.1.1.1. Khái niệm

Khái niệm chung về đau được Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đưa ra là: Đau là một cảm giác khó chịu và một kinh nghiệm xúc cảm gây ra bởi tổn thương tế bào thực thể hoặc tiềm tàng. Đau là một cơ chế tự bảo vệ cơ thể, cảm giác đau xuất hiện tại một vị trí nào đó khi bị tổn thương, nó tạo lên một đáp ứng nhằm tránh tác nhân gây đau [3].

1.1.1.2. Phân loại cảm giác đau

*a. Phân loại đau theo sợi thần kinh dẫn truyền*

- Đau “nhanh” (“fast” pain): Đau nhói, mạnh, khu trú, được dẫn truyền theo các sợi cảm giác Aδ (là sợi thần kinh có đường kính từ 2 – 5μm, có vỏ myelin, tốc độ truyền 12-30 m/sec).

- Đau “chậm” (“low” pain): Đau âm ỉ, lan tỏa, gây cảm giác khó chịu, truyền theo sợi C (có đường kính 0,4 – 1,2μm, không có vỏ myelin, tốc độ truyền 0,5-2 m/sec) [4].

*b. Phân loại đau theo thời gian xuất hiện và duy trì*

Gồm có cấp tính và mạn tính:

\* Đau cấp tính:

- Đau cấp tính (acute pain) là đau mới xuất hiện, có cường độ mạnh mẽ, có thể được coi là một dấu hiệu báo động hữu ích.

- Đau cấp tính thường xảy ra với hệ thần kinh còn nguyên vẹn, thường gặp: Đau sau phẫu thuật, đau sau chấn thương, đau sau bỏng, đau sản khoa...

- Đau cấp tính thường gây các dấu hiệu của hệ thần kinh thực vật như tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, co mạch, vã mồ hôi, thở gấp, co thắt cơ, tăng bài tiết dịch tiêu hóa, giảm nhu động ruột, bí đái. Khi lành vết thương hoặc khỏi bệnh thì đau cũng hết.

\* Đau mạn tính:

- Nếu đau cấp tính nặng, tồn tại trong một thời gian dài thì trở thành đau mạn tính. Đau mạn tính (chronic pain) là chứng đau dai dẳng tái đi tái lại nhiều lần, nó làm cho cơ thể bị phá hủy về thể lực và cả về tâm lý và xã hội.

- Đau mạn tính thường gặp: Đau lưng và cổ, đau cơ, đau sẹo, đau mặt, đau khung chậu mạn tính, đau do nguyên nhân thần kinh. Trong trạng thái đau mạn tính cũng thường xuất hiện những rối loạn của hệ thần kinh thực vật như mất ngủ, mất khẩu vị, dễ bị kích thích, giảm vận động, trầm cảm...

Theo quy ước cổ điển, người ta ấn định giới hạn phân cách đau cấp và mạn tính là giữa 3 và 6 tháng. Đau cấp tính và đau mạn tính có thể cùng tồn tại, nghĩa là trên nền đau mạn tính, có những đợt, những cơn đau cấp tính [4].

*c. Phân loại đau theo cơ chế*

- Đau do nguyên nhân thần kinh (neuropathic pain): Một số trường hợp đau thần kinh do bị chèn ép thân, rễ hay đám rối thần kinh (như đau thần kinh tọa do thoát vị đĩa đệm, hội chứng ống, u bướu...). Các trường hợp này thực chất là đau có nguyên nhân thực thể (đau tổn thương). Ngoài ra, trong lâm sàng còn thường gặp chứng đau hỗn hợp (mixed pain) bao gồm cả cơ chế đau nhận cảm và đau thần kinh.

- Đau do cảm thụ thần kinh (nociceptive pain): Là đau do thái quá về sự kích thích nhận cảm đau tổn thương mà bắt đầu từ các thụ cảm thể nhận cảm đau tổn thương rồi dẫn truyền hướng tâm về thần kinh trung ương; là cơ chế thường gặp nhất trong phần lớn các chứng đau cấp tính (chấn thương, nhiễm trùng, thoái hóa...).

- Đau do căn nguyên tâm lý (psychogenic pain): Đau do căn nguyên tâm lý có đặc điểm: Là những cảm giác bản thể hay nội tạng, ám ảnh nhiều hơn là đau thực thụ, với sự mô tả phong phú, không rõ ràng hoặc luôn thay đổi và thường lan tỏa, triệu chứng học không điển hình. Thường gặp trong các trường hợp như: Bệnh hysteria, bệnh rối loạn cảm xúc (trầm cảm), tự kỷ ám thị về bệnh tật, bệnh tâm thần phân liệt...[4][5].

*d. Phân loại đau dựa theo cảm nhận*

Gồm đau nhói (pricking pain), đau rát (burning), đau nội tạng (aching - đau quằn quại):

+ Đau nhói: Là cảm giác đau khi có kim châm vào da hoặc như bị dao cắt vào da. Cảm giác này xuất hiện khi một vùng da rộng bị kích thích tấy mạnh.

+ Đau rát: Là cảm giác đau khi bị da bị bỏng cháy, gây ra cảm giác đau đớn và hành hạ bệnh nhân.

+ Đau quằn quại - đau vật vã: Đây không phải là cảm giác đau trên bề mặt cơ thể mà là cảm giác đau sâu bên trong cơ thể gây khó chịu cho bệnh nhân. Một cảm giác đau nội tạng nhẹ nhưng tích hợp lại từ một vùng rộng cũng gây ra một cảm giác rất khó chịu cho bệnh nhân [3].

Cường độ kích thích nhỏ nhất có thể gây ra được cảm giác đau được gọi là ngưỡng đau. Cường độ kích thích mạnh sẽ gây ra cảm giác đau sau một thời gian ngắn (1 giây), nhưng cường độ kích thích nhẹ đòi hỏi thời gian dài hơn (vài giây) mới gây được cảm giác đau [4].

1.1.1.3. Bộ phận nhận cảm giác đau

*a. Vị trí*

Có nhiều trên bề mặt da và các mô như màng xương, thành động mạch, bề mặt khớp, lều não, khung vòm sọ. Hầu hết các mô của các tạng trong cơ thể có ít bộ phận nhận cảm giác đau, tuy nhiên nếu những mô này có tổn thương rộng, các kích thích được tập hợp lại gây cảm giác đau nội tạng.

*b. Các loại bộ phận nhận cảm giác đau*

- Bao gồm các loại thụ cảm thể nhận cảm đau sau:

+ Các thụ cảm thể nhận kích thích cơ học.

+ Các thụ cảm thể nhận kích thích hóa học.

+ Các thụ cảm thể nhận kích thích nhiệt.

+ Các thụ cảm thể nhận kích thích áp lực.

- Mặc dù có một số bộ phận nhận cảm giác đau chỉ nhạy cảm với một loại tác nhân nhưng nhìn chung hầu hết các bộ phận nhận cảm này thường nhạy cảm với trên một loại tác nhân kích thích [3][5].

1.1.1.4. Đáp ứng với cảm giác đau của cơ thể

Từ các thụ thể (receptor) hay bộ phận nhận cảm đau ở bề mặt da, cảm giác sẽ được dẫn truyền theo sợi thần kinh Aδ và C đến sừng sau tủy sống 🡪 cấu tạo lưới 🡪 đồi thị 🡪 vỏ não. Tín hiệu đau được truyền đến vỏ não gây ra một số phản ứng như phản ứng vận động, phản ứng tâm lý và kích thích hệ thống giảm đau của cơ thể hoạt động [4].

*a. Phản ứng vận động*

Tín hiệu đau được truyền đến tủy sống gây phản xạ “Rút lại” để làm cho cơ thể hoặc một phần cơ thể thoát khỏi tác nhân kích thích gây đau. Những phản xạ tủy có tính bản năng này rất quan trọng đối với động vật cấp thấp nhưng trên người thường bị kìm nén lại nhờ hoạt động của hệ thần kinh cấp cao.

*b. Phản ứng tâm lý*

Bao gồm tất cả các phản ứng có liên quan đến cảm giác đau như cảm giác lo lắng, đau khổ, kêu la, chán nản, buồn nôn và tình trạng hưng phấn quá mức của hệ thống cơ thể. Những phản ứng này rất khác nhau giữa các cá thể.

*c. Hệ thống giảm đau trong não và tủy sống*

- Kích thích điện vào nhiều vùng của não và tủy sống có thể làm giảm mạnh hoặc hầu như ức chế hoàn toàn đường dẫn truyền cảm giác đau trong tủy sống, nhận thấy những vùng quan trọng nhất có khả năng làm mất cảm giác đau là vùng quanh não thất III, chất xám quanh cống, thân não, thể Raphe của thân não và bó não trước giữa. Hệ thống giảm đau có thể ngăn chặn sự dẫn truyền tín hiệu đau ngay từ nơi tín hiệu vừa được truyền đến tủy sống.

- Các chất sinh học tham gia trong hệ thống giảm đau: Từ 2000 năm trước công nguyên, người Trung Quốc đã biết dùng thuốc phiện. Từ nhựa quả thuốc phiện, đã tách chiết được hơn 20 alkaloid. Trong đó có morphin chiếm 10%. Mãi tới năm 1973, Pert và Snyder, Simon và Terenius mới chứng minh được là trong não có các loại thụ thể (receptor) riêng của morphin. Năm 1975, Hughes và cộng sự đã phân lập được một peptid ở trong não có tác dụng giống morphin gọi là enkephalin. Sau đó, 2 loại peptid nội sinh khác lần lượt được phân lập là dynorphin và endorphin. Cho tới nay, các peptid nội sinh có tác dụng giống morphin đều được xếp vào 1 trong 3 họ trên và được gọi chung là các peptid opioid nội sinh [3][4][6].

1.1.1.5. Một số loại thuốc giảm đau

Thuốc giảm đau được chia làm 3 loại:

- Thuốc giảm đau loại Morphin.

- Thuốc giảm đau không phải loại Morphin như Paracetamol và thuốc chống viêm không steroid.

- Thuốc giảm đau hỗ trợ: Là những thuốc không được xếp theo loại truyền thống là giảm đau, nhưng hiện thấy có tác dụng làm tăng hiệu quả giảm đau hoặc giảm nhẹ tác dụng không mong muốn của các thuốc trên [4][7].

*a. Thuốc giảm đau loại morphin*

Là thuốc giảm đau trung ương, gây nghiện. Nhóm thuốc này bao gồm:

- Opioid: Là các chất tổng hợp, bán tổng hợp, có tác dụng giống Morphin hoặc gắn được vào các receptor của Morphin.

- Opiat: Là các dẫn xuất của thuốc phiện (opium), bao gồm sản phẩm thiên nhiên morphin, codein, thebain và nhiều chất bán tổng hợp cùng loại dẫn xuất từ các chất trên.

\* Receptor của Morphin (và các opioid)*:* Receptor đặc hiệu của morphin được tìm thấy từ cuối 1973, có 3 loại chính (𝜇, k, δ) và mỗi loại lại có các phân loại nhỏ. Gần đây (1998-2000), mới phát hiện ra một receptor mới, có tên là N/OFQ receptor. Mỗi loại receptor có sự phân bố giải phẫu riêng tại não, tủy sống và mô ngoại biên, vì vậy đã gợi ý cho việc nghiên cứu chức năng của chúng [4][8].

Morphin là thuốc giảm đau mạnh do làm tăng ngưỡng nhận cảm giác đau, thuốc còn làm giảm các đáp ứng phản xạ với đau. Tác dụng giảm đau của Morphin là do thuốc kích thích trên receptor muy và kappa. Morphin ức chế tất cả các điểm chốt trên đường dẫn truyền cảm giác đau của hệ thần kinh trung ương như tuỷ sống, hành tuỷ, đồi thị và vỏ não. Như vậy, vị trí tác dụng của Morphin và các opioid chủ yếu nằm trong hệ thần kinh trung ương.

Một số thuốc khác thuộc nhóm này:

- Các opioid thường dùng: Morphin, Methadon, Pethidin, Propoxyphen, Fentanyl, codein...

- Các opioid có tác dụng hỗn hợp: Vừa hiệp đồng - vừa đối lập, hoặc hiệp đồng một phần (Agonist - antagonist; partial agonist) [4][8].

*b. Thuốc giảm đau loại không phải morphin*:Paracetamol và thuốc chống viêm không steroid.

*c. Thuốc giảm đau hỗ trợ:*

Thuốc giảm đau hỗ trợ có tác dụng hiệp đồng, làm tăng tác dụng giảm đau của các opioid và thuốc giảm đau chống viêm không steroid. Các thuốc này đặc biệt hiệu quả đối với đau do nguyên nhân thần kinh. Đó là một số thuốc hướng thần như thuốc chống trầm cảm, thuốc chống động kinh [4] [8].

### ***1.1.2. Tổng quan về viêm theo y học hiện đại***

1.1.2.1. Khái niệm

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

Viêm vừa là một phản ứng bảo vệ cơ thể chống lại yếu tố gây bệnh, vừa là phản ứng bệnh lý vì quá trình viêm gây ra tổn thương, hoại tử, rối loạn chức năng cơ quan..., có thể ở mức độ nặng nề nguy hiểm [5][6].

1.1.2.2. Nguyên nhân gây viêm

Có rất nhiều nguyên nhân gây viêm. Mọi nguyên nhân dẫn đến tổn thương và làm chết một lượng tối thiểu tế bào tại chỗ đều có thể gây viêm tại chỗ đó. Có thể xếp thành hai nhóm lớn [5].

- Nguyên nhân bên trong:

* Do hoại tử tổ chức, lấp quản, nhồi máu, chảy máu trong lan rộng…
* Lắng đọng các phức hợp miễn dịch (có hoạt hóa bổ thể) (phức hợp kháng nguyên - kháng thể) như viêm cầu thận, viêm trong hiện tượng Arthus.

- Nguyên nhân bên ngoài:

* Cơ học: Từ sây sát nhẹ tới chấn thương nặng...
* Vật lý: Nhiệt độ quá cao hoặc quá thấp làm thoái hóa protid tế bào gây tổn thương enzym; các tia xạ vì tạo ra các gốc oxy tự do gây phá hủy một số enzym oxy hóa, còn gây tổn thương ADN.
* Hóa học: Các chất hóa học gây hủy hoại tế bào hoặc phong bế các hệ enzym chủ yếu.
* Sinh học: Là nguyên nhân phổ biến nhất, gồm: virut, vi khuẩn, nấm.... [5][6].

1.1.2.3. Phân loại viêm

Có nhiều cách phân loại, mỗi cách đưa lại một lợi ích riêng [5]:

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

1.1.2.4. Những thay đổi tại tổ chức viêm

Những rối loạn chủ yếu của viêm bao gồm 3 loại hiện tượng đồng thời tồn tại và liên quan chặt chẽ với nhau: Tổn thương tổ chức và rối loạn chuyển hoá. Rối loạn tuần hoàn và vi tuần hoàn. Tăng sinh các tế bào tổ chức liên kết [5][6].

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

Tổn thương có thể xảy ra ngay lúc nhân tố bệnh lý tác động trên tổ chức (tổn thương nguyên phát), đồng thời có thể phát sinh muộn hơn do những rối loạn tuần hoàn tại tổ chức viêm và các yếu tố khác gây ra (tổn thương thứ phát) [5][6].

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

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

Các mediator bao gồm:

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

*b. Rối loạn tuần hoàn và vi tuần hoàn trong tổ chức viêm.*

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

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

Thành phần của dịch rỉ viêm bao gồm huyết tương và các tế bào viêm, các tế bào hoại tử, và các tác nhân gây viêm. Dịch rỉ viêm còn có cả fibrinogen, khi ra khỏi lòng mạch, fibrinogen sẽ chuyển thành fibrin và tạo thành một hàng rào bao quanh ổ viêm có tác dụng ngăn cản sự phát triển của ổ viêm.

Trong giai đoạn này xảy ra hiện tượng xuyên mạch và thực bào của bạch cầu: các bạch cầu sẽ di chuyển theo kiểu amib chui qua thành mạch và tổ chức để đến ổ viêm do ảnh hưởng của các chất hóa ứng động như leucotaxin, necroxin). Các bạch cầu xuyên mạch gồm: Đại thực bào (Mastocyt - M), Bạch cầu đa nhân trung tính (Neutrophil - N), Bạch cầu ái toan (Eozinophil - E), Bạch cầu lympho (Lymphocyt-L) [5][6].

*c. Tăng sinh các tế bào tổ chức liên kết*

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

Các rối loạn chủ yếu trong viêm thường không diễn biến riêng biệt mà phát sinh đồng thời và có liên quan chặt chẽ với nhau tạo thành một chuỗi phản ứng phức tạp [3][5].

1.1.2.5 . Một số loại thuốc chống viêm

*a. Thuốc chống viêm steroid*

Corticoid là hormone vỏ thượng thận, xuất phát từ chữ (adrenal) *cortex*. Do công thức hóa học có nhân sterol nên còn gọi là *corticosteroid*. Đó là tên chung cho các hormone của vỏ thượng thận. Trong thực hành, người ta thường dùng lẫn lộn các từ glucocorticoid, corticoid, steroid để chỉ cortisol và các dẫn chất [4].

*b. Thuốc chống viêm không steroid (Nonsteroidal anti-infflammation drug - NSAID)*

Các thuốc chống viêm không steroid đều có tác dụng chống viêm, hạ sốt, giảm đau. Thuốc ức chế enzyme cyclooxygenase (COX), làm giảm tổng hợp prostaglandin là những chất trung gian hóa học có vai trò quan trọng trong việc làm tăng và kéo dài đáp ứng viêm ở mô sau tổn thương. Gần đây, các nghiên cứu đã cho thấy có hai loại COX, COX - 1 cần thiết để tổng hợp prostaglandin (bảo vệ niêm mạc dạ dày) và thromboxan cần thiết cho tiểu cầu kết dính, và COX - 2 tham gia tạo ra prostaglandin khi có viêm [4][7].

* Thuốc chống viêm không steroid loại ức chế COX không chọn lọc, bao gồm: Aspirin, Ibuprofen, Indometacin, Phenulbutazon, Naproxen, Oxicam, Diclofenac, Ketoprofen, Tolmetin...
* Các thuốc NSAID ức chế ưu tiên và chọn lọc COX - 2 gồm có Etodolac, Rofecoxib, Celecoxib, Meloxicam, Nimesulid…

### ***1.1.3. Tổng quan về bệnh lý viêm đau xương khớp theo y học hiện đại***

1.1.3.1. Khái niệm

Khớp là một khu vực của cơ thể nơi hai xương khác nhau gặp nhau. Chức năng chung để di chuyển các bộ phận cơ thể được kết nối bởi xương của họ. [Viêm khớp](https://www.medicinenet.com/arthritis_symptoms_and_signs/symptoms.htm) là một rối loạn khớp có đặc điểm viêm. Viêm khớp có nghĩa đen là viêm một hoặc nhiều khớp. Viêm khớp thường đi kèm với [đau khớp](https://www.medicinenet.com/joint_pain/symptoms.htm). Khi có từ 4 khớp trở lên, viêm khớp được gọi là viêm đa khớp. Khi hai hoặc ba khớp bị tổn thương, nó được gọi là viêm thiểu khớp. Khi chỉ có một khớp duy nhất bị ảnh hưởng, nó được gọi là viêm đơn khớp [9].

Viêm đau khớp là thuật ngữ chung để nói về hơn 100 loại rối loạn, tình trạng sưng và đau ở một hoặc nhiều khớp viêm gây ảnh hưởng đến hoạt động, cấu trúc của khớp. Chúng có đặc điểm chung là gây viêm, đau, cứng khớp và thường trở nên nghiêm trọng hơn theo thời gian [9].

Một số bệnh lý viêm đau khớp tiêu biểu như:

* Thoái hóa khớp là tình trạng khiến các mô cứng và sụn trơn bao bọc các đầu xương khớp bị phá vỡ.
* Viêm khớp dạng thấp (Rheumatoid arthritis) là một bệnh lý hệ thống, xảy ra khi hệ thống miễn dịch tấn công các khớp, thường bắt đầu từ niêm mạc của khớp.
* Bệnh gout cũng là một dạng viêm khớp phổ biến, hình thành khi có nhiều axit uric ở trong máu.

Các triệu chứng bệnh thường phát triển theo thời gian, nhưng đôi khi có thể xuất hiện đột ngột. Trong hầu hết các trường hợp bệnh thường thấy ở người trên 65 tuổi, tuy nhiên đôi khi bệnh có thể ảnh hưởng đến thanh thiếu niên và thanh niên. Ngoài ra, viêm khớp phổ biến ở phụ nữ hơn nam giới, đặc biệt là những người thừa cân. Tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng và loại viêm đau khớp, biện pháp điều trị có thể bao gồm kiểm soát cơn đau, hạn chế tổn thương khớp và cải thiện hoặc duy trì chất lượng cuộc sống. Viêm khớp cần được điều trị y tế để tránh dẫn đến mất chức năng khớp. Trong trường hợp nghiêm trọng, các khớp có thể bị xoắn, biến dạng và dẫn đến tàn tật [10].

1.1.3.2. Nguyên nhân

Không có nguyên nhân cụ thể và duy nhất dẫn đến bệnh viêm đau khớp. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ tùy thuộc vào loại viêm khớp.

Một số nguyên nhân chung có thể gây viêm đau khớp bao gồm:

* Chấn thương, thường dẫn đến viêm đau khớp thoái hóa
* Chuyển hóa bất thường trong cơ thể dẫn đến bệnh gout và bệnh giả gout
* Di truyền dẫn đến thoái hóa khớp
* Nhiễm trùng
* Rối loạn chức năng hệ thống miễn dịch dẫn đến viêm khớp dạng thấp và viêm đau khớp do lupus ban đỏ hệ thống.

Hầu hết các loại viêm đau khớp là sự kết hợp của nhiều nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ. Tuy nhiên không rõ nguyên nhân và gần như không thể xác định thời điểm phát triển các triệu chứng. Một số người có nhiều nguy có phát triển các bệnh về khớp do di truyền hơn. Chẳng hạn như người hút thuốc, nhiễm trùng, đã chấn thương trước đó, hút thuốc hoặc thực hiện các công việc đòi hỏi hoạt động thể chất. Điều này có thể tăng tương tác các gen với nhau và tăng nguy cơ viêm đau khớp. Chế độ ăn uống và dinh dưỡng có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc kiểm soát viêm đau khớp và nguy cơ viêm đau khớp. Mặc dù thực phẩm không gây ra viêm đau khớp nhưng có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh. Một số loại thực phẩm có thể là tăng viêm, đặc biệt là thực phẩm có nguồn gốc từ động vật hoặc chế độ ăn uống nhiều đường tinh luyện có thể khiến các triệu chứng trở nên nghiêm trọng hơn. Ngoài ra, một số loại thực phẩm có thể kích thích hệ thống miễn dịch và tăng nguy cơ mắc bệnh. Bệnh gout là loại viêm đau khớp có liên quan đến chế độ ăn uống. Chế độ ăn uống nhiều purin có thể làm tăng nồng độ axit uric và dẫn đến bệnh gout. Chế độ ăn nhiều purin, chẳng hạn như hải sản, rượu vang đỏ và thịt có thể làm bùng phát bệnh gout. Bên cạnh đó, một số loại rau có hàm lượng purin cao cũng có thể khiến bệnh gout nghiêm trọng hơn [10].

1.1.3.3. Triệu chứng [10]

*a. Các triệu chứng thường gặp*

* Đau khớp
* Cứng khớp
* Xung quanh khớp mềm
* Sưng khớp
* Phạm vi chuyển động hạn chế ở các khớp bị ảnh hưởng
* Đỏ và ấm áp quanh khớp bị ảnh hưởng
* Sốt
* Mệt mỏi
* Xuất hiện các nốt thấp khớp

*b. Các triệu chứng hiếm gặp*

* Suy tim hoặc các khuyết tật dẫn truyền tim
* Các vấn đề về phổi phát triển do chuyển động của thành ngực và cột sống bị hạn chế hoặc do xơ phổi
* Phá hủy khớp và đau đớn dữ dội
* Viêm các dây chằng xung quanh khớp
* Chóng mặt
* Stress
* Lú lẫn
* Co giật

*c. Một số biến chứng*

* Rút ngắn tuổi thọ từ 10 - 15 năm
* Giảm dần chức năng vận động thông thường
* Teo cơ, biến dạng khớp hoặc tàn phế
* Tăng nguy cơ mắc các bệnh tim mạch

1.1.3.4. Chẩn đoán

Bác sĩ có thể chẩn đoán bệnh viêm đau khớp thông qua kiểm tra các triệu chứng, chẳng hạn như khớp đỏ, ấm hoặc sưng. Bác sĩ cũng có thể đề nghị xem cách cử động khớp có bình thường hay không. Tùy thuộc vào loại viêm đau khớp nghi ngờ, bác sĩ có thể đề nghị một số xét nghiệm chẳng hạn như [10]:

*a. Xét nghiệm ở phòng thí nghiệm*

Bác sĩ có thể đề nghị kiểm tra các chất dịch cơ thể khác nhau để xác định loại viêm đau khớp. Các chất lỏng thường được phân tích bao gồm máu, nước tiểu và dịch khớp.

Để lấy mẫu xét nghiệm, bác sĩ có thể làm sạch và gây tê khu vực lấy mẫu, sau đó đưa kim vào khoang khớp để rút dịch khớp.

*b. Xét nghiệm hình ảnh*

Các xét nghiệm hình ảnh có thể xác định các vấn đề đang xảy ra bên trong khớp. Cụ thể, các xét nghiệm bao gồm:

* Chụp X - quang: Xét nghiệm này sử dụng bức xạ thấp để xác định xương, sụn, các tổn thương xương và gai xương. Xét nghiệm này có thể không phát hiện được các dấu hiệu bệnh sớm nhưng có thể theo dõi tiến triển của bệnh.
* Chụp cắt lớp vi tính (CT): Máy quét CT có thể chụp hình ảnh từ nhiều góc độ khác nhau để xác định các cấu trúc bên trong xương và các mô mềm bên trong.
* Chụp cộng hưởng từ MRI: Chụp MRI có thể tạo ra hình ảnh mặt cắt ngang chi tiết của các mô mềm, chẳng hạn như sụn, gân và dây chằng.
* Siêu âm khớp: Công nghệ này sử dụng sóng âm tần số cao để tạo ra hình thành các mô mềm, sụn và các cấu trúc chứa chất lỏng gần khớp. Siêu âm cũng được sử dụng để hướng dẫn vị trí kim để chọc hút và tiêm khớp.

1.1.3.5. Điều trị

Điều trị viêm đau khớp phụ thuộc vào việc giảm các triệu chứng và cải thiện chức năng khớp. Người bệnh có thể tham khảo nhiều biện pháp điều trị khác nhau hoặc kết hợp nhiều phương pháp điều trị để xác định phương pháp điều trị phù hợp nhất. Cụ thể các biện pháp điều trị bao gồm:

*a. Thuốc* [10]

Các loại thuốc được sử dụng để điều trị viêm đau khớp phụ thuộc vào loại viêm đau khớp. Cụ thể các loại thuốc phổ biến có thể bao gồm:

* Thuốc giảm đau: Các loại thuốc giảm đau, chẳng hạn như acetaminophen, được sử dụng để giảm đau nhưng không thể kháng viêm. Đối với các cơn đau nghiêm trọng, người bệnh có thể sử dụng thuốc giảm đau kê đơn chẳng hạn như tramadol hoặc hydrocodone. Các loại thuốc này hoạt động động bằng cách tác động lên hệ thống thần kinh trung ương để giảm đau.
* Thuốc chống viêm không steroid (NSAID): Các loại thuốc này có thể hỗ trợ giảm đau và viêm, chẳng hạn như ibuprofen hoặc naproxen. NSAID đường uống có thể gây kích ứng dạ dày và có thể làm tăng nguy cơ đau tim hoặc đột quỵ. Do đó, người bệnh cần sử dụng thuốc thận trọng và trao đổi với bác sĩ chuyên môn để được hướng dẫn cụ thể.
* Thuốc giảm đau tại chỗ: Một số loại kem và thuốc mỡ có chứa tinh dầu bạc hà hoặc capsaicin (thành phần làm cho ớt cay) có thể thể được sử dụng để giảm thiểu tín hiệu đau ở khớp.
* Thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm (DMARDs): Các loại thuốc này được sử dụng để điều trị viêm khớp dạng thấp, với tác dụng làm chậm viêm và ngăn ngừa hệ thống miễn dịch tấn công các khớp khỏe mạnh. Các loại thuốc phổ biến bao gồm methotrexate và hydroxychloroquine.
* Thuốc sinh học: Các loại thuốc sinh học được sử dụng kết hợp với DMARD để điều chỉnh gen nhằm vào các phân tử protein khác nhau của hệ thống miễn dịch.
* Thuốc corticoid: Các loại thuốc này có thể làm giảm viêm và ức chế hệ thống miễn dịch. Thuốc có thể được sử dụng theo đường uống hoặc tiêm trực tiếp vào khớp.

*b. Vật lý trị liệu*

Vật lý trị liệu có thể cải thiện phàm vị chuyển động, tăng cường sức mạnh cơ bắp xung quanh khớp và hỗ trợ điều trị viêm đau khớp. Trong một số trường hợp người bệnh có thể cần nẹp hoặc cố định khớp để tránh các tổn thương nghiêm trọng [10].

*c. Liệu pháp điều trị thay thế*

Một số biện pháp điều trị tại nhà hoặc liệu pháp y học cổ truyền có thể hỗ trợ cải thiện chức năng khớp và ngăn ngừa các rủi ro liên quan. Mặc dù không có nghiên cứu khoa học cụ thể, tuy nhiên người bệnh có thể tham khảo một số biện pháp chẳng hạn như:

* Châm cứu: Liệu pháp này sử dụng các kim nhỏ châm vào các điểm cụ thể trên da để hỗ trợ giảm đau và hạn chế các triệu chứng liên quan.
* Glucosamin: Mặc dù các nghiên cứu không rõ ràng, tuy nhiên Glucosamin được sử dụng để hỗ trợ giảm các triệu chứng viêm đau khớp, đặc biệt là thoái hóa khớp gối.
* Chondroitin: Chondroitin có thể cải thiện các cơn đau nhẹ do viêm đau khớp, mặc dù các nghiên cứu không rõ ràng.
* Yoga và thái cực quyền: Các động tác kéo giãn chậm rãi kết hợp của yoga và thái cực quyền có thể giúp cải thiện tính linh hoạt của khớp và tăng phạm vi chuyển động ở người bệnh.
* Massage: Xoa bóp và vuốt nhẹ ở các cơ gần khớp có thể làm tăng lưu lượng máu và làm ấm các khớp bị ảnh hưởng, điều này có thể giảm đau tạm thời.

*d. Các biện pháp cải thiện vật lý*

Các bác sĩ có thể đề nghị một số biện pháp cải thiện viêm đau khớp hoặc cải thiện các triệu chứng thông qua tác động vật lý. Chườm ấm hoặc bơi trong hồ nước ấm là một trong những cách tốt nhất có thể hỗ trợ và hạn chế các áp lực tác động lên khớp. Ngoài ra, bác sĩ cũng có thể đưa ra các lời khuyên thiết thực để quản lý công việc và sinh hoạt hàng ngày. Trong một số trường hợp, người bệnh có thể được đề nghị sử dụng các biện pháp bảo vệ khớp khỏi các tổn thương, chẳng hạn như sử dụng nẹp hoặc dụng cụ hỗ trợ [10].

*e. Phẫu thuật*

Nếu các biện pháp điều trị bảo tồn không mang lại hiệu quả điều trị, bác sĩ có thể đề nghị phẫu thuật. Phẫu thuật thay thế khớp nhân tạo là loại phẫu thuật phổ biến, thường được sử dụng để cải thiện chức năng khớp ở đầu gối và hông. Nếu tình trạng viêm đau khớp gây ảnh hưởng đến các ngón tay hoặc cổ tay, bác sĩ có thể tiến hành hợp nhất các khớp. Trong quy trình này, các đầu xương sẽ được khóa lại với nhau cho đến khi lành và trở thành một [10].

## **1.2. Tổng quan theo y học cổ truyền**

### ***1.2.1. Tổng quan về đau theo y học cổ truyền***

Theo y học cổ truyền đau sinh ra từ trong hoặc ngoài cơ thể mà con người có thể chịu đựng được gọi là thống, đau nối liền thành dải kèm mỏi nhức ê ẩm gọi là đông. Đông và thống gọi chung là thống chứng, tức triệu chứng đau nói chung.

Sự phát triển quan niệm về đau gắn liền với sự phát triển chung của y học truyền thống, cơ bản có 6 giai đoạn được xem là bước đột phá trong lý luận về đau [11]:

Giai đoạn đầu tiên ghi nhận trong Hoàng Đế Nội kinh, trong cả Linh khu và Tố vấn. Nội kinh đưa ra nền tảng liên kết đau với hệ kinh lạc trong cơ thể. Nội kinh phân loại các cơn đau theo âm, hàn, tâm hỏa, giải phẫu; điều trị bằng châm và ngải cứu theo lý luận kinh lạc và huyệt vị. Như vậy, Nội kinh quan niệm về đau, nguyên nhân chủ yếu là hàn và nhiệt, bệnh sinh chủ yếu dựa trên khí và huyết; điều trị dựa trên tác động lên kinh lạc bằng châm cứu, chích lể [12].

Giai đoạn thứ hai ghi nhận trong “Thương hàn tạp bệnh luận” của Trương Trọng Cảnh [13]. Theo đó, Trương Trọng Cảnh có hai đóng góp trong quan niệm điều trị đau: một là, cơn đau được chia thành đau ngoại sinh và đau nội sinh. Đau ngoại sinh là cơn đau biểu hiện của lục kinh, đau đầu do 3 kinh dương, kinh quyết âm gây ra nhức đầu, kinh thái âm phổ biến trong đau bụng, kinh thiếu âm gây đau trên cơ thể với cường độ cao nhất. Đau nội sinh được thể hiện trong hung tý tâm thống luận có thể giải thích rõ ràng triệu chứng. Thứ hai là xây dựng nền tảng lý - pháp - phương - dược nhằm điều trị đau, thể hiện đầy đủ biện chứng luận trị, lý luận có hệ thống. Đau ngoại cảm được lập luận theo hàn tà, điều trị theo lục kinh biện chứng; đau nội thương và đau ngực dùng lập luận “dương hư âm huyền” và sử dụng Bạch tửu thang điều trị. Giai đoạn này, quan niệm đã rõ ràng và bước đầu có hệ thống hoàn chỉnh.

Giai đoạn thứ ba với sự phát triển mạnh mẽ của các trường phái, quan niệm về đau được mở rộng. Trong “Y học phát minh” của Lý Đông Viên đề xuất luận điểm “thông tắc bất thống, thống tắc bất thông”, nghĩa là thông suốt thì không đau, mà đau thì do không thông gây nên, hình thành nên một lý luận bệnh sinh về đau rõ rang [14]. Chu Đan Khê chỉ ra đau liên quan nhiều đến rối loạn khí, huyết, đàm, uất; đề xuất quan niệm đau do đàm thấp và hình thành học thuyết đàm luận trị. Đồng thời, đưa ra phương pháp điều trị đau đầu bằng thuốc theo lục kinh, tùy kinh gia dụng dẫn kinh dược: tại thái dương kinh dụng Xuyên khung, tại dương minh gia Bạch chỉ, tại thiếu dương dụng Sài hồ, tại thái âm gia Thương truật, tại thiếu âm gia Tế tân, tại quyết âm gia Ngô thù du.

Giai đoạn thứ tư với sự đóng góp của trường phái ôn bổ, “Chất nghi lục” của Trương Giới Tân xác lập học thuyết bổ hư trị thống, đại ý thường các loại đau là hư, không bổ không được [15]. Hình thành luận điểm bệnh sinh thứ hai là “bất vinh tắc thống”. Giai đoạn này, các bệnh về đau được quy nạp vào bát cương gần đầy đủ: biểu lý, hàn nhiệt, hư thực.

Giai đoạn thứ năm, hệ thống lý luận về đau được hoàn thiện. Diệp Thiên Sĩ tổng hợp các quan niệm về đau, hình thành lý luận về đau, đồng thời đề xuất căn cứ theo thời gian và không gian để biện luận về đau: một là biện chứng theo hàn nhiệt, khí huyết, hư thực; hai là phân loại nguyên nhân do ngoại cảm hay nội thương. Ông đề cao việc xác định chính xác nguyên nhân đau và dùng châm cứu, xoa bóp, chườm ấm để điều trị. Ngoài ra, học thuyết hoạt huyết hóa ứ của Vương Thanh Nhậm sáng lập các phương thang chỉ thống nổi tiếng hàng đầu, trong giai đoạn này, như: huyết phủ trục ứ thang, cách hạ trục ứ thang, thiếu phúc trục ứ thang, thông kinh trục ứ thang, thân thống trục ứ thang.

Giai đoạn thứ sáu là chứng đau có hệ thống lý luận và cơ chế hoàn chỉnh. Lý luận về chứng đau được chỉnh lý toàn diện và có hệ thống, nguyên tắc bao quát “bất thông tắc thống” và “bất vinh tắc thống” và phân loại các phương pháp điều trị khác nhau cho chứng đau. Với sự hỗ trợ của y học hiện đại, khoa học và công nghệ tiên tiến, nghiên cứu về cơ chế của hội chứng đau đã được thực hiện ở cấp độ tế bào và phân tử, làm sáng tỏ lý luận y học cổ truyền về chứng đau.

Nhiều nghiên cứu hiện nay, khi tìm hiểu về sinh lý bệnh của đau, dựa trên “Hoàng đế nội kinh - Tố vấn - Cử thống luận” tổng hợp kiến thức kim cổ và phân tích tài liệu một cách khoa học. Đối với đau do nguyên nhân là hàn, các tài liệu có sự thống nhất sinh lý bệnh phù hợp áp dụng trong trường hợp này là “bất thông tắc thống”. Trên lâm sàng, đau là một hội chứng phức tạp, có ảnh hưởng của nhiều nguyên nhân: do hàn, nhiệt, tình chí nội thương, lao lực, chấn thương... đều có thể dẫn đến khí huyết vận hành chậm lại hoặc trở trệ, từ đó thể hiện tính chất “bất thông” “bất vinh” trong chứng đau. Hiện tượng biến hóa hình thái lưỡi có mối liên quan với quá trình sinh lý bệnh trong từng giai đoạn, cũng là phương tiện chẩn đoán khách quan, phản ánh trạng thái khí huyết thịnh suy trong cơ thể. “Thương hàn luận bản chỉ” viết: “quan thiệt bổn, khả nghiệm kỳ âm dương hư thực, thẩm đài cấu, tức tri kỳ tà chi hàn nhiệt thâm thiển dã”. Như vậy, thiệt chẩn hỗ trợ cho chẩn đoán chính xác hơn. Trên lâm sàng khi biết rõ bệnh cơ, trị liệu chủ yếu để giải quyết vấn đề “thông” và “vinh”; dùng châm cứu, thuốc để sơ thông kinh lạc, hành khí hoạt huyết, ích khí bổ huyết, mục đích nhằm “thông tắc bất thống, vinh tắc bất thống”; khiến cơ thể khôi phục” kinh mạch lưu hành không dừng, tuần hoàn không dứt” trở về trạng thái sinh lý bình thường [11].

### ***1.2.2. Tổng quan về viêm theo y học cổ truyền***

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

Đặc biệt, viêm thường đi kèm với đau. YHCT đau gọi là “Thống”, là do khí huyết trong kinh mạch “Bất thông”; muốn chữa được chứng viêm và đau (chỉ thống tiêu viêm) thì phải làm cho khí huyết lưu thông, còn muốn huyết thông (hành huyết) thì phải hành khí (khí hành thì huyết hành, khí trệ thì huyết tắc, huyết tắc thì gây đau). Chính vì vậy khi “Chỉ thống, tiêu viêm” bằng YHCT thường dùng kèm thuốc hành khí, hành huyết và phương pháp không dùng thuốc khác như châm cứu, xoa bóp bấm huyệt, khí công chủ yếu làm thông kinh lạc, điều hòa âm dương, khí huyết [16] [17][18].

Viêm là triệu chứng gặp trong nhiều bệnh lý viêm khớp, viêm khớp dạng thấp, gout. Chế phẩm nghiên cứu cao lỏng “XKNT” được xây dựng từ kinh nghiệm điều trị hiệu quả các bệnh lý viêm đau khớp tương ứng với chứng Tý trong YHCT. Vì vậy, trong phần này, chúng tôi đi sâu vào trình bày về bệnh lý thuộc chứng Tý.

### ***1.2.3. Tổng quan về bệnh lý viêm đau xương khớp theo y học cổ truyền***

1.2.3.1. Khái niệm

Bệnh lý viêm đau xương khớp theo YHCT được xếp vào “chứng tý”, trong đó:“tý” là bế lại, có nghĩa là ngăn lấp không thông. “Chứng tý” là một loại bệnh do tà ở ngoài xâm lấn vào ngăn lấp đường kinh lạc, làm cho cơ nhục khớp đau nhức sưng to, nặng nề.

“Chứng tý” trong sách Nội kinh bàn luận rất nhiều, căn cứ vào nguyên nhân phát bệnh và chứng trạng hiện ra, mà chia ra thành “hành tý”, “thống tý”, “trước tý”, lại còn lấy sự khác nhau về thời tiết phát bệnh, bộ vị tà khí xâm phạm vào, và chứng trạng mà chia ra các chứng “cân tý", “cơ tý”, “mạch tý”, “bì tý”. Cách phân chia này trên thực tế vẫn thuộc trong phạm vi của ba chứng tý mà thôi, đúng như trong sách Kim quỹ nói: “Nội kinh bàn về chứng tý mà có chia ra 5 chứng tý là: cốt tý. cân tý, mạch tý, cơ tý, bì tý. Đại khái là căn cứ vào 3 chứng tý: Phong, Hàn, Thấp, rồi theo vào thời tiết mắc bệnh, chỗ tà phạm vào đặt tên chữ không phải ngoài chứng hành tý, thống tý, trước tý, ra lại còn có những chứng cốt tý, cân tý, mạch tý, cơ tý, bì tý nữa đâu” [19].

Ngoài ba chứng tý nói trên, sách Nội kinh lại bàn về chứng “tý nhiệt”, sách nói: “Chứng tý nhiệt là khí dương nhiều, khí âm ít, bệnh khí mạnh hơn, dương gặp âm, cho nên thành ra chứng tý nhiệt". Về chứng tý này, đời sau gọi là chứng “nhiệt tý”, nó cùng với 3 chứng “phong tý”, “hàn tý”, “thấp tý” mà thành cương lĩnh cho bệnh “chứng tý” [19].

Còn như sách Kim quỹ yếu lược bàn về chứng “lịch tiết phong” tức là thuộc loại “hành tý”, “thống tý”, đời sau gọi là “bạch hổ lịch tiết phong”, còn gọi là “thống phong”.

1.2.3.2. Nguyên nhân

*a. Phong hàn thấp*

Thiên Lý luận sách Tổ vấn nói: “Ba khí phong, hàn, thấp cùng xâm phạm, hợp lại thành ra chứng tý”. Lại nói ăn uống, cư trú là gốc của bệnh này. Do đó có thể biết được bệnh này vì sự ăn uống no đói không điều độ, hoặc ở vào chỗ ẩm thấp, hoặc giãi dầm mưa gió làm giảm sức chống bệnh của thân thể, do đó tà của phong hàn thấp nhân chỗ hư yếu mà lấn vào, làm ngăn bế dường lạc mạch. Khí huyết vận hành bị trở ngại mà sinh ra chứng phong hàn, thấp tý [19].

*b. Thấp nhiệt*

Nguyên nhân gây nên bệnh nhiệt tý, có thể chia làm hai phương diện sau đây:

* Nhiệt chứa ở kinh lạc, phong hàn bó ở ngoài

Sách Kim quỹ có nói: “Chứng nhiệt tý là bế thấp nhiệt ở trong… nguyên tạng phủ kinh lạc đã có nhiệt chứa sẵn, mà lại gặp tà khí của phong hàn thấp xâm lấn vào, nhiệt bị uất, vì hàn khí không thông được, lâu ngày hàn cũng hoá ra nhiệt, thành “nhiệt tý”. Là nói rõ chứng “nhiệt tý” là do nhiệt chứa ở trong lại cảm phải tà ở ngoài làm ngăn lấp kinh lạc mà gây nên. Bệnh này phần nhiều phát ra đột ngột, cho nên thế bệnh cấp hơn” [19].

* Phong hàn thấp uất lại mà hóa ra nhiệt

Tà khí phong hàn thấp uất lại ở khoang da thịt kinh lạc, dần dần lâu ngày hóa thành nhiệt, thấp uất hoá hoa, phát sinh chứng “nhiệt tý”. Sách Loại chứng nhiệt tài nói: “Đầu tiên vị hàn thấp phong làm uất bế phần âm, lâu ngày hóa thành nhiệt mà thành đau” [19].

Tổng hợp các điều nói trên thì chứng tý phát sinh là do tà ở ngoài xâm lấn vào ngăn lấp ở khoảng huyết mạch kinh lạc, dường như không thông, khí huyết vận hành bị trở ngại nhân đó mà phát sinh tệ đau, lâu ngày không khỏi có thể sinh ra đờm đục ứ huyết, mà kéo dài bệnh tình của chứng này.

1.2.3.3. Biện chứng

Chủ chứng của bệnh này là da thịt, khớp xương đau nhức, sưng to nặng nề, hoặc cục bộ bị sưng đỏ, tấy nóng, lâu ngày không khỏi, thì có thể phát sinh chân tấy, mình co quắp hoặc các khớp xương biến đổi hình dạng, còn về tình hình phát bệnh có khi phát sinh đột ngột cũng có khi phát ra dần dần, để tiện việc phân tích lâm sàng vẫn chia ra hai loại phong hàn thấp tý và nhiệt tý [19].

*a. Phong hàn thấp tý*

“Phong hàn thấp tý” là phong hàn thấp cùng xâm lấn vào mà thành, mà cảm phải ba loại tà khí đó, có nặng, nhẹ khác nhau, vì thế chứng này lại có thể làm ba loại cũng như sách Nội kinh nói “thống tý”, thấp tà thắng thì thành “trước tý". Nay đem các chứng chủ yếu của ba chứng đó bàn dưới đây:

*b. Hành tý*

Chủ chứng là chân tay thân mình đau nhức, đau không nhất định chỗ nào, hoặc đau chạy khắp khớp xương, cũng có khi có hiện tượng nóng rét, rêu lưỡi mỏng và nhớt, mạch phù.

*c. Thống tý*

Chủ chứng là khớp xương đau nhức, được nóng thì đỡ, gặp lạnh thì đau nhói, màu da chỗ đau không đỏ, sở vào không nóng, rêu lưỡi trắng, mạch huyền khẩn.

*d. Trước tý*

Chủ chứng là da thịt tê dại không biết gì, chân tay thân mình nặng nề, sưng đau, đau cố định một chỗ, không di dịch, lâu ngày thì các khớp xương biến đổi hình dạng hoặc da thịt gầy mòn, mạch phù hoãn.

*e. Nhiệt tý*

Phần nhiều thấy khớp xương sưng đỏ nóng đau, gặp được lạnh thì đỡ đau, mình nóng hơi sợ gió, rêu lưỡi vàng, mạch hoạt sắc, nặng thì nóng dữ, miệng khát, phiền buồn không yên, khớp xương sưng đỏ, tấy nóng, không thể sờ vào được, rêu lưỡi vàng ráp, chất đỏ sẫm, mạch huyền đại mà sác. Nếu chỉ thấy 2 chân sưng đau, đi tiểu nóng đỏ, rêu lưỡi vàng nhớt, mạch nhu sác thì là thấp nhiệt dồn xuống mạch lạc.

Khi chứng tý mới phát, chính khí chưa suy, là thuộc về chứng thực, nếu là khí còn ở da thịt là bệnh còn nhẹ, dễ khỏi, nếu đã vào gân xương thì khó chữa hơn. Như bệnh đã lâu thì khí huyết sẽ hư suy. Dinh vệ bị khô sáp, da thịt không được nuôi dưỡng mà trở nên gầy mòn, chân tay mất sức hoặc vì can thận đều suy giảm, gân xương bị khô ráo, nhân đó mà đốt xương chân tay co quắp, hành động khó khăn, nặng hơn thì khớp xương sai trật ra thành ra phế tật. Nếu tà khí lấn vào nội tạng là chính khí hư, bệnh nặng tiên lượng về sau sẽ không tốt. Vả lại bệnh này thường nhân lúc khí trời âm u hoặc gặp phải lạnh, thấp, thì dễ phát trở lại [19].

1.2.3.4. Điều trị

Nguyên nhân phát sinh bệnh này là do ngoại tà xâm lấn vào, ngăn trở đường kinh lạc, vì thế cách chữa cần đuổi tà thông lạc, nhưng khi ứng dụng trong lâm sàng, nên hiểu được lời nói của Trương Trọng Cảnh: "Phong thấp va chạm nhau, khắp thân thể đều đau nhức đúng lý thì cho ra mồ hôi là khỏi, những khi gặp lúc trời mưa dầm không ngớt, thầy thuốc nói bệnh này nên cho ra mồ hôi. Nhưng khi cho ra mồ hội rồi mà bệnh không khỏi là vì có gì?”. Trọng Cảnh trả lời rằng: "Bệnh đã phát hãn, cho ra mồ hôi nhiều rồi nhưng vì phong khí đi mà thấp khí còn lưu lại, cho nên không khỏi. Nếu chữa phong thấp thì nên cho ra mồ hôi nhưng chỉ cho ra dâm dấp, thì phong thấp sẽ khỏi cả". Đúng là lời nói cốt yếu và tinh vi [19].

*a. Chữa chứng phong hàn thấp tý*

Nên căn cứ vào tà khí phong hàn thấp, cái nào nhẹ, cái nào nặng mà vận dụng kết hợp phương pháp khu phong, tán hàn, trừ thấp cho thích đáng. Như chứng hành tý là phong thắng hơn, thì chủ yếu là khu phong và kiêm khu phong trừ thấp. Dùng bài Ô đầu thang. Chứng trước tỷ thấp thắng hơn thì chủ yếu là trử thấp và kiêm khu phong tán hàn dung bài Ý dĩ nhân thang. Lâu ngày khí huyết hư nhược, hoặc can thận kém thì nên kết hợp các phương pháp bồi bổ khí huyết, tư dưỡng can thận, dung bài Hoàng kỳ quế chi nhũ vật thang hoặc bài Tam tỷ thang. Nếu bệnh đã lâu mà phát ra đau nhức luôn luôn không khỏi, là tất nhiên có đờm đục khí huyết ngăn trở đường lạc, thì nên dùng thuốc hóa đờm tiêu ứ như những vị nam tỉnh, bán hạ, bạch giới tử, đào nhân, hồng hoa, nặng thì dùng thử các vị thuộc về loại trùng để thông đường lạc như loại khương lang, toàn yết, xuyên sơn giáp, phòng phong và những thuốc phương hương thông lạc như xạ hương chẳng hạn, hoặc dùng các bài Đại, tiểu hoạt lạc đơn, Xạ hương hoàn để uống [19].

*b. Chữa chứng nhiệt tý*

Nếu nhẹ thì sơ phong thanh nhiệt dùng bài Quế chi, Bạch hổ thang hoặc bài Quế chi thược dược tri mẫu thang gia giảm. Nếu nặng thì lương huyết, giải độc, dùng bài Thiên kim tê giác tán làm chủ, tân dịch kém thì dùng những vị ngọt mát để sinh tân dịch làm tá, còn về thấp nhiệt dồn xuống dưới thì nên thanh nhiệt hoá thấp dùng bài Nhị diệu hoàn [19].

Tóm lại “chứng tý” là do tà khí phong hàn thấp nhân chỗ hư mà xâm lấn vào, ngăn tắc đường mạch lạc, mà phát ra, chủ chứng là da thịt, đốt xương đau nhức, sưng to, nặng nề hoặc sưng đỏ tấy nóng. Nguyên nhân phát bệnh có quan hệ mật thiết với sự thay đổi khí hậu, hoàn cảnh sinh hoạt và thể chất con người.

Về phương diện trị liệu thì nguyên tắc là khu trừ ngoại tà và lưu thông mạch lạc. Chứng tý do phong hàn thấp thì dùng phương pháp kết hợp cả khu phong, tán hàn trừ thấp và xét tà khí phong, hàn, thấp là cái gì thắng hơn mà phân biệt chủ yếu, thứ yếu để chữa. Đối với bệnh đã lâu, thể chất hư yếu thì lại nên chú ý bồi bổ khí huyết, tư dưỡng can thận, bệnh đã lâu không khỏi, luôn luôn đau nhức thì nên hóa đờm trệ, phá ứ huyết, nặng thì dùng thuốc thuộc loại phương hương, để thấu suốt đường lạc. Đối với chứng nhiệt tý, nên phân biệt thể bệnh nặng nhẹ thì dùng các phương pháp sơ phong, thanh nhiệt và giải độc, nếu nhiệt quá làm hư tổn tân dịch thì thêm phương pháp sinh tân dịch để dưỡng âm [19].

## **1.3. Một số mô hình và đề tài nghiên cứu về thuốc giảm đau, chống viêm**

***1.3.1. Một số mô hình thực nghiệm nghiên cứu tác dụng giảm đau*** *[20][21][22]*

*a. Phương pháp nghiên cứu dược lý thuốc giảm đau gây ngủ*

- Thử nghiệm kẹp đuôi (Bianchi và Franceschini, 1954)

- Phương pháp ép đuôi được đo (Green và cộng sự, 1951)

- Thử nghiệm kích thích bằng nhiệt

* Phương pháp bản nóng của Jassen và Jageneau (1957)
* Phương pháp bản nóng của Woolfe và Macdonald (1994), được sửa đổi bởi Eddy và Leimbach (1953) [23].

- Thử nghiệm về sự hợp đồng với thuốc giảm đau (Smith, 1961)

- Thử nghiệm về sự co cứng cơ do oxytoxin

- Thử nghiệm nhúng đuôi trong nước nóng (Ben- Bassat và cộng sự, 1959)

*b. Phương pháp nghiên cứu dược lý thuốc giảm đau không gây ngủ*

- Thử nghiệm trên sự đau quặn gây bởi hóa chất (Koster và CS,1959)[24]

- Thử nghiệm đo độ đau ở chân sử dụng dòng điện làm tác nhân kích thích (Charlier và cộng sự, 1961)

- Thử nghiệm đo độ đau ở trực tràng (Charlier và cộng sự, 1961).

***1.3.2. Một số mô hình thực nghiệm nghiên cứu tác dụng chống viêm*** *[20][21][22]*

*a. Mô hình đánh giá tác dụng chống viêm cấp*:

- Thử nghiệm trên phù chân chuột gây bằng Carrageenin (Winter và cộng sự, trích dẫn bởi Levy và cộng sự, 1968) [25]

- Thử nghiệm gây viêm màng bụng trên chuột cống trắng

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

*b. Mô hình đánh giá tác dụng chống viêm mạn*

- Thử nghiệm trên u hạt gây bằng amiant (Ducrot và CS, 1963) [26]

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

*c. Mô hình đánh giá tác dụng chống viêm khớp*

- Thử nghiệm trên viêm đa khớp thực nghiệm do Mycoplasma arthritis

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

### ***1.3.3. Một số đề tài nghiên cứu thuốc y học cổ truyền có tác dụng giảm đau, chống viêm***

1.3.3.1. Trên thế giới

Năm 2014, Yong Han Hong cùng các cộng sự nghiên cứu tác dụng chống viêm của chiết xuất cây Hy thiêm trong mô hình in vitro và in vivo cho thấy tác dụng làm giảm tình trạng viêm cấp tính bằng cách ức chế các chất trung gian gây viêm thông qua việc ức chế các con đường phụ thuộc MAPKs- và NF- κ B [27].

Năm 2017, Dejidmaa B. và các cộng sự đã tiến hành nghiên cứu tác dụng chống viêm của cao dán Gardi. Kết quả của nghiên cứu cho thấy, ngoài hoạt động ức chế PGE2 và TNF α mạnh mẽ, cao dán Gardi còn có tác dụng chống viêm [28].

Năm 2017, Madeha Shah và cộng sự đã nghiên cứu đánh giá tác dụng của vỏ thân cây Bồ hòn cho thấy trong vỏ cây Bồ hòn có thành phần chính là Saponin có khả năng điều trị các chứng rối loạn viêm, khả năng chống oxy hóa, giảm đau và hạ sốt [29].

Năm 2017, các nhà khoa học ở Đại học Y khoa Tân Cương đã nghiên cứu tác dụng chống viêm khớp dạng thấp của viên thuốc khớp Qi-Wu. Kết quả cho thấy bài thuốc có khả năng ức chế miễn dịch và điều hòa giảm các cytokine gây viêm, chế phẩm thuốc có thể ứng dụng vào điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp [30].

Năm 2019, Wenxiang Fan và các cộng sự đã tóm tắt một cách có hệ thống các công dụng truyền thống, thực vật học, hóa thực vật, dược lý, dược động học cũng như các khía cạnh an toàn của Thương nhĩ tử, trong đó có các tác dụng giảm đau, chống viêm, chống oxy hóa và tác dụng lên hệ thần kinh [31].

Năm 2021, Laura Micheli nghiên cứu loài Cỏ biển khổng lồ ở biển Địa Trung Hải cho thấy khả năng về tác dụng giảm đau do viêm trên mô hình động vật in vivo cùng với việc giảm các dấu hiệu viêm và oxy hóa [32].

Năm 2022, Fariba Esmaeili đã nghiên cứu ác dụng chống viêm và chống đau của nanogel tinh dầu Quế và Đinh hương trong nghiên cứu in vivo cho kết quả có tác dụng giảm đau và chống viêm đáng kể trong thử nghiệm phù nề bàn chân, thử nghiệm tấm nóng và formalin [33].

1.3.3.2. Tại Việt Nam

Năm 2015 Nguyễn Thị Thanh Tú nghiên cứu tính an toàn và tác dụng của viên nang Hoàng Kinh trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Kết quả nghiên cứu cho thấy chưa xác định được độc tính cấp (LD50) và độc tính bán trường diễn của cao Hoàng Kinh trên động vật thực nghiệm. Viên nang Hoàng Kinh có tác dụng giảm đau theo cơ chế giảm đau ngoại vi và có tác dụng chống viêm cấp, mạn trên mô hình động vật thực nghiệm. Viên nang Hoàng Kinh kết hợp Methotrexat có tác dụng tốt trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp giai đoạn hoạt động vừa và nhẹ trên lâm sàng [34].

Năm 2015, Phạm Thị Hải thực hiện nghiên cứu “Đánh giá tác dụng của bài thuốc Đại phòng phong thang trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp”. Kết quả cho thấy bài thuốc có hiệu quả cao trong điều trị viêm khớp dạng thấp giai đoạn I và II [35].

Năm 2016, Nguyễn Thị Phương, Nguyễn Thùy Dương và các cộng sự đã nghiên cứu tác dụng giảm đau, chống viêm của cây Gối hạc. Kết quả nghiên cứu cho thấy cao chiết từ rễ và lá của cây Gối hạc có tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau quặn, tác dụng chống viêm cấp và mạn tính [36].

Năm 2017, Phạm Thị Kim Chi đã thực hiện nghiên cứu “Đánh giá tác dụng hạ acid uric máu và chống viêm giảm đau của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh trên thực nghiệm”. Kết quả cho thấy bài thuốc có tác dụng làm giảm acid uric, chống viêm và có xu hướng giảm đau [37].

Năm 2017, Nguyễn Ngọc Thược nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng chống viêm, giảm đau của cao lỏng trên thực nghiệm. Kết quả cho thấy Cao lỏng TK1 (liều 11,55g/kg/ngày và liều 23,10g/kg/ngày) có tác dụng chống viêm cả viêm cấp và viêm mạn, đồng thời có tác dụng chống viêm kiểu corticoid [38].

Năm 2022, nghiên cứu của Lâm Thu Thủy cho thấy bài thuốc Quyên tý thang gia giảm dùng liều 11,8g/kg/ngày và 23,6g/kg/ngày có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột cống trắng bằng Carragenin thông qua các chỉ tiêu: Làm giảm thể tích phù viêm bàn chân chuột, với liều 23,6g/kg/ngày có tác dụng kháng viêm cấp tương đương Diclofenac liều 15mg/kg/ngày [39].

Năm 2022, nghiên cứu tác dụng giảm dau của trên động vật thực nghiệm của Huỳnh Thị Kiều Nương cho kết quả bài thuốc Hoàng kỳ quế chi ngũ vật thang dùng uống liều 14,112 g/kg/ngày và 28,224 g/kg/ngày có tác dụng giảm đau tốt theo cơ chế giảm đau trung ương và ngoại vi [40].

## **1.4. Tổng quan về cao lỏng Xương khớp nam thang**

Cao lỏng “Xương khớp nam thang” là cao lỏng được chiết xuất từ bài thuốc “Xương khớp nam thang”. Đây là 1 bài thuốc kinh nghiệm của khoa YHCT - Bệnh viện 103 được xây dựng trên cơ sở phối ngũ tác dụng của 8 vị dược liệu, bao gồm:

**Bảng 1.1. Thành phần của bài thuốc Xương khớp nam thang**

**(01 thang)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **STT** | **Tên dược liệu** | **Tên khoa học** | **Số lượng** |
| 1 | Thiên niên kiện | *Rhizoma Homalomenae occultae* | 12g |
| 2 | Dây đau xương | *Caulis Tinosporae sinensis* | 12g |
| 3 | Lá lốt (toàn cây) | *Herba Piperis lolot* | 12g |
| 4 | Rễ đinh lăng | *Radix Polysciacis* | 12g |
| 5 | Hà thủ ô đỏ | *Radix Fallopiae Multiflorae* | 12g |
| 6 | Ngưu tất nam | *Radix Achyranthis bidentatae* | 10g |
| 7 | Cây xấu hổ | *Mimosa pudica L* | 10g |
| 8 | Mạch môn | *Radix Ophiopogonis japonici* | 10g |
| **Tổng** | | | 90g |

Ý nghĩa phối ngũ trong bài thuốc:

Trong bài thuốc sử dụng Thiên niên kiện, Dây đau xương là quân để khu phong trừ thấp, thư cân hoạt lạc. Lá lốt trừ phong thấp, tán hàn, chỉ thống. Đinh lăng bổ khí, Hà thủ ô đỏ dưỡng huyết, bổ can thận cùng với Ngưu tất nam hoạt huyết thông kinh, mạnh gân cốt làm thần. Mạch môn dưỡng âm sinh tân, nhuận phế thanh tâm làm tá. Cây xấu hổ có tác dụng trị phong thấp đau nhức, tê liệt tay chân, thông kinh hoạt lạc làm sứ. Các vị thuốc phối hợp với nhau vừa khu phong tán hàn, thông kinh hoạt lạc, chỉ thống tiêu viêm, vừa bổ khí huyết, bổ can thận, cường gân cốt.

Trong thành phần bài thuốc chủ yếu dùng các vị thuốc có tác dụng khu tán ngoại tà, chủ yếu là phong hàn thấp tà để chữa bệnh ở phần biểu: cân, cơ, kinh lạc. Kết hợp với các thuốc bổ khí dưỡng huyết, bổ can thận để chữa bệnh ở lý. Chủ trị của bài thuốc chủ yếu là chứng tý thể phong hàn thấp đi kèm với can thận hư, bệnh cảnh hay gặp ở người lớn tuổi có thoái hóa khớp.

**CHƯƠNG 2**

# **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

## **2.1. Chất liệu và đối tượng nghiên cứu**

### ***2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu***

Cao lỏng chiết xuất từ bài thuốc "Xương khớp nam thang" (viết tắt là XKNT) theo tỉ lệ 3:1 (1ml dịch chiết tương đương 3g dược liệu của bài thuốc -Thành phần bài thuốc tham khảo bảng 1.1)

Các dược liệu trong bài thuốc được dùng dưới dạng dược liệu khô và đạt tiêu chuẩn trong Dược điển Việt Nam V [41].

Cao lỏng chiết xuất từ bài thuốc XKNT có tỉ lệ 3:1 (1ml dịch chiết tương đương 3g dược liệu của bài thuốc), được đựng trong chai nhựa nút kín. Quá trình chiết xuất được thực hiện tại công ty cổ phần dược phẩm Phú Tín, theo quy trình bào chế trình bày ở phần Phụ lục.

Cao lỏng XKNT được cô đặc bằng cô quay chân không hoặc pha loãng trong nước cất thành các dung dịch có nồng độ khác nhau tùy theo mức liều sử dụng cho chuột uống, dùng để đánh giá tác dụng dược lý trên động vật thực nghiệm.

Liều dùng trong nghiên cứu được tính theo số gam dược liệu khô. Bài thuốc XKNT có tổng số gam dược liệu khô là 90g, dự kiến sử dụng cho 1 người (50kg) uống trong 1 ngày, tương đương 1,80g/kg/ngày. Quy đổi ra liều dự kiến có tác dụng: Ở chuột cống trắng là 1,80 x 7 = 12,60g/kg/ngày; ở chuột nhắt trắng là 1,80 x 12 = 21,60g/kg/ngày [21] [42] [43].

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

- Efferangan Codein, Acid acetic, Diclofenac sodium viên nén 50mg (công ty cổ phần dược phẩm Trung ương 2 - Dopharma.JSC)

- Aspegic, Carrageenan và một số hóa chất khác của hãng Sigma - Hoa Kỳ.

- Prednisolon viên nén hàm lượng 5mg (Hà Nội Pharma JSC).

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

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

- Máy đo phản ứng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer 37450 của Ugo Basile

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

- Cân kỹ thuật (Precisa)***,*** Cân phân tích 10-4, model CP224S (Sartorius –

Đức)

- Bộ dụng cụ mổ động vật cỡ nhỏ

- Đồng hồ bấm giây

- Kim cho chuột uống và các dụng cụ thí nghiệm khác

### ***2.1.4. Động vật sử dụng trong nghiên cứu***

Chuột cống trắng trưởng thành dòng Wistar, không phân biệt giống, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, cân nặng mỗi con 180 - 220g.

Chuột nhắt trắng trưởng thành dòng Swiss, không phân biệt giống, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, cân nặng mỗi con 18 - 22g.

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

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

### ***2.2.1. Địa điểm nghiên cứu***

Bộ môn Dược lý - Học viện Quân Y

### ***2.2.2. Thời gian nghiên cứu***

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 5/2023 đến tháng 11/2023

## **2.3. Phương pháp nghiên cứu**

Phương pháp nghiên cứu thực nghiệm có đối chứng

### ***2.3.1. Đánh giá tác dụng giảm đau của cao lỏng Xương khớp nam thang trên thực nghiệm***

2.3.1.1. Nghiên cứu tác dụng giảm đau trung ương theo phương pháp “mâm nóng”

Tác dụng giảm đau trung ương của XKNT được đánh giá trên chuột nhắt trắng theo phương pháp “mâm nóng” (Hotplate), được mô tả bởi Woolfe. G và Mc Donald. A.D., (1944) [23].Chuột nhắt trắng được chia làm 4 lô (mỗi lô 10 con):

- Lô 1 (lô chứng): Uống nước cất, thể tích 10ml/kg.

- Lô 2 (lô tham chiếu): Uống Efferalgan Codein 10 mg/kg/ngày.

- Lô 3 (lô trị 1): Uống XKNT liều 21,60g/kg/ngày (liều dự kiến có tác dụng).

- Lô 4 (lô trị 2): Uống XKNT liều 43,20g/kg/ngày (gấp đôi liều 1).

Thí nghiệm được tiến hành tại hai thời điểm: Trước khi cho chuột uống thuốc thử và sau khi cho chuột uống thuốc thử 5 ngày. Vào ngày thứ 5, sau khi chuột uống thuốc 1 giờ, đặt chuột lên mâm nóng có nhiệt độ ổn định ở 560C của Máy đo đau bản nóng, lạnh. Tính thời gian từ lúc đặt chuột vào mâm nóng đến khi chuột liếm chân sau. Thời gian chịu đau của chuột được tính từ lúc chuột đặt chân vào mâm nóng đến khi chuột liếm chân sau.

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

2.3.1.2. Nghiên cứu tác dụng giảm đau ngoại vi theo mô hình gây đau quặn (Writhing tests) sử dụng acid acetic

Tác dụng giảm đau ngoại vi của cao lỏng XKNT được đánh giá trên chuột nhắt trắng theo mô hình gây đau quặn (Writhing tests) sử dụng acid acetic của Koster và cộng sự (1959) [24]. Các thuốc có tác dụng giảm đau ngoại vi (aspegic, diclofenac...) sẽ thể hiện tác dụng trên mô hình này. Chuột nhắt trắng được chia làm 4 lô (mỗi lô 10 con):

- Lô 1 (lô chứng): Uống nước cất.

- Lô 2 (lô tham chiếu): Uống Aspegic liều 180 mg/kg/ngày.

- Lô 3 (lô trị 1): Uống XKNT liều 21,60g/kg/ngày (liều dự kiến có tác dụng).

- Lô 4 (lô trị 2): Uống XKNT liều 43,20g/kg/ngày (gấp đôi liều 1).

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| A% = | Dc – Dt | x 100 |
| Dc |

Trong đó:

A% là tỷ lệ giảm số cơn đau của lô thử thuốc;

Dc là số cơn đau của lô chứng sinh lý;

Dt là số cơn đau của lô thử thuốc.

### ***2.3.2. Đánh giá tác dụng chống viêm của cao lỏng Xương khớp nam thang trên thực nghiệm***

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

Tác dụng chống viêm cấp được đánh giá trên mô hình gây phù chân chuột cống trắng bằng Carrageenin, là phương pháp được Winter và cộng sự khởi xướng từ những năm 60 của thế kỷ trước, đến nay đây vẫn là mô hình dược sử dụng nhiều nhất trên thực nghiệm khi nghiên cứu tác dụng chống viêm của thuốc trên động vật [25] [44]. Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên làm 4 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (lô chứng): Uống nước cất.

- Lô 2 (lô tham chiếu): Uống Diclofenac sodium liều 15mg/kg/ngày.

- Lô 3 (lô trị 1): Uống XKNT liều 12,60g/kg/ngày (liều dự kiến có tác dụng).

- Lô 4 (lô trị 2): Uống XKNT liều 25,20g/kg/ngày (gấp đôi liều 1).

Chuột được uống thuốc hoặc nước cất 5 ngày liên tục trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm bằng cách tiêm carrageenin 1% (pha trong nước muối sinh lý, ngay trước khi tiêm) 0,1 ml/chuột vào gan bàn chân sau, bên phải của chuột, chân trái không tiêm làm chân chứng. Chuột được nhịn đói qua đêm, nước uống tự do.

Đo thể tích chân chuột (đến khớp cổ chân) bằng Máy đo thể tích bàn chân chuột (Plethysmometer) vào các thời điểm: Trước khi gây viêm (V0); sau khi gây viêm 2 giờ (V2), 4 giờ (V4) và 6 giờ (V6) và 24 giờ (V24).

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| X% = | Vt – V0 | x 100 |
| V0 |

Trong đó:

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

V0 là thể tích bàn chân chuột ngay sau khi tiêm Carrageenin.

Vt là V2, V4, V6 và V24 (thể tích bàn chân chuột ở các thời điểm sau 2, 4, 6 và 24 giờ sau khi tiêm Carrageenin).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Y% = | Mc – Mt | x 100 |
| Mc |

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

Trong đó:

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

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

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

Để đánh giá tác dụng chống viêm mạn của cao lỏng XKNT, chúng tôi sử dụng mô hình gây u hạt thực nghiệm bằng amiant, theo phương pháp của Ducrot, Julou và CS, 1963 [26].

Thí nghiệm được tiến hành trên chuột cống trắng. Một mẩu sợi amiant đường kính mặt cắt khoảng 2mm, có trọng lượng 30 ± 0,1 mg được vê tròn và sấy tiệt khuẩn trong 1 giờ ở nhiệt độ 1200C trong tủ sấy. Chuột được gây mê bằng ether. Cạo sạch lông vùng lưng phía trên, dùng kéo phẫu thuật mắt bấm một lỗ chếch sang bên, luồn kéo vào hướng trên đầu, mở rộng 2 mũi kéo để tách kỹ da lưng ra khỏi cơ, rồi cấy dưới da, vào nơi đã bóc tách, viên sợi amidan. Đặt kẹp hoặc khâu bằng chỉ để nối liền chỗ mổ ở lưng. Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên làm 4 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (lô chứng): Uống nước cất.

- Lô 2 (lô tham chiếu): Uống Prednisolon liều 15mg/kg/ngày.

- Lô 3 (lô trị 1): Uống XKNT liều 12,60g/kg/ngày (liều dự kiến có tác dụng).

- Lô 4 (lô trị 2): Uống XKNT liều 25,20g/kg/ngày (gấp đôi liều 1).

Sau khi cấy u hạt, các chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử liên tục trong 6 ngày. Ngày thứ 7 tiến hành giết chuột bằng cloroform, bóc tách khối u hạt, sấy khô ở nhiệt độ 56oC trong 18 giờ. Cân trọng lượng u hạt sau khi đã được sấy khô. Tác dụng ức chế sự tạo u hạt được biểu thị bằng tỉ lệ % giảm trọng lượng trung bình các u hạt ở lô thử thuốc so với trọng lượng này ở lô đối chứng.

Các chỉ tiêu nghiên cứu:

- Trọng lượng trung bình u hạt: Cân u hạt sau khi đã được sấy khô, tính trọng lượng u hạt trên 100g cân nặng cơ thể ở mỗi chuột, từ đó tính trọng lượng trung bình u hạt ở mỗi lô.

- Tỷ lệ (%) giảm trọng lượng u hạt so với lô chứng.

## **2.4. Kỹ thuật phân tích và xử lý số liệu**

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

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

## **2.5. Các biện pháp khắc phục sai số**

Các phương pháp được áp dụng để hạn chế tối đa các sai số có thể xảy ra trong quá trình thu thập, phân tích và xử lý số liệu:

- Động vật nghiên cứu được lựa chọn tương đối đồng đều, khỏe mạnh, không có dị tật hay dấu hiệu bất thường.

- Thời gian thực hiện các bước thí nghiệm giữa các lô chuột là thống nhất cùng một thời điểm.

- Số liệu được đo đạc cẩn thận và chính xác bằng các dụng cụ, máy móc tại phòng thí nghiệm. Lưu trữ số liệu, thông tin bằng sổ ghi chép, chụp ảnh.

- Xử lý số liệu bằng phần mềm chuyên dụng trên máy tính.

## **2.6. Hạn chế của đề tài**

Do hạn chế về mặt kinh phí nên các mô hình áp dụng và chỉ tiêu đánh giá chưa được phong phú, do đó, chưa thể đánh giá được toàn diện về đối tượng nghiên cứu. Vì vậy, nhóm nghiên cứu đã lựa chọn ra các chỉ tiêu quan trọng, phản ánh được đúng mục tiêu nghiên cứu, cùng với lòng quyết tâm và tinh thần cố gắng làm việc, theo dõi, giám sát thường xuyên để thu được kết quả chính xác nhất, tạo cơ sở khoa học về các tác dụng của bài thuốc nghiên cứu.

## **2.7. Đạo đức trong nghiên cứu**

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

Những chuột chết trong quá trình làm thí nghiệm (nếu có) và số chuột sau khi thì 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, vắcxin và sinh phẩm y tế***” của Bộ Y tế.

**CHƯƠNG 3**

# **KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

## **3.1. Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau của cao lỏng Xương khớp nam thang trên thực nghiệm**

### ***3.1.1. Đánh giá tác dụng giảm đau trung ương theo phương pháp “mâm nóng”***

*Kết quả được trình bày ở bảng 3.1*

Bảng 3.1. Ảnh hưởng của XKNT lên thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng

| **Lô chuột** | **n** | **Thời gian phản ứng với nhiệt độ**  **(giây), (Mean ± SD)** | | | **pN5-N0** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Trước uống thuốc (N0)** | **Sau 5 ngày**  **uống thuốc (N5)** | **% N5 tăng so với N0** |
| **Lô 1 (lô chứng)**  (uống nước cất) | 10 | 12,76 ± 2,45 | 13,35 ± 4,06 | 4,57 | > 0,05 |
| **Lô 2** **(lô tham chiếu)**  (Efferalgan Codein 10 mg/kg/ngày) | 10 | 12,92 ± 2,67 | 20,01 ± 6,29 | 54,94 | < 0,001 |
| **Lô 3 (lô trị 1)**  (XKNT liều 21,60g/kg/ngày) | 10 | 13,37 ± 2,16 | 19,15 ± 5,58 | 43,18 | < 0,001 |
| **Lô 4 (lô trị 2)**  (XKNT liều 43,20g/kg/ngày) | 10 | 13,17 ± 3,27 | 19,86 ± 5,90 | 50,79 | < 0,001 |
| **p**2,3,4-1 |  | > 0,05 | < 0,01 |  |  |
| **p**3,4-2 |  | > 0,05 | > 0,05 |  |  |
| **p**4-3 |  | > 0,05 | > 0,05 |  |  |

**Nhận xét:**

Tại thời điểm trước uống thuốc (N0), thời gian phản ứng với nhiệt của chuột ở các lô khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

So sánh tại thời điểm sau 5 ngày uống thuốc (N5) so với ở thời điểm trước uống thuốc (N0), thời gian phản ứng với nhiệt của chuột ở lô chứng thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Ở các lô uống thuốc tham chiếu Efferalgan Codein 20 mg/kg, lô trị 1 (XKNT liều 21,60g/kg/ngày) và lô trị 2 (XKNT liều 43,20g/kg/ngày), thời gian phản ứng với nhiệt của chuột ở ngày 5 (sau 5 ngày uống thuốc) đều tăng lên rõ rệt so với trước uống thuốc (tương ứng là 54,94%, 43,18% và 50,79%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001.

So sánh thời gian phản ứng với nhiệt ở các lô uống thuốc tham chiếu, lô trị 1 và 2 tại cùng 1 thời điểm cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

### ***3.1.2. Đánh giá tác dụng giảm đau ngoại vi theo phương pháp gây đau quặn bằng acid acetic***

*Kết quả được trình bày ở các bảng 3.2, 3.3 và 3.4*

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của XKNT tới thời gian xuất hiện đau quặn

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lô nghiên cứu** | **Thời gian xuất hiện đau sớm nhất (giây)** | **Thời gian xuất hiện đau trễ nhất (giây)** | **Trung bình thời gian xuất hiện đau (giây)** | |
| **Mean ± SD** | **p** |
| Lô chứng (1) | 180,2 | 368,1 | 281,84± 66,09 | **p**2,3,4- 1< 0,05  **p**3,4-2 > 0,05  **p**3-4 > 0,05 |
| Aspegic (2) | 268,6 | 481,5 | 367,23 ± 81,32 |
| XKNT liều 1 (3) | 266,9 | 452,7 | 353,52± 80,39 |
| XKNT liều 2 (4) | 262,1 | 496,3 | 359,72± 86,65 |

**Nhận xét:**

Thời gian xuất hiện đau quặn sớm nhất cũng như thời gian xuất hiện đau quặn trễ nhất ở các lô dùng thuốc đều lớn hơn so với ở lô chứng sinh lý.

So với lô chứng, các lô dùng thuốc nghiên cứu và lô dùng thuốc tham chiếu Aspegic có trung bình thời gian xuất hiện đau lớn hơn có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

Như vậy, thuốc nghiên cứu và thuốc tham chiếu Aspegic đều thể hiện tác dụng làm thời gian xuất hiện đau quặn muộn hơn so với lô chứng.

So với lô tham chiếu dùng Aspegic, các lô dùng thuốc nghiên cứu có trung bình thời gian xuất hiện đau sau tiêm acid acetic là tương đương, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

So sánh giữa 2 lô dùng thuốc nghiên cứu, trung bình thời gian xuất hiện đau sau tiêm acid acetic ở 2 lô này là tương đương (p > 0,05).

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của XKNT lên số cơn quặn đau của chuột nhắt trắng

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **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 |
| **Lô 1**  (Chứng sinh học) | 2,40 ± 2,41 | 11,50 ± 2,46 | 12,50 ± 2,51 | 11,00 ± 2,40 | 8,90 ± 2,69 |
| **Lô 2**  (Aspegic 180 mg/kg) | 0,70 ± 0,95 | 8,60 ± 2,07 | 9,80 ± 2,20 | 8,60 ± 2,27 | 7,10 ± 2,64 |
| **Lô 3**  (XKNT liều 1) | 0,90 ± 0,88 | 9,00 ± 2,26 | 9,90 ± 2,13 | 8,80 ± 2,04 | 7,30 ± 2,50 |
| **Lô 4**  (XKNT liều 2) | 0,80 ± 0,92 | 8,80 ± 2,30 | 9,40 ± 2,37 | 8,30 ± 2,54 | 6,90 ± 2,38 |
| **p2,3,4-1** | > 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 | > 0,05 |
| **p3,4-2** | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| **p3-4** | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |

**Nhận xét:**

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

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của XKNT tới tổng số cơn đau quặn trong 25 phút sau tiêm acid acetic

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Lô chuột** (n=10) | **Số cơn đau quặn trong 25 phút sau tiêm acid acetic** | **Tỷ lệ (%) giảm số cơn đau quặn so với lô chứng sinh lý** |
| **Lô 1**  (Chứng sinh học) | 46,30 ± 10,41 | - |
| **Lô 2**  (Aspegic 180 mg/kg) | 34,80 ± 7,76 | 24,84 |
| **Lô 3**  (XKNT liều 1) | 35,90 ± 7,02 | 22,46 |
| **Lô 4**  (XKNT liều 2) | 34,20 ± 8,50 | 26,13 |
| **p2,3,4-1** | < 0,05 | - |
| **p3,4-2** | > 0,05 | - |
| **p3-4** | > 0,05 | - |

**Nhận xét:**

So với lô chứng, số cơn đau quặn trong cả 25 phút sau tiêm acid acetic ở cả 2 lô dùng thuốc nghiên cứu liều 1, liều 2 và lô dùng thuốc tham chiếu Aspegic đều nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Tính toán ở trong khoảng thời gian 25 phút này, tỉ lệ phần trăm làm giảm số cơn đau quặn ở lô dùng Aspegic liều 180 mg/kg/ngày, và các lô dùng thuốc nghiên cứu XKNT cả 2 mức liều 21,60g/kg/ngày và liều 43,20g/kg/ngày, lần lượt là 24,84 %; 22,46 %; và 26,13 %.

So với lô tham chiếu dùng Aspegic liều 180 mg/kg/ngày, số cơn đau quặn trong cả 25 phút sau tiêm acid acetic ở các lô dùng thuốc nghiên cứu cả 2 mức liều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p3,4-2 > 0,05).

So với ở lô dùng thuốc nghiên cứu liều thấp, ở lô dùng thuốc nghiên cứu liều cao có số cơn đau quặn trong cả 25 phút sau tiêm acid acetic ít hơn chưa có ý nghĩa thống kê (p3-4 > 0,05).

## **3.2. Kết quả đánh giá tác dụng chống viêm của cao lỏng Xương khớp nam thang trên thực nghiệm**

### **3.2.1. Đánh giá tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin**

*Kết quả được trình bày ở các bảng từ bảng 3.5 đến 3.10*

Bảng 3.5. Thể tích bàn chân chuột ở thời điểm trước gây viêm (Mean ± SD)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lô chuột** | | **n** | **Thể tích bàn chân chuột (mL)** | **Giá trị p** |
| **Lô 1** (Chứng sinh lý) |  | 10 | 2,14 ± 0,20 | **p2,3,4-1** > 0,05 **p3,4-2** > 0,05 **p3-4** > 0,05 |
| **Lô 2**  (Diclofenac sodium) |  | 10 | 2,12 ± 0,18 |
| **Lô 3** (XKNT liều 1) |  | 10 | 2,09 ± 0,19 |
| **Lô 4** (XKNT liều 2) |  | 10 | 2,15 ± 0,22 |

**Nhận xét:**

Tại thời điểm trước gây viêm, thể tích bàn chân chuột ở các lô là tương đương (dao dộng từ 2,09 đến 2,15mL), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các lô (p > 0,05).

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của cao lỏng XKNT tới thể tích bàn chân chuột ở thời điểm sau gây viêm 2 giờ (n=10 ở mỗi lô, Mean ± SD)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Lô chuột** | **Thể tích bàn chân chuột ở thời điểm sau gây viêm 2 giờ (mL)** | **Trung bình độ tăng thể tích bàn chân chuột (tỷ lệ %) ở thời điểm sau gây viêm 2 giờ** |
| **Lô 1** ( Chứng sinh lý ) | 3,73 ± 0,28 | 75,24 ± 15,70 |
| **Lô 2** (Diclofenac sodium) | 3,01 ± 0,36 | 41,88 ± 9,12 |
| **Lô 3** ( XKNT liều 1 ) | 3,04 ± 0,25 | 46,66 ± 18,74 |
| **Lô 4** ( XKNT liều 2 ) | 3,02 ± 0,22 | 42,08 ± 18,17 |
| **p2,3,4-1** | < 0,01 | < 0,01 |
| **p3,4-2** | > 0,05 | > 0,05 |
| **p3-4** | > 0,05 | > 0,05 |

**Nhận xét:**

Tại thời điểm 2h sau gây viêm, thể tích bàn chân chuột ở các lô đều tăng rõ so với trước gây viêm (đều trên 3 mL). Trong đó, thể tích bàn chân chuột ở lô chứng tăng cao nhất (3,73 mL). Các lô dùng Diclofenac sodium cũng như dùng XKNT, thể tích bàn chân chuột giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng, với p < 0,01.

Trung bình độ tăng thể tích bàn chân chuột (tỷ lệ %) đánh giá tại thời điểm sau gây viêm 2 giờ cho thấy ở các lô dùng Diclofenac sodium cũng như dùng XKNT giảm có ý nghĩa thống kê so với ở lô chứng với p < 0,01.

So sánh giữa 3 lô, lô dùng Diclofenac sodium và 2 lô dùng XKNT, thể tích bàn chân chuột cũng nhưtrung bình độ tăng thể tích bàn chân chuột ở 3 lô này là tương đương (p > 0,05).

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của cao lỏng XKNT tới thể tích bàn chân chuột ở thời điểm sau gây viêm 4 giờ (n = 10 ở mỗi lô, Mean ± SD)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Lô chuột** | **Thể tích bàn chân chuột ở thời điểm sau gây viêm 4 giờ (mL)** | **Trung bình độ tăng thể tích bàn chân chuột (tỷ lệ %) ở thời điểm sau gây viêm 4 giờ** |
| **Lô 1** ( Chứng sinh lý ) | 3,77 ± 0,29 | 77,22 ± 15,35 |
| **Lô 2** (Diclofenac sodium ) | 3,05 ± 0,22 | 44,38 ± 9,89 |
| **Lô 3** ( XKNT liều 1 ) | 3,10 ± 0,21 | 49,73 ± 17,98 |
| **Lô 4** ( XKNT liều 2 ) | 3,07 ± 0,19 | 44,48 ± 15,20 |
| **p2,3,4-1** | < 0,01 | < 0,01 |
| **p3,4-2** | > 0,05 | > 0,05 |
| **p3-4** | > 0,05 | > 0,05 |

**Nhận xét:**

Tại thời điểm 4h sau gây viêm, thể tích bàn chân chuột ở các lô đều tăng rõ so với trước gây viêm, tăng không đáng kể so với tại thời điểm 2h sau gây viêm. Trong đó, thể tích bàn chân chuột ở lô chứng tăng cao nhất (3,77 mL). Các lô dùng Diclofenac sodium cũng như dùng XKNT, thể tích bàn chân chuột giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng, với p < 0,01.

Trung bình độ tăng thể tích bàn chân chuột (tỷ lệ %) đánh giá tại thời điểm sau gây viêm 4 giờ cho thấy ở các lô dùng Diclofenac sodium cũng như dùng XKNT giảm có ý nghĩa thống kê so với ở lô chứng, với p < 0,01.

So sánh giữa 3 lô, lô dùng Diclofenac sodium và 2 lô dùng XKNT, thể tích bàn chân chuột cũng nhưtrung bình độ tăng thể tích bàn chân chuột ở 3 lô này là tương đương (p > 0,05).

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của cao lỏng XKNT tới thể tích bàn chân chuột ở thời điểm sau gây viêm 6 giờ (n = 10 ở mỗi lô, Mean ± SD)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Lô chuột** | **Thể tích bàn chân chuột ở thời điểm sau gây viêm 6 giờ (mL)** | **Trung bình độ tăng thể tích bàn chân chuột (tỷ lệ %) ở thời điểm sau gây viêm 6 giờ** |
| **Lô 1** ( Chứng sinh lý ) | 3,56 ± 0,25 | 66,91 ± 9,17 |
| **Lô 2** (Diclofenac sodium ) | 2,93 ± 0,22 | 38,83 ± 11,51 |
| **Lô 3** ( XKNT liều 1 ) | 2,89 ± 0,23 | 39,56 ± 18,53 |
| **Lô 4** ( XKNT liều 2 ) | 2,86 ± 0,18 | 34,05 ± 10,98 |
| **p2,3,4-1** | < 0,01 | < 0,01 |
| **p3,4-2** | > 0,05 | > 0,05 |
| **p3-4** | > 0,05 | > 0,05 |

**Nhận xét:**

Tại thời điểm 6h sau gây viêm, thể tích bàn chân chuột ở các lô bắt đầu giảm so với tại thời điểm 2h và 4h sau gây viêm, tuy nhiên vẫn còn cao hơn rõ rệt so với thời điểm trước gây viêm. Thể tích bàn chân chuột ở lô chứng tại thời điểm sau gây viêm 6h là 3,56 mL. Các lô dùng Diclofenac sodium cũng như dùng XKNT, thể tích bàn chân chuột giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng, với p < 0,01.

Trung bình độ tăng thể tích bàn chân chuột (tỷ lệ %) đánh giá tại thời điểm sau gây viêm 6 giờ cho thấy ở các lô dùng Diclofenac sodium cũng như dùng XKNT giảm có ý nghĩa thống kê so với ở lô chứng, với p < 0,01.

So sánh giữa 3 lô, lô dùng Diclofenac sodium và 2 lô dùng XKNT, thể tích bàn chân chuột cũng nhưtrung bình độ tăng thể tích bàn chân chuột ở 3 lô này là tương đương (p > 0,05).

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của cao lỏng XKNT tới thể tích bàn chân chuột ở thời điểm sau gây viêm 24 giờ (n = 10 ở mỗi lô, Mean ± SD)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Lô chuột** | **Thể tích bàn chân chuột ở thời điểm sau gây viêm 24 giờ (mL)** | **Trung bình độ tăng thể tích bàn chân chuột (tỷ lệ %) ở thời điểm sau gây viêm 24 giờ** |
| **Lô 1** ( Chứng sinh lý ) | 2,35 ± 0,18 | 10,10 ± 4,99 |
| **Lô 2** (Diclofenac sodium ) | 2,22 ± 0,21 | 4,92 ± 3,33 |
| **Lô 3** ( XKNT liều 1 ) | 2,21 ± 0,19 | 5,57 ± 2,21 |
| **Lô 4** ( XKNT liều 2 ) | 2,25 ± 0,20 | 4,96 ± 2,71 |
| **p2,3,4-1** | > 0,05 | < 0,05 |
| **p3,4-2** | > 0,05 | > 0,05 |
| **p3-4** | > 0,05 | > 0,05 |

**Nhận xét:**

Tại thời điểm 24h sau gây viêm, thể tích bàn chân chuột ở các lô giảm về mức tương đương so với thời điểm trước gây viêm. Thể tích bàn chân chuột ở lô chứng tại thời điểm sau gây viêm 24h là 2,35 mL. Các lô dùng Diclofenac sodium cũng như dùng XKNT, thể tích bàn chân chuột nhỏ hơn (tương ứng là 2,22 mL, 2,21 mL và 2,25 mL). Sự khác biệt về thể tích bàn chân chuột giữa các lô tại thời điểm sau gây viêm 24h khác nhau không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Tuy nhiên, đánh giá trung bình độ tăng thể tích bàn chân chuột (tỷ lệ %) tại thời điểm sau gây viêm 24 giờ cho thấy ở các lô dùng Diclofenac sodium cũng như dùng XKNT giảm có ý nghĩa thống kê so với ở lô chứng, với p < 0,05.

So sánh giữa 3 lô, lô dùng Diclofenac sodium và 2 lô dùng XKNT, thể tích bàn chân chuột cũng nhưtrung bình độ tăng thể tích bàn chân chuột ở 3 lô này là tương đương (p > 0,05).

Bảng 3.10. Tỷ lệ % ức chế (I%) phù viêm cấp bàn chân chuột (n=10 ở mỗi lô, Mean ± SD).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời điểm sau gây phù** | **Tỷ lệ % ức chế phù viêm cấp bàn chân chuột (I%)** | | | **p3,4-2** | **p3-4** |
| **Lô 2 (2)**  (Diclofenac sodium) | **Lô 3 (3)**  ( XKNT liều 1 ) | **Lô 4 (4)**  (XKNT liều 2) |
| Sau 2 giờ | 44,34 | 37,98 | 44,07 |  |  |
| Sau 4 giờ | 42,53 | 35,60 | 42,40 |  |  |
| Sau 6 giờ | 41,97 | 40,87 | 49,11 |  |  |
| Sau 24 giờ | 51,29 | 44,83 | 50,90 |  |  |
| Mean ± SD | 45,03 ± 4,29 | 40,01 ± 4,06 | 46,62 ± 3,83 | > 0,05 | > 0,05 |

**Nhận xét:**

Tỷ lệ phần trăm ức chế viêm cấp bàn chân chuột ở ba lô: lô dùng Diclofenac sodium và 2 lô dùng XKNT là tương đương, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

### ***3.2.2. Đánh giá tác dụng chống viêm mạn theo mô hình gây u hạt trên chuột cống trắng***

*Kết quả được trình bày ở bảng 3.11 và 3.12*

Bảng 3.11. Cân nặng u hạt tươi ở các lô chuột (n = 10 ở mỗi lô)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Lô chuột** (n=10) | **Cân nặng u hạt tươi**  **(mg, X ± SD)** | **% giảm cân nặng**  **u hạt tươi so với chứng** | **p** |
| **Lô 1**  (Chứng sinh lý) | 91,51 ± 16,11 | **-** | **p2,3,4-1** < 0,01  **p3,4-2** > 0,05  **p3-4** > 0,05 |
| **Lô 2**  (Prednisolon) | 65,91 ± 13,81 | 27,97 |
| **Lô 3**  (XKNT liều 1) | 68,05 ± 13,53 | 25,64 |
| **Lô 4**  (XKNT liều 2) | 65,74 ± 15,35 | 28,16 |

**Nhận xét:**

So với ở lô chứng uống nước cất, cân nặng u hạt tươi ở các lô dùng Prednisolon và hai lô dùng XKNT đều nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê với p < 0,01. Phần trăm giảm cân nặng u hạt tươi so với chứng lần lượt là 27,97%, 25,64% và 28,16%.

So sánh giữa 3 lô, lô dùng Prednisolon và 2 lô dùng XKNT, cân nặng u hạt tươi ở 3 lô này là tương đương (p > 0,05).

Bảng 3.12. Cân nặng u hạt khô ở các lô chuột (n = 10 ở mỗi lô)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Lô chuột** (n=10) | **Cân nặng u hạt khô**  **(mg, X ± SD)** | **% giảm cân nặng**  **u hạt khô so với chứng** | **p** |
| **Lô 1**  (Chứng sinh lý) | 28,65 ± 4,88 | **-** | **p2,3,4-1** < 0,01  **p3,4-2** > 0,05  **p3-4** > 0,05 |
| **Lô 2**  (Prednisolon) | 21,46 ± 4,48 | 25,11 |
| **Lô 3**  (XKNT liều 1) | 22,24 ± 4,33 | 22,38 |
| **Lô 4**  (XKNT liều 2) | 21,68 ± 5,41 | 24,34 |

**Nhận xét:**

So với ở lô chứng uống nước cất, cân nặng u hạt khô ở các lô dùng Prednisolon và hai lô dùng XKNT đều nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê với p < 0,01. Phần trăm giảm cân nặng u hạt khô so với chứng lần lượt là 25,11%, 22,38% và 24,34%.

So sánh giữa 3 lô, lô dùng Prednisolon và 2 lô dùng XKNT, cân nặng u hạt khô ở 3 lô này là tương đương (p > 0,05).

**CHƯƠNG 4**

# **BÀN LUẬN**

## **4.1. Bàn luận về tác dụng giảm đau của cao lỏng Xương khớp nam thang trên chuột nhắt trắng**

### **4.1.1. Bàn luận về tác dụng giảm đau trung ương**

Trong nghiên cứu của chúng tôi đã sử dụng mô hình nghiên cứu tác dụng giảm đau trung ương theo phương pháp “mâm nóng” (Hotplate) được mô tả bởi Woolfe. G và Mc Donald. A.D., đây là một mô hình thử nghiệm kinh điển đã được thực hiện thành công trên nhiều loài động vật khác nhau và được nhiều tác giả trên thế giới sử dụng [23].

Mô hình này được thực hiện để điều tra hoạt động giảm đau trung ương của cao lỏng “Xương khớp nam thang”. Trong mô hình này, chúng tôi đã nghiên cứu xem liệu chất thử nghiệm có can thiệp vào quá trình truyền cảm giác đau hay không, do đó ức chế cảm giác đau. Về vấn đề này, quy trình diễn ra sau khi đặt chuột lên đĩa nóng và theo dõi phản ứng nhảy và liếm chân. Thử nghiệm dựa trên nguyên tắc các con vật nhạy cảm hơn với nhiệt độ cao, khi chuột thực nghiệm được đặt trên bề mặt nóng, ban đầu chúng sẽ cho thấy các tác động khó chịu của kích thích nhiệt bằng cách liếm bàn chân và cuối cùng bằng cách nỗ lực thoát khỏi môi trường như nhảy hoặc liếm chân sau.

Đối với thử nghiệm này, Efferalgan Codein được sử dụng làm đối chứng dương tính. Nó là một loại thuốc giảm đau tác dụng trung ương chứa hoạt chất Paracetamol và Codeine phosphate.

Trong đó, Paracetamol (acetaminophen hay N-acetyl-p-aminophenol) là chất chuyển hóa có hoạt tính của Phenacetin, là thuốc giảm đau - hạ sốt hữu hiệu có thể thay thế aspirin; tuy vậy, khác với Aspirin, Paracetamol không có hiệu quả điều trị viêm. Paracetamol làm giảm thân nhiệt ở người bệnh sốt, nhưng hiếm khi làm giảm thân nhiệt ở người bình thường. Thuốc tác động lên vùng dưới đồi gây hạ nhiệt, tỏa nhiệt tăng do giãn mạch và tăng lưu lượng máu ngoại biên. Tác dụng giảm đau của Paracetamol qua hoạt động ức chế cyclooxygenase-1 (COX-1) nhưng tác dụng yếu [45].

Codein là một dẫn chất của Phenanthren, có tên khác là Methylmorphin, nhóm methyl thay thế vị trí của hydro ở nhóm hydroxyl liên kết với nhân thơm trong phân tử Morphin, do vậy Codein có tác dụng dược lý tương tự Morphin, tức là có tác dụng giảm đau và giảm ho. So với Morphin, Codein được hấp thu tốt hơn ở dạng uống, ít gây táo bón và ít gây co thắt mật hơn. Ở liều điều trị, ít gây ức chế hô hấp (60% thấp hơn so với Morphin), ít gây nghiện và hiệu lực giảm đau kém hơn nhiều so với Morphin. Codein và muối của nó có tác dụng giảm đau trong trường hợp đau nhẹ và vừa (tác dụng giảm đau của Codein có thể là do sự biến đổi khoảng 10 % liều sử dụng thành Morphin) [45].

Kết quả nghiên cứu cho thấy: XKNT và thuốc tham chiếu Efferangan Codein có tác dụng giảm đau trung ương, làm tăng thời gian phản ứng với nhiệt của chuột ở ngày thứ 5 so với trước khi uống thuốc, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Thử nghiệm ở liều 21,60g/kg/ngày và 43,20g/kg/ngày cho kết quả XKNT làm tăng thời gian phản ứng với nhiệt của chuột ở ngày 5 lên rõ rệt với 43,18% và 50,79%. Kết quả tương đương so với của Efferangan Codein là 54,94% (p > 0,05).

### **4.1.2. Bàn luận về tác dụng giảm đau ngoại vi**

Sử dụng mô hình thực nghiệm trên chuột nhắt trắng theo phương pháp của Koster và cộng sự (1959) [24]. Chuột thử nghiệm được gây đau bằng Acid axetic. Nó gây ra cảm giác đau do cơ chế hoạt động tạo ra phản ứng viêm cục bộ từ việc giải phóng Axit arachidonic(AA) tự do từ phospholipid mô thông qua prostaglandin sản xuất COX. Sau khi acid axetic đã được tiêm vào, phản ứng quằn quại sẽ được quan sát và ghi lại theo các đơn vị thời gian trong vòng 25 phút, biểu thị cơn đau nội tạng như: duỗi chân sau, co bụng cho đến khi chạm sàn, căng sang một bên hoặc vặn vẹo.

Thuốc đối chứng được sử dụng là Aspegic, chứa hoạt chất lysine acetylsalicylate là một dẫn xuất của axit acetylsalicylic (aspirin). Do đó, nó được phân loại vào nhóm thuốc giảm đau kháng viêm không steroid (NSAIDs). Cơ chế giảm đau thông qua việc ức chế enzym cyclooxygenase (COX), dẫn đến ức chế tổng hợp prostaglandin, thromboxan và các sản phẩm khác như prostacyclin của cyclooxygenase. Có hai loại enzym COX: COX-1 thường được tìm thấy trong các mô tế bào bình thường của cơ thể (COX-1 duy trì bình thường niêm mạc dạ dày, chức năng thận và tiểu cầu), trong khi COX-2 chủ yếu thấy ở vị trí viêm, bị kích thích tăng tạo prostaglandin do các cytokin và trung gian hóa học của quá trình viêm. Cơ chế ức chế enzym COX của aspirin khác biệt hẳn so với các thuốc chống viêm không steroid khác. Aspirin gắn cộng trị với cả hai loại COX dẫn đến ức chế không đảo ngược hoạt tính của enzym này, do đó thời gian tác dụng của aspirin liên quan đến tốc độ vòng chuyển hóa của cyclooxygenase. Còn với các thuốc chống viêm không steroid khác, do chỉ ức chế cạnh tranh tại vị trí tác dụng của COX, thời gian tác dụng sẽ liên quan trực tiếp đến thời gian thuốc tồn tại trong cơ thể [45].

Kết quả nghiên cứu cho thấy: So với lô chứng, các lô dùng thuốc tham chiếu Aspegic và XKNT đều thể hiện tác dụng làm thời gian xuất hiện đau quặn muộn hơn (p < 0,05). Số cơn đau quặn ở các lô dùng Aspegic và XKNT cũng luôn nhỏ hơn. Tuy nhiên, tại các khoảng thời gian đo 0-5 phút và 20-25 phút, sự khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Tại các khoảng thời gian đo 5-10 phút, 10-15 phút và 15-20 phút, sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Số cơn đau quặn trong cả 25 phút sau tiêm acid acetic ở lô dùng thuốc tham chiếu Aspegic (liều 180 mg/kg/ngày) và cả 2 lô dùng XKNT (liều 21,60g/kg/ngày và liều 43,20g/kg/ngày) đều nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Tính toán ở trong khoảng thời gian 25 phút này, tỉ lệ phần trăm làm giảm số cơn đau quặn tương ứng lần lượt là 24,84 %; 22,46 %; và 26,13 %. So sánh lô tham chiếu dùng Aspegic với 2 lô dùng XKNT và giữa 2 lô dùng XKNT với nhau đều cho kết quả về khả năng giảm đau ngoại vi là tương đương nhau (p > 0,05).

## **4.2. Bàn luận về tác dụng chống viêm của cao lỏng Xương khớp nam thang trên chuột cống trắng**

### **4.2.1. Bàn luận về tác dụng chống viêm cấp**

Để đánh giá tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng “Xương khớp nam thang”, chúng tôi tiến hành thử nghiệm mô hình gây phù chân chuột cống trắng bằng Carrageenin của Winter và cộng sự [25][44]. Đây là mô hình dược sử dụng nhiều nhất trên thực nghiệm khi nghiên cứu tác dụng chống viêm của thuốc trên động vật.

Carrageenin (viscarin) có bản chất là sulfopolygalactosid - một polysaccharid, được chế tạo từ loài tảo đỏ *Chondrus crispus*. Carrageenin tan được trong nước, khi pha thành dung dịch 1% trong NaCl 0,9% thì thu được dung dịch đồng nhất thuận lợi cho việc phân liều. Polysaccharid là một chất đóng vai trò quan trọng trong cơ chế viêm cấp tính. Khi gây phù bằng carrageenin, phản ứng viêm gồm hai giai đoạn: Giai đoạn 1 (0- 2,5 giờ sau khi tiêm carrgeenin), có sự giải phóng một loạt các chất trung gian gây viêm: Histamin, serotonin, kinin gây phá hủy xung quanh các mô. Giai đoạn (3-6 giờ sau khi tiêm), đại thực bào giải phóng ra bradykinin, protease, prostaglandin và lysosom. Giai đoạn này kéo dài do sự giải phóng prostaglandin [25].

Thuốc đối chứng được sử dụng là Diclofenac sodium liều 15mg/kg/ngày. Diclofenac là thuốc chống viêm không steroid, dẫn xuất từ acid phenylacetic. Thuốc có tác dụng chống viêm, giảm đau và giảm sốt nhanh. Cơ chế tác dụng chính xác chưa được biết rõ. Diclofenac là một chất ức chế mạnh hoạt tính của cyclooxygenase, ít nhất là hai isoenzym COX-1 và COX-2 để làm giảm tạo thành prostaglandin, prostacyclin, thromboxan là những chất trung gian của viêm. Ức chế COX-1 gây ra các tác dụng phụ ở niêm mạc dạ dày (ức chế tạo mucin là một chất có tác dụng bảo vệ đường tiêu hóa) và kết tập tiểu cầu. Tác dụng chống viêm, giảm đau, hạ sốt chủ yếu do ức chế COX-2. Diclofenac nồng độ cao gây ức chế tạo các chất chuyển hóa khác của acid arachidonic bao gồm leukotrien và acid 5-hydroxyeicosatetraenoic (5-HETE). Diclofenac có thể ngăn cản di chuyển bạch cầu (bao gồm bạch cầu đa nhân) vào vị trí viêm. Tuy nhiên, ức chế hình thành leukotrien và di chuyển bạch cầu không do diclofenac ức chế trực tiếp lipooxygenase. Diclofenac cũng ức chế bạch cầu đa nhân giải phóng enzym của các thể tiêu bào và có thể ức chế sản xuất superoxid và hóa ứng động của bạch cầu đa nhân [45].

Kết quả nghiên cứu cho thấy: Tại các thời điểm sau gây viêm (2h, 4h, 6h), các lô dùng Diclofenac sodium và XKNT cho kết quả thể tích bàn chân chuột giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng, với p < 0,01. Trung bình độ tăng thể tích bàn chân chuột (tỷ lệ %) đánh giá tại các thời điểm trên cũng đều cho thấy ở các lô dùng Diclofenac sodium cũng như dùng XKNT giảm có ý nghĩa thống kê so với ở lô chứng (p < 0,01). Tại thời điểm 24h sau gây viêm, thể tích bàn chân chuột giảm ở các lô là tương đương nhau (p > 0,05). Tuy nhiên, đánh giá trung bình độ tăng thể tích bàn chân chuột (tỷ lệ %) ở các lô dùng Diclofenac sodium và XKNT giảm có ý nghĩa thống kê so với ở lô chứng (p < 0,05). So sánh giữa 3 lô, lô dùng Diclofenac sodium và 2 lô dùng XKNT, thể tích bàn chân chuột cũng như trung bình độ tăng thể tích bàn chân chuột ở 3 lô này là tương đương (p > 0,05).

### **4.2.2. Bàn luận về tác dụng chống viêm mạn**

Tác dụng chống viêm mạn tính của cao lỏng XKNT được đánh giá trên mô hình gây u hạt thực nghiệm bằng amiant, theo phương pháp của Ducrot, Julou và CS, 1963 [26]. Thí nghiệm này nhằm đánh giá tác dụng chống viêm mạn của thuốc thử thông qua khả năng làm giảm quá trình tăng sinh tổ chức, giảm khối lượng u hạt tạo thành khi cấy amiant vào dưới da chuột. Amiant là một vật lạ không có khả năng tiêu khi đưa vào cơ thể. Cấy amiant vào dưới da chuột sẽ kích thích quá trình viêm mạnh. Khi đó cơ thể sẽ phản ứng viêm bằng cách tập trung nhiều tế bào, tạo ra mô bào lưới, nguyên bào sợi bao quanh vật lạ, tạo nên hình ảnh u hạt của mô hình viêm thực nghiệm. Thuốc có tác dụng chống viêm mạn sẽ ức chế sự tạo thành u hạt, làm giảm khối lượng u hạt tạo thành so với nhóm chứng không dùng thuốc. Thông qua việc so sánh trọng lượng u hạt giữa các lô uống thuốc thử và lô đối chứng, có thể đánh giá được thuốc có tác dụng chống viêm mạn trên thực nghiệm hay không.

Thuốc đối chứng được sử dụng là Prednisolon liều 15mg/kg/ngày. Prednisolon là một steroid vỏ thượng thận tổng hợp với các đặc tính chủ yếu của một glucocorticoid. Prednisolon ức chế quá trình viêm (phù, lắng đọng fibrin, giãn mao mạch, di chuyển bạch cầu và đại thực bào vào ổ viêm) và giai đoạn sau của lành sẹo vết thương (tăng sinh mao mạch, lắng đọng colagen, hình thành sẹo). Cơ chế chống viêm: Ổn định màng lysosom của bạch cầu, ngăn cản giải phóng các hydrolase acid phá hủy từ bạch cầu, ức chế tập trung đại thực bào tại ổ viêm, làm giảm kết dính bạch cầu với nội mô mao mạch, làm giảm tính thấm thành mạch và hình thành phù, giảm thành phần bổ thể, đối kháng với hoạt tính của histamin và giải phóng kinin, giảm tăng sinh nguyên bào sợi, lắng đọng collagen và hình thành sẹo ở giai đoạn sau và có thể bởi các cơ chế khác chưa biết rõ. Prednisolon ức chế hệ thống miễn dịch do làm giảm hoạt tính và thể tích của hệ thống lymphô, giảm tế bào lymphô, giảm globulin miễn dịch và nồng độ bổ thể, giảm phức hợp miễn dịch qua các màng và có thể bởi làm giảm phản ứng của mô với tương tác kháng nguyên - kháng thể [45].

Kết quả nghiên cứu cho thấy: Khi dùng Prednisolon và XKNT ở cả 2 lô, cân nặng u hạt tươi đều nhỏ hơn so với lô chứng với p < 0,01 và phần trăm giảm cân nặng u hạt tươi lần lượt là 27,97%, 25,64% và 28,16%. Cân nặng u hạt khô cũng cho kết quả có ý nghĩa thống kế (p < 0,01) và phần trăm giảm cân nặng u hạt khô so với chứng lần lượt là 25,11%, 22,38% và 24,34%. So sánh giữa Prednisolon và XKNT ở cả 2 lô cho kết quả tương đương nhau với p > 0,05.

## **4.3. Bàn luận về tác dụng của các dược liệu trong cao lỏng Xương khớp nam thang**

Các dược liệu trong bài thuốc “Xương khớp nam thang” đã được chứng minh có tác dụng điều trị giảm đau, chống viêm với nhiều cơ chế khác nhau qua nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước, là cơ sở khẳng định cho tác dụng của cao lỏng XKNT được chiết xuất.

**\* THIÊN NIÊN KIỆN** (Rhizoma Homalomenae occultae). Vị khổ, tân, cam, ôn, quy vào các kinh can, thận. Công năng, chủ trị: Trừ phong thấp, cường cân cốt. Thành phần hóa học: Tinh dầu, andehy propionic, tecpineola, sabinen, limonen, lilanola, linalyl acetat, alpha tecpinen [46][47].

Nghiên cứu về hóa chất thực vật trên Thiên niên kiện đã thu được 19 sesquiterpenoid (1-19) với nhiều khung carbocycle khác nhau bao gồm isodaucane (2, 8 và 9), guaiane (3), eudesmane (4 và 10-15), oppositane (5, 16, và 17), và các loại aromadendrane (18 và 19). Cấu trúc của các hợp chất mới, Homalomenins A-E (1-5), được xác định bằng dữ liệu quang phổ đa dạng. Hợp chất 1 sở hữu khung sesquiterpenoid hiếm và hợp chất 5 đại diện cho ví dụ đầu tiên về sesquiterpenoid 1,4-oxa-oppositane. Các chủng phân lập này đã được đánh giá về tác dụng ức chế đối với COX-2 mRNA, protein COX-2 và sản xuất prostaglandin E2 (PGE2) trong tế bào Raw264.7, chứng minh rằng các hợp chất 5, 18, 19 cho thấy hoạt động chống viêm mạnh mẽ bằng cách ức chế biểu hiện COX-2 do LPS gây ra và sản xuất PGE2 theo cách phụ thuộc vào liều lượng [48].

**\* DÂY ĐAU XƯƠNG** (Caulis Tinosporae sinensis). Vị khổ, lương, quy vào kinh can. Công năng, chủ trị: Khu phong trừ thấp, thư cân hoạt lạc[46][47].

Một nghiên cứu về thành phần của Dây đau xương vào năm 2023 cho thấy thành phần của nó bao gồm 1 phenylpropanoid glycoside mới, tinosinen A (1) và 13 hợp chất đã biết, tinosinen (2), citrusin B (3), picraquassioside C (4), erythro -guaiacylglycerol- β - O -4'-coniferyl Alcohol ( 5 ), erythro -guaiacylglycerol-8- O -4'-(sinapyl rượu) ete ( 6 ), erythro -syringylglycerol-8- O -4'-(sinapyl rượu) ete (7), seco -isolariciresinol 9- O -D- β - glucopyranoside (8), tinosposide A (9), pinoresinol-4'- O-β -D-glucopyranoside (10), syringaresinol-4'- O - β -D-glucopyranoside (11), pinoresinol ( 12 ), syringaresinol ( 13 ), và lirioresino- β -dimethyl ether ( 14 ) được phân lập từ thân cây Tinospora sinensis (Lour.) Merr. Cấu trúc của chúng được thiết lập bằng các nghiên cứu quang phổ chi tiết và so sánh với những nghiên cứu được báo cáo trong tài liệu. Hợp chất 13 cho thấy khả năng ức chế đáng kể việc sản xuất NO (giá trị IC 50 là 38,53 ± 1,90 μM) trong đại thực bào RAW264.7, được kích thích bằng LPS. Các hợp chất 3 - 7 , 11 , 12 và 14 ức chế sản xuất NO với giá trị IC 50 nằm trong khoảng từ 38,53 đến 99,07 μM [49].

Nitric oxid (NO) là một chất trung gian hóa học được tạo ra bởi nhiều loại tế bào bao gồm đại thực bào, bạch cầu trung tính, tiểu cầu, nguyên bào sợi, nội mô, tế bào thần kinh và các tế bào cơ trơn. NO là chất trung gian hóa học cho một loạt các hoạt động sinh học khác nhau nên khi có viêm và viêm nhiễm trùng, sẽ dẫn đến tăng một loạt các enzyme và protein tín hiệu trong các mô và tế bào bị ảnh hưởng. Enzyme iNOS trong đại thực bào RAW264.7 xúc tác sinh ra NO là cơ chế bệnh sinh chính của các bệnh viêm nhiễm, lượng NO này có thể phản ánh mức độ viêm và cung cấp một số chỉ số đánh giá quá trình viêm. Do đó, giảm sản xuất NO là mục tiêu tiềm năng để đánh giá tác dụng chống viêm của các dược liệu tiềm năng. Các tế bào RAW 264.7 được tiến hành kích thícn phản ứng viêm bằng LPS với nồng độ và thời gian thích hợp. Việc kích thích LPS sẽ khiến tế bào đại thực bào RAW 264.7 giải phóng ra nhiều chất trung gian hóa học trong đó có NO. Lượng NO giải phóng vào môi trường nuôi cấy được định lượng bằng thuốc thử Griess. Thuốc được coi là có tác dụng chống viêm khi làm giảm lượng NO có ý nghĩa thống kê (p<0,05) so với mẫu chứng [50].

**\* LÁ LỐT (toàn cây)** (Herba Piperis lolot). Vị tân, ôn, mùi thơm, quy kinh tỳ. phế. Thành phần hóa học: Các tinh dầu, benzyl axetat, alkaloid. Công năng, chủ trị: Ôn trung tán hàn, hạ khí chỉ thống, trừ phong thấp [46][47].

Cao lỏng lá lốt dùng ngậm và viên cao lá lốt dùng uống được thử nghiệm trên lâm sàng tỏ ra có tác dụng giảm đau và trị các bệnh viêm cấp tính về răng miệng, viêm khớp dây chằng ở răng, ngoài ra còn có tác dụng giãn mạch ngoại biên và ức chế hoạt tính gây co thắt cơ trơn ruột của histamin và acetylcholin [51]. Toàn bộ cây Lá lốt đã được sử dụng làm thuốc truyền thống để điều trị đau răng, nhức đầu, tiêu chảy, thấp khớp, đau thắt lưng, viêm mũi có mủ và rối loạn tiêu hóa [52]. Các nghiên cứu hóa thực vật trước đây về loài này đã dẫn đến sự phân lập các alkaloid amit, alkaloid loại phenanthren, steroid, chalcon, amit, benzenoid và ionon. Hơn nữa, các nghiên cứu dược lý về chiết xuất từ P. lolot cho thấy các hoạt động chống viêm [53] và chống oxy hóa [54].

**\* RỄ ĐINH LĂNG** (Radix Polysciacis). Vị ngọt, bình, quy vào kinh phế, tỳ, thận. Thành phần hóa học: Các alcaloid, glucozit, saponin, flavonoid, tanin, vitamin B1, các acid amin: lyzin, xystei, methionin. Công năng, chủ trị: Bổ khí, lợi sữa, giải độc [46][47].

Trong y học cổ truyền, cây Đinh lăng được dùng để chữa bệnh thiếu máu cục bộ, giảm viêm, tăng tuần hoàn máu não. Saponin triterpene là thành phần hóa học chính được tìm thấy trong rễ của Đinh lăng. Hợp chất này thể hiện nhiều tác dụng sinh học, bao gồm giảm lượng đường trong máu, ngăn chặn sự phát triển của khối u và viêm [55]. Các nghiên cứu trước đây đã báo cáo rằng chiết xuất từ ​​​​rễ và lá của Đinh lăng có chứa hàm lượng saponin cao đáng kể, tiếp theo là polyacetylenes, polyphenol, polyscioside, alkaloid, glycoside, axit amin, tinh dầu và vitamin B1, B2, B6 và C, do đó, tạo ra một loạt các tác dụng dược lý được công nhận rộng rãi, bao gồm hạ đường huyết, bảo vệ gan, chống oxy hóa, kháng khuẩn, chống viêm, chống trầm cảm và chống căng thẳng [56][57]. Đinh lăng được sử dụng thuận lợi trong phương pháp điều trị chống lại các bệnh viêm và thoái hóa thần kinh, cũng như tăng cường hệ thống miễn dịch và cải thiện quá trình trao đổi chất, trí nhớ và khả năng sinh sản [58][[59][60][61].

**\* HÀ THỦ Ô ĐỎ** (Radix Fallopiae Multiflorae). Vị khổ, cam, sáp, ôn, quy kinh can, thận. Thành phần hóa học: Các anthraglucozit: chrysophanola, emodin, rhein; các chất bột, chất béo, chất vô cơ, lexitin. Công năng, chủ trị: Dưỡng huyết, bô can thận, nhuận tràng thông tiện, làm xanh tóc [46][47].

Các sản phẩm tự nhiên khác nhau từ Hà thủ ô đỏ đã được chứng minh là có tác dụng ngăn chặn các con đường gây viêm một cách an toàn và kiểm soát các bệnh liên quan đến viêm. Các nghiên cứu in vivo và in vitro đã chứng minh rằng tác dụng chống viêm của Hà thủ ô đỏ và các thành phần hoạt tính sinh học của nó xảy ra bằng cách ức chế sự biểu hiện của các yếu tố tín hiệu gây viêm như yếu tố hạt nhân-κB, yếu tố hoại tử khối u-α, nitric oxide, cyclooxygenase-2, chemokine và cytokine (ví dụ: Interleukin-1 beta) [62][63][64]. Hà thủ ô đỏ đã được thử nghiệm đáng kể trong điều trị viêm da thần kinh cục bộ bằng kim hoa mận trong một nghiên cứu lâm sàng thu nhận 141 bệnh nhân [65]. Thân rễ của Hà thủ ô đỏ đã được sử dụng rộng rãi như một loại thuốc truyền thống để điều trị nhiều bệnh. Trong các đại thực bào, oxit nitric (NO) được giải phóng như một chất trung gian gây viêm và đã được đề xuất là một chất điều biến quan trọng của nhiều tình trạng sinh lý bệnh trong viêm. Các nghiên cứu chỉ ra rằng tác dụng ức chế NO và các cytokine tiền viêm như yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF-alpha), interleukin-6 (IL-6) và cơ chế điều hòa giảm đáp ứng miễn dịch bằng 85% chiết xuất metanol của Hà thủ ô đỏ ở đại thực bào phúc mạc chuột (C57BL/6). Chiết xuất Hà thủ ô đỏ (0,1, 1 mg/ml) ức chế sản xuất NO và cho thấy sự ức chế các cytokine tiền viêm như TNF-alpha, IL-6. Các kết quả hiện tại chỉ ra rằng chiết xuất PM 85% metanol có tác dụng ức chế sản xuất NO thông qua việc điều chỉnh giảm biểu hiện iNOS trong các đại thực bào phúc mạc ở chuột được kích thích bằng LPS và do đó có thể có lợi trong các bệnh liên quan đến rối loạn viêm qua trung gian đại thực bào. Hà thủ ô đỏ và các thành phần có hoạt tính sinh học của nó trong các nghiên cứu lâm sàng nói trên đã được chứng minh là có khả năng làm thuốc điều trị chống viêm tốt [66].

\* **NGƯU TẤT NAM** (Radix Achyranthis bidentatae). Vị khổ, toan, bình, quy các kinh can, thận. Thành phần hóa học: saponin, acid oleanic, inokosterol, ecdysterol ,muối kali. Công năng, chủ trị: Hoạt huyết thông kinh, mạnh gân cốt, bổ can thận [46][47].

Achyranthis bidentataeđã được sử dụng rộng rãi để điều trị viêm khớp do đặc tính chống viêm và chống oxy hóa được báo cáo [67][68]. Achyranthes bidentata polysaccharides (ABPS) là một dạng fructan tan trong nước có thể được chiết xuất từ ​​cây Achyranthis bidentatae [69]. Cấu trúc hóa học của ABPS chủ yếu là các vòng furan, trong đó trọng lượng phân tử của nó nằm trong khoảng 1,4-3,4 kDa [70]. ABPS đã được áp dụng rộng rãi để điều trị các bệnh liên quan đến xương, chẳng hạn như loãng xương và viêm khớp, do tác dụng bảo vệ xương được quan sát thấy của nó [71][72]. Là một chất chống viêm, ABPS trước đây đã được chứng minh là can thiệp vào quá trình kích hoạt viêm xảy ra trong viêm khớp và giảm phản ứng viêm thông qua con đường axit arachidonic [70][72]. Ngoài ra, nó còn có tác dụng bảo vệ xương bằng cách thúc đẩy sự tăng sinh tế bào và hình thành xương [69]. Trong mô hình chuột bị thiến bị loãng xương, ABPS đã được ghi nhận là làm tăng đáng kể hàm lượng khoáng chất trong xương và các đặc tính cơ sinh học của xương đùi, giúp bảo vệ những con chuột này khỏi bệnh loãng xương bằng cách kích thích hình thành xương [73]. Trong nghiên cứu hiện tại, người ta phát hiện ra rằng ABPS có thể cải thiện cân bằng nội môi ECM của sụn bằng cách tăng biểu hiện collagen loại II [74], từ đó làm giảm bớt tình trạng thoái hóa sụn khớp. Một nghiên cứu trước đây cũng chỉ ra rằng ABPS có thể thúc đẩy quá trình phát triển chu kỳ tế bào G 1 /S, thúc đẩy hiệu quả sự tăng sinh tế bào sụn, cho thấy ABPS có thể là một loại thuốc tiềm năng để điều trị viêm khớp [75]. Do đó, điều này cung cấp cơ sở lý thuyết cho ứng dụng lâm sàng của Achyranthis bidentatae trong điều trị viêm khớp.

**\* CÂY XẤU HỔ** (Mimosa pudica L). Vị chát, hơi đắng, tính ấm, có độc. Thành phần hóa học: các alkaloid, flavonoid, tannin, saponin, axit amin. Công năng, chủ trị: Khu phong trừ thấp, chỉ thống [46][47].

Một nghiên cứu vào năm 2014 đã đề cập đến việc phân lập 14 hợp chất từ chiết xuất ethyl acetate (MPE) hoạt tính của toàn bộ cây M. pudica (L). Trong số các hợp chất được thử nghiệm, L-mimosine, crocetin, crocin và axit jasmonic được xác định là chất ức chế NO mạnh khi thử nghiệm trên các đại thực bào. Tương tự, chất ức chế TNF-α và IL-1β, bao gồm bốn hợp chất này, ethyl gallate, axit galic và axit caffeic. Ngoài ra, ở liều 40 mg/Kg, L-mimosine , axit jasmonic, crocin và dạng khử este của nó, crocetin được tìm thấy có giá trị đáng kể (p < 0,05 và 0,001) giảm lần lượt 60,7 %, 48,9 %, 48,4 % và 43,6 % sản xuất TNF-α ở chuột cái Sprague Dawley. Tuy nhiên, trong trường hợp IL-1β, với cùng liều lượng (40 mg/Kg), axit jasmonic cho thấy sự giảm đáng kể với 54,2 %, tiếp theo là crocin (50,2 %) và crocetin(39,8 %). trong khi L-mimosine được phát hiện chỉ giảm 16,3%. Dựa trên các kết quả, có thể ước tính rằng các hợp chất này có tác dụng rất lớn đến tác dụng chống viêm của M. pudica in vitro cũng như in vivo thông qua việc giảm các chất trung gian gây viêm do LPS gây ra, điều này khẳng định công dụng dược lý dân tộc của loại cây này để phòng ngừa. các rối loạn liên quan đến viêm [76]. Cùng với đó, vào năm 2015, một nghiên cứu về chiết xuất ethyl acetate của M. pudica (EAMP) về khả năng giảm đau được thực hiện trên chuột bằng các phương pháp hot-plate, tail flick và gây đau quằn quại bằng axit axetic. Kết quả: EAMP cho thấy hoạt động giảm đau phụ thuộc vào liều bằng cách tăng thời gian phản ứng so với đối chứng tá dược [77].

**\* MẠCH MÔN** (Radix Ophiopogonis japonici). Vị cam, khổ, hàn, quy kinh tâm, phế, vị. Thành phần hóa học:Chất nhầy, đường, glucoza, beta- sitosterol. Công năng, chủ trị: Dưỡng vị sinh tân, nhuận phế thanh tâm [46][47].

Nghiên cứu vào năm 2017 đã xác định và phân lập được từ thân rễ của Ophiopogonis Japonicas 1 hợp chất mới và 12 hợp chất đã biết (chủ yếu là homoisoflavonoid). Trong đó 4'-O-Demethylophiopogonanone E (10) được coi là một hợp chất mới, ngoài ra, các hợp chất 4-O-(2-Hydroxy-1- hydroxymethylethyl) -dihydroconiferyl Alcohol (2) và 5,7-dihydroxy-6-methyl-3-(2', 4'-dihydroxybenzyl) chroman-4-one (12) lần đầu tiên được phân lập từ thân rễ của O. japonicas. Các hợp chất phân lập được Axit oleic (3), Axit Palmitic (4), desmethylisoophiopogonon B [5,7-dihydroxy-3-(4'-hydroxybenzyl) -8-metyl-chromone] (5), 5,7-dihydroxy-6 -methyl-3-(4'-hydroxybenzyl) chromone (7) và (10) ức chế đáng kể việc sản xuất NO trong tế bào RAW 264,7 do LPS tạo ra. Đặc biệt hợp chất 10 có tác dụng chống sản xuất cytokine IL-1β và IL-6 gây viêm mạnh nhất với giá trị IC50 lần lượt là 32,5 ± 3,5 μg/mL và 13,4 ± 2,3 μg/mL. Phân tích sâu hơn đã làm sáng tỏ rằng hoạt động chống viêm của hợp chất 10 có thể được phát huy thông qua việc ức chế quá trình phosphoryl hóa ERK1/2 và JNK trong các con đường truyền tín hiệu MAPK để giảm sản xuất NO và các cytokine gây viêm [78].

Từ các dữ liệu trên cho thấy, theo phương diện YHHĐ, các dược liệu trong bài thuốc XKNT có chứa các thành phần có tác dụng giảm đau, chống viêm. Khi kết hợp với nhau trong cao lỏng XKNT và sử dụng với liều lượng trong thử nghiệm, chúng đem lại khả năng giảm đau, chống viêm tương đương so với liều lượng thuốc đối chứng được sử dụng.

Về mặt YHCT, dựa theo sự phối ngũ của các dược liệu cho thấy cao lỏng XKNT có tác dụng vừa khu phong tán hàn trừ thấp, thông kinh hoạt lạc, tiêu viêm chỉ thống, vừa bổ khí dưỡng huyết, cường gân cốt, bổ can thận. Chủ trị chính các bệnh về chứng tý thể phong hàn thấp, đặc biệt là các trường hợp nhiễm phong hàn thấp tà xâm nhập đi kèm với thoái hóa khớp. Biện chứng luận trị theo y học cổ truyền: Bệnh thường gặp ở người lớn tuổi, thiên quý suy, công năng tạng phủ suy giảm, đặc biệt là 2 tạng can, thận. Can chủ cân, thận chủ cốt tủy, can thận hư tổn làm khí huyết suy giảm, giảm sự nuôi dưỡng gân xương dẫn đến thoái hóa khớp. Tấu lý sơ hở, phong hàn thấp tà thừa cơ xâm nhập vào làm kinh mạch bế tắc, khí huyết vận hành bị trở ngại dẫn tới đau gân cốt, cơ nhục, khớp xương nhức mỏi. Bệnh nặng thì khớp sưng nóng, vận động khó khăn. Vì vậy khi điều trị vừa phải khu trừ ngoại tà, vừa phải bổ can thận, cường gân cốt.

Lý giải về tác dụng giảm đau, chống viêm hay chỉ thống, tiêu viêm của cao lỏng XKNT theo quan điểm YHCT: Ngoại tà xâm nhập vào gây ra sự bế tắc của kinh mạch, khí huyết vận hành bị trở ngại mà dẫn tới các chứng đau, viêm trong chứng tý. Cao lỏng XKNT chứa các dược liệu có tác dụng khu tán ngoại tà ( chủ yếu là phong hàn thấp ), bổ khí huyết, bổ can thận, cường gân cốt. Từ đó làm kinh mạch thông suốt, khí huyết vận hành thuận lợi, thông tắc bất thống. Qua đó thể hiện tác dụng chỉ thống, tiêu viêm.

# **KẾT LUẬN**

**1. Tác dụng giảm đau của cao lỏng Xương khớp nam thang trên thực nghiệm**

Với 2 mức liều 21,60g/kg/ngày và 43,20g/kg/ngày, cao lỏng XKNT cho thấy:

* Tác dụng giảm đau trung ương tương đương với Efferalgan Codein liều 10 mg/kg/ngày.
* Tác dụng giảm đau ngoại vi tương đương với Aspegic liều 180 mg/kg/ngày.

Tác dụng giảm đau trung ương và giảm đau ngoại vi ở 2 mức liều là tương đương nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**2. Tác dụng chống viêm của cao lỏng Xương khớp nam thang trên thực nghiệm**

Với 2 mức liều 12,60g/kg/ngày và 25,20g/kg/ngày, cao lỏng XKNT cho thấy:

* Tác dụng chống viêm cấp tương đương với Diclofenac sodium liều 15mg/kg/ngày.
* Tác dụng chống viêm mạn tương đương với Prednisolon liều 15mg/ kg/ngày.

Tác dụng chống viêm cấp và chống viêm mạn ở 2 mức liều là tương đương nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**3. Kết luận chung**

Các kết quả trong nghiên cứu cho thấy cao lỏng XKNT có tác dụng giảm đau, chống viêm trên động vật thực nghiệm.

# **KHUYẾN NGHỊ**

Kết quả bước đầu nghiên cứu trên động vật thực nghiệm cho thấy cao lỏng XKNT được chiết xuất từ bài thuốc “Xương khớp nam thang” có tác dụng giảm đau, chống viêm với hiệu quả tương đương các thuốc đối chứng với liều lượng dùng trong nghiên cứu. Vì vậy, cần tiếp tục nghiên cứu thêm về tác dụng giảm đau, chống viêm cũng như các hiệu quả khác của bài thuốc trên một số bệnh cảnh lâm sàng về viêm đau xương khớp khác nhau.

Trước khi đưa vào thử nghiệm trên con người cần nghiên cứu đánh giá thêm về tính an toàn và các tác dụng phụ không mong muốn của bài thuốc trên động vật thực nghiệm.

# **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

**1.** **Briggs AM, Woolf AD, Dreinhofer K, Homb N, et al** (2018), Reducing the global burden of musculoskeletal conditions, *Bull World Health Organ*, Vol. 96, No. 5, pp. 366 - 368.

**2.** **Disease GBD, Injury I, Prevalence C** (2018), Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of Disease study 2017. *Lancet*, Vol. 392, pp. 1789 - 1858.

**3. Bộ môn Sinh lý học – Trường Đại học Y Hà Nội** (1996), *Chuyên đề Sinh lý học tập I*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 138-152.

**4. Đào Văn Phan** (2012), *Các thuốc giảm đau* ***-*** *chống viêm*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 7 - 19, 45 - 53, 89 – 115.

**5. Bộ Y tế** (2015), *Sinh lý bệnh và miễn dịch*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 129 - 142, 393 - 404.

**6. Bộ môn Miễn dịch - Sinh lý bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội** (2013)*, Sinh lý bệnh học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 19-29.

**7. Bộ Y tế** (2016), *Dược lý học*, Nhà xuất bản Giáo dục, Hà Nội, tr 128 - 162.

**8.** **Bộ Y tế** (2022), *Dược lý học tập II*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 264 - 277.

**9. William C. Shiel Jr** (2023), *Arthritis (Joint Inflammation),* xem ngày 03/11/2023, https://www.medicinenet.com/arthritis/article.htm.

**10. Nguyễn Thị Tuyết Lan** (2023), *Viêm đau khớp,* IHR Việt Nam, xem ngày 01/12/2023, https://trungtamxuongkhopihr.com/benh-ly/viem-dau-khop.

**11. Võ Trọng Tuân, Hạ Chí Lộc** (2019).*Đau: từ góc nhìn Y học cổ truyền,* Sức khỏe đời sống, xem ngày 01/12/2023, https:// suckhoedoisong. vn/dau-tu-goc-nhin-y-hoc-co-truyen-169148581.htm.

**12. Khoa Y học cổ truyền - Trường Đại học Y Hà Nội** (2018), *Nội kinh,* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

**13. Khoa Y học cổ truyền - Trường Đại học Y Hà Nội** (2016), *Thương hàn luận*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

**14. Zhang Nianshun** (2006), *Li Dongyuan's Complete Medical Book*, China Traditional Chinese Medicine Press, Beijing.

**15. Zhang Jiebin** (2023), *Doubt Record,* Chiers, Guangdong.

**16. Khoa Y học cổ truyền - Trường Đại học Y Hà Nội** (2006), *Chuyên đề nội khoa Y học cổ truyền,* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 478 - 486.

**17. Khoa Y học cổ truyền - Trường đại học Y Hà Nội** (2011), *Bài giảng YHCT tập II*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 160 - 165.

**18. Nguyễn Nhược Kim** (2015), *Vai trò của Y học cổ truyên và kết hợp Y học hiện đại trong điều trị một số bệnh xương khớp mạn tính*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 22 - 54.

**19. Khoa Y học cổ truyền - Trường đại học Y Hà Nội** (2017), *Nội khoa Y học cổ truyền,* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 373 - 377.

**20. Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương** (2015),*Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

**21. Viện Dược liệu** (2006), *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo*, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật, Hà Nội.

**22. WHO** (1993), *Research Guidelines For Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines*, ROWP, Manila, Philippines.

**23. Woolfe G. and Macdonald A. D.** (1944), The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (demerol), *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 80, No. 3, pp. 300 - 307.

**24. Koster R., Anderson M. and Debeer F. J.** (1959), Acetic acid for analgetic screening, *Fed. Proc*, Vol. 18, pp. 412.

**25. Winter C.A, Risley E.A and Nuss G.W** (1962), Carrageenin induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti inflammatory drug, *Proc, exp. Biol. NJ,* Vol. 111, pp. 544 - 574.

**26. Ducrot R., Julon L. et al** (1965), Tumor screening methods in pharmacology, *Academic press,* pp.114 - 115.

**27. Yong Han Hong and partners** (2014), Anti-Inflammatory Effects of Siegesbeckia orientalis Ethanol Extract in In Vitro and In Vivo Models, *Biomed Res Int*., Vol. 2014.

**28. Dejidmaa B.,** [**Uuganbayar B**](https://library.laredo.edu/eds?search=y&query=%22Uuganbayar+B%22&type=AR&ff%5b%5d=Language:mongolian&searchfield=AU)**.,**[**Erdenechimeg Ch**](https://library.laredo.edu/eds?search=y&query=%22Erdenechimeg+Ch%22&type=AR&ff%5b%5d=Language:mongolian&searchfield=AU)**.** (2018), [The anti-inflammatory effect of Gardi patch in carrageenan-induced paw edema of rats](https://library.laredo.edu/eds/detail?db=edsdoj&an=edsdoj.9db03716b2a428681b51bdadf8555ca&isbn=23122994), *Proceedings of the Mongolian Academy of Sciences*, Vol. 57, No. 4, pp. 224.

**29.** **Madeha Shah, Zahida Parveen, and Muhammad Rashid Khan** (2017), Evaluation of antioxidant, anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of the stem bark of Sapindus mukorossi, *BMC Complement Altern Med.*, Vol. 17, pp. 526.

**30. Qi Xu, Yong Zhou and partners** (2017), Antiarthritic Activity of Qi-Wu Rheumatism Granule (a Chinese Herbal Compound) on Complete Freund's Adjuvant-Induced Arthritis in Rats, *Evid Based Complement Alternat Med.,* Vol. 2017.

**31. Wenxiang Fan and partners** (2019), Traditional Uses, Botany, Phytochemistry, Pharmacology, Pharmacokinetics and Toxicology of Xanthium strumarium L.: A Review*, Molecules,* Vol. 24, No. 2, pp. 359.

**32. Laura Micheli, Marzia Vasarri, et al** (2021), Efficacy of Posidonia oceanica Extract against Inflammatory Pain: In Vivo Studies in Mice, *Mar Drugs*, Vol. 19, No. 2, pp. 48.

**33. Fariba Esmaeili,1 Masoumeh Zahmatkeshan, et al** (2022), Anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of Cinnamon and Clove essential oils nanogels: an in vivo study, *BMC Complementary Medicine and Ther.*, Vol. 22, pp. 143.

**34. Nguyễn Thị Thanh Tú** (2015), *Nghiên cứu tính an toàn và tác dụng của viên nang Hoàng Kinh trên bệnh nhân VKDT*, Luận án Tiến sĩ Y học.

**35. Phạm Thị Hải** (2015),*Đánh giá tác dụng của bài thuốc Đại phòng phong thang trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam.

**36. Nguyễn Thị Phương, Nguyễn Thùy Dương và CS** (2016), *Nghiên cứu tác dụng giảm đau, chống viêm của cây Gối hạc (*Leea rubra *Blume ex Spreng., họ Gối hạc - Leeaceae) trên thực nghiệm*, Luận văn Thạc sĩ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.

**37. Phạm Thị Kim Chi** (2017), *Đánh giá tác dụng hạ acid uric máu và chống viêm giảm đau của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh trên thực nghiệm*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam.

**38. Nguyễn Ngọc Thược** (2017),*Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng chống viêm, giảm đau của cao lỏng TK1 trên thực nghiệm*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam.

**39. Lâm Thu Thủy** (2022), *Đánh giá tác dụng chống viêm cấp của bài thuốc Quyên tý thang gia giảm trên mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin*, Tạp chí Y học Việt Nam, Hà Nội, Tập 519, Số 2.

**40.** **Huỳnh Thị Kiều Nương** (2022), *Nghiên cứu tác dụng giảm dau của bài thuốc Hoàng kỳ quế chi ngũ vật thang trên động vật thực nghiệm*, Tạp chí Y học Việt Nam, Hà Nội, Tập 519, Số 2.

**41. Bộ Y tế** (2018), *Dược điển Việt Nam V*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

**42. Đỗ Trung Đàm** (2001), *Phương pháp ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm*, Tạp chí Dược, số 2/2001.

**43. WHO (2000),** *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.

**44. Vinegar R, Schreiber W, Hugo R.** (1950), Biphasic development of carrageenin edema in rats, *Experientia*, Vol. 6, No. 469, pp. 71.

**45. Bộ Y tế** (2018), *Dược thư quốc gia Việt Nam,* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

**46.** **Bộ Y tế** (2017), *Dược điển Việt Nam V tập 2*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

**47.** **Đỗ Tất Lợi** (2016), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Thời Đại, Hà Nội.

**48. Jun Li Yang, Trong Tuan Dao, Tran Thi Hien, et al** (2019), Further sesquiterpenoids from the rhizomes of Homalomena occulta and their anti-inflammatoryactivity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 29, No. 10, pp. 1162-1167.

**49.** **Bui Thi Mai Anh, Do Thi Trang, et al** (2023), Constituents of Tinospora sinensis and their nitric oxide inhibitory activities, *J Asian Nat Prod Res*, Vol. 25, No. 6,pp. 603-609.

**50.** **Yang T., Zhang A. et al** (2006), Nitric oxide stimulates COX-2 expression in cultured collecting duct cells through MAP kinases and superoxide but not cGMP, *Am J Physiol Renal Physiol*, Vol. 291, No. 4, pp. 891-895.

**51. Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung, Bùi Xuân Chương và cộng sự** (2006), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam tập II*, Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật, Hà Nội.

**52. Võ Văn Chi** (2021), *Từ điển cây thuốc Việt Nam,* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

**53.** **N.H. Nam, Y.Y. Jae** (2009), NF-κB inhibitory activities of the methanol extracts and some constituents therein of some Vietnamese medicinal plants, *Sci Pharm. Times*, pp. 389 - 399.

**54.** **N.N. Thu, et al** (2004), The polyphenol content and antioxidant activities of the main edible vegetables in northern Vietnam*,* *J. Nutr. Sci. Vitaminol*, pp. 203 - 210.

**55.** **Le Trung Khoang, Hoang Thi Thu Huyen, et al** (2022), Optimization of Total Saponin Extraction from Polyscias fruticosa Roots Using the Ultrasonic-Assisted Method and Response Surface Methodology, *Processes*, Vol. 10, No. 10, pp. 2034.

**56.** **Huan V.D., Yamamura S., Ohtani K., Kasai R., et al** (1998), Oleanane Saponins from Polyscias fruticosa, *Phytochemistry*, pp. 451 - 457.

**57.** **Lutomski J., Luan T.C** (1992), Polyacetylenes in the Araliaceae family. Part III, *Herba Pol.*, pp. 53 - 61.

**58.** **Nguyen T.T.H., Luong K.B** (2001), Research on anti-depressant and anti-stress effects of Polyscias fruticosa, *J. Med. Mater.*, Vol. 6, pp. 84 - 86.

**59.** **Nguyen T.T.H., Nguyen T.A.N** (2004), Study on hepatoprotective effects of Dinh Lang based on the mechanism of antioxidant effect, *J. Med. Mater.*, Vol. 9, pp. 85 - 89.

**60.** **Nguyen T.T.H., Tran T.M.X** (2008), Memory-improving effect of alcohol extract from Dinh lang leaves (*Polyscias fruticosa* L. Harms, Araliaceae), *Ho Chi Minh City J. Med.*, Vol. 12, pp. 170 - 175.

**61.** **Boye A., Osei Owusu A., Koffuor G., Barku V., et al** (2018), Assessment of *Polyscias fruticosa* (L.) Harm (Araliaceae) Leaf Extract on Male Fertility in Male Wistar Rats. *J. Intercult. Ethnopharmacol.*, Vol. 1, pp. 45 - 56.

**62. Choi RJ, Ngoc TM, Bae K, Cho HJ, et al**(2013), Anti-inflammatory properties of anthraquinones and their relationship with the regulation of P-glycoprotein function and expression. *Eur J Pharm Sci.*, Vol. 48, pp. 272 - 81.

**63. Pan MH, Chiou YS, Tsai ML, Ho CT** (2011), Anti-inflammatory activity of traditional Chinese medicinal herbs. *J Tradit Complement Med.,* Vol. 1, pp. 8 - 24.

**64. Meng G, Liu Y, Lou C, Yang H** (2010), Emodin suppresses lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory responses and NF-κB activation by disrupting lipid rafts in CD14-negative endothelial cells, *Br J Pharmacol,* Vol. 161, No. 1628, pp. 44.

**65. Weiying L, Yuanjiang D, Baolian** **L** (2006), Treatment of the localized neurodermatitis by plum-blossom needle tapping and with the modified yangxue dingfeng tang - A clinical observation of 47 cases, *J Tradit Chin Med.*, Vol. 26, No. 181, pp. 3.

**66.** **Cha DS, Jeon H** (2009), Anti-inflammatory effect of MeOH extracts of the stem of *Polygonum multiflorum* in LPS-stimulated mouse peritoneal macrophages, *Nat Prod Sci.,* Vol. 15, No. 83, pp. 9.

**67.** **Xu XX, Zhang XH, Diao Y and Huang YX** (2017), Achyranthes bidentate saponins protect rat articular chondrocytes against interleukin-1β-induced inflammation and apoptosis in vitro, *Kaohsiung J Med Sci,* Vol. 33, pp. 62 - 68.

**68. Yang J, Liu J, Jiao D, Zhang G, et al** (2021), Prediction of the molecular mechanism of eucommiae Cortex-Achyranthis bidentatae radix in the treatment of osteoarthritis: Network pharmacology and molecular docking, *Drug Dev Ind Pharm,* Vol. 30, pp. 1235 - 1247.

**69. Fan S, Wang Y, Zhang Y, Wu Y and Chen X** (2021),Achyranthes bidentata Polysaccharide activates nuclear factor -Kappa B and promotes cytokine production in J774A.1 cells through TLR4/MyD88 signaling pathway, *Front Pharmacol*.

**70. He X, Wang X, Fang J, Chang Y, et al** (2017), The genus Achyranthes: A review on traditional uses, phytochemistry, and pharmacological activities, *J Ethnopharmacol,* Vol. 203, pp. 260–278.

**71. Zhang D, Wang C, Hou X and Yan C** (2019), Structural characterization and osteoprotective effects of a polysaccharide purified from Achyranthes bidentata, *Int J Biol Macromol,* Vol. 139, pp. 1063 - 1073.

**72. Li Z, Ma D, Peng L, Li Y, Liao Z and Yu T** (2022), Compatibility of Achyranthes bidentata components in reducing inflammatory response through Arachidonic acid pathway for treatment of osteoarthritis, *Bioengineered,* Vol. 13, pp. 1746 - 1757.

**73. Yi J, Li X, Wang S, Wu T and Liu P** (2022), Steam explosion pretreatment of Achyranthis bidentatae radix: Modified polysaccharide and its antioxidant activities, *Food Chemistry*, Vol. 375, No. 1.

**74. Weng X, Lin P, Liu F, Chen J, et al** (2014), Achyranthes bidentata polysaccharides activate the Wnt/β-catenin signaling pathway to promote chondrocyte proliferation, *Int J Mol Med,* Vol. 34, pp. 1045 - 1050.

**75. Yu F, Li X, Cai L, Li H, et al** (2013), Achyranthes bidentata polysaccharides induce chondrocyte proliferation via the promotion of the G1/S cell cycle transition, *Mol Med Rep,* Vol. 7, pp. 935 - 940.

**76.** **N.K. Patel, K.K. Bhutani** (2014),Suppressive effects of mimosa pudica (L.) constituents on the production of LPS-induced pro-inflammatory mediators, *EXCLI Journal*, Vol. 13, pp. 1011 - 1021.

**77.** **G. Patro, S. Bhattamisra, B. Mohanty** (2015), Analgesic, antiepileptic, and behavioral study of mimosa pudica (Linn.) on experimental rodents, *Int. J. Nutr. Pharmacol. Neurol. Dis.*, Vol. 5, No. 4, pp. 144 -150.

**78.** **Jing Wen Zhao, Ding Sheng Chen,** **et.al** (2017), Evaluation of anti-inflammatory activity of compounds isolated from the rhizome of Ophiopogon japonicas. *BMC Complement Altern Med,* Vol. 17, No. 1, pp. 7.

**PHỤ LỤC**

**Phụ lục 1**

**Các vị dược liệu trong cao lỏng**

**“Xương khớp nam thang”**

**1 -** **THIÊN NIÊN KIỆN** [46] [47]

***Tên khoa học:***Rhizoma Homalomenae occultae

***Bộ phận dùng:*** Thân rễ đã phơi hay sấy khô của cây Thiên niên kiện [Homalomena occulta (Lour.) Schott], họ Ráy (Araccae).

***Mô tả:*** Dược liệu là đoạn thẳng hay cong queo, có nhiều xơ, chắc, cứng, dài 10cm đến 30cm, đường kính 1cm đến 1,5cm, hai đầu đều nhau. Mặt ngoài màu nâu nhạt hay nâu sẫm, có nhiều nếp nhăn dọc hay vết tích của rễ con. Bè ngang dược liệu hơi dài, vết bẻ có màu nâu nhạt hay nâu sẫm, có một số sợi màu vàng ngà lởm chởm như bàn chải. Mùi thơm hắc, vị cay.

***Thành phần hóa học:*** Tinh dầu, andehy propionic, tecpineola, sabinen, limonen, lilanola, linalyl acetat, alpha tecpinen...

***Chế biến:*** Thu hái vào mùa xuân hay mùa thu, thu lấy những thân rễ già, rửa sạch, bóc loại bỏ vỏ ngoài và các rễ con, cắt thành đoạn ngắn 10cm đến 30cm, sấy nhanh ở nhiệt độ 50°C cho khô đêu mặt ngoài, bóc bỏ vỏ ngoài và rễ con. Tiếp tục phơi hoặc sấy ở 50°C đến 60°C cho đển khô.

***Tính vị, quy kinh:*** Khổ, tân, cam, ôn. Quy vào các kinh can, thận.

***Công năng***: Trừ phong thấp, cường cân cốt.

***Chủ trị:*** Phong hàn thấp gây nên: Thắt lưng và đầu gối lạnh đau, chân co rút tê bại.

***Cách dùng, liều lượng:*** Ngày dùng từ 4,5g đến 9g, phối hợp trong các bài thuốc hoặc ngâm rượu. Dùng ngoài: Thân rễ tươi giã nát, sao nóng, bóp vào chỗ đau nhức, hoặc ngâm Thiên niên kiện khô với rượu xoa bóp chỗ đau nhức, tê bại và phong thấp.

***Kiêng kỵ:*** Không dùng cho người âm hư hỏa vượng, mồm khô, họng đắng.

**2 -** **DÂY ĐAU XƯƠNG** [46] [47]

***Tên khoa học:***Caulis Tinosporae sinensis

***Bộ phận dùng:*** Thân đã thái phiến phơi hay sấy khô cùa cây Dây đau xưong [Tinospora sinensis (Lour.) Merr.], họ Tiết dê (Menispermaceae).

***Mô tả:*** Thân đã thái thành phiến, khô, dày mỏng không đều, thường dày 0,3cm đến 0,5cm, đường kính 0,5cm đến 2cm. Mặt ngoài màu nâu xám hoặc xanh xám. Lớp bần mỏng, khi khô nhăn nheo dễ bong. Mặt ngoài nhiều lỗ vỏ nổi rõ. Mặt cắt ngang màu trắng ngà hoặc vàng nhạt. Mô mềm vỏ mỏng. Phần gỗ rộng, xoè ra thành hình nan hoa bánh xe, tia ruột rõ. Phần ruột ở giữa tròn nhỏ.

***Thành phần hóa học:*** Nhiều loại alcaloid, glycoside phenolic...

***Chế biến:*** Thu hái quanh năm, cắt lấy phần thân già, phân loại to nhỏ, thái lát mỏng, phơi hay sấy khô.

***Tính vị, quy kinh:*** Khổ, lương. Quy vào kinh can.

***Công năng:*** Khu phong trừ thấp, thư cân hoạt lạc.

***Chủ trị:*** Phong thấp tê bại, đau nhức cơ khớp. Dùng ngoài chữa đụng dập, sang chấn, rắn cắn.

***Cách dùng, liều lượng:*** Ngày dùng từ 12g đến 20g, dạng thuốc sắc hay ngâm rượu để uống hay dùng ngoài.

**3 - LÁ LỐT (toàn cây)** [46][47]

***Tên khoa học:***Herba Piperis lolot

***Bộ phận dùng:*** Phần trên mặt đất tươi haỵ phơi sấy khô của cây Lá lốt (Piper lolot C. DC), họ Hồ tiêu (Piperaccac).

***Mô tả:*** Đoạn ngọn cành dài 20cm đến 30cm. Lá nhăn nheo, nhàu nát. Mặt trên lá màu lục xám, dưới lục nhạt. Lá hình tim dài 5cm đến 12cm, rộng 4 m đến 1 cm. Đầu lá thuôn nhọn, gốc hình tim. phiến mỏng, mép nguyên, có 5 gân chính tỏa ra từ cuống lá, gân giữa thẳng, dài, rõ, các gân bên hình cung, gân cấp 1 hình lông chim, gân cấp 2 hình mạng. Cuống dài 2cm đến 3,5cm, gốc cuống lá ôm lấy thân. Thân hình trụ, phình ra ở các mấu, mặt ngoài có nhiều đường rãnh dọc.

***Thành phần hóa học:*** Các tinh dầu, benzyl axetat, alkaloid...

***Chế biến:*** Thu hoạch quanh năm. lúc trời khô ráo, cắt lấy cây, loại bỏ gốc rễ, rửa sạch, đem phơi hay sấy ừ 40°C đến 50°C đến khô.

***Tính vị, quy kinh:*** Tân, ôn, mùi thơm. Vào các kinh tỳ. phế.

***Công năng:*** Ôn trung tán hàn, hạ khí chỉ thống, trừ phong thấp.

***Chủ trị:*** Phong hàn thấp, chân tay lạnh, tê bại. Rối loạn tiêu hóa, nôn mửa, đầy hơi, đau bụng ỉa chảy, thận vả bàng quang lạnh, đau răng, đau đầu, chảy nước mũi hôi, ra mồ hôi tay chân.

***Cách dùng, liều lượng:*** Ngày dùng từ 8g đến 12g lá khô hoặc từ 15g đến 30g lá tươi, dạng thuốc sắc. Dùng ngoài: sắc đặc, ngậm chữa đau răng.

***Kiêng kỵ:*** Vị nhiệt, táo bón không nên dùng.

**4 - RỄ ĐINH LĂNG** [46] [47]

***Tên khoa học:***Radix Polysciacis

***Bộ phận dùng:*** Rễ đã phơi hay sấv khô của cây Đinh lăng [Polyscias fruticosa (L.) Harms], họ Nhân sâm (Araliaceae).

***Mô tả:*** Rễ cong queo, thường được thái thành các lát mỏng, mặt cắt ngang màu vàng nhạt. Mặt ngoài màu trắng xám có nhiều vết nhăn dọc, nhiều lỗ vỏ nằm ngang và vết tích của các rễ con.

***Thành phần hóa học:*** Các alcaloid, glucozit, saponin (Ginsenosides), flavonoid, tanin, vitamin B1, các acid amin: lyzin, xystei, methionin...

***Chế biến:*** Thu hoạch rễ vào mùa thu đông sau khi cây trồng trên 5 năm. Đào lấy rễ, rửa sạch, bóc lav vỏ rề, thái lát, phơi khô hoặc sấy khô.

***Tính vị, quy kinh:*** Ngọt, bình. Quy vào kinh phế, tỳ, thận.

***Công năng:*** Bổ khí, lợi sữa, giải độc.

***Chủ trị:*** Suy nhược cơ thể và suy nhược thần kinh, tiêu hóa kém, ngủ kém, phụ nữ sau đẻ ít sữa. Tăng sức dẻo dai của cơ thể.

***Cách dùng, liều lượng:*** Ngày dùng từ 2g đến 6g, dạng thuốc sắc hoặc thuốc tán bột. Thường phối hợp với một số vị thuốc khác.

**5 - HÀ THỦ Ô ĐỎ** [46] [47]

***Tên khoa học:***Radix Fallopiae Multiflorae

***Bộ phận dùng:*** Rễ củ phơi hay sấy khô của cây Hà thủ ô đò [Fallopio multiflora (Thunb.) Haraldson Syn. Polvgonum multiflorum (Thunb.)], họ Rau răm (Polygonaceae).

***Mô tả:*** Rễ củ tròn, hoặc hình thoi, không đều, củ nhỏ để nguyên, dài 6cm đến 15cm, đường kính 4cm đến 12cm; củ to bổ đôi theo chiều dọc, hay chặt thành từng miếng to. Mặt ngoài màu nâu đỏ, có những chỗ lồi lõm do các nếp nhăn ăn sâu tạo thành. Chất chắc, khó bẻ. Mặt cắt ngang có lớp bần mỏng màu nâu sẫm, mô mềm vỏ màu đỏ hồng, có nhiều bột, ở giữa có ít lõi gỗ. Mùi nhẹ, vị hơi đắng, hơi ngọt và chát.

***Thành phần hóa học:*** Các anthraglucozit: chrysophanola, emodin, rhein; các chất bột, chất béo, chất vô cơ, lexitin...

***Chế biến:*** Thu hoạch vào mùa thu, khi lá khô úa, đào lấy củ, cắt bỏ hai đầu, rửa sạch, củ to cắt thành miếng, phơi hay sấy khô. Nếu đồ chín rồi phơi thì tốt hơn. Trước khi dùng thường nấu, đồ với đậu đen.

***Tính vị, quy kinh:*** Khổ, cam, sáp, ôn. Vào các kinh can, thận.

***Công năng:*** Dưỡng huyết, bô can thận, nhuận tràng thông tiện, làm xanh tóc.

***Chủ trị:*** Huyết hư thiếu máu, da xanh, gầy, đau lưng, di tinh, tóc bạc sớm, táo bón.

***Cách dùng, liều lượng:*** Ngày dùng từ 6g đến 12g Hà thủ ô đỏ đã chế, dạng thuốc sắc hoặc rượu thuốc.

**6 - NGƯU TẤT NAM** [46] [47]

***Tên khoa học:***Radix Achyranthis bidentatae

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

***Mô tả:*** Rễ hình trụ, dài 20cm đến 30cm, đường kính 0, cm đến 1,0cm. Đầu trên mang vết tích cùa gốc thân, đầu dưới thuôn nhỏ. Mặt ngoài màu vàng nâu, có nhiều nếp nhăn dọc nhỏ và vết tích cùa rễ con.

***Thành phần hóa học:*** saponin, acid oleanic, inokosterol, ecdysterol ,muối kali...

***Chế biến:*** Thu hoạch vào mùa đông, khi thân và lá khô héo, đào lấy rễ, chọn loại rễ to, cắt bỏ rễ con, loại bỏ đất, buộc thành bó nhỏ, phơi đến khi héo, khô nhăn, xông lưu huỳnh 2 lần cho mềm. Cắt bằng phần đầu, phơi khô.

***Tính vị, quy kinh:*** Khổ, toan, bình. Quy các kinh can, thận.

***Công năng:*** Hoạt huyết thông kinh, mạnh gân cốt, bổ can thận.

***Chủ trị:*** Dùng trị đau lưng gối, mỏi gân xuơng; bế kinh, kinh nguyệt không đều, tăng huyết áp.

***Cách dùng, liều lượng:*** Ngày dùng từ 8g đến 12g, dưới dạng thuốc sắc.

***Kiêng kỵ:*** Phụ nữ có thai, băng huyết không dùng.

**7 - CÂY XẤU HỔ** [46] [47]

***Tên khoa học:***Mimosa pudica L

***Bộ phận dùng:*** Thân rễ đã phơi sấy khô của cây Xấu hổ (Mimosa pudica L.), họ Trinh nữ (Mimosaceae).

***Mô tả:*** Cây nhỏ mọc hoang loà xoà ở ven đường cái, thân có gai hình móc. Lá hai lần kép lông chim, nhưng cuống phụ xếp như hình chân vịt, khẽ động vào lá cụp xuống. Cuống chung gầy, mang nhiều lông, dài 4cm, cuống phụ 2 đôi, có lông trắng cứng. Lá chét 15-20 đối nhỏ, gần như không có cuống.

***Thành phần hóa học:*** các alkaloid, flavonoid, tannin, saponin, axit amin...

***Chế biến:*** Người ta đào rễ vào quanh năm, rửa sạch đất cát, thái mỏng, phơi hay sấy khô.

***Tính vị, quy kinh:*** vị chát, hơi đắng, tính ấm, có độc

***Công năng*:** Khu phong trừ thấp, chỉ thống

***Chủ trị:*** Rễ cây xấu hổ được dùng chữa bệnh nhức xương khớp, phong thấp tê bại, đau lưng, chấn thương, giảm đau.

***Cách dùng, liều lượng:*** Rễ cây xấu hổ, thái thành từng miếng mỏng phơi khô. Ngày dùng 120g rang sau đó tẩm rượu 35-40° rồi lại rang cho khô. Thêm 600ml nước, sắc còn 200-300ml. Chia số nước còn lại làm 2- 3 lần uống trong ngày. Thường dùng 4-5 ngày thấy kết quả (kinh nghiệm nhân dân ở Diễn Châu, Nghệ An và miền Nam Việt Nam).

**8 - MẠCH MÔN** [46] [47]

***Tên khoa học:***Radix Ophiopogonis japonici

***Bộ phận dùng:*** Rễ củ đã phơi hay sấy khô cùa cây Mạch môn đông [Ophiopogon japonicus (L.f.) Ker-Gawl], họ Mạch môn đông (Convallariaceae).

***Mô tả:*** Rễ hình thoi, hai đầu hơi nhỏ lại, dài 1,5cm đến 3,5cm, đường kính phần giữa từ 0,2cm đến 0,8cm. Mặt ngoài có màu vàng nâu hoặc trắng ngà và nhiều nếp nhăn dọc nhỏ; trong mờ; một đầu thấy lõi giữa nhỏ. Chất mềm dẻo; Mặt cắt ngang có lớp vỏ mỏng màu nâu nhạt, phần ruột trắng ngà, có lõi nhỏ ở chính giữa. Mùi thơm nhẹ, vị hơi ngọt sau đó hơi đắng. Dính răng khi nhai.

***Thành phần hóa học:*** Chất nhầy, đường, glucoza, beta- sitosterol...

***Chế biến:*** Thu hoạch vào mùa hạ. Đào lấy rễ củ, rửa sạch, phơi nắng và xếp đống nhiều lần cho gần khô (khô khoảng 70% đến 80%), loại bỏ rễ tua, phơi hay sấy nhẹ đến khô.

***Tính vị, quy kinh:*** Cam, khổ, hàn. Vào các kinh tâm, phế, vị.

***Công năng:*** Dưỡng vị sinh tân, nhuận phế thanh tâm.

***Chủ trị:*** Phế nhiệt do âm hư, ho khan, ho lao, tân dịch thương tổn, tâm phiền mất ngủ, tiêu khát, táo bón.

***Cách dùng, liều lượng:*** Ngày dùng tử 6g đến 12g, dạng thuốc sắc. Thường phối hợp với các vị thuốc khác.

***Kiêng kỵ:*** Tỳ vị hư hàn, ăn uống chậm tiêu, ỉa chảy không nên dùng.

**Phụ lục 2**

**Hình ảnh các vị dược liệu trong**

**cao lỏng “Xương khớp nam thang”**

**Phụ lục 3**

**QUY TRÌNH BÀO CHẾ CAO LỎNG**

**BÀI THUỐC “XƯƠNG KHỚP NAM THANG”**

(*Bào chế tại công ty cổ phần dược phẩm Phú Tín,*

*Ngày 16/03/2023, lô sx: XKNT16032023*)

**1. Thành phần cao lỏng**

Bài thuốc “Xương khớp nam thang”

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **STT** | **Tên dược liệu** | **Tên khoa học** | **Số lượng** |
| 1 | Thiên niên kiện | *Rhizoma Homalomenae occultae* | 12g |
| 2 | Dây đau xương | *Caulis Tinosporae sinensis* | 12g |
| 3 | Lá lốt (toàn cây) | *Herba Piperis lolot* | 12g |
| 4 | Rễ đinh lăng | *Radix Polysciacis* | 12g |
| 5 | Hà thủ ô đỏ | *Radix Fallopiae Multiflorae* | 12g |
| 6 | Ngưu tất nam | *Radix Achyranthis bidentatae* | 10g |
| 7 | Cây xấu hổ | *Mimosa pudica L* | 10g |
| 8 | Mạch môn | *Radix Ophiopogonis japonici* | 10g |
| **Tổng** | | | 90g |

**2. Sơ đồ quy trình bào chế cao lỏng**

Dược liệu đổ ngập nước

(đun sôi trong 2h)

Dược liệu dạng phiến

đạt tiêu chuẩn DĐVN V

Dịch chiết lần 1

Cất quay

Dịch chiết chung, lọc loại tạp, cô dặc đến cao 1:1

Dịch chiết lần 2

Dược liệu đổ ngập nước

(đun sôi trong 1h)

**Hình 1. Quy trình bào chế cao lỏng bài thuốc “Xương khớp nam thang”**

**3. Thuyết minh chi tiết quy trình**

**3.1. Giai đoạn chuẩn bị**

- Kiểm tra vệ sinh và khả năng vận hành các máy móc và thiết bị liên quan,

- Kiểm tra và cân dược liệu,

- Chuẩn bị bao bì,

- Kiểm tra hồ sơ lô sản xuất kèm theo.

**3.2. Giai đoạn chiết xuất**

- Dược liệu dạng phiến đạt tiêu chuẩn DĐVN V, sau khi được cân theo tỷ lệ của bài thuốc được chuyển vào hệ thống chiết.

- Cho nước cất vào bình chiết, ngập trên dược liệu, đậy nắp kín, cài đặt các thông số và tiến hành chiết xuất theo điều kiện sau:

+Lượng nước cất dùng chiết (lít): gấp 10 lần khối lượng dược liệu (kg).

+ Nhiệt độ chiết: 100°C.

+ Thời gian và số lần chiết: lần 1 đun sôi trong 120 phút, lần 2 đun sôi trong 60 phút.

Trong quá trình chiết xuất cần kiểm tra và kiểm soát tốt các thông số về nhiệt độ, thời gian và hoạt động của hệ thống chiết.

- Thu và xử lý dịch chiết:

Sau lần chiết đầu tiên, bơm dịch chiết sang bình trung gian qua hệ thống lọc dịch chiết. Sau đó cấp dung môi (nước cất) cho lần chiết thứ 2 và tiếp tục chiết xuất.

**3.3. Quá trình cô đặc**

+ Dịch chiết lần 1 và lần 2 được gộp chung và được chuyển từ bình chiết sang bình đựng trung gian nhờ bơm áp suất giảm và được lọc qua bộ lọc. Cô đặc dịch chiết đến cao 1: 1 ở điều kiện nhiệt độ 60°C, áp suất chân không 50 bar.

+ Tiếp tục cất quay đến cao lỏng 3:1.

Ngày 16 tháng 03 năm 2023

**Công ty CP dược phẩm Phú Tín**

**GIÁM ĐỐC**

**Phụ lục 4**

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**

**Độc lập – Tự do – Hạnh phúc**

**TIÊU CHUẨN CƠ SỞ CAO LỎNG**

**BÀI THUỐC “XƯƠNG KHỚP NAM THANG “**

**1. Nguồn gốc**

Cao lỏng bài thuốc “Xương khớp nam thang” là sản phẩm được chiết xuất từ bài thuốc “Xương khớp nam thang”. Cao lỏng được bào chế theo phương pháp chiết xuất dược liệu với nước cất, chiết nóng (100°C, 2 lần), dịch chiết được loại tạp, cô đặc sau đó cô quay đến cao 3:1.

**Công thức bài thuốc:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **STT** | **Tên dược liệu** | **Tên khoa học** | **Số lượng** |
| 1 | Thiên niên kiện | *Rhizoma Homalomenae occultae* | 12g |
| 2 | Dây đau xương | *Caulis Tinosporae sinensis* | 12g |
| 3 | Lá lốt (toàn cây) | *Herba Piperis lolot* | 12g |
| 4 | Rễ đinh lăng | *Radix Polysciacis* | 12g |
| 5 | Hà thủ ô đỏ | *Radix Fallopiae Multiflorae* | 12g |
| 6 | Ngưu tất nam | *Radix Achyranthis bidentatae* | 10g |
| 7 | Cây xấu hổ | *Mimosa pudica L* | 10g |
| 8 | Mạch môn | *Radix Ophiopogonis japonici* | 10g |
| **Tổng** | | | 90g |

**2. Yêu cầu chất lượng**

**2.1. Tính chất:** Cao lỏng, màu nâu, không có nấm mốc, mùi thơm, vị cay, đắng ngọt.

**2.2. Định tính:** Phải có phép thử định tính của các dược liệu Thiên niên kiện,

Dây đau xương, Lá lốt, Rễ đinh lăng, Hà thủ ô đỏ, Ngưu tất nam, Rễ cây xấu hổ, Mạch môn.

**2.3.** **Độ nhiễm khuẩn:** Tổng số vi sinh vật hiếu khí không quá 10­­­4 CFU/g; tổng số nấm không quá 102 CFU/g; Không quá 102 CFU vi khuẩn Gram âm dung nạp mật trong 1g. Không có Salmonella trong 10g. Không có Escherichia coli, Staphylococcus aureus trong 1g. Phụ lục 13.6, “Thử giới hạn nhiễm khuẩn”- DĐVN V.

**3. Phương pháp thử**

**3.1. Tính chất**

Thử bằng cảm quan, chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu.

**3.2. Định tính**

Theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4- DĐVN V)

**3.3. Độ nhiễm khuẩn**

Tiến hành thử theo phương pháp đĩa thạch. Phụ lục 13.6, “Thử giới hạn nhiễm

khuẩn”- DĐVN V.

**4. Đóng gói, ghi nhãn, bảo quản**

- Đóng trong chai nhựa kín.

- Nhãn rõ ràng, đúng quy chế.

- Bảo quản nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh sáng.

Ngày 16 tháng 03 năm 2023

**Công ty CP dược phẩm Phú Tín**

**GIÁM ĐỐC**