

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



TRẦN HOÀNG PHƯƠNG

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG
GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM CỦA VIÊN NANG
MEKONG CISSUS TRÊN THỰC NGHIỆM**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2025

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

BỘ Y TẾ



TRẦN HOÀNG PHƯƠNG

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG
GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM CỦA VIÊN NANG
MEKONG CISSUS TRÊN THỰC NGHIỆM**

Chuyên ngành Y học cổ truyền

Mã số: 872 0115

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. PHẠM THỊ VÂN ANH

PGS.TS. PHẠM QUỐC BÌNH

HÀ NỘI – 2025

LỜI CẢM ƠN

Hoàn thành luận văn này, với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được gửi lời cảm ơn đến Đảng ủy, Ban Giám hiệu Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, Phòng đào tạo Sau Đại học và các Thầy Cô trong Học viện đã tạo điều kiện và tận tình giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận văn.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh và PGS.TS. Phạm Quốc Bình là những người Thầy đã hướng dẫn trực tiếp luôn theo sát, thường xuyên giúp đỡ, cho tôi nhiều ý kiến quý báu, sát thực trong quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn các Thầy, Cô trong Hội đồng đã đóng góp cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong quá trình hoàn thiện luận văn.

Tôi vô cùng biết ơn gia đình, bạn bè, anh chị em đồng nghiệp và tập thể học viên lớp Cao học khóa 16 đã động viên, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận văn.

Xin trân trọng cảm ơn !

Hà Nội, ngày 16 tháng 12 năm 2025

Người viết cam đoan

Trần Hoàng Phương

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Trần Hoàng Phương, học viên lớp Cao học khóa 16 chuyên ngành Y học cổ truyền, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, xin cam đoan:

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

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

Hà Nội, ngày 16 tháng 12 năm 2025

Người viết cam đoan

Trần Hoàng Phương

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Tiếng việt	Tiếng Anh
BC	Bạch cầu	White blood cells
COX (1,2)		Cyclooxygenase
CS	Cộng sự	
ĐĐVN V	Dược điển Việt Nam V	
ĐTB	Đại thực bào	Macrophage
NSAID	Thuốc chống viêm không steroid	Nonsteroidal anti – inflammatory drug
PG		Prostaglandin
TB	Tế bào	Cell
TK	Thần kinh	
WHO	Tổ chức y tế thế giới	World Health Organizatiom
YHCT	Y học cổ truyền	
YHHĐ	Y học hiện đại	

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Tổng quan đau và viêm theo y học hiện đại	3
1.1.1. Tổng quan Đau theo Y học hiện đại	3
1.1.2. Tổng quan về Viêm theo Y học hiện đại	11
1.2. Tổng quan đau và viêm theo y học cổ truyền.....	17
1.2.1. Khái niệm chứng tý.....	17
1.2.2. Bệnh nguyên bệnh sinh.....	18
1.2.3. Biện chứng luận trị.....	20
1.2.4. Các thể lâm sàng	21
1.3. Tổng quan về viên nang Mekong Cissus và Hồ đẳng 4 cạnh.....	23
1.3.1. Thành phần của viên uống Mekong cissus	23
1.3.2. Đặc điểm sinh học của Hồ đẳng 4 cạnh.....	25
1.3.3. Công dụng	27
1.3.4. Liều dùng, cách dùng.....	28
1.3.5. Một số nghiên cứu về Hồ đẳng 4 cạnh	28
Chương 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	30
2.1. Chất liệu nghiên cứu	30
2.1.1. Sản phẩm nghiên cứu.....	30
2.1.2. Các thuốc, hóa chất và máy móc sử dụng trong nghiên cứu	31
2.2. Đối tượng nghiên cứu	32
2.3. Địa điểm, thời gian nghiên cứu.....	32
2.4. Phương pháp nghiên cứu.....	32

2.4.1. Nghiên cứu độc tính cấp của viên nang MEKONG CISSUS trên thực nghiệm.....	32
2.4.2. Nghiên cứu tác dụng giảm đau của viên nang MEKONG CISSUS trên thực nghiệm.....	33
2.4.3. Nghiên cứu tác dụng chống viêm của viên nang MEKONG CISSUS trên thực nghiệm.....	35
2.5. Phương pháp xử lý số liệu.....	38
2.6. Đạo đức nghiên cứu	38
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	39
3.1. Độc tính cấp của viên nang Mekong Cissus trên thực nghiệm.....	39
3.2. Tác dụng giảm đau của viên nang Mekong Cissus trên thực nghiệm .	40
3.2.1. Tác dụng giảm đau theo cơ chế trung ương của viên nang Mekong Cissus	40
3.2.2. Tác dụng giảm đau theo cơ chế ngoại vi của viên nang Mekong Cissus	45
3.3. Tác dụng chống viêm của viên nang Mekong Cissus trên thực nghiệm.....	47
3.3.1. Tác dụng chống viêm cấp của viên nang Mekong Cissus trên mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carrageenin.....	47
3.3.2. Tác dụng chống viêm cấp của viên nang Mekong Cissus trên mô hình gây viêm màng bụng ở chuột cống bằng formaldehyde	48
3.3.3. Tác dụng chống viêm mạn của viên nang Mekong Cissus.....	51
Chương 4: BÀN LUẬN.....	55
4.1. Bàn luận về độc tính cấp của viên nang Mekong Cissus trên thực nghiệm.....	55
4.2. Bàn luận về tác dụng giảm đau của viên nang Mekong Cissus trên thực nghiệm.....	56

4.2.1. Bàn luận về tác dụng giảm đau theo cơ chế trung ương của viên nang Mekong Cissus	57
4.2.2. Bàn luận về tác dụng giảm đau theo cơ chế ngoại biên của viên nang Mekong Cissus	60
4.3. Bàn luận về tác dụng chống viêm của viên nang Mekong Cissus trên thực nghiệm.....	62
4.3.1. Bàn luận về tác dụng chống viêm cấp của viên nang Mekong Cissus	62
4.3.2. Bàn luận về tác dụng chống viêm mạn của viên nang Mekong Cissus	66
KẾT LUẬN	69
KIẾN NGHỊ	70
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nang Mekong Cissus trên chuột nhắt trắng.....	39
Bảng 3.2 Ảnh hưởng của viên nang Mekong Cissus lên thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng.....	40
Bảng 3.3. Ảnh hưởng của Mekong Cissus lên lực gây đau của chuột nhắt trên máy đo ngưỡng đau.....	41
Bảng 3.4. Ảnh hưởng của Mekong Cissus lên thời gian phản ứng của chuột nhắt trên máy đo ngưỡng đau	43
Bảng 3.5. Ảnh hưởng của viên nang Mekong Cissus lên số cơn quặn đau của chuột nhắt trắng.....	45
Bảng 3.6. Ảnh hưởng của viên nang Mekong Cissus trên mô hình gây phù chân chuột	47
Bảng 3.7. Ảnh hưởng của viên nang Mekong Cissus lên thể tích dịch rỉ viêm	48
Bảng 3.8 Ảnh hưởng của viên nang Mekong Cissus lên hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm.....	49
Bảng 3.9. Ảnh hưởng của viên nang Mekong Cissus lên số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm màng bụng chuột.....	50
Bảng 3.10. Tác dụng của viên nang Mekong Cissus lên trọng lượng u hạt trước khi sấy khô.....	51
Bảng 3.11. Tác dụng của Mekong Cissus lên trọng lượng u hạt sau khi sấy khô.....	52
Bảng 3.12. Tác dụng của Mekong Cissus lên hình ảnh đại thể khối u hạt	53

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Ảnh 2.1. Sản phẩm Mekong Cissus	30
Ảnh 3.1. Hình ảnh đại thể khối u hạt ở lô 1	53
Ảnh 3.2. Hình ảnh đại thể khối u hạt ở lô 2	53
Ảnh 3.3. Hình ảnh đại thể khối u hạt ở lô 3	54
Ảnh 3.4. Hình ảnh đại thể khối u hạt ở lô 4	54

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay bệnh lý xương khớp là một trong những nhóm bệnh có xu hướng gia tăng và trẻ hoá gây ảnh hưởng đến sức khoẻ và hiệu quả làm việc và có thể gây ra biến chứng rất nguy hại. 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 [1]. Thống kê cho thấy, bệnh lý xương khớp chiếm khoảng một phần ba dân số thế giới, và là 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 [2].... Việt Nam những năm gần đây được nhóm những quốc gia có tỷ lệ mắc bệnh cơ xương khớp cao nhất thế giới với tỷ lệ mắc theo lứa tuổi được thống kê là 30% người trên 35 tuổi, 60% người trên 65 tuổi và 85% người trên 80 tuổi bị thoái hóa khớp. Theo Hội Loãng xương TPHCM, cả nước có 3,6 triệu người mắc bệnh loãng xương, lên hơn 4,5 triệu người vào năm 2030, trong đó phụ nữ chiếm 70-80%. Theo số liệu từ Hội Thấp khớp học Việt Nam, cứ 3 người trên 35 tuổi có 1 người bị thoái hóa khớp, phủ nhận quan điểm cho rằng các bệnh lý xương khớp chỉ dành cho người lớn tuổi. Trong bệnh lý xương khớp thì đặc biệt bệnh lý thoái hóa khớp hay còn gọi là hư khớp là có tỷ lệ cao nhất, diễn ra ở người trung và cao tuổi.

Điều trị các bệnh lý xương khớp thường dùng các thuốc chống viêm và giảm đau nhóm steroid và không steroid (NSAID) với hiệu quả giảm đau, chống viêm rất mạnh, nhanh, tuy nhiên có thể gây các tác dụng không mong muốn như viêm dạ dày, loét dạ dày - tá tràng, thậm chí là xuất huyết tiêu hóa, ngoài ra có thể gây viêm tụy cấp. Do đó, hướng đi sử dụng các thuốc có nguồn gốc dược liệu ngày càng được khai thác và ưa chuộng.

Y học cổ truyền với bề dày lịch sử hơn 2 nghìn năm phát triển đã tìm ra rất nhiều cây thuốc, vị thuốc có tác dụng chữa các chứng thuộc nhóm xương khớp như là chứng tý. Rất nhiều cây thuốc mặc dù đã được sử dụng rộng rãi trong dân gian tuy nhiên vẫn chưa có các nghiên cứu đầy đủ về mặt tác dụng dược lý. Và trong số đó, Hồ đẳng bốn cạnh (*Cissus quadrangularis* L.) - một loại thảo dược có nguồn gốc ở Sri Lanka, Ấn Độ và Bangladesh, được dùng làm thuốc từ thời cổ đại và cũng được sử dụng trong hệ thống y học truyền thống Châu Phi và Ấn Độ với đặc điểm vị đắng, tính mát, có công dụng tán huyết khứ ứ, thông kinh hoạt lạc và chỉ thống, thường dùng để làm thuốc bổ và giảm đau, trị phong tê thấp, làm mạnh gân xương, giúp chữa lành xương gãy, dây chằng và gân bị thương. Người Assamese và bộ tộc Garo ở Meghalaya và Bangladesh là những người đầu tiên đã sử dụng *Cissus quadrangularis* để chữa gãy xương [3].

Tại Việt Nam, Hồ đẳng bốn cạnh chưa có nghiên cứu cụ thể về tác dụng dược lý để chứng minh tác dụng của nó, có một sản phẩm của công ty Bảo Lam Hoàng Nguyên tên là Mekong Cissus , sản phẩm này có thành phần chính là chiết xuất của cây Hồ đẳng bốn cạnh, cây được mọc tự nhiên ở các tỉnh phía Nam Việt Nam, đặc biệt là Trà Vinh, vì vậy em và nhóm nghiên cứu đã có hướng là tập trung vào nghiên cứu viên nang Mekong Cissus để làm rõ hơn về tính an toàn và tác dụng của sản phẩm này nói riêng cũng như về dược liệu Hồ đẳng bốn cạnh nói chung. Do vậy , chúng tôi tiến hành đề tài: “**Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng giảm đau, chống viêm của viên nang MEKONG CISSUS trên thực nghiệm**” với hai mục tiêu:

1. *Đánh giá độc tính cấp của viên nang MEKONG CISSUS trên thực nghiệm.*
2. *Đánh giá tác dụng giảm đau, chống viêm của viên nang MEKONG CISSUS trên thực nghiệm.*

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan đau và viêm theo y học hiện đại

1.1.1. Tổng quan 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 cảm xúc 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 lớp đáp ứng nhằm tránh tác nhân gây đau [4].

Theo Hiệp hội Quốc tế nghiên cứu về đau (International Association for the Study of Pain – IASP) đau là một cảm nhận thuộc về giác quan và xúc cảm do tổn thương đang tồn tại hoặc tiềm tàng ở các mô gây nên và phụ thuộc vào mức độ nặng, nhẹ của tổn thương ấy. Cảm giác đau có thể bắt nguồn từ bất cứ một điểm nào trên đường dẫn truyền đau [5].

Theo Geissner và Wurtele, đau theo sinh lý học thần kinh là một khái niệm trừu tượng phụ thuộc những yếu tố như: cơ địa, cảm xúc và sự chịu đựng khác nhau của từng người bệnh [5].

Đau là một trải nghiệm khó chịu về cảm giác cũng như cảm xúc do tổn thương có thực ở mô hoặc được cho là có tổn thương như thế gây ra [6].

1.1.1.2. Phân loại cảm giác đau

Có nhiều cách phân loại đau:

a) Phân loại đau theo cơ chế

- Đau thần kinh (neuropathic pain): Là chứng đau do những tổn thương nguyên phát hoặc những rối loạn chức trong hệ thần kinh gây nên. Đau thần kinh chia làm 2 loại:

+ Đau thần kinh ngoại vi (peripheral neuropathic pain) do tổn thương các dây hoặc rễ thần kinh (Ví dụ: đau sau Herpes, đau dây V, đau thần kinh ngoại vi sau phẫu thuật,...)

+ Đau thần kinh trung ương (central neuropathic pain) do tổn thương não hoặc tủy sống (Ví dụ: đau sau đột quỵ não, xơ não tủy rải rác, u não, chèn ép tủy,...)

- Đau cảm thụ (nociceptive pain): là đau do tổn thương tổ chức (cơ, da, nội tạng...) gây kích thích vượt ngưỡng đau. Đau cảm thụ có 2 loại:

+ Đau thân thể (somatic pain) là đau do tổn thương mô da, cơ, khớp...

+ Đau nội tạng (visceral pain) là đau do tổn thương nội tạng.

- Đau do nguyên nhân tâm lý (psychochogenic pain): 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 toả, 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,... [7],[8].

- Đau hỗn hợp (mixed pain): gồm cả 2 cơ chế đau cảm thụ và đau thần kinh. Ví dụ: đau thắt lưng với bệnh lý rễ thần kinh, bệnh lý rễ thần kinh cổ, đau do ung thư, hội chứng ống cổ tay...

b) Phân loại đau theo thời gian

- Đau cấp tính (acute pain): là đau mới xuất hiện, có cường độ mạnh mẽ, có thể được coi là một dấu hiệu báo động hữu ích. Đau cấp 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,... Thời gian đau dưới 3 tháng.

- Đau mạn tính (chronic pain): là chứng đau dai dẳng, tái đi tái lại nhiều lần, nó làm cho cơ thể bị phá huỷ về thể lực cả về tâm lý và xã hội. Đau mạn tính thường gặp: Đau lưng và cổ, đau cơ, đau sọ, đau mắt, đau khung chậu

mẫn 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, trầm cảm,...

Theo quy ước cổ điển, người ta ấn định giới hạn phân cách đau cấp và đau mạn 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 [7].

c) Phân loại đau theo sợi dẫn truyền thần kinh

- Đau nhanh (fast pain): Đau nhói, mạnh, khu trú, được dẫn truyền theo các sợi cảm giác A_{δ} (là sợi thần kinh có đường kính từ 2 - 5 μ m, có vỏ myelin, tốc độ truyền 12 – 30 m/giây).

- Đau chậm (Low pain): Đau âm ỉ, lan toả, gây cảm giác khó chịu, được truyền theo sợi C (có đường kính 0,4 – 1,2 μ m, không có vỏ myelin, tốc độ truyền 0,5 – 2 m/giây [7]).

d) Phân loại đau dựa trên 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 da bị bỏng cháy, gây ra cảm giác đau đốn và hành hạ bệnh nhân.

+ Đau quằn quại – 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 [4].

e) Phân loại đau theo khu trú đau

- Đau cục bộ (local pain): là cảm nhận vị trí đau trùng với vị trí tổn thương.

- Đau xuất chiếu (referred pain): là cảm nhận vị trí đau ở vị trí khác với vị trí tổn thương. Tại lớp V sừng sau tủy sống, có những neuron đau không đặc hiệu gọi là neuron hội tụ, tại đây sẽ hội tụ những đường cảm giác đau hướng tâm xuất phát từ da, cơ xương và vùng nội tạng, làm cho não khi tiếp nhận thông tin từ dưới lên sẽ không phân biệt được đau có nguồn gốc ở đâu, và thường được hiểu nhầm là đau xuất phát từ vùng da tương ứng.

- Đau lan xiên: là cảm giác đau gây ra do sự lan tỏa từ một nhánh dây thần kinh này sang một nhánh thần kinh khác. Ví dụ khi kích thích đau ở một trong ba nhánh của dây thần kinh sinh ba (dây V) có thể đau lan sang vùng phân bố của hai nhánh kia [9].

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 màng 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 bộ phận nhận cảm giác đau

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

- + Các thụ cảm thể nhận kích thích cơ học.
- + Các thụ cảm thể nhận kích thích hoá 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 xuyên nhạy cảm với trên một loại tác nhân kích thích [4], [8].

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 A_δ và C đến sừng su tuỷ sống → cầu tạo lưới → đồi thị → vỏ não. Tín hiệu đau được truyền tới 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 [7].

a. Phản ứng vận động

Tín hiệu đau được truyền đến tuỷ sống gây phản xạ “rút lại” để làm cho cơ thể hoặc một phần cơ thể thoát khỏi trạng thái tác nhân kích thích gây đau. Những phản xạ tuỷ có tính bản năng này rất quan trọng đối với động vật cấp thấp trên những 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, kêu la, đau khổ, 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 tuỷ sống.

- Kích thích điện vào nhiều vùng của não và tuỷ sống có thể làm giảm mạnh hoặc hầu như ức chế hoàn toàn đường dẫn truyền cảm giác đau trong tuỷ sống, nhận thấy những vùng quan trọng nhất có khả năng làm mất cảm giác đau là vùng quang não thất III, chất xám quanh ống, thân não, thể Raphe của thân não và bó não trước giữa. Hệ thống giảm đau có thể ngăn ngừa sự dẫn truyền tín hiệu đau ngay từ nơi tín hiệu vừa được truyền đến tuỷ 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 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 [4], [7], [10].

1.1.1.5. Ngưỡng đau

Là cường độ nhỏ nhất có thể gây ra được cảm giác đau. Một cường độ kích thích mạnh mẽ 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.

Cường độ kích thích gây ra được cảm giác đau có thể đo được bằng nhiều cách nhưng phương pháp thường dùng là dùng kim châm vào da với áp lực nhất định (đo được áp suất) hoặc dùng nhiệt tác động vào da (đo được nhiệt độ).

Bằng cách dùng cường độ kích thích khác nhau nhận thấy ở một người bình thường có thể có tới 22 mức nhận biết khác nhau về độ đau (đi từ mức không đau đến mức đau nhất).

Ít có sự khác nhau giữa cá thể về ngưỡng đau nhưng ngược lại phản ứng với cảm giác đau lại rất khác nhau giữa các cá thể và các chủng tộc, nhờ ngưỡng đau để người ta đưa ra các thước đo về đau khi tiến hành nghiên cứu [4], [8].

1.1.1.6. Cơ chế kiểm soát đau

* Kiểm soát đau ở tủy sống và thuyết cổng kiểm soát

Thuyết kiểm soát cổng (gate control theory) do Melzack và Wall (1965) đưa ra dựa trên sự dẫn truyền và cấu trúc giải phẫu của các sợi thần kinh ở mức tủy sống, thuyết này cho rằng:

- Khi có kích thích đau, các thụ cảm thể nhận cảm đau tổn thương sẽ mã hóa thông tin đau rồi truyền vào theo các sợi thần kinh dẫn truyền cảm giác đau hướng tâm (sợi A_{δ} và C) qua hạch gai vào sừng sau tủy sống và tiếp xúc với tế bào neuron thứ hai hay tế bào T (transmission cell) từ đó dẫn truyền lên trung ương. Trước khi tiếp xúc với tế bào T, các sợi này cho ra một nhánh tiếp xúc với neuron liên hợp.

Neuron liên hợp đóng vai trò như một người gác cổng, khi hưng phấn thì gây ra ức chế dẫn truyền trước sinap của sợi A_{δ} và C (đóng cổng). Nhưng lúc này xung động từ sợi A_{δ} và sợi C gây ức chế neuron liên hợp nên không gây ra ức chế dẫn truyền trước sinap sợi A_{δ} và C (cổng mở), do đó xung động được dẫn truyền lên đồi thị và vỏ não cho ta cảm giác đau.

- Các sợi to (A_{α} và A_{β}) chủ yếu dẫn truyền cảm giác bản thể. Các sợi này cũng cho một nhánh tiếp xúc với neuron liên hợp trước khi đi lên trên. Các xung động từ sợi to gây hưng phấn neuron liên hợp, do đó gây ức chế dẫn truyền trước sinap của cả sợi to và sợi nhỏ (đóng cổng), khi đó xung động đau bị chặn lại trước khi tiếp xúc với tế bào T làm mất cảm giác đau.

*** Kiểm soát đau trên tủy và thuyết giảm đau nội sinh**

Đường ức chế từ trung ương (vùng dưới đồi, vỏ não thùy trán) xuống gây ức chế quá trình hoạt hóa neuron sừng sau tủy sống.

Thuyết giảm đau nội sinh:

- Khi có kích thích đau được dẫn truyền về, hệ thống thần kinh trung ương sẽ tiết ra các chất enkephalin có tác dụng làm giảm đau giống như morphine, gọi là các endorphine (morphine nội sinh). Các endorphine gắn vào các thụ cảm thể morphine cũng gây giảm đau và sảng khoái, nhưng tác dụng này hết nhanh do các endorphine nhanh chóng bị hoá giáng nên không gây nghiện.

1.1.1.7. Một số 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 [7], [11].

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 (M, k, 8) 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 [7], [12].

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 chủ vận - vừa đối kháng, hoặc chủ vận một phần (Agonist - antagonist; partial agonist) [7], [12].

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

- Paracetamol.

- Thuốc chống viêm không steroid (NSAID)

Các thuốc chống viêm không steroid đều có tác dụng chống viêm, hạ sốt, giảm đau. Thuốc ức chế enzym cyclooxygenase (COX), làm giảm tổng hợp prostaglandin là những chất trung gian hoá học có vai trò quan trọng trong việc làm tăng và kéo dài đáp ứng viêm ở mô sau tổn thương.

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 [7], [12].

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 gồm có 4 biểu hiện bên ngoài: sưng, nóng, đỏ, đau và gây rối loạn chức năng của cơ thể. Viêm là 1 phản ứng bảo vệ cơ thể chống lại các yếu tố gây bệnh, là 1 quá trình bệnh lý phức tạp gồm nhiều hiện tượng: tổn thương tổ chức, rối loạn chuyển hóa, rối loạn tuần hoàn, bạch cầu đến tại ổ viêm thực bào, tế bào tăng sinh.

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 [8], [10].

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 [8].

- 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 say 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: đây là nguyên nhân phổ biến nhất, gồm: virus, vi khuẩn, nấm... [8], [10].

1.1.2.3. Phân loại viêm

Có nhiều cách phân loại, mỗi cách đưa lại một lợi ích riêng [13]:

- Theo nguyên nhân: viêm nhiễm khuẩn và viêm vô khuẩn.
- Theo vị trí: viêm nông, viêm sâu.
- Theo dịch rỉ viêm: viêm thanh dịch, viêm tơ huyết, viêm mủ,... tùy theo dịch viêm.

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

- Theo diễn biến: viêm cấp và viêm mạn:

• **Viêm cấp:** khi thời gian diễn tiến ngắn (vài phút - vài ngày) và có đặc điểm tiết dịch chứa nhiều protein huyết tương và xuất ngoại nhiều BC đa nhân trung tính [13].

Trong viêm cấp, các rối loạn tuần hoàn xảy ra sớm nhất, sự co các tiểu động mạch xảy ra trong khoảng thời gian rất ngắn, sau đó là sự giãn các tiểu động mạch và tăng tính thấm thành mạch do có sự co thắt tế bào nội mô tạo thành khoảng hở giữa các TB tạo điều kiện cho sự thoát mạch tế bào và các protein huyết tương. Chúng giữ hai vai trò kích thích và điều khiển quá trình viêm và tác động qua lại với các thành phần của đáp ứng miễn dịch [14].

• **Viêm mạn:** Ta có thể phân biệt 2 trường hợp [13]:

- Viêm mạn theo sau viêm cấp do đáp ứng viêm không thành công, ví dụ còn tồn tại vi khuẩn hay dị vật trong vết thương làm cho phản ứng viêm kéo dài.

- Viêm mạn có thể khởi phát ngay từ đầu ví dụ đối với vài loại vi khuẩn có vỏ lipid dày khiến các TB thực bào khó tiêu hủy chúng, chúng có thể tồn tại và tiếp tục kích thích phản ứng viêm như lao, phong, giang mai. Có những trường hợp viêm mạn do có kích thích kéo dài bởi hóa chất hoặc tác nhân vật lý như hít bụi, chỉ khâu...

Đặc điểm của viêm mạn là sự thâm nhiễm (infiltration) ĐTB và tế bào lympho. Khi ĐTB không có khả năng bảo vệ tức chủ chống lại sự tổn thương mô, cơ thể sẽ tạo thành vòng vây cô lập nơi bị nhiễm, lúc đó có sự thành lập u hạt. U hạt bắt đầu khi ĐTB biệt hóa thành tế bào dạng biểu mô

(epitheloid cell), là các TB không có khả năng thực bào nhưng có thể bắt giữ các mảnh nhỏ.

Các ĐTB khác hợp lại thành các TB khổng lồ (giant cell), khiến chúng có khả năng thực bào những mảnh to hơn. Bản thân u hạt được bao bọc bởi mô sợi (sợi collagen), giữa u hạt có thể hóa hyalin hoặc tích tụ chất vôi (calcium carbonate, calcium phosphate).

1.1.2.4. Những thay đổi tại tổ chức viêm

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 hóa. Rối loạn tuần hoàn và vi tuần hoàn. Tăng sinh các tế bào tổ chức liên kết [8],[10].

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), 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) [8], [10].

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.

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, 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.

- Gây đau: do kích thích các tận cùng thần kinh như các PG, kinin. 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.

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 - MΦ), Bạch cầu đa nhân trung tính (Neutrophil - N), Bạch cầu ái toan (Eozinophil - E), Bạch cầu lympho (Lymphocyt-L) [8], [10].

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 [4], [8].

1.1.2.5. Một số loại thuốc chống viêm

a. Thuốc chống viêm steroid

Corticoid là hormone vỏ thượng thận, xuất phát từ chũr (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 [7].

b. Thuốc chống viêm không steroid (Nonsteroidal anti-inflammation 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 [7], [11].

- 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...

1.2. Tổng quan viêm và đau theo y học cổ truyền

Khái niệm về “Viêm” đã tồn tại rất lâu trong lý luận Y học cổ truyền, nhưng nghĩa tương đối rộng trong đó “Nhiệt” và “Hỏa” đều thuộc phạm vi chứng Viêm. Đau trong YHCT được mô tả đầu tiên trong Nội kinh, trong đó “Phong, Nhiệt, Hàn” là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến đau. Chứng viêm và đau thường gặp trong bệnh lý viêm khớp, viêm khớp dạng thấp, gout. YHCT xếp các bệnh lý về khớp thuộc chứng tý [15], [16], [17].

1.2.1. Khái niệm chứng tý

- "Chứng tý" được ghi đầu tiên trong sách "Nội kinh" như sau: "Phong hàn thấp 3 khí hợp lại gây nên chứng tý" và "Phong khí thắng là hành tý, hàn khí thắng là thống tý, thấp khí thắng là trước tý" [18].

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

- Sách Kim quỹ nói: "Nội kinh bàn về chứng tý mà có chia ra 5 chứng: cốt tý, cân tý, mạch tý, cơ tý, bì tý. Đại khái là căn cứ vào 3 chứng: Phong, Hàn, Thấp, rồi theo vào thời tiết mắc bệnh, chỗ tà phạm vào đặt tên chứ 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: là khí dương nhiều, khí âm ít, bệnh khí mạnh hơn, dương gấp âm, cho nên thành ra chứng tý nhiệt, hay còn gọi chứng nhiệt tý, nó cùng với 3 chứng: Phong tý, Hàn tý, Thấp tý mà thành cương lĩnh cho bệnh tý.

1.2.2. Bệnh nguyên bệnh sinh

- Cảm thụ tà khí phong hàn thấp: do bệnh nhân sống nơi ẩm thấp, lội nước dầm mưa, làm việc ở môi trường nước, khí hậu nóng lạnh thay đổi đột ngột... nên tà khí phong hàn thấp tà nhân lúc cơ thể hư yếu mà xâm nhập, kinh trú ở kinh lạc, lưu trệ ở cơ khớp làm cho khí huyết tắc trệ gây chứng phong hàn thấp tý. Do ngoại cảm tà khí có mức độ mạnh yếu khác nhau nên biểu hiện lâm sàng cũng có sự khác biệt. Nếu như phong thắng thì do phong có tính lưu động và thay đổi nên biểu hiện lâm sàng chủ yếu là đau có tính di chuyển gây chứng hành tý. Nếu hàn thắng thì do hàn có tính ngưng sáp làm khí huyết ngưng trệ không thông, biểu hiện lâm sàng chủ yếu là đau cơ khớp dữ dội gây chứng thống tý. Nếu như thấp thắng thì do thấp có tính dính trệ và nặng nề nên biểu hiện lâm sàng thấy tê nhức cơ khớp, chân tay nặng nề, đau có tính cố định gây chứng trước tý. Hoặc cơ thể vốn dĩ dương khí thịnh, uẩn nhiệt bên trong, lại cảm phải tà khí phong hàn thấp có thể theo dương hóa nhiệt; hoặc phong hàn thấp tà lâu ngày không khỏi có thể uẩn trệ hóa nhiệt.

- Cảm thụ tà khí phong thấp nhiệt: sống ở nơi oi bức, ẩm thấp làm phong thấp nhiệt tà xâm nhập cơ phủ, ủng trệ ở kinh lạc làm tắc trệ khí huyết kinh mạch, đình lưu ở cơ khớp gây nên phong thấp nhiệt tý.

- Hoạt động không thích đáng: sinh hoạt tình dục quá độ, nghỉ ngơi không phù hợp làm tinh khí hao tổn, vệ ngoại bất cố; hoặc sau hoạt động thể lực quá sức, khả năng phòng ngự cơ thể suy giảm, mồ hôi ra nhiều làm cho ngoại tà thừa hư xâm nhập [15], [16], [20].

- Bệnh lâu ngày: cơ thể già yếu, can thận bất túc, chi thể cân mạch không được nuôi dưỡng đầy đủ; hoặc sau khi bị bệnh, phụ nữ sau sinh đều làm khí huyết bất túc, tẩu lý sơ hờ làm ngoại tà thừa hư xâm nhập.

Ngoài ra, ăn nhiều chất béo ngọt, uống nhiều bia rượu làm rối loạn vận của tỳ, thấp nhiệt đàm trọc nội sinh; hoặc do chấn thương làm tổn thương chi thể cân mạch nên khí huyết kinh mạch bị trệ gây tắc gây chứng tý.

Nguyên nhân bệnh sinh cơ bản của chứng tý là do tà khí phong, hàn, thấp, nhiệt, đàm, ứ... trệ lưu ở cân mạch, các khớp, cơ nhục làm cho kinh lạc không thông gây đau. Những người vốn dĩ hư nhược, dương khí bất túc, vệ ngoại bất cố, tẩu lý sơ hờ nên tà khí phong, hàn, thấp, nhiệt dễ thừa hư mà xâm nhập, trệ tắc cân mạch, cơ nhục, các khớp làm cho doanh vệ lưu thông trệ sấp, kinh lạc không thông gây đau, sưng, buốt, tê hoặc chi thể vận động không thuận lợi. Khi ngoại tà xâm nhập cơ thể, do thể chất mỗi người mỗi khác gây nên chuyển hóa hàn nhiệt; người vốn dĩ dương khí thiên thịnh, uẩn nhiệt bên trong thì khí cảm phải tà khí phong hàn thấp cũng dễ theo dương hóa nhiệt, hình thành nên phong thấp nhiệt tý; những người dương khí hư suy, hàn tự sinh từ bên trong thì khí cảm phải tà khí phong hàn thấp dễ theo âm hóa hàn, hình thành nên phong hàn thấp tý.

Giai đoạn đầu của bệnh thì chủ yếu là tà thực, tà ở kinh mạch làm ảnh hưởng đến cân cốt, cơ nhục, khớp. Tà khí làm trệ tắc kinh mạch, lạc đạo trở trệ làm ảnh hưởng đến phân bố khí huyết tân dịch. Huyết trệ thành ứ, tân dịch thành đàm, dần hình thành nên đàm trọc ứ huyết, có vai trò quan trọng trong quá trình phát sinh và phát triển bệnh [15], [16], [20].

Chứng tý lâu ngày làm khí huyết hao thương, ảnh hưởng đến can thận gây nên tính chất bệnh lý hư thực cùng xuất hiện. Một số trường hợp tổn thương can thận nhưng đau ở cơ khớp tương đối nhẹ, biểu hiện chủ yếu là chính hư thì thuộc hư tý. Ngoài ra, tà khí phong, hàn, thấp, nhiệt, có thể từ

kinh lạc nhập vào tạng phủ gây nên bệnh lý tạng phủ tương ứng. Lúc này, chứng tý lâu ngày có thể xuất hiện một số tình huống sau:

Phong hàn thấp tý hoặc nhiệt tý lâu ngày không khỏi, vận hành khí huyết không thông ngày càng nặng, ứ huyết đám trọc gây trệ tắc kinh mạch nên xuất hiện ứ ban ở ngoài da, dính các khớp ngoại vi, các khớp sưng nề và biến dạng, co duỗi các khớp khó khăn.

Bệnh lâu ngày làm hao thương chính khí, hình thành nên các biểu hiện khác nhau về hao thương khí huyết và can thận bất túc

Tý chứng lâu ngày không khỏi, tà khí từ kinh lạc nhập vào tạng phủ xuất hiện chứng tắc trệ của tạng phủ: điển hình như chứng tâm lý với biểu hiện bứt rứt, hồi hộp, vận động thì khó thở, nếu nặng thấy phù hai chi dưới, không thể nằm để thở được. Vì vậy, trong cuốn “Nội kinh” đã có luận thuyết về nội tý và ngoại tý như chứng tý ở ngũ tạng, chứng tý ở lục phủ, chứng tý ở phủ kỳ hỗng, chứng tý ở cơ khớp... Điều đó cho thấy, khái niệm về chứng tý có nghĩa rộng và nghĩa hẹp. Phạm vi bài này chỉ bàn về chứng tý ở cơ khớp toàn thân [15] [16], [20].

1.2.3. Biện chứng luận trị

1.2.3.1. Căn cứ biện chứng

- Biện chứng về bệnh tà: triệu chứng đặc trưng của của chứng tý có sự khác biệt là do cảm thụ tà khí có tính chất khác nhau. Đau có tính chất di chuyển là phong thắng (hành tý); đau nhức cơ khớp cố định, gặp lạnh đau tăng, gặp ôn ẩm thì giảm đau là thuộc hàn thắng (trước tý); đau kèm sưng nóng đỏ, co rút gân mạch thì thuộc nhiệt thắng (nhiệt tý); các khớp đau lâu ngày, sưng nề cục bộ, hoặc chủ yếu thấy đau nhức khớp chi dưới thì thuộc đàm; sưng nề, cứng nhắc các khớp, đau cố định, da tại chỗ ám tím hoặc có ứ ban thì thuộc ứ.

- Biện chứng hư và thực: thực chứng thường thấy ở bệnh nhân mới mắc, bệnh khởi phát cấp, chính khí chống lại tà khí (phong, hàn, thấp, nhiệt) mạnh nên gây ra đau dữ dội, mạch thực và có lực; hư chứng thường thấy ở bệnh lâu ngày; diễn biến bệnh kéo dài, hao thương khí huyết, tổn thương ảnh hưởng đến tạng phủ, can thận bất túc, mạch hư vô lực; hư thực thác tạp thường thấy ở bệnh kéo dài triền miên do đàm ú hễ kết, can thận hao hư [15], [16], [20].

1.2.3.2. Nguyên tắc điều trị

Bệnh nguyên bệnh cơ cơ bản của chứng tý là do phong, hàn, thấp, nhiệt, đàm, ú làm trệ tắc khí huyết kinh lạc nên nguyên tắc điều trị cơ bản của chứng tý là khứ tà thông lạc, căn cứ theo mức độ tà khí thiên thịnh để áp dụng khứ phong, tán hàn, trừ thấp, thanh nhiệt, hóa đàm, hành ú kết hợp tuyên tý thông lạc.

Trị phong thì dùng pháp dưỡng huyết hoạt huyết để đáp ứng nguyên tắc “trị phong tiên trị huyết, huyết hành phong tất diệt”; trị hàn thì nên dùng pháp ôn dương bổ hỏa; trị thấp thì nên kết hợp pháp kiện tỳ ích khí. Bệnh lâu ngày, chính khí hư thì nên dùng pháp phù chính, bổ can thận, ích khí huyết.

1.2.4. Các thể lâm sàng

1.2.4.1. Phong hàn thấp tý

a) Hành tý

- Chứng trạng: đau nhức các khớp toàn thân, đau có tính chất di chuyển; kèm theo ở giai đoạn đầu thấy khớp sưng đỏ, co duỗi khớp khó khăn, hoặc thấy sợ gió hay sợ lạnh, chất lưỡi hồng, rêu lưỡi trắng dày, mạch phù hoãn hoặc phù khẩn.

- Pháp điều trị: Khứ phong thông lạc, tán hàn trừ thấp

- Phương điều trị: Phòng phong thang [15], [16], [20]

b) Thống tý

- Chứng trạng: đau nhức các khớp dữ dội, đau có tính chất cố định, gặp lạnh đau tăng, nếu được ôn ấm thì đau giảm; kèm theo co duỗi các khớp khó

khăn, da tại chỗ khớp không đau nóng, sắc da không bị hồng; chất lưỡi hồng nhợt, rêu lưỡi trắng mỏng nhợt, mạch huyền khẩn hoặc trầm trì huyền

- Pháp điều trị: tán hàn thông lạc, khứ phong trừ thấp
- Phương điều trị: Ôn đầu thang [15], [16], [20]

c) Trước tý

- Chứng trạng: Các khớp chân và tay tê nhức, kèm theo thấy sưng nề các khớp, đau có tính chất cố định, chân và tay cảm thấy nặng nề, vận động hạn chế, tê bì ngoài da, chất lưỡi hồng, rêu lưỡi trắng dày nhợt, mạch nhu hoãn.

- Pháp điều trị: trừ thấp thông lạc, khứ phong tán hàn
- Phương điều trị: Ý dĩ nhân thang [15], [16], [20]

1.2.4.2. Phong thấp nhiệt tý

- Chứng trạng: sưng, nóng, đỏ, đau dữ dội ở một khớp hay nhiều khớp; kèm theo thấy đau các khớp không thích xoa nắn, gặp lạnh thì giảm đau, sốt, sợ gió, khát nước, nước tiểu màu vàng, bứt rứt; chất lưỡi hồng, rêu lưỡi vàng nhợt, mạch hoạt sắc.

- Pháp điều trị: thanh nhiệt thông lạc, khứ phong trừ thấp
- Phương điều trị: Bạch hổ gia quế chi thang [15], [16], [20]

1.2.4.3. Đàm ứ tắc trở

- Chứng trạng: đau dữ dội cơ khớp, đau cố định, hoặc thấy sắc da quanh khớp tím, sưng nề, ấn tương đối cứng; kèm theo thấy cảm giác chân tay nặng nề hay tê nhức, hoặc thấy các khớp cứng và biến dạng khớp, co duỗi các khớp khó khăn, có thể thấy nổi cục quanh khớp, ban ứ huyết quanh khớp, sắc mặt ám đen, phù quanh mắt, hoặc thấy tức ngực, khạc nhiều đờm; chất lưỡi tím hoặc có ban điểm ứ huyết, rêu lưỡi trắng nhợt, mạch huyền sáp;

- Pháp điều trị: hóa đàm hành ứ, quyên ứ thông lạc
- Phương điều trị: Song hợp thang [15], [16], [20]

1.2.4.4. Can thận hao hư

- Chứng trạng: bệnh lâu ngày không dứt, khớp sưng nề, biến dạng, cứng khớp, đau dữ dội; kèm theo vận động khớp khó khăn, co quắp chân tay, teo cơ; hoặc thấy sợ lạnh, chân và tay lạnh, nam giới thấy liệt dương hay di tinh, hoặc thấy lòng bàn chân bàn tay nóng, bứt rứt, miệng khô; chất lưỡi hồng nhợt ít tân dịch, rêu trắng mỏng, mạch trầm tế hoặc nhược sắc.

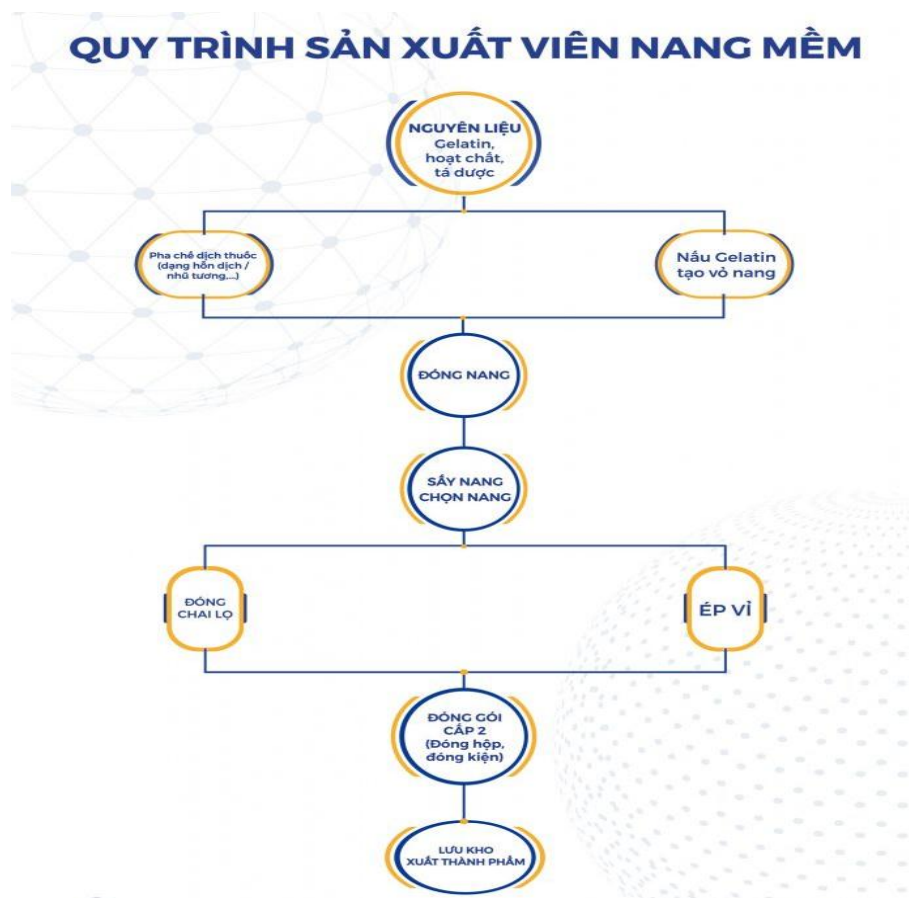
- Pháp điều trị: Bổ can thận, thư cân chỉ thống

- Phương điều trị: Độc hoạt ký sinh thang [15], [16], [20]

1.3. Tổng quan về viên nang Mekong Cissus và hồ đẳng 4 cạnh

1.3.1. Thành phần của viên uống Mekong cissus(trong 1 viên nang cứng)

- Chiết xuất toàn thân và lá của cây Hồ đẳng 4 cạnh (tỉ lệ 1:6): 400 mg
- Phụ liệu: Lactose (tá dược độn), povidon (tá dược dính), Chất chống đông vón (bột talc, magnesi stearat), chất bảo quản nipazil, ethanol 96%, vỏ nang.



1. Giai đoạn chuẩn bị nguyên liệu

Toàn thân và lá cây Hồ đẳng 4 cạnh phơi khô , tiến hành xay, rây nguyên liệu sau đó cân chia lô mẻ.

Về điều kiện sản xuất: cần phải thi công phòng sạch để làm nhà xưởng sản xuất viên nang mềm cần đạt tiêu chuẩn cao về vệ sinh, nhiệt độ, độ ẩm môi trường (thông thường nhiệt độ phòng sản xuất phải duy trì ở nhiệt độ 20-22 độ C, độ ẩm tương đối nhỏ hơn 40%, phòng làm khô nang, nhiệt độ 21-24 độ C, độ ẩm tương đối 20-30%.

2. Giai đoạn nấu Gelatin

Ngâm trương nở gelatin trong nước khử khoáng, khuấy trộn, đun nóng, hòa tan gelatin trên, khuấy trộn đồng nhất, thu được dịch vỏ. Hút chân không loại bọt khí, dịch vỏ nang được duy trì ở nhiệt độ 57 – 60 độ C trong quá trình sản xuất viên nang mềm.

3. Giai đoạn pha chế dịch nhân

Dịch nhân thường là hỗn dịch, dung dịch, bột nhão, nhũ tương. Dịch nhân được pha chế bằng kỹ thuật khuấy trộn hỗn hợp các thành phần, tiếp theo được đồng nhất hóa bằng cách cho qua máy xay keo, thu được hỗn hợp nhân đồng nhất.

4. Giai đoạn đóng nang

Ở giai đoạn này, dịch vỏ được trải thành lớp mỏng thích hợp lên trên bề mặt hai trống kim loại có nhiệt độ thấp (13 – 14 độ C). Dịch vỏ sẽ bị gel hóa ở nhiệt độ thấp và tạo thành dải gel gelatin có độ bền phù hợp để làm vỏ nang. Dải gel gelatin, tiếp theo, được chuyển tới hai trục tạo nang quay liên tục theo chiều ngược nhau, mỗi trục đều có nhiệm vụ tạo ra một nửa vỏ nang. Tại thời điểm hai nửa vỏ bị trục ép tiếp xúc nhau, hai nửa vỏ được hàn kín nhờ nhiệt độ cao của trục ép (nhiệt độ 37 – 40 độ C). Phần đáy nang được hàn kín trước, đồng thời ngay thời điểm đó, dịch nhân được phân liều bằng piston và nạp

vào vỏ nang đang được tạo thành. Khuôn tiếp tục quay, hàn kín hai nửa vỏ tạo nên viên nang hoàn chỉnh, đồng thời viên được cắt rời khỏi dải gel gelatin.

5. Giai đoạn làm khô – sấy nang

Viên nang mềm vừa tạo thành, được chuyển vào lồng quay, quay cùng với các khăn bằng cotton hoặc polyurethane để lau sạch, loại bỏ dầu bám trên viên.

Sau các giai đoạn làm sạch và sấy sơ, viên nang mềm được chuyển tới thiết bị làm khô (trống quay có các vách đôi hướng liên tục) trong điều kiện độ ẩm tương đối 20-30 %, nhiệt độ 21-24 độ C. Viên nang được làm khô tới khi hàm ẩm của vỏ khoảng 6 – 10%.

6. Giai đoạn đóng gói

Bước cuối cùng trong quy trình sản xuất viên nang mềm bằng phương pháp khuôn quay là chọn nang và tiến hành đóng gói. Thông thường viên nang mềm được đóng vào lọ hoặc ép vỉ.

Nhân viên sản xuất sẽ kiểm tra viên nang để loại bỏ các sản phẩm không đạt tiêu chuẩn, viên sau đó được kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn đăng ký. Viên đạt tiêu chuẩn được chuyển sang giai đoạn đóng gói trong bao bì thích hợp.

1.3.2. Đặc điểm sinh học của Hồ đẳng 4 cạnh



Tên Tiếng Việt: Nho tía, Hồng đẳng, Xi phóng thẳng, Rau tai châu, Dây lá chua, Nho lông, Chìa vôi bốn cạnh, Hồ đẳng bốn cánh.

Tên khoa học: *Cissus quadrangularis* L.

Họ thực vật: Vitaceae.

1.3.2.1. Đặc điểm tự nhiên

Hồ đẳng bốn cạnh (*Cissus quadrangularis* L.), thuộc họ Nho (Vitaceae), là loài dây leo khỏe, thân và nhánh phát triển mạnh, có tiết diện hình tứ giác rõ rệt, bề mặt nhẵn, không lông. Lá đơn, hình tim, đôi khi chia ba thùy, mép lá có răng đơn tù, phiến lá gần tròn với đường kính khoảng 4 cm; gân lá hình chân vịt với ba gân chính xuất phát từ gốc; cuống lá ngắn, dài khoảng 1 cm. Tua cuốn đơn, giúp cây bám và leo bám vào giá thể.

Cụm hoa mọc đối diện với lá, dạng ngù, đường kính 3–4 cm; cuống cụm hoa ngắn, mang 2–3 nhánh thứ cấp, mỗi nhánh tận cùng là một tán gồm nhiều hoa nhỏ. Hoa lưỡng tính; đài hình đầu, mép hơi lượn sóng; cánh hoa 4, hình trái xoan, dạng mũ trùm ở đỉnh; nhị 4 với bao phấn hình trái xoan; đĩa mật có 4 thùy. Bầu hình trứng, vòi nhụy ngắn. Quả mọng, hình trứng ngược hoặc gần tròn, đường kính 5–6 mm, thường chứa một hạt, hiếm khi hai hạt [39].

1.3.2.2. Phân bố, thu hái, chế biến.

❖ Phân bố:

Hồ đẳng bốn cạnh mọc hoang hoặc được trồng ở hàng rào, bờ bụi và các khu vực có nhiều ánh sáng. Tại Việt Nam, cây sinh trưởng tốt ở các tỉnh phía Nam, đặc biệt là khu vực Thành phố Hồ Chí Minh. Cây có thể được nhân giống bằng hạt hoặc bằng các đoạn thân có rễ, thường ra hoa vào khoảng tháng 4–6.

Trên phạm vi thế giới, *Cissus quadrangularis* phân bố rộng rãi ở Ấn Độ, bán đảo Ả Rập, châu Phi nhiệt đới và một số quốc gia Đông Nam Á như Thái Lan. Đây là loài cây được sử dụng lâu đời trong y học truyền thống của nhiều quốc gia thuộc vùng nhiệt đới [39], [40].

1.3.2.3. Thành Phần Hóa Học Hồ Đăng 4 cạnh:

Các nghiên cứu hóa thực vật cho thấy Hồ đăng bốn cạnh chứa nhiều nhóm hợp chất có hoạt tính sinh học. Thành phần flavonoid gồm quercetin, daidzein và genistein; nhóm triterpenoid bao gồm friedelin và các dẫn xuất amyirin (α - và β -amyrin); các dẫn xuất stilbene như quadrangularin-A, resveratrol và piceatannol. Ngoài ra, cây còn chứa iridoid (như catapol và picroside), phytosterol (β -sitosterol), vitamin C (acid ascorbic), tannin, phenol, carotenoid, cùng các khoáng chất như canxi và phospho.

Phân tích thành phần thân cây cho thấy sự hiện diện của calcium oxalate, taraxeryl acetate, các acid béo mạch dài và ion khoáng, góp phần giải thích các tác dụng dược lý được ghi nhận của loài cây này [41], [42], [43].

1.3.3. Công dụng

❖ Theo y học cổ truyền

Theo y học cổ truyền, Hồ đăng bốn cạnh có vị đắng, tính mát, có tác dụng tán huyết khử ứ, thông kinh hoạt lạc và chỉ thống. Dược liệu này đã được sử dụng từ lâu trong các hệ thống y học cổ truyền, đặc biệt là Ayurveda, với công dụng nổi bật trong hỗ trợ liền xương gãy, điều trị tổn thương dây chằng, gân và giảm đau do chấn thương.

Những ghi nhận trong y học cổ truyền phù hợp với các nghiên cứu dược lý hiện đại, trong đó các hợp chất flavonoid, triterpenoid và stilbene của *Cissus quadrangularis* được chứng minh có tác dụng chống viêm, chống oxy hóa và thúc đẩy quá trình tái tạo mô xương [41], [43].

❖ Theo y học hiện đại

- Hồ đẳng bốn cạnh (*Cissus quadrangularis* L.) là dược liệu đã được nghiên cứu rộng rãi trong y học hiện đại, đặc biệt liên quan đến tác dụng trên hệ xương khớp, phản ứng viêm và chuyển hóa. Nhiều nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng cho thấy chiết xuất từ *Cissus quadrangularis* có khả năng hỗ trợ quá trình tái tạo xương và làm lành xương gãy thông qua việc kích thích hoạt động của nguyên bào xương, đồng thời ức chế hoạt động của hủy cốt bào. Trong các mô hình loãng xương do thiếu estrogen, dược liệu này được ghi nhận có tác dụng làm giảm mất xương và cải thiện các chỉ số vi cấu trúc xương [44], [46].

- Bên cạnh tác dụng trên mô xương, *Cissus quadrangularis* còn thể hiện rõ hoạt tính chống viêm và giảm đau. Các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy chiết xuất của cây có khả năng làm giảm sản xuất các chất trung gian gây viêm như prostaglandin, nitric oxide và các cytokine tiền viêm, qua đó góp phần làm giảm phù nề và đau trong các mô hình viêm khớp và tổn thương mô mềm. Một số thử nghiệm lâm sàng cũng ghi nhận hiệu quả cải thiện triệu chứng đau xương khớp khi sử dụng các chế phẩm chứa *Cissus quadrangularis* so với giả dược, cho thấy tiềm năng ứng dụng trong hỗ trợ điều trị các bệnh lý viêm và thoái hóa khớp [45].

1.3.4. Liều dùng, cách dùng

- Liều dùng: 3 viên/ngày
- Cách dùng: Uống trước bữa ăn 30 phút

1.3.5. Một số nghiên cứu về Hồ đẳng bốn cạnh

AMH Viswanatha Swamy và cộng sự tiến hành đánh giá hoạt động bảo vệ gan của chiết xuất thân cây *Cissus quadrangularis* (CQ) chống lại tổn thương gan do isoniazid gây ra ở chuột cho kết quả nồng độ aspartate transaminase, alanine transaminase, alkaline phosphatase và bilirubin tăng cao

sau khi dùng isoniazid đã giảm đáng kể do xử lý trước bằng CQ. Việc dùng isoniazid làm tăng đáng kể quá trình peroxy hóa lipid (LPO) và làm giảm các hoạt động chống oxy hóa như giảm glutathione, superoxide dismutase và catalase. Xử lý trước cho chuột bằng CQ làm giảm đáng kể LPO và tăng các hoạt động chống oxy hóa [21].

Srinivasa Rao Sirasanagandla và cộng sự đánh giá tác dụng bảo vệ của *Cissus quadrangularis* Linn. đối với tình trạng chậm hóa xương ở thai nhi do bệnh tiểu đường gây ra cho kết quả xử lý trước bằng chiết xuất dầu este của *Cissus quadrangularis* đã phục hồi đáng kể các trung tâm cốt hóa và cải thiện mức độ cốt hóa xương của xương chi trước và chi sau ở những con chó con sơ sinh của nhóm tiểu đường [22].

Mallika Jainu, K. Vijaimohan, K. Kannan tiến hành nghiên cứu Chiết xuất *Cissus quadrangularis* L. làm giảm loét mạn tính do có thể có sự tham gia của polyamines và kháng nguyên nhân tế bào tăng sinh cho kết quả với mức liều chiết xuất *Cissus quadrangularis* L. khác nhau đã làm tăng cường khả năng giảm diện tích loét khác nhau, điều này đã được thể hiện thông qua hình ảnh mô học [23].

Chương 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

2.1.1. Sản phẩm nghiên cứu

Viên nang Mekong Cissus với thành phần chính là chiết xuất toàn thân và lá của cây Hồ đăng 4 cạnh (*Cissus quadrangularis* L.) theo tỷ lệ 1:6 (1 ml dịch chiết tương đương với 6 g dược liệu - Hồ đăng bốn cạnh)



Ảnh 2.1. Sản phẩm Mekong Cissus

Các thành phần trong chế phẩm được dùng dưới dạng dược liệu khô và đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V [24].

- Công dụng: hỗ trợ giảm các triệu chứng đau khớp, sưng khớp, thoái hóa khớp, viêm khớp.

- Nguồn gốc xuất xứ: CÔNG TY CPDP LA TERRE FRANCE

Địa chỉ: 08A Ấp Phú Thành, Xã Phước Lý, H. Cần Giuộc, Long An

- Liều dùng: người lớn: 400 mg (1 viên) /lần x 3 lần/ngày (uống sau ăn), tương đương 24 mg/kg/ngày khi tính liều trên người nặng trung bình 50 kg.

Quy đổi ra liều trên chuột nhất có hệ số quy đổi 12 thì liều dùng tương đương liều trên chuột nhất là $24 \times 12 = 288$ mg/kg/kg/24h.

Quy đổi ra liều trên chuột cống có hệ số quy đổi 7 thì liều dùng tương đương liều trên chuột cống là $24 \times 7 = 168 \text{ mg/kg/24h}$ [25], [26].

2.1.2. Các thuốc, hóa chất và máy móc sử dụng trong nghiên cứu

- Aspirin 500 mg (tên biệt dược Aspirin pH8), dạng viên bao phim tan trong ruột, sản phẩm của Công ty Cổ phần Hóa - Dược phẩm Mekophar (Việt Nam).

- Paratramol: dạng viên nén, mỗi viên chứa 325 mg paracetamol + 37,5 mg tramadol hydroclorid, sản xuất bởi Công ty Pharmaceuticals Works Polpharma S.A., Ba Lan.

- Methylprednisolon: biệt dược Medrol, dạng viên nén hàm lượng 16 mg, sản phẩm của hãng Pfizer Italia S.R.L., Ý.

- Acid acetic: dạng dung dịch, nồng độ $\geq 99,5\%$, sản phẩm của Xilong Scientific Co., Ltd, Trung Quốc.

- Carrageenin: dạng bột, sản phẩm của hãng BHD Chemicals Ltd., Anh.

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

- Chỉ khâu 5/0, sản phẩm của hãng SUREMED, Berlin, Đức

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

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

- Máy đo ngưỡng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer 37450 của Ugo Basile (Italy).

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

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

- Máy xét nghiệm huyết học tự động Exigo-VET của hãng Exigo, Thụy Điển.

- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 g.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 20 ± 2 g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.

Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý ít nhất 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột và uống nước tự do.

Chuột cống trắng chủng Wistar, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 180 ± 20 g do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng – Hà Nội cung cấp. Động vật được nuôi ít nhất 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

2.3. Địa điểm, thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội
- Thời gian nghiên cứu: nghiên cứu được tiến hành từ tháng 10/2024 đến tháng 3/2025.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Nghiên cứu độc tính cấp của viên nang MEKONG CISSUS trên thực nghiệm

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD_{50} của viên nang Mekong Cissus trên chuột nhắt trắng theo phương pháp Litchfield- Wilcoxon [34], [35].

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

Chuột nhắt trắng được chia thành 4 lô, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống viên nang Mekong Cissus với liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây chết 0% chuột). Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Tất cả

chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị để xác định LD_{50} của thuốc thử [36]. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống viên nang Mekong Cissus.

2.4.2. Nghiên cứu tác dụng giảm đau của viên nang MEKONG CISSUS trên thực nghiệm

Tác dụng giảm đau trung ương được nghiên cứu trên 2 mô hình là mô hình mâm nóng và mô hình máy đo ngưỡng đau. Đây là các mô hình được nhiều nhà khoa học trong và ngoài nước ứng dụng nghiên cứu [27].

2.4.2.1. Nghiên cứu tác dụng giảm đau theo cơ chế trung ương của viên nang MEKONG CISSUS

a) Nghiên cứu tác dụng giảm đau của viên nang Mekong Cissus theo phương pháp “mâm nóng” (Hotplate) [28].

Đây là mô hình dùng nhiệt tác động vào da. Phương pháp như sau: Đặt chuột lên mâm nóng luôn duy trì ở nhiệt độ 56°C bằng hệ thống ổn nhiệt. Thời gian phản ứng với kích thích nhiệt được tính từ lúc đặt chuột lên mâm nóng đến khi chuột có phản xạ liếm chân sau. Loại bỏ những chuột phản ứng quá nhanh (trước 8 giây) hoặc quá chậm (sau 30 giây). So sánh thời gian phản ứng với kích thích nhiệt trước và sau khi uống thuốc thử (tính bằng giây) và so sánh giữa các lô chuột với nhau.

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

- Lô 1 (Đối chứng): uống nước cất liều 0,2 ml/10g thể trọng/ngày.
- Lô 2 (chứng dương): uống paracetamol 216,7 mg/kg/ngày và tramadol 25 mg/kg/ngày với thể tích 0.2 mL/10g trong 3 ngày.
- Lô 3: uống Mekong Cissus liều 288 mg/kg/ngày với thể tích 0.2 mL/10g trong 3 ngày (liều tương đương lâm sàng, hệ số ngoại suy 12).
- Lô 4: uống Mekong Cissus liều 864 mg/kg/ngày với thể tích 0,2 mL/10g trong 3 ngày (liều gấp 3 liều lâm sàng).

Chuột ở các lô được uống nước cất, thuốc chứng dương hoặc Mekong Cissus mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng trong 3 ngày liên tục. Đo thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc lần cuối cùng 1 giờ.

b) Nghiên cứu tác dụng giảm đau của viên nang Mekong Cissus bằng máy đo ngưỡng đau [29].

Phương pháp gây đau bằng máy đo ngưỡng đau trên bàn chân chuột nhắt trắng được thực hiện bằng tác dụng một lực tăng dần lên bàn chân phải của chuột. Quan sát để phát hiện và ghi lại khoảng cách trên thước đo ở máy đo ngưỡng đau khi đạt đến lực làm cho chuột phản ứng lại bằng cách rút chân ra khỏi kim gây đau của máy đo ngưỡng đau.

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

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

- Lô 2 (Chứng dương): uống paracetamol 216,7 mg/kg/ngày và tramadol 25 mg/kg/ ngày với thể tích 0,2 ml/10g trong 3 ngày.

- Lô 3: uống Mekong Cissus liều 288 mg/kg/ngày với thể tích 0,2 ml/10g trong 3 ngày (liều tương đương lâm sàng, hệ số ngoại suy 12).

- Lô 4: uống Mekong Cissus liều 864 mg/kg/ngày với thể tích 0,2 ml/10g trong 3 ngày (liều gấp 3 liều lâm sàng).

Chuột ở các lô được uống nước cất hoặc thuốc thử mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng trong 3 ngày liên tục. Đánh giá phản ứng của chuột trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc lần cuối cùng 1 giờ

2.4.2.2. Nghiên cứu tác dụng giảm đau theo cơ chế ngoại biên của viên nang Mekong Cissus

Thí nghiệm gây đau bằng tác nhân hóa học là thí nghiệm đại diện có ý nghĩa trong việc đánh giá đau và giảm đau có tính chất ngoại vi. Trong nghiên

cứu này, chúng tôi nghiên cứu tác dụng giảm đau của viên nang Mekong Cissus bằng phương pháp gây quặn đau bằng acid acetic [30]. Phương pháp như sau: Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (Đối chứng): uống nước cất với thể tích 0,2 ml/10g thể trọng/ngày.
- Lô 2 (Chứng dương): uống aspirin 150 mg/kg thể trọng/ngày với thể tích 0,2 ml/10g trong 3 ngày.
- Lô 3: uống Mekong Cissus liều 288 mg/kg/ngày với thể tích 0,2 ml/10g trong 3 ngày (liều tương đương lâm sàng, hệ số ngoại suy 12).
- Lô 4: uống Mekong Cissus liều 864 mg/kg/ngày với thể tích 0,2 ml/10g trong 3 ngày (liều gấp 3 liều lâm sàng).

Chuột ở các lô được uống nước cất hoặc thuốc thử mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng trong 3 ngày liên tục. Ngày thứ 3, sau khi uống thuốc 1 giờ, tiêm vào ổ bụng mỗi chuột 0,2 ml dung dịch acid acetic 1%. Đếm số cơn quặn đau của từng chuột trong mỗi 5 phút cho đến hết phút thứ 30 sau khi tiêm acid acetic. So sánh số cơn quặn đau của chuột giữa các lô với nhau.

2.4.3. Nghiên cứu tác dụng chống viêm của viên nang MEKONG CISSUS trên thực nghiệm

2.4.3.1. Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp của viên nang Mekong Cissus

a) Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp của viên nang Mekong Cissus trên mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carrageenin [31].

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

- Lô 1 (Đối chứng): uống nước cất với thể tích 1 mL/100 g thể trọng/ngày.
- Lô 2 (Chứng dương): uống aspirin liều 200 mg/kg thể trọng/ngày với thể tích 1 mL/100 g trong 5 ngày
- Lô 3: uống Mekong Cissus liều 168 mg/kg/24h với thể tích 1 mL/100 g trong 5 ngày (liều tương đương lâm sàng, hệ số ngoại suy 7)

- Lô 4: uống Mekong Cissus liều 504 mg/kg/24h với thể tích 1 mL/100 g trong 5 ngày (liều gấp 3 lần liều tương đương liều trên lâm sàng)

Chuột được uống thuốc hoặc nước trong 5 ngày liền trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc 1 giờ, gây viêm bằng cách tiêm carrageenin 1% (pha trong nước muối sinh lý) với thể tích 0,05ml/chuột vào dưới da gan bàn chân sau bên phải của chuột.

Đo thể tích chân chuột (đến khớp cổ chân) bằng dụng cụ chuyên biệt vào các thời điểm: trước khi gây viêm (V_0), sau khi gây viêm 2 giờ (V_2), 4 giờ (V_4), 6 giờ (V_6) và 24 giờ (V_{24}).

Kết quả được tính theo công thức của Fontaine:

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

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

Trong đó:

V_0 là thể tích chân chuột trước khi gây phù viêm

V_t là thể tích chân chuột sau khi gây phù viêm

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

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

Trong đó:

$\Delta V_c\%$: trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô chứng

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

b) *Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm màng bụng chuột cống bằng carrageenin và formaldehyde [32].*

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

- Lô 1 (Đối chứng): uống nước cất với thể tích 1ml/100g thể trọng/ngày
- Lô 2 (Chứng dương): uống aspirin liều 200 mg/kg thể trọng /ngày thể tích 1 mL/100 g trong 5 ngày
- Lô 3: uống Mekong Cissus liều 168 mg/kg/ngày thể tích 1 mL/100 g trong 5 ngày (liều tương đương lâm sàng, hệ số ngoại suy 7)
- Lô 4: uống Mekong Cissus liều 504 mg/kg/ngày thể tích 1 mL/100 g trong 5 ngày (liều gấp 3 lần liều tương đương liều trên lâm sàng)

Các lô chuột được uống thuốc thử hoặc nước trong thời gian 5 ngày. Ngày thứ 5, gây viêm màng bụng chuột bằng cách tiêm dung dịch carrageenin (50 mg carrageenin + 1,4 ml formaldehyd pha vừa đủ trong 100 ml nước muối sinh lý) với thể tích 1 mL/100g vào khoang màng bụng của mỗi chuột.

Sau khi gây viêm 24 giờ, mổ ổ bụng chuột hút dịch rỉ viêm. Đo thể tích và đếm số lượng bạch cầu/1ml dịch rỉ viêm. Định lượng protein trong dịch rỉ viêm ở mỗi lô và so sánh giữa các lô.

2.4.3.2. Nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn của viên nang Mekong Cissus

Tác dụng chống viêm mạn của viên nang Mekong Cissus được nghiên cứu trên mô hình gây u hạt thực nghiệm [33].

Mô hình này nhằm đánh giá tác dụng chống viêm thông qua khả năng làm giảm quá trình tăng sinh tổ chức, giảm khối lượng u hạt tạo thành khi cấy amiang đã nhúng carrageenin vào dưới da chuột.

Cách tiến hành như sau: Chuột nhắt trắng, được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con

- Lô 1(Đối chứng): uống nước cất 0,2 ml/10g thể trọng/ngày.
- Lô 2: uống Methylprednisolon 10 mg/kg thể trọng/ngày thể tích 0,2 mL/10 g trong 10 ngày.
- Lô 3: uống Mekong Cissus liều 288 mg/kg/ngày thể tích 0,2 mL/10g trong 10 ngày (liều tương đương lâm sàng, hệ số ngoại suy 12).

- Lô 4: uống Mekong Cissus liều 864 mg/kg/ngày thể tích 0,2 mL/10g trong 10 ngày (liều gấp 3 liều lâm sàng).

Gây viêm mạn tính bằng cách cấy sợi amian trọng lượng 6 mg tiệt trùng (sấy 120°C trong 1 giờ) đã được tẩm carrageenin 1%, ở da gáy của mỗi chuột. Sau khi cấy u hạt, các chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử liên tục trong 10 ngày. Ngày thứ 11 tiến hành giết chuột, bóc tách khối u và cân tươi. Chọn ngẫu nhiên mỗi lô 3 khối u để làm xét nghiệm giải phẫu bệnh vi thể. Các khối u hạt còn lại được sấy khô ở nhiệt độ 56°C trong 18 giờ. Cân trọng lượng u hạt sau khi đã được sấy khô.

2.5. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được xử lý theo thuật toán thống kê Y sinh học, các số liệu được xử lý thống kê theo thuật toán thống kê T-test Student bằng phần mềm SPSS 25.0

Số liệu được biểu diễn dưới dạng: ($\bar{X} \pm SD$).

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

2.6. Đạo đức nghiên cứu

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

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

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

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Độc tính cấp của viên nang mekong cissus trên thực nghiệm

Kết quả nghiên cứu độc tính cấp viên nang Mekong Cissus trên chuột nhắt trắng

Chuột nhắt trắng được uống viên nang Mekong Cissus từ liều thấp nhất đến liều cao nhất.

Kết quả được trình bày ở bảng 3.1.

Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nang Mekong Cissus trên chuột nhắt trắng

Lô chuột	n	Liều (ml dung dịch /kg)	Liều (mg/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	25	5000	0	Không
Lô 2	10	50	10000	0	Không
Lô 3	10	75	15000	0	Không

Kết quả bảng 3.1 cho thấy: các lô chuột uống chế phẩm Mekong Cissus liều từ 25 ml/kg đến liều tối đa 75 ml/kg không có biểu hiện độc tính cấp.

Từ bảng 1 tính được liều dung nạp tối đa (Luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của chế phẩm Mekong Cissus là: 15000 mg/kg.

3.2. Tác dụng giảm đau của viên nang Mekong Cissus trên thực nghiệm

3.2.1. Tác dụng giảm đau theo cơ chế trung ương của viên nang Mekong

Cissus

Tác dụng giảm đau của viên nang Mekong Cissus theo phương pháp “mâm nóng” (Hotplate)

Bảng 3.2 Ảnh hưởng của viên nang Mekong Cissus lên thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng

Lô chuột	n	Thời gian phản ứng với nhiệt độ (giây)		P trước-sau
		Trước	Sau	
Lô 1: (Đối chứng)	10	18,86 ± 5,33	17,34 ± 5,24	> 0,05
Lô 2: (paracetamol + tramadol)	10	18,31 ± 3,96	21,83 ± 3,26	< 0,05
P ₂₋₁		> 0,05	< 0,05	
Lô 3: (Mekong Cissus liều 288 mg/kg/ ngày)	10	17,32 ± 5,08	19,43 ± 6,30	> 0,05
P ₃₋₁		> 0,05	> 0,05	
P ₃₋₂		> 0,05	> 0,05	
Lô 4: (Mekong Cissus liều 864mg/kg/ngày)	10	18,71 ± 4,42	19,83 ± 5,49	> 0,05
P ₄₋₁		> 0,05	> 0,05	
P ₄₋₂		> 0,05	> 0,05	
P ₄₋₃		> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy:

- Phối hợp paracetamol và tramadol uống trong 3 ngày liên tục có tác dụng kéo dài có ý nghĩa thống kê thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột so với thời điểm trước uống thuốc và so với lô đối chứng với $p < 0,05$.

- Mekong Cissus cả 2 liều 288 mg/kg/ngày và 864 mg/kg/ngày uống trong 3 ngày liên tục có xu hướng kéo dài thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhất trắng so với thời điểm trước uống thuốc và so với lô đối chứng, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Không có sự khác biệt khi so sánh thời gian phản ứng với nhiệt độ giữa các lô uống Mekong Cissus với lô chứng dương (phối hợp paracetamol và tramadol) và so sánh giữa các mức liều của Mekong Cissus ($p > 0,05$).

Tác dụng giảm đau của viên nang Mekong Cissus bằng máy đo ngưỡng đau

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của Mekong Cissus lên lực gây đau của chuột nhắt trên máy đo ngưỡng đau

Lô chuột	n	Lực gây đau (g)		p trước-sau
		Trước	Sau	
Lô 1: (Đối chứng)	10	11,85 ± 3,70	11,28 ± 1,75	> 0,05
Lô 2: (Paracetamol + tramadol)	10	10,89 ± 3,25	14,45 ± 4,10	< 0,05
p ₂₋₁		> 0,05	< 0,05	
Lô 3: (Mekong Cissus liều 288 mg/kg/ngày)	10	10,65 ± 3,97	11,64 ± 2,87	> 0,05
p ₃₋₁		> 0,05	> 0,05	
p ₃₋₂		> 0,05	> 0,05	
Lô 4: (Mekong Cissus liều 864mg/kg/ngày)	10	11,11 ± 3,85	14,55 ± 3,27	< 0,05
p ₄₋₁		> 0,05	< 0,05	
p ₄₋₂		> 0,05	> 0,05	
p ₄₋₃		> 0,05	< 0,05	

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.3 cho thấy:

- Phối hợp paracetamol và tramadol uống trong 3 ngày liên tục làm tăng có ý nghĩa thống kê lực gây phản xạ đau của chuột so với thời điểm trước uống thuốc và so với lô đối chứng với $p < 0,05$.
- Mekong Cissus liều 288 mg/kg/ngày uống trong 3 ngày liên tục có xu hướng làm tăng lực gây phản xạ đau của chuột so với thời điểm trước uống thuốc và so với lô đối chứng, tuy nhiên, sự khác biệt không có nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
- Mekong Cissus liều 864 mg/kg/ngày uống trong 3 ngày liên tục làm tăng lực gây phản xạ đau của chuột so với thời điểm trước uống thuốc và so với lô đối chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tác dụng của liều 864 mg/kg/ngày rõ rệt hơn liều 288 mg/kg/ngày với $p < 0,05$.
- Không có sự khác biệt khi so sánh lực gây phản xạ đau giữa các lô uống Mekong Cissus với lô chứng dương (phối hợp paracetamol và tramadol) tại các thời điểm đánh giá.

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của Mekong Cissus lên thời gian phản ứng của chuột nhắt trên máy đo ngưỡng đau

Lô chuột	n	Thời gian phản ứng (giây)		p trước-sau
		Trước	Sau	
Lô 1 (Đối chứng)	10	3,30 ± 1,01	3,60 ± 0,78	> 0,05
Lô 2 (Paracetamol + tramadol)	10	3,16 ± 0,99	4,89 ± 1,59	< 0,01
p ₂₋₁		> 0,05	< 0,05	
Lô 3 (Mekong Cissus 288 mg/kg/ngày)	10	3,09 ± 1,18	3,69 ± 0,96	> 0,05
p ₃₋₁		> 0,05	> 0,05	
p ₃₋₂		> 0,05	> 0,05	
Lô 4 (Mekong Cissus 864 mg/kg/ngày)	10	3,17 ± 1,02	4,73 ± 1,45	< 0,05
p ₄₋₁		> 0,05	< 0,05	
p ₄₋₂		> 0,05	> 0,05	
p ₄₋₃		> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy:

- Phối hợp paracetamol và tramadol có tác dụng làm tăng rõ rệt thời gian phản ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột (p so với lô đối chứng $< 0,05$ và p so với trước khi uống thuốc $< 0,01$).

- Mekong Cissus liều 288 mg/kg/ngày uống trong 3 ngày liên tục xu hướng làm tăng thời gian phản ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột so với trước khi uống thuốc và so với lô đối chứng, tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Mekong Cissus liều 864 mg/kg/ngày uống trong 3 ngày liên tục làm tăng có ý nghĩa thống kê thời gian phản ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột so với thời điểm trước uống thuốc và so với lô đối chứng với $p < 0,05$. Tác dụng của Mekong Cissus liều 864 mg/kg/ngày xu hướng rõ rệt hơn Mekong Cissus liều 288 mg/kg/ngày ($p > 0,05$).

- Không có sự khác biệt khi so sánh thời gian phản ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột giữa các lô uống Mekong Cissus với lô chứng dương (phối hợp paracetamol và tramadol) tại các thời điểm đánh giá ($p > 0,05$).

3.2.2. Tác dụng giảm đau theo cơ chế ngoại vi của viên nang Mekong Cissus
Tác dụng giảm đau của viên nang Mekong Cissus bằng phương pháp gây đau bằng acid acetic

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của viên nang Mekong Cissus 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	>25-30 phút
Lô 1: (Đối chứng)	4,50 ± 1,58	16,60 ± 4,60	10,50 ± 3,92	6,80 ± 1,48	5,80 ± 1,40	3,80 ± 1,81
Lô 2: (Aspirin)	1,80 ± 1,14***	7,00 ± 2,87***	6,30 ± 2,16**	5,10 ± 1,91*	5,30 ± 2,63	3,10 ± 1,66
Lô 3: (Mekong Cissus 288 mg/kg/ngày)	4,30 ± 1,77 ^{##}	9,60 ± 3,72**	6,70 ± 2,75*	4,40 ± 2,59*	4,00 ± 1,63*	2,20 ± 0,79*
Lô 4: (Mekong Cissus 864 mg/kg/ngày)	3,10 ± 1,45 [#]	10,00 ± 3,74**	5,20 ± 1,69** ^{###}	3,80 ± 1,99** ^{###}	3,90 ± 1,52** ^{###}	2,80 ± 0,79 ^{###}

Chú thích: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô 1

[#] $p < 0,05$; ^{##} $p < 0,01$ so với lô 2.

^{###} $p > 0,05$ so với lô 3

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.5 cho thấy:

- Aspirin uống trong 3 ngày liên tục có tác dụng làm giảm rõ rệt số cơn quặn đau ở tất cả các thời điểm nghiên cứu so với lô đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 20 phút đầu sau khi tiêm acid acetic, với $p < 0,001$ (0-5 phút, >5-10 phút), $p < 0,01$ (>10-15 phút), $p < 0,05$ (>15-20 phút).
- Mekong Cissus liều 288 mg/kg/ngày uống trong 3 ngày liên tục có tác dụng làm giảm số cơn quặn đau ở các thời điểm nghiên cứu so với lô đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê bắt đầu sau 5 phút tiêm acid acetic, với $p < 0,01$ (>5-10 phút) và $p < 0,05$ (>10-15 phút, >15-20 phút, >20-25 phút, >25-30 phút).
- Mekong Cissus liều 864 mg/kg/ngày uống trong 3 ngày liên tục có tác dụng làm giảm rõ rệt số cơn quặn đau ở các thời điểm nghiên cứu so với lô đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê bắt đầu sau 5 phút tiêm acid acetic với $p < 0,01$ (>5-10 phút, >10-15 phút, >15-20 phút, >20-25 phút). Tác dụng của Mekong Cissus liều 864 mg/kg/ngày xu hướng rõ rệt hơn Mekong Cissus liều 288 mg/kg/ngày ($p > 0,05$).

3.3. Tác dụng chống viêm của viên nang Mekong Cissus trên thực nghiệm

3.3.1. Tác dụng chống viêm cấp của viên nang Mekong Cissus trên mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carrageenin và formaldehyde

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của viên nang Mekong Cissus trên mô hình gây phù chân chuột

Lô nghiên cứu	Sau 2 giờ (V ₁)		Sau 4 giờ (V ₂)		Sau 6 giờ (V ₃)		Sau 24 giờ (V ₄)	
	Độ phù (%)	% giảm phù	Độ phù (%)	% giảm phù	Độ phù (%)	% giảm phù	Độ phù (%)	% giảm phù
Lô 1 (Đối chứng)	38,59 ± 16,40		45,08 ± 15,09		40,44 ± 12,04		17,99 ± 6,36	
Lô 2: (Aspirin liều 200 mg/kg/ngày)	22,13 ± 8,64*	42,66	27,49 ± 9,83**	39,01	32,55 ± 12,02	19,50	16,97 ± 6,05	5,67
Lô 3: (Mekong Cissus 168 mg/kg/ngày)	45,41 ± 19,30 ^{##}	-17,67	49,54 ± 13,31 ^{##}	-9,90	42,79 ± 16,26 ^{##}	-5,84	18,52 ± 6,45 ^{##}	-2,94
Lô 4: (Mekong Cissus 504 mg/kg/ngày)	42,11 ± 17,64 ^{##}	-9,11	42,19 ± 11,08 ^{##}	6,40	38,82 ± 10,98 ^{##}	3,99	18,13 ± 6,35 ^{##}	-0,76

Chú thích: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ so với lô 1

^{##} $p > 0.05$ so với lô 1

Nhận xét:

Kết quả bảng 3.6 cho thấy:

- Aspirin liều 200 mg/kg có tác dụng chống viêm rõ rệt, thể hiện ở tác dụng làm giảm rõ thể tích phù chân chuột so với lô đối chứng ở các thời điểm 2 giờ và 4 giờ sau khi tiêm carrageenin với lần lượt $p < 0,05$ và $p < 0,01$.
- Mekong Cissus liều 168 mg/kg/ngày không làm giảm thể tích chân chuột so với lô đối chứng ở tất cả các thời điểm sau khi tiêm carrageenin ($p > 0,05$).
- Mekong Cissus liều 504 mg/kg/ngày có xu hướng làm giảm thể tích chân chuột so với lô đối chứng ở thời điểm sau 4h và sau 6h tiêm carrageenin, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.3.2. Tác dụng chống viêm cấp của viên nang Mekong Cissus trên mô hình gây viêm màng bụng ở chuột cống bằng formaldehyde và

***Ảnh hưởng của viên nang Mekong Cissus lên thể tích dịch rỉ viêm màng bụng chuột**

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của viên nang Mekong Cissus lên thể tích dịch rỉ viêm

Lô nghiên cứu	n	Thể tích dịch rỉ viêm (mL/100g)
Lô 1 (Đối chứng)	10	$5,71 \pm 1,91$
Lô 2 (Aspirin liều 200 mg/kg/ngày)	10	$3,42 \pm 1,72^*$
Lô 3 (Mekong Cissus 168 mg/kg/ngày)	10	$5,29 \pm 1,93^\#$
Lô 4 (Mekong Cissus 504 mg/kg/ngày)	10	$3,79 \pm 1,44^*^\#\#$

Chú thích: $*p < 0,05$ so với lô 1 (Đối chứng)

$^\#p > 0,05$ so với lô 1 (Đối chứng). $^\#\#p > 0,05$ so với lô 2 (Aspirin)

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.7 cho thấy:

- Aspirin liều 200 mg/kg/ngày làm giảm có ý nghĩa thống kê thể tích dịch rỉ viêm so với lô đối chứng với $p < 0,05$.
- Mekong Cissus liều 168 mg/kg/ngày có xu hướng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm so với lô đối chứng, tuy nhiên, sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
- Mekong Cissus liều 504 mg/kg/ngày có ý nghĩa thống kê làm giảm thể tích dịch rỉ viêm so với lô đối chứng với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh lô uống Mekong Cissus liều 504 mg/kg/ngày với lô uống aspirin liều 200 mg/kg/ngày ($p > 0,05$).

****Ảnh hưởng của viên nang Mekong Cissus lên hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm***

Bảng 3.8 Ảnh hưởng của viên nang Mekong Cissus lên hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm

Lô nghiên cứu	n	Hàm lượng protein (g/dL)
Lô 1 (Đối chứng)	10	$3,26 \pm 0,21$
Lô 2 (Aspirin liều 200 mg/kg/ngày)	10	$3,18 \pm 0,32^{\#}$
Lô 3 (Mekong Cissus 168 mg/kg/ngày)	10	$3,40 \pm 0,27^{\#*}$
Lô 4 (Mekong Cissus 504 mg/kg/ngày)	10	$3,37 \pm 0,34^{\#*}$

Chú thích: $^{\#}p > 0,05$ so với lô 1 (Đối chứng)

$*p > 0,05$ so với lô 2 (Aspirin)

Kết quả ở bảng 3.8 cho thấy:

- Aspirin liều 200 mg/kg/ngày có xu hướng làm giảm hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm so với lô đối chứng, tuy nhiên, sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
- Mekong Cissus cả 2 mức liều (168 mg/kg/ngày và 504 mg/kg/ngày) không làm thay đổi hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm so với lô đối chứng có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
- Không có sự khác biệt khi so sánh các lô uống Mekong Cissus với lô uống aspirin liều 200 mg/kg/ngày có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

***Ảnh hưởng của viên nang Mekong Cissus lên số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm màng bụng chuột**

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của viên nang Mekong Cissus lên số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm màng bụng chuột

Lô nghiên cứu	n	Số lượng bạch cầu (G/L)
Lô 1 (Đối chứng)	10	$7,20 \pm 2,22$
Lô 2 (Aspirin liều 200 mg/kg/ngày)	10	$4,92 \pm 1,57^*$
Lô 3 (Mekong Cissus 168 mg/kg/ngày)	10	$6,03 \pm 2,67^{\# @}$
Lô 4 (Mekong Cissus 504 mg/kg/ngày)	10	$5,36 \pm 1,48^* @$

Chú thích: $*p < 0,05$ so với lô 1 (Đối chứng)

$^{\#}p > 0,05$ so với lô 1 (Đối chứng)

$^@p > 0,05$ so với lô 2 (Aspirin)

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.9 cho thấy:

- Aspirin liều 200 mg/kg/ngày làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm so với lô đối chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Mekong Cissus liều 168 mg/kg/ngày xu hướng làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm so với lô đối chứng, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
- Mekong Cissus liều 504 mg/kg/ngày làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm so với lô đối chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh các lô uống Mekong Cissus với lô uống aspirin liều 200 mg/kg/ngày ($p > 0,05$).

3.3.3. Tác dụng chống viêm mạn của viên nang Mekong Cissus

*Tác dụng của viên nang Mekong Cissus lên trọng lượng u hạt

Bảng 3.10. Tác dụng của viên nang Mekong Cissus lên trọng lượng u hạt trước khi sấy khô

Lô	Trọng lượng u hạt trước khi sấy khô (mg)	Tỷ lệ giảm trọng lượng u hạt so với lô 1 (%)
Lô 1: Đối chứng	97,15 ± 35,89	
Lô 2: Methylprednisolon liều 10 mg/kg/ngày	67,13 ± 22,11*	30,90
Lô 3: Mekong Cissus liều 288 mg/kg/ngày	97,41 ± 33,13 [@]	-0,27
Lô 4: Mekong Cissus liều 864 mg/kg/ngày	88,57 ± 24,53 [@]	8,83

Chú thích: *: Khác biệt so với lô đối chứng (lô 1) với $p < 0,05$.

[@]: Không khác biệt so với lô đối chứng (lô 1) với $p > 0,05$.

Kết quả ở bảng 3.10 cho thấy:

- Methylprednisolon liều 10 mg/kg/ngày làm giảm có ý nghĩa thống kê trọng lượng khối u hạt trước sấy khô so với lô đối chứng (lô 1) với $p < 0,05$. Tỷ lệ giảm trọng lượng u hạt so với lô đối chứng là 30,90%.
- Mekong Cissus liều 288 mg/kg/ngày không làm giảm trọng lượng khối u hạt trước sấy khô so với lô đối chứng (lô 1). ($p > 0,05$).
- Mekong Cissus liều 864 mg/kg/ngày có xu hướng làm giảm trọng lượng khối u hạt trước sấy khô so với lô đối chứng (lô 1), tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tỷ lệ giảm trọng lượng u hạt so với lô đối chứng là 8,83%.

Bảng 3.11. Tác dụng của Mekong Cissus lên trọng lượng u hạt sau khi sấy khô

Lô	Trọng lượng u hạt sau khi sấy khô (mg)	Tỷ lệ giảm trọng lượng u hạt so với lô 1 (%)
Lô 1: Đối chứng	27,18 ± 5,34	
Lô 2: Methylprednisolon 10 mg/kg/ngày	19,71 ± 6,20**	27,48
Lô 3: Mekong Cissus liều 288 mg/kg/ngày	27,62 ± 8,65 @	-1,62
Lô 4: Mekong Cissus liều 864 mg/kg/ngày	25,97 ± 8,41@	4,45

Chú thích: **: Khác biệt so với lô đối chứng (lô 1) với $p < 0,01$.

@: Không khác biệt so với lô đối chứng (lô 1) với $p > 0,05$.

Kết quả bảng 3.11 cho thấy:

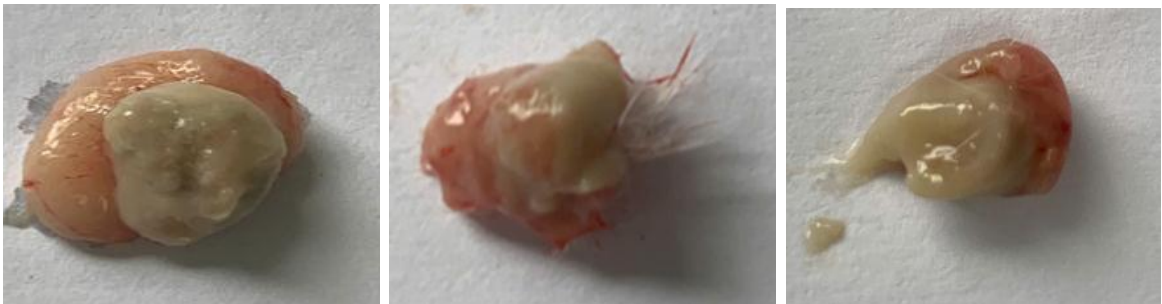
- Methylprednisolon liều 10 mg/kg/ngày làm giảm rõ rệt trọng lượng khối u hạt sau khi sấy khô so với lô đối chứng (lô 1) với $p < 0,01$. Tỷ lệ giảm trọng lượng u hạt so với lô đối chứng là 27,48%.
- Mekong Cissus liều 288 mg/kg/ngày không làm giảm trọng lượng khối u hạt sau khi sấy khô so với lô đối chứng (lô 1) ($p > 0,05$).
- Mekong Cissus liều 864 mg/kg/ngày có xu hướng làm giảm trọng lượng khối u hạt sau khi sấy khô so với lô đối chứng (lô 1), tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tỷ lệ giảm trọng lượng u hạt so với lô đối chứng là 4,45%.

***Kết quả giải phẫu bệnh u hạt**

Bảng 3.12. Tác dụng của Mekong Cissus lên hình ảnh đại thể khối u hạt

Lô nghiên cứu	Đại thể
Lô 1 Đối chứng	Khối u hạt lớn được hình thành và bao quanh bởi nhiều tổ chức viêm.
Lô 2 Methylprednisolon 10 mg/kg/ngày	Khối u hạt giảm kích thước và tình trạng viêm so với lô đối chứng.
Lô 3 Mekong Cissus liều 288 mg/kg/ngày	Khối u hạt có kích thước và tình trạng viêm không khác biệt so với lô đối chứng.
Lô 4 Mekong Cissus liều 864 mg/kg/ngày	Khối u hạt xu hướng giảm kích thước và tình trạng viêm so với lô đối chứng.

***Một số hình ảnh đại thể khối u hạt**



Ảnh 3.1 . Hình ảnh đại thể khối u hạt ở lô 1 (Đối chứng)



**Ảnh 3.2 Hình ảnh đại thể khối u hạt ở lô 2
(Methylprednisolon 10 mg/kg/ngày)**



Ảnh 3.3 Hình ảnh đại thể khối u hạt ở lô 3
(Mekong Cissus liều 288 mg/kg/ngày)



Ảnh 3.4. Hình ảnh đại thể khối u hạt ở lô 4
(Mekong Cissus liều 864 mg/kg/ngày)

Nhận xét: Trên hình ảnh đại thể khối u hạt, methylprednisolon có tác dụng làm giảm rõ rệt kích thước và tình trạng viêm của khối u hạt so với lô đối chứng. Mekong Cissus liều 288 mg/kg/ngày không làm thay đổi kích thước và tình trạng viêm của khối u hạt so với lô đối chứng. Mekong Cissus liều 864 mg/kg/ngày xu hướng làm giảm kích thước và tình trạng viêm của khối u hạt so với lô đối chứng.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về độc tính cấp của viên nang Mekong Cissus

Nghiên cứu độc tính là một bước vô cùng quan trọng trong nghiên cứu và phát triển thuốc cũng như thực phẩm chức năng, thuốc hay thực phẩm chức năng muốn được sử dụng và lưu hành thì phải đảm bảo an toàn và phải có kiểm định, để đánh giá an toàn của thuốc thì trc tiên ta sẽ đánh giá trên pha động vật thực nghiệm và sẽ tiến hành nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn, ngoài ra tùy vào từng loại thuốc ta sẽ phải nghiên cứu thêm các độc tính khác như độc tính sinh sản hay độc tính sinh miễn dịch, vv... Cho đến nay, độc tính cấp tính của viên nang Mekong Cissus chưa được nghiên cứu kỹ lưỡng tại Việt Nam.

Các nghiên cứu về độc tính cấp tính được thiết kế để kiểm tra các tác dụng có hại tiềm tàng của một liều đơn hoặc nhiều liều được dùng trong vòng 24 giờ qua một đường dùng cụ thể. Vì mục đích sử dụng lâm sàng của viên nang Mekong Cissus là đường uống, nên nghiên cứu hiện tại đã sử dụng đường uống để đánh giá độc tính cấp tính. Trong thí nghiệm này, việc dùng đường uống ở liều tối đa được thử nghiệm là 15000 mg/kg không gây tử vong hoặc các dấu hiệu lâm sàng của độc tính trong 72 giờ đầu tiên hoặc trong suốt thời gian quan sát 7 ngày tiếp theo.

Những phát hiện này cung cấp bằng chứng sơ bộ cho thấy công thức này không gây ra tác dụng độc hại cấp tính ở các liều lượng được nghiên cứu.

Hơn nữa, Mekong Cissus được dung nạp ở liều lên đến 15000 mg/kg, tương ứng với khoảng 52,08 lần liều khuyến cáo cho người (dựa trên hệ số ngoại suy là 12 đối với chuột), cao hơn đáng kể so với liều điều trị dự kiến ở người. Biên độ an toàn rộng này đặc biệt có ý nghĩa đối với một sản phẩm thảo dược, vì thuốc thảo dược nói chung được dự đoán là có độc tính thấp hơn

so với dược phẩm tổng hợp. Phù hợp với định nghĩa của WHO, viên nang Mekong *Cissus* do đó có thể được coi là một thảo dược an toàn.

4.2. Bàn luận về tác dụng giảm đau của viên nang Mekong *Cissus* trên thực nghiệm.

Hoạt động giảm đau của viên nang Mekong *Cissus* được đánh giá thông qua thử nghiệm gây quặn đau bằng axit axetic gây ra như một mô hình đau hóa học, mô hình mâm nóng như một kích thích nhiệt và mô hình gây đau bằng máy đo ngưỡng đau như một kích thích cơ học. Trong số này, mô hình mâm nóng và mô hình gây đau bằng máy đo ngưỡng đau được coi là mô hình giảm đau trung ương, trong khi thử nghiệm gây quặn đau bằng axit axetic gây ra là dấu hiệu của hoạt động giảm đau ngoại biên.

Theo Panthong A et al., Hồ đẳng 4 cạnh đã được chứng minh là có cả tác dụng giảm đau trung ương và ngoại biên [49].

Có một nghiên cứu trên thế giới liên quan đến tác dụng giảm đau cả trung ương và ngoại biên tuy nhiên thì các nghiên cứu chưa được cụ thể về mức liều sử dụng Hồ Đẳng 4 cạnh.

Theo y học cổ truyền, nhiều cây thuộc họ Nho (Vitaceae) như Hồ đẳng 4 cạnh (*Cissus quadrangularis*), *Cissus repens*, *Ampelopsis* spp. đã được sử dụng trong dân gian để điều trị các chứng đau nhức, sưng viêm, chấn thương và bệnh lý xương khớp. Các chứng bệnh này thường được xếp vào phạm trù thống chứng, tý chứng, có căn nguyên do phong – thấp – nhiệt tà xâm nhập hoặc do khí huyết ứ trệ, kinh lạc bế tắc. Các dược liệu họ Nho nhìn chung có vị đắng hoặc chua, tính mát đến hơi hàn, có tác dụng thanh nhiệt, giải độc, khu thấp, hoạt huyết và thông kinh lạc, nhờ đó làm giảm đau và tiêu viêm theo nguyên lý “bất thông tắc thống, thông tắc bất thống” [50].

Tác dụng giảm đau của các cây họ Nho theo YHCT chủ yếu liên quan đến cơ chế hoạt huyết, hành khí, thông kinh lạc, giúp cải thiện sự lưu thông

khí huyết tại vùng tổn thương. Đồng thời, tác dụng chống viêm được lý giải thông qua khả năng thanh nhiệt, tiêu sưng và giải độc, đặc biệt phù hợp trong các chứng đau viêm mạn tính có yếu tố thấp nhiệt. Việc sử dụng các vị thuốc họ Nho trong các bài thuốc hoặc phối hợp với các vị khu phong trừ thấp khác không chỉ giúp giảm triệu chứng đau mà còn tác động đến căn nguyên bệnh, hạn chế tiến triển mạn tính [50].

Hồ đẳng 4 cạnh là vị thuốc nam được sử dụng trong dân gian, có vị đắng, tính mát (hoặc hơi hàn), quy vào các kinh can và tỳ. Theo lý luận YHCT, vị đắng có tác dụng thanh nhiệt, táo thấp, tính mát giúp giải độc, tiêu viêm, do đó phù hợp trong các chứng bệnh do thấp nhiệt và nhiệt độc gây ra. Ngoài ra, Hồ đẳng 4 cạnh còn có tác dụng hoạt huyết, thông kinh lạc, góp phần cải thiện tình trạng khí huyết ứ trệ – một trong những nguyên nhân quan trọng gây đau.

Tác dụng giảm đau của Viên nang Mekong Cissus có thể được lý giải thông qua cơ chế thông kinh hoạt lạc, làm cho khí huyết lưu thông, từ đó giảm đau theo nguyên lý “bất thông tắc thống, thông tắc bất thống”. Trong các trường hợp đau do viêm mạn tính, thấp nhiệt uất kết lâu ngày tại khớp hoặc phần mềm, vị thuốc này giúp khu thấp, thanh nhiệt, từ đó làm giảm sưng, nóng, đỏ và đau tại chỗ.

4.2.1. Bàn luận về tác dụng giảm đau theo cơ chế trung ương của viên nang Mekong Cissus

- *Bàn luận về tác dụng giảm đau của viên nang Mekong Cissus theo phương pháp “mâm nóng” (Hotplate)*

Mô hình mâm nóng, một phương pháp cụ thể để đánh giá hoạt động giảm đau trung ương đã được sử dụng để đánh giá hoạt động của viên nang Mekong Cissus vì nó không chỉ ghi nhận các phản xạ đơn giản mà còn cả các hành vi đau phức tạp, bậc cao hơn được điều phối phía trên tủy sống. Mô hình

này sử dụng nhiệt làm kích thích và paratramol được sử dụng làm đối chứng dương. Tramadol, một thành phần trong paratramol, là một chất tương tự 4-phenyl-piperidine của thuốc opioid codeine. Nó là một thuốc giảm đau thụ thể β -opioid yếu tác động trung ương. Viên nang Mekong Cissus cho thấy xu hướng kéo dài thời gian phản ứng đau ở cả hai liều thử nghiệm, nhưng hiệu quả giảm đau không đạt được ý nghĩa thống kê. Trong mô hình mâm nóng, kích thích đau đến từ nhiệt tác động lên da, và các thụ thể cảm thụ đau liên quan chủ yếu là các thụ thể cảm thụ nhiệt [51].

Viên nang Mekong Cissus cả 2 liều 288 mg/kg/ngày và 864 mg/kg/ngày uống trong 3 ngày liên tục có xu hướng kéo dài thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng so với thời điểm trước uống thuốc và so với lô đối chứng, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Không có sự khác biệt khi so sánh thời gian phản ứng với nhiệt độ giữa các lô uống viên nang Mekong Cissus với lô chứng dương (phối hợp paracetamol và tramadol) và so sánh giữa các mức liều của Mekong Cissus ($p > 0.05$)

Sự truyền dẫn đau liên quan đến các đường dẫn kéo dài từ ngoại vi, qua tủy sống, và lên đến các trung tâm trên tủy sống trong não, dẫn đến các phản ứng hành vi phức tạp như liếm chân. Việc không thấy hiệu quả đáng kể từ viên nang Mekong Cissus cho thấy hợp chất này có thể không ngăn chặn hiệu quả sự truyền tín hiệu nhanh từ các dây thần kinh ngoại vi đến não. Do đó, viên nang dường như không có hiệu quả giảm đau thông qua cơ chế thần kinh liên quan đến kích thích nhiệt trên da [52].

Dưới góc nhìn y học cổ truyền, viên nang Mekong Cissus được sử dụng với công năng hoạt huyết, thông kinh lạc, khu phong trừ thấp và chỉ thống. Trong YHCT, đau (thống) thường do khí huyết ứ trệ, phong thấp xâm nhập làm bế tắc kinh lạc; vì vậy, tác dụng giảm đau quan sát được trên mô hình

mâm nóng có thể được lý giải là kết quả của việc khai thông kinh lạc và điều hòa khí huyết, từ đó làm giảm cảm giác đau.

- *Bàn luận về tác dụng giảm đau của viên nang Mekong Cissus bằng máy đo ngưỡng đau*

Mô hình máy đo ngưỡng đau, sử dụng một cơ chế cơ học ngoài kích thích cơ học, tác nhân gây hại cũng được đánh giá bằng cách đo thời gian phản ứng đau của chuột và cường độ lực cần thiết để gây đau. Bản thân thử nghiệm không gây đau, nhưng nó có thể được sử dụng để đánh giá hiệu quả của thuốc giảm đau.

Kết quả cho thấy viên nang Mekong Cissus ở liều 864 mg/kg/ngày làm tăng đáng kể cả ngưỡng phản xạ đau và thời gian phản ứng đau trong máy đo ngưỡng đau của chuột.

Có thể thấy tác dụng giảm đau của viên nang Mekong Cissus trên máy đo ngưỡng đau ở liều 864 mg/kg/ngày uống trong 3 ngày liên tục có ý nghĩa thống kê làm tăng lực gây phản xạ đau của chuột so với thời điểm trước uống thuốc và so với lô đối chứng với $p < 0,05$. Tác dụng của liều 864 mg/kg/ngày rõ rệt hơn liều 288 mg/kg/ngày với $p < 0,05$.

Đáng chú ý, liều cao hơn cũng tạo ra hiệu quả rõ rệt hơn so với liều thấp hơn đối với lực tác dụng ($p < 0,05$). Do đó, trái ngược với kết quả từ mô hình mâm nóng, viên nang Mekong Cissus ở liều 864 mg/kg/ngày đã chứng minh tác dụng giảm đau rất rõ rệt trong mô hình máy đo ngưỡng đau. Tác nhân gây hại trong mô hình này là kích thích cơ học, và ngưỡng đánh giá là ngưỡng chịu đau của chuột ở mô hình máy đo ngưỡng đau. Viên nang Mekong Cissus dường như có tác dụng giảm đau trung ương đối với đau cơ học khi được sử dụng ở liều cao. Hơn nữa, là một chế phẩm có nguồn gốc từ y học cổ truyền, thành phần thảo dược có thể cần đủ thời gian để phát huy hiệu quả tối đa. Thời gian sử dụng ngắn chỉ ba ngày có thể không đủ để chứng minh tác dụng

giảm đau đối với nguyên nhân cơ học ở liều thấp và đối với nguyên nhân nhiệt ở cả hai liều.

Với y học cổ truyền, việc làm tăng ngưỡng đau trong mô hình thực nghiệm có thể được lý giải là kết quả của việc cải thiện lưu thông khí huyết tại chỗ, giảm ứ trệ và làm dịu phản ứng viêm theo quan niệm YHCT. Sự tương đồng giữa kết quả thực nghiệm hiện đại và lý luận chỉ thống của YHCT góp phần củng cố cơ sở khoa học cho việc sử dụng viên nang Mekong Cissus trong điều trị các chứng đau khớp.

4.2.2. Bàn luận về tác dụng giảm đau theo cơ chế ngoại biên của viên nang Mekong Cissus

Mô hình gây quặn đau bằng axit axetic gây ra được sử dụng làm mô hình để đánh giá hoạt động giảm đau ngoại biên, trong đó axit axetic gây ra viêm và đau cục bộ. Quặn đau do axit axetic gây ra là một mô hình rất nhạy và thiết thực cho nghiên cứu thuốc giảm đau. Cơ chế gây đau liên quan đến sự kích thích hóa học của các dây thần kinh cư trú Đại thực bào và tế bào mast trong phúc mạc giải phóng các chất gây đau. Aspirin, một loại thuốc chống viêm không steroid (NSAID), ức chế hoạt động của enzyme cyclooxygenase (COX), dẫn đến ức chế sự hình thành prostaglandin (PG), gây ra đau và viêm. Viên nang Mekong Cissus, ở cả hai liều 288 và 864 mg/kg/ngày, đã tạo ra sự giảm đáng kể về số lần quặn đau so với nhóm đối chứng, bắt đầu từ 5 phút sau khi tiêm axit axetic vào phúc mạc. Có sự khác biệt về hiệu quả giảm đau giữa hai liều viên nang Mekong Cissus. Liều 288 mg/kg/ngày duy trì tác dụng giảm đau cho đến 30 phút sau khi gây đau, trong khi liều 864 mg/kg/ngày chỉ duy trì tác dụng đến 25 phút. Tuy nhiên, do ngưỡng đau khác nhau giữa các cá thể chuột, nên khó có thể dựa vào sự khác biệt về thời gian cụ thể này để đưa ra kết luận chắc chắn về sự khác biệt về hiệu quả giữa hai liều. Tuy nhiên,

có thể khẳng định chắc chắn rằng viên nang Mekong Cissus có tác dụng giảm đau ngoại biên bắt đầu từ liều dùng dự kiến trong lâm sàng.

Phát hiện này được củng cố mạnh mẽ bởi các bằng chứng hiện có, vì một số nghiên cứu trước đây trên toàn thế giới về Hồ đẳng 4 cạnh thành phần của chế phẩm này, đã chứng minh hoạt tính giảm đau mạnh mẽ của nó. Theo Panthong A et al., Hồ đẳng 4 cạnh đã được chứng minh là có cả tác dụng giảm đau trung ương và ngoại biên [53]. Đáng chú ý, việc sử dụng đã dẫn đến sự giảm đáng kể số lần quần quai trong phản ứng đau do axit axetic gây ra ở chuột. Mặc dù không hoàn toàn tương tự với mô hình đau được sử dụng trong nghiên cứu này, một báo cáo của Feigni et al. cho thấy trong mô hình gây quần đau đánh giá tác dụng của chiết xuất Hồ đẳng 4 cạnh, đối với đau do vincristine gây ra ở chuột bị đau thần kinh, chiết xuất ethanol và nước của Hồ đẳng 4 cạnh (180 và 360 mg/kg) làm tăng đáng kể thời gian tiềm tàng đối với tất cả các thông số hành vi được nghiên cứu ($p < 0,01$; $p < 0,001$), so với nhóm đối chứng âm tính [54].

Theo y học cổ truyền, chứng đau quặn được quy thuộc phạm trù “phức thống” hoặc “thống chứng”, nguyên nhân chủ yếu do khí trệ, huyết ứ và thấp nhiệt ứ đọng ở trung tiêu, gây trở ngại sự vận hành của khí huyết. Viên nang Mekong Cissus thường được dùng trong các chứng đau. Việc làm giảm số lần quần đau trong mô hình axit axetic có thể được lý giải theo YHCT là nhờ tác dụng điều hòa khí huyết, làm thông suốt kinh lạc và giảm ứ trệ tại vùng bị kích thích.

Những nghiên cứu cho thấy viên nang Mekong Cissus có tác dụng giảm đau thông qua cả đường dẫn truyền trung ương và ngoại biên, với cơ chế giảm đau trung ương tỏ ra hiệu quả chống lại các kích thích cơ học. Những kết quả này đặt nền tảng thiết yếu cho các nghiên cứu chi tiết hơn nhằm làm rõ các cơ chế giảm đau cụ thể của các hợp chất có nguồn gốc từ Hồ Đẳng 4 cạnh.

4.3. Bàn luận về tác dụng chống viêm của viên nang Mekong Cissus trên thực nghiệm

Viêm là phản ứng của hệ miễn dịch đối với các tác nhân gây hại, chẳng hạn như mầm bệnh, tế bào bị tổn thương, các hợp chất độc hại hoặc bức xạ. Do đó, viêm là một cơ chế bảo vệ rất quan trọng đối với sức khỏe, bằng cách loại bỏ các tác nhân gây hại và khởi động quá trình chữa lành.

Theo VeryWell Health, trong một nghiên cứu trên động vật thì hồ đẳng bốn cạnh có thể giúp giảm mức độ một dấu hiệu sinh học gây viêm thường tăng cao ở người bị viêm khớp [47].

Có 1 nghiên cứu quốc tế trên động vật về hồ đẳng bốn cạnh giúp giảm mức độ một dấu hiệu sinh học gây viêm thường tăng cao ở người bị viêm khớp nhưng số liệu không được công bố rõ [48].

Theo YHCT, tác dụng chống viêm của viên nang Mekong Cissus thể hiện rõ trong các chứng bệnh thuộc phạm trù nhiệt độc và thấp nhiệt. Việc thanh nhiệt giải độc giúp hạn chế sự tiến triển của viêm, ngăn ngừa tổn thương lan rộng và hỗ trợ phục hồi tổ chức bị viêm.

4.3.1. Bàn luận về tác dụng chống viêm cấp của viên nang Mekong Cissus

Thông thường, trong các phản ứng viêm cấp tính, các sự kiện và tương tác ở cấp độ tế bào và phân tử sẽ giảm thiểu hiệu quả nguy cơ tổn thương hoặc nhiễm trùng sắp xảy ra. Quá trình giảm thiểu này góp phần khôi phục cân bằng nội môi của mô và giải quyết tình trạng viêm cấp tính. Tuy nhiên, viêm cấp tính không được kiểm soát có thể trở thành mãn tính, góp phần gây ra nhiều bệnh viêm mãn tính.

Phản ứng viêm là sự kích hoạt phối hợp của các con đường tín hiệu điều chỉnh mức độ chất trung gian gây viêm trong các tế bào mô cư trú và các tế bào viêm được tuyển từ máu.

Mặc dù các quá trình phản ứng viêm phụ thuộc vào bản chất chính xác của tác nhân kích thích ban đầu và vị trí của nó trong cơ thể, nhưng tất cả đều có chung một cơ chế, có thể được tóm tắt như sau: các thụ thể mẫu trên bề mặt tế bào nhận biết các tác nhân kích thích có hại; các con đường viêm được kích hoạt; các đầu ấu viêm được giải phóng; và các tế bào viêm được tuyển dụng. Ngoài các chất trung gian hóa học do các tế bào tại vị trí viêm tiết ra, các tế bào miễn dịch cũng tiết ra các cytokine có tác dụng ngăn chặn hoặc khuếch đại phản ứng viêm. Cytokine chủ yếu được giải phóng từ các tế bào miễn dịch, bao gồm bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và tế bào lympho. Cytokine gây viêm được phân loại là IL, yếu tố kích thích tạo cụm tế bào (CSF), IFN, TNF, TGF và chemokine. Chúng được sản xuất bởi các tế bào chủ yếu để thu hút bạch cầu đến vị trí nhiễm trùng hoặc tổn thương [55].

Tuy nhiên, sản xuất quá mức cytokine gây viêm có thể dẫn đến tổn thương mô, thay đổi huyết động, suy tạng và cuối cùng là tử vong.

Các cơ chế thiết yếu của viêm cấp tính là sự giải phóng các chất trung gian hóa học như histamin, serotonin, bradykinin, chất P,... Trong giai đoạn đầu (0–1 giờ), histamin, serotonin và bradykinin là những chất trung gian đầu tiên tham gia, trong khi prostaglandin và các cytokine khác nhau như IL-1 β , IL-6, IL-10 và TNF- α tham gia vào giai đoạn thứ hai [55]. Tiêm dưới da carrageenin vào bàn chân chuột gây ra sự gia tăng đáng kể nồng độ chất P. Trong khi tiêm riêng chất P gây phù nhẹ, việc phối hợp sử dụng liều dưới mức tối đa của carrageenin và chất P dẫn đến sự trầm trọng thêm một cách hiệp đồng về mức độ viêm. Dung dịch carrageenin trong nước muối sinh lý tiêm dưới da ở chuột gây ra sưng cấp tính đạt mức tối đa 3–5 giờ sau khi tiêm và giảm dần sau 24 giờ. Viêm da có thể được đánh giá ở các mô được chi phối bởi các tế bào thần kinh hạch rễ lưng thắt lưng (đệm bàn chân) và bởi các tế bào thần kinh hạch tam thoa (đệm râu). Quy trình này tập trung vào

việc gây viêm ở chuột; tuy nhiên, nó có thể dễ dàng được điều chỉnh cho chuột > 20 g bằng cách sử dụng thể tích tiêm nhỏ hơn (ví dụ: 50 µl cho đệm râu và 25 – 50 µl cho đệm bàn chân) và kim sinh thiết 3 mm.

Theo y học cổ truyền, viêm cấp thường thuộc phạm trù “nhiệt độc”, “thấp nhiệt” hoặc “sưng đau” (thũng thống), phát sinh do tà khí phong, thấp, nhiệt xâm nhập làm ứ trệ khí huyết và bế tắc kinh lạc. Viên nang Mekong Cissus có tác dụng thanh nhiệt, giải độc, khu phong trừ thấp, hoạt huyết và tiêu thũng chỉ thống. Vì vậy, viên nang này thường được sử dụng trong các chứng viêm cấp theo quan niệm YHCT.

Tác dụng chống viêm cấp của Viên nang Mekong Cissus có thể được lý giải là nhờ khả năng thanh nhiệt và tiêu ứ, giúp làm giảm tình trạng “nhiệt thịnh” và “huyết ứ” – hai yếu tố then chốt trong cơ chế bệnh sinh của viêm cấp theo YHCT. Khi tà nhiệt và thấp nhiệt được loại trừ, khí huyết được điều hòa và kinh lạc được khai thông, các biểu hiện sưng, nóng, đau tại chỗ sẽ thuyên giảm. Như vậy, việc sử dụng viên nang Mekong Cissus trong các chứng viêm cấp phù hợp với lý luận “bất thông tắc thống”.

-Bàn luận về ảnh hưởng của Mekong Cissus đến thể tích chân chuột sau khi tiêm carrageenin.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã gây viêm cấp tính bằng cách tiêm dung dịch carrageenin 1% (50 µl) vào lòng bàn chân phải của chuột. Viêm được đánh giá thông qua các triệu chứng sưng, nóng, đỏ và đau (bàn chân chuột bị sưng, tăng thể tích và phản ứng quá mức khi chạm vào). Aspirin ức chế enzyme cyclooxygenase (COX), làm giảm sản xuất prostaglandin, do đó nó có tác dụng chống viêm cấp tính ở giai đoạn 2 (> 1 giờ). Điều này đã được chứng minh trong kết quả nghiên cứu: aspirin làm giảm thể tích bàn chân chuột sau 2 và 4 giờ sử dụng. Trong khi đó, viên nang Mekong Cissus ở các liều lượng khác nhau không cho thấy bất kỳ tác dụng nào trong việc giảm thể

tích phù nề bàn chân chuột, cho thấy cơ chế chống viêm của viên nang Mekong Cissus không liên quan đến enzyme COX.

Y học cổ truyền quy hiện tượng phù nề và sưng nóng tại chân chuột sau khi tiêm carrageenin có thể được quy chiếu vào phạm trù “thũng”, “thấp nhiệt” hoặc “nhiệt độc”, do tà khí phong – thấp – nhiệt xâm nhập gây bế tắc kinh lạc và ứ trệ khí huyết tại chỗ. Sự gia tăng thể tích chân phản ánh tình trạng khí huyết không thông, thấp nhiệt tích tụ, dẫn đến sưng đau và hạn chế vận động. Viên nang Mekong Cissus do đó có khả năng tác động trực tiếp lên cơ chế bệnh sinh này theo quan niệm YHCT.

Việc làm giảm thể tích chân chuột sau khi tiêm carrageenin ở các lô sử dụng Viên nang Mekong Cissus cho thấy tác dụng tiêu thũng và điều hòa khí huyết, giúp giải trừ thấp nhiệt và làm thông suốt kinh lạc tại vùng tổn thương. Theo YHCT, khi thấp nhiệt được thanh trừ và huyết ứ được hóa giải, tình trạng sưng nề sẽ giảm dần, từ đó thể tích chi bị viêm được cải thiện. Kết quả này phù hợp với lý luận “bất thông tắc thông” và “thông tắc bất thông”, qua đó củng cố cơ sở lý luận cho việc sử dụng Hồ đẳng bốn cạnh trong điều trị các chứng viêm cấp tính.

-Bàn luận về tác dụng của Mekong Cissus trên mô hình gây viêm màng bụng.

Aspirin đã làm giảm đáng kể thể tích và số lượng bạch cầu trong dịch phúc mạc tuy nhiên ảnh hưởng của viên nang Mekong Cissus không làm thay đổi hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm với cả hai liều.

So với nhóm đối chứng bình thường, hiệu quả tương tự cũng được quan sát thấy ở nhóm dùng viên nang Mekong Cissus.với liều 504 mg/kg. Điều này cho thấy cơ chế tác dụng chống viêm của viên nang Mekong Cissus có thể tương tự như của aspirin.

Viêm màng bụng có thể được quy thuộc vào các chứng “phức thống”, “phức mãn” hoặc “nhiệt độc kết tụ” theo YHCT, hình thành do tà khí thấp – nhiệt và độc tà xâm nhập vào trung tiêu, gây trở ngại sự vận hành của khí huyết và làm bế tắc kinh lạc tại vùng bụng. Biểu hiện viêm, sung huyết và xuất tiết dịch trong ổ bụng phản ánh tình trạng khí trệ, huyết ứ và thấp nhiệt tích tụ. Mekong Cissus với công năng thanh nhiệt, giải độc, khu phong trừ thấp, hoạt huyết và tiêu sưng, do đó có cơ sở lý luận để ứng dụng trong các chứng viêm cấp tính theo quan niệm YHCT.

Việc làm giảm các dấu hiệu viêm màng bụng trong mô hình thực nghiệm cho thấy Mekong Cissus có tác dụng giải trừ thấp nhiệt và điều hòa khí huyết, giúp làm thông suốt kinh lạc và giảm ứ trệ tại ổ viêm. Theo YHCT, khi nhiệt độc được thanh trừ và khí huyết được điều hòa, các biểu hiện “thống” và “thũng” sẽ giảm, từ đó cải thiện tình trạng viêm. Kết quả này phù hợp với nguyên lý “thanh nhiệt – tiêu viêm – hoạt huyết” của viên nang Mekong Cissus, góp phần củng cố cơ sở lý luận cho việc sử dụng dược liệu này trong điều trị các bệnh lý viêm nhiễm cấp tính vùng bụng và các chứng viêm nội tạng theo y học cổ truyền.

4.3.2. Bàn luận về tác dụng chống viêm mạn của viên nang Mekong Cissus

Amiăng là tên gọi chung cho sáu loại khoáng chất xuất hiện tự nhiên trong môi trường dưới dạng các bó sợi có thể được tách thành các sợi mỏng, bền để sử dụng trong các ứng dụng thương mại và công nghiệp. Khi tiếp xúc với amiăng, các tế bào trung mô giải phóng HMGB1 từ nhân vào tế bào chất và không gian ngoại bào, nơi HMGB1 khởi phát phản ứng viêm. Amiăng đã được Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh Hoa Kỳ (HHS), Cơ quan Bảo vệ Môi trường Hoa Kỳ (EPA) và Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế (IARC) phân loại là chất gây ung thư ở người. Trong nỗ lực loại bỏ các sợi amiăng, đại thực bào và tế bào trong mô cố gắng bao bọc và thực bào các sợi này, gây ra

nhiều tác động độc hại đến tế bào, bao gồm oxy hóa nội bào, tổn thương DNA, làm chậm chu kỳ tế bào, gây chết tế bào và giải phóng superoxide và cytokine [56]. Methylprednisolone có tác dụng tăng cường phiên mã gen tổng hợp lipocortin, một loại protein ức chế sự tiết BC, chất đối kháng thụ thể IL-1. Hơn nữa, nó ức chế phiên mã các gen tổng hợp cytokine gây viêm, ức chế giải phóng các chất trung gian hóa học, ức chế tổng hợp nitric oxide synthase nội mô (eNOS), và ức chế sự di chuyển và thực bào của bạch cầu. Do đó, methylprednisolone làm giảm đáng kể khối lượng u hạt sau 10 ngày cấy ghép sợi amiăng dưới da ở vùng gáy chuột. Viên nang Mekong Cissus không thể hiện được tác dụng này, vì vậy cơ chế có thể không phải thông qua phiên mã gen hoặc ức chế eNOS [57].

Có thể thấy ảnh hưởng của viên nang Mekong Cissus lên trọng lượng u hạt trước khi sấy khô và sau khi sấy khô chỉ có xu hướng làm giảm trọng lượng với liều 864mg/kg/ngày tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Viên nang Mekong Cissus với thành phần chính là chiết xuất dịch của Hồ đẳng 4 cạnh, một loại thảo dược lâu năm có đặc tính chữa bệnh, phân bố rộng khắp vùng nhiệt đới, là một trong những loại cây thuốc được sử dụng phổ biến nhất ở Ấn Độ [58]. Các thành phần có trong Hồ đẳng 4 cạnh như axit ascorbic, β -sitosterol, quercetin và caroten đã được chứng minh là có tác dụng chống viêm thông qua nhiều cơ chế khác nhau. Trong nghiên cứu này, viên nang Mekong Cissus ở liều 504 mg/kg cho thấy xu hướng ức chế viêm cấp tính do carrageenin gây ra và giảm thể tích dịch viêm trong ổ bụng do formaldehyde gây ra. Những kết quả này cho thấy đây là một thuốc chống viêm tiềm năng, đặc biệt là trong giai đoạn cấp tính.

Dưới góc nhìn y học hiện đại, các nghiên cứu bước đầu cho thấy viên nang Mekong Cissus chứa nhiều hợp chất sinh học có hoạt tính chống viêm

và giảm đau , có khả năng ức chế phản ứng viêm và giảm phù nề trong các mô hình thực nghiệm. Những tác dụng này tương đồng với khái niệm thanh nhiệt, giải độc và hoạt huyết trong YHCT. Sự tương đồng giữa lý luận YHCT và các bằng chứng dược lý hiện đại góp phần củng cố cơ sở khoa học cho việc sử dụng Viên nang Mekong Cissus trong hỗ trợ điều trị các bệnh lý đau và viêm mạn tính, đồng thời mở ra hướng nghiên cứu sâu hơn về cơ chế tác dụng và ứng dụng lâm sàng của dược liệu này [59].

Tình trạng viêm mạn tính kèm tăng sinh mô hạt với y học cổ truyền có thể được quy thuộc vào các chứng “kết tụ”, “huyết ứ”, “đàm thấp” hoặc “ngoan tý”, hình thành do tà khí phong – thấp – nhiệt lưu trú lâu ngày trong cơ thể, làm khí huyết vận hành không thông, kinh lạc bế tắc và dần dần đến tích tụ bệnh lý. Sự hình thành u hạt trong mô hình thực nghiệm phản ánh tình trạng khí trệ, huyết ứ và thấp tà kéo dài, tương đồng với bệnh sinh của viêm mạn theo lý luận YHCT.

Viên nang Mekong Cissus với công năng thanh nhiệt, khu phong trừ thấp, hoạt huyết, tiêu ứ và tiêu tích, do đó có khả năng tác động vào căn nguyên của viêm mạn. Việc làm giảm khối lượng u hạt trong mô hình thực nghiệm cho thấy viên nang có tác dụng hóa ứ và tiêu kết, giúp làm mềm và giảm sự tích tụ bệnh lý kéo dài. Theo YHCT, khi huyết ứ được hóa giải, đàm thấp được loại trừ và kinh lạc được khai thông, các khối kết tụ sẽ dần tiêu tán, từ đó cải thiện tình trạng viêm mạn và hạn chế tiến triển sang xơ hóa mô.

Như vậy, tác dụng ức chế sự hình thành u hạt của Viên nang Mekong Cissus phù hợp với nguyên lý điều trị viêm mạn trong YHCT là khu tà – hóa ứ – tiêu tích – thông lạc, đồng thời củng cố cơ sở lý luận cho việc sử dụng dược liệu này trong điều trị các bệnh lý viêm mạn tính, đặc biệt là các chứng bệnh có đặc điểm kết tụ và tăng sinh mô bệnh lý theo quan niệm y học cổ truyền.

KẾT LUẬN

1. Kết luận về độc tính cấp của viên nang Mekong Cissus trên thực nghiệm

Không có dấu hiệu độc tính cấp tính hoặc tử vong nào được quan sát thấy ở chuột được điều trị bằng viên nang Cissus Mekong ở liều 15000 mg/kg (khoảng 52,08 lần liều khuyến cáo cho người). LD50 đường uống không được xác định ở chuột .

2. Kết luận về tác dụng giảm đau, chống viêm của viên nang Mekong Cissus trên thực nghiệm

- Viên nang Cissus Mekong đã chứng minh tác dụng giảm đau đáng kể, liên quan đến cả cơ chế trung ương và ngoại biên. Những tác dụng này đặc biệt đáng chú ý trong mô hình đo ngưỡng đau ở liều 864 mg/kg/ngày và trong mô hình gây đau quặn bằng axit axetic gây ra ở cả hai liều 288 và 864 mg/kg/ngày.

- Viên nang Mekong Cissus thể hiện xu hướng chống viêm đối với tình trạng viêm cấp tính do carrageenin-formaldehyde gây ra trong các nghiên cứu thực nghiệm. Tác dụng chống viêm mãn tính chưa được quan sát thấy ở liều lượng của viên nang này. Để làm rõ hơn cơ chế chống viêm của Mekong Cissus, cần tiến hành các nghiên cứu sâu hơn để đánh giá mô bệnh học và nồng độ các cytokine gây viêm.

KIẾN NGHỊ

- Đánh giá tính an toàn : Nên làm thêm độc tính bán trường diễn 3 tháng, độc tính sinh sản, độc tính di truyền theo hướng dẫn của WHO về các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu.

- Tiến hành đánh giá tác dụng của viên nang Mekong Cissus trên một số mô hình cơ xương khớp thường gặp như thoái hoá khớp hay các bệnh lý mãn tính về khớp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] **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*, 392(10159):1789-1858
- [2] **Briggs AM, Woolf AD, Dreinhofer K, Homb N, Hoy DG, Kopansky-Giles D, et al** (2018). *Reducing the global burden of musculoskeletal conditions*. *Bull World Health Organ*, 96(5):366-368
- [3] **Hoàng Khánh Toàn** (2023). Lựa chọn mới trong chăm sóc sức khỏe xương khớp. *Báo Sức khỏe và Đời sống*
- [4] **Bộ môn Miễn dịch – Sinh lý bệnh** (2012). *Sinh lý bệnh học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 25 – 30
- [5] **Geissner U., Wurtele U.**(1990), “Themen und Trends einer Psychologie des Schmerzes”, *Man Med*, 28, pp. Tr42-47
- [6] **Các bộ môn Nội** (2007). *Điều trị viêm khớp dạng thấp. Điều trị học nội khoa tập 1*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 247 - 278.
- [7] **Đào Văn Phan** (2012), *Các thuốc giảm đau - chống viêm*, Nhà xuất bản Y học, tr 7-9, 45-53, 89-115
- [8] **Bộ Y tế** (2015), *Sinh lý bệnh và miễn dịch*, Nhà xuất bản Y học, tr 129-142, 393-404.
- [9] **Nguyễn Minh Hiện, Đặng Phúc Đức** (2014) , *Tổng quan chẩn đoán điều trị đau*, Hội Thần Kinh học Việt Nam.
- [10] **Bộ môn Miễn dịch – Sinh lý bệnh - Đại học Y Hà Nội** (2013), “*Sinh lý bệnh quá trình viêm*”, *Sinh lý bệnh học*, NXB Y học, tr 19-29.
- [11] **Bộ y tế** (2016), *Dược lý học*, Nhà xuất bản giáo dục, tr 128 – 162

- [12] **Bộ y tế** (2012), *Dược lý học II*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 277 – 264
- [13] **Văn Đình Hoa - Nguyễn Ngọc Lanh** (2011), *Sinh lý bệnh và miễn dịch phần sinh lý bệnh học*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr 113 – 124.
- [14] **Bộ Giáo Dục và Đào Tạo** (2005), *Sinh lý bệnh học người*, Nhà xuất bản Huế, tr 113 – 128.
- [15] **Khoa Y học cổ truyền - Trường Đại học Y Hà Nội** (2011), *Bài Giảng YHCT tập II*, NXB Y học, tr 160 – 164.
- [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, tr 478 – 485.
- [17] **Nguyễn Nhược Kim** (2015), *Vai trò của Y học cổ truyền và Y học hiện đại trong điều trị một số bệnh xương khớp mạn tính*, NXB Y học, tr 22 – 54.
- [18] **Hoàng Bảo Châu** (1997), *Chứng Tý. Nội khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 574 – 585.
- [19] **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, tr 373 – 377.
- [20] **Trần Quốc Bảo** (2020). *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền và ứng dụng lâm sàng (dùng cho sau đại học)*. Nhà xuất bản Y học
- [21] **A.H.M. Viswanatha Swamy et al.** Evaluation of hepatoprotective activity of *Cissus quadrangularis* stem extract against isoniazid-induced liver damage in rats. *Indian J Pharmacol.* 2010 Dec; 42(6): 397–400.
- [22] **Srinivasa Rao Sirasanagandla et al .** *Protective effect of Cissus quadrangularis Linn. on diabetes induced delayed fetal skeletal ossification.* J Ayurveda Integr Med 2014 Jan-Mar; 5(1): 25–32.

- [23] **Mallika Jainu, K. Vijaimohan, K. Kannan.** *Cissus quadrangularis L. extract attenuates chronic ulcer by possible involvement of polyamines and proliferating cell nuclear antigen.* Pharmacogn Mag. 2010 Jul-Sep; 6(23): 225–233
- [24] **BỘ Y TẾ** (2017), *Dược điển Việt Nam V*, NXB Y học
- [25] **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
- [26] **Viện Dược liệu** (2006), *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo*, Nhà xuất bản khoa học kỹ thuật, tr 57 – 63, 139 – 149.
- [27] **Singh, V., Dayal, R. and Bartley, J** (1999). *Volatile constituents of Vitex negundo leaves.* Planta medica, 65, 580.
- [28] **Ankier, S, J** (1974). *New hot plate test to quantity anti nociceptive and narcotic antagonist activities.* Eur, J. Pharmacol, 27, 1 - 4.
- [29] **Radall L. O., J.J. Selitto** (1957). *A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue.* Arch. Int. Pharmacodyn, 111, 409 - 419.
- [30] **Koster, R; Anderson, M and Debeer, FJ** (1959). *Acetic acid for analgetic screening.* Fed. Proc, 18, 412
- [31] **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, 111, 544 - 574
- [32] **Hunskar S, Hole K** (1987), *The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and noninflammatory pain.* Pain, 30, 103 - 104.

- [33] **Ducrot, R; Julon, L et al** (1965). *Tumor screening methods in pharmacology*. Academic press, 114 – 115
- [34] **Gerhard Vogel H.** (2016), *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer.
- [35] **World Health Organization** (2013), Working group on the safety and efficacy of herbal medicine, *Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization*.
- [36] **Đỗ Trung Đàm** (2014), *Phương pháp xác định độc tính của thuốc*, Nhà xuất bản y học.
- [37] **Gerhard Vogel H.** (2016), *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer.
- [38] **World Health Organization** (2013), *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization
- [39] **Wikipedia.** (2025), *Cissus quadrangularis*. Retrieved from https://en.wikipedia.org/wiki/Cissus_quadrangularis
- [40] **Wikipedia.** (2020). *Cissus quadrangularis*. Retrieved from https://en.wikipedia.org/wiki/Cissus_quadrangularis
- [41] **Jain S., Dixit V. K., & Malviya N.** (2010). *Antioxidant, anti-inflammatory and osteogenic potential of Cissus quadrangularis L.* Journal of Ethnopharmacology, 129(1), 1–6.
- [42] **Singh V., Mishra A., & Pal S.** (2020). *Phytochemical and pharmacological profile of Cissus quadrangularis: A review*. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 11(8), 3701–3712.
- [43] **Verma S., Kumar A., & Tripathi A.** (2021). *Cissus quadrangularis L.: A comprehensive phytochemical and pharmacological review*. Plants, 10(12), 2674.

- [44] **Na Takuathung M., Aisara J., Sawong S., & Koonrungsomboon, N. (2025).** *The effects of Cissus quadrangularis on bone-related biomarkers in humans: A systematic review and meta-analysis.* BMC Complementary Medicine and Therapies, 25, 286.
- [45] **Khatri R. (2025).** *Cissus quadrangularis, A review on the phytochemical and pharmacological characteristics of Cissus quadrangularis L.* Annual Research & Review in Biology, 40(10), 63–71.
- [46] **Verma S., Kumar A., & Tripathi A. (2021).** *Cissus quadrangularis L.: A comprehensive phytochemical and pharmacological review.* Plants, 10(12), 2674.
- [47] **Verywell Health. (2019).** What the science says about horsetail benefits. Retrieved Month Day, Year
- [48] **Nourhan Kareem Ghonaim, Shaimaa H. NegmHany, G. El-Masry. (2024)** *The Potential Effects of Horsetail (Equisetum arvense) and Ashwagandha (Withania somnifera) Aqueous Extract on Rheumatoid Arthritis in Female Rats”*
- [49] **Xiao-Fei Yang, Su Chen(2023)** *Frontiers in Pharmacology, Article ID 1275041*
- [50] **Ghosh R., & Mandal V. (2012).** *A review and evaluation of the efficacy and safety of Cissus quadrangularis extracts.* Journal of Ethnopharmacology, 142(2), 453-464.
- [51] **Van Anh P. T., Phuong T. H., Binh P. Q., et al (2025).** *Evaluation of acute toxicity and analgesic activities of Mekong Cissus capsules on experimental animals. Tạp chí Nghiên cứu Y học, 196 (11E17), 397–306.*

- [52] **International Association for the Study of Pain. (2024).** *Pain pathways and mechanisms.* Trong *Journal of Pain Research*, 17, 3759–3778.
- [53] **Panthong A., Supraditaporn W., Kanjanapothi D., et al (2007).** *Analgesic, anti-inflammatory and venotonic effects of Cissus quadrangularis Linn.* *Journal of Ethnopharmacology*, 110(2), 264–270.
- [54] **Feigni Y. M. O., Mbiantcha M., Yousseu N. W., et al (2024).** *Ethanollic extracts of Cissus quadrangularis Linn. (Vitaceae) attenuate vincristine-induced peripheral neuropathy in rats: An evidence of the antioxidant, calcium inhibitory, and neuromodulatory properties.* *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 2024, Article 8822369.
- [55] **Medzhitov, R. (2008).** *Origin and physiological roles of inflammation.* *Nature*, 454(7203), 428–435.
- [56] **Yang H., Rivera Z., Jube S. et al. (2010).** *Programmed necrosis induced by asbestos in human mesothelial cells causes high-mobility group box 1 protein release and inflammation.* *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(28), 12611–12616.
- [57] **Barnes, P. J. (2010).** *Mechanisms of action of glucocorticoids in asthma.* *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(2), 156–163.
- [58] **Oben J. E., Enyegue D. M., Fomekong G. I., et al. (2006).** *The use of Cissus quadrangularis formulation in the management of weight loss and metabolic syndrome.* *Lipids in Health and Disease*, 5, 24.

- [59] **Panthong A., Norkaew P., Kanjanapothi D., et al. (2007).** *Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of the extract of Cissus quadrangularis Linn. Journal of Ethnopharmacology, 110(2), 264–270.*

PHỤ LỤC 1

VỊ THUỐC TRONG CHẾ PHẨM MEKONG CISSUS

1. Hồ đẳng bốn cạnh

Tên khoa học: *Cissus quadrangularis* L.

Bộ phận dùng: Tất cả các bộ phận của cây Hồ đẳng bốn cạnh được sử dụng để điều trị bệnh.

Mô tả: Cây leo có thân mềm, chia thành từng đốt với hình dáng bốn cạnh đặc trưng. Lá nhỏ, màu xanh đậm, thường mọc đối xứng ở các đốt. Cây thường phát triển nhanh và có thể đạt chiều dài đáng kể.

Thành phần hoá học: Alkaloid, Flavonoid, Vitamin C, Steroid, calcium,...

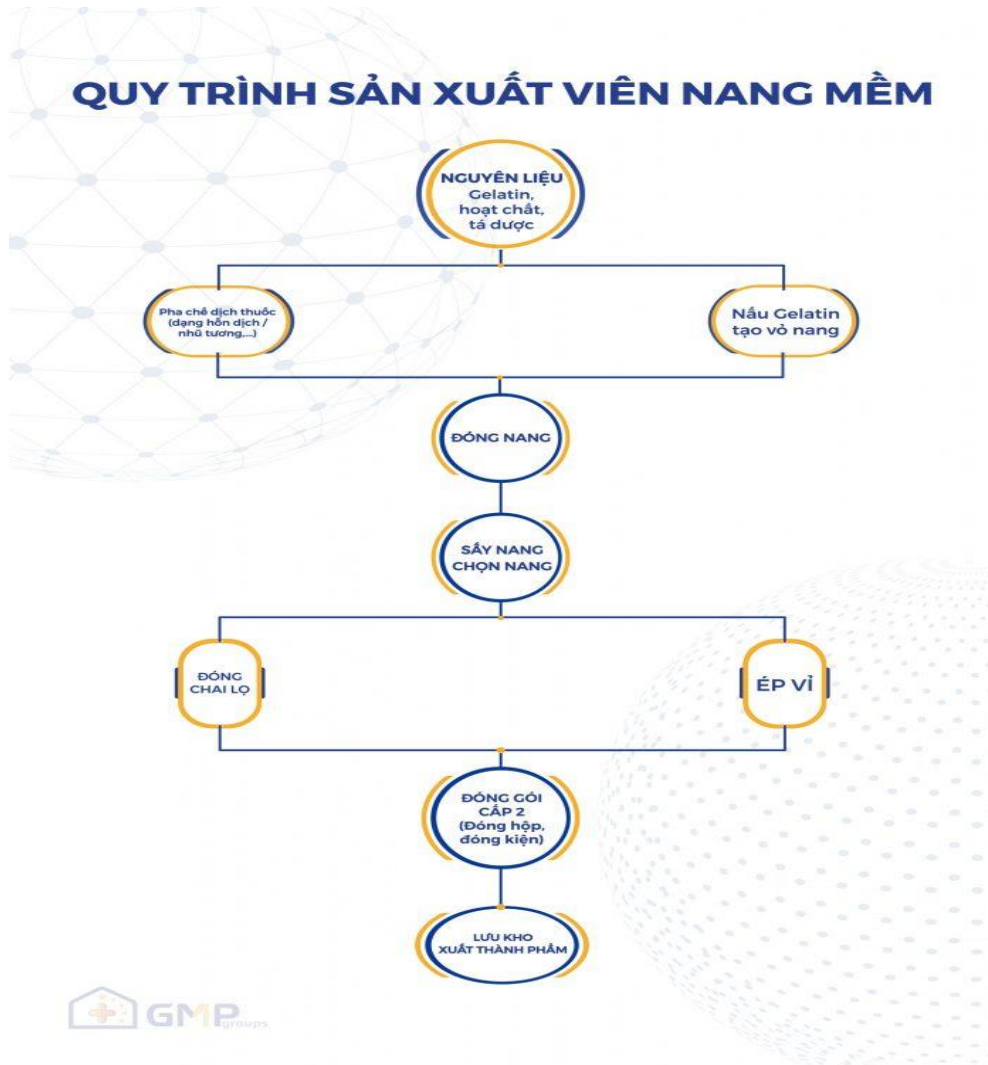
Tính vị quy kinh: Vị đắng, tính mát – Quy kinh: Can, thận.

Công dụng: Tán huyết khứ ứ, thông kinh hoạt lạc và chỉ thống.

Liều dùng: 3 viên/ngày.

PHỤ LỤC 2

QUY TRÌNH BẢO CHẾ VIÊN NANG MỀM MEKONG CISSUS



1. Giai đoạn chuẩn bị nguyên liệu

Toàn thân và lá cây hò đăng 4 cạnh phơi khô , tiến hành xay, rây nguyên liệu sau đó cân chia lô mẻ.

Về điều kiện sản xuất: cần phải thi công phòng sạch để làm nhà xưởng sản xuất viên nang mềm cần đạt tiêu chuẩn cao về vệ sinh, nhiệt độ, độ ẩm môi trường (thông thường nhiệt độ phòng sản xuất phải duy trì ở nhiệt độ 20-22 độ C, độ ẩm tương đối nhỏ hơn 40%, phòng làm khô nang, nhiệt độ 21-24 độ C, độ ẩm tương đối 20-30%.

2. Giai đoạn nấu Gelatin

Ngâm trương nở gelatin trong nước khử khoáng, khuấy trộn, đun nóng, hòa tan gelatin trên, khuấy trộn đồng nhất, thu được dịch vỏ. Hút chân không loại bọt khí, dịch vỏ nang được duy trì ở nhiệt độ 57 – 60 độ C trong quá trình sản xuất viên nang mềm.

3. Giai đoạn pha chế dịch nhân

Dịch nhân thường là hỗn dịch, dung dịch, bột nhão, nhũ tương. Dịch nhân được pha chế bằng kỹ thuật khuấy trộn hỗn hợp các thành phần, tiếp theo được đồng nhất hóa bằng cách cho qua máy xay keo, thu được hỗn hợp nhân đồng nhất.

4. Giai đoạn đóng nang

Ở giai đoạn này, dịch vỏ được trải thành lớp mỏng thích hợp lên trên bề mặt hai trống kim loại có nhiệt độ thấp (13 – 14 độ C). Dịch vỏ sẽ bị gel hóa ở nhiệt độ thấp và tạo thành dải gel gelatin có độ bền phù hợp để làm vỏ nang. Dải gel gelatin, tiếp theo, được chuyển tới hai trục tạo nang quay liên tục theo chiều ngược nhau, mỗi trục đều có nhiệm vụ tạo ra một nửa vỏ nang. Tại thời điểm hai nửa vỏ bị trục ép tiếp xúc nhau, hai nửa vỏ được hàn kín nhờ nhiệt độ cao của trục ép (nhiệt độ 37 – 40 độ C). Phần đáy nang được hàn kín trước, đồng thời ngay thời điểm đó, dịch nhân được phân liều bằng piston và nạp vào vỏ nang đang được tạo thành. Khuôn tiếp tục quay, hàn kín hai nửa vỏ tạo nên viên nang hoàn chỉnh, đồng thời viên được cắt rời khỏi dải gel gelatin.

5. Giai đoạn làm khô – sấy nang

Viên nang mềm vừa tạo thành, được chuyển vào lồng quay, quay cùng với các khăn bằng cotton hoặc polyurethane để lau sạch, loại bỏ dầu bám trên viên.

Sau các giai đoạn làm sạch và sấy sơ, viên nang mềm được chuyển tới thiết bị làm khô (trống quay có các vách đổi hướng liên tục) trong điều kiện

độ ẩm tương đối 20-30 %, nhiệt độ 21-24 độ C. Viên nang được làm khô tới khi hàm ẩm của vỏ khoảng 6 – 10%.

6. Giai đoạn đóng gói

Bước cuối cùng trong quy trình sản xuất viên nang mềm bằng phương pháp khuôn quay là chọn nang và tiến hành đóng gói. Thông thường viên nang mềm được đóng vào lọ hoặc ép vỉ.

Nhân viên sản xuất sẽ kiểm tra viên nang để loại bỏ các sản phẩm không đạt tiêu chuẩn, viên sau đó được kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn đăng ký. Viên đạt tiêu chuẩn được chuyển sang giai đoạn đóng gói trong bao bì thích hợp.

PHỤ LỤC 3
HỒ SƠ ĐĂNG KÝ VIÊN NANG MỀM MEKONG CISSUS



BỘ Y TẾ CỤC AN TOÀN THỰC PHẨM 	CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM Độc lập - Tự do - Hạnh phúc <i>Hà Nội, ngày 20 tháng 03 năm 2023</i>
GIẤY TIẾP NHẬN ĐĂNG KÝ BẢN CÔNG BỐ SẢN PHẨM Số: 2780/2023/ĐKSP	
Cục an toàn thực phẩm xác nhận đã nhận Bản công bố sản phẩm của: Tổ chức, cá nhân: CÔNG TY CỔ PHẦN BAO LAM HOANG NGUYEN Địa chỉ: Số 490 khóm 9, Phường 7, Thành phố Trà Vinh, Tỉnh Trà Vinh, Việt Nam Điện thoại: 0971899939 Fax: Email: baolamhoangnguyen2022@gmail.com Cho sản phẩm: Thực phẩm bảo vệ sức khỏe: MEKONG CISSUS;; do: CÔNG TY CỔ PHẦN DUỘC PHẨM LA TERRE FRANCE Địa chỉ: Địa chỉ: 08A Ấp Phú Thành, Xã Phước Lý, Huyện Cần Giuộc, Long An, Việt Nam sản xuất, phù hợp: Theo tiêu chuẩn nhà sản xuất: Thực phẩm bảo vệ sức khỏe Mekong Cissus - Số: 01-L2/TERREFRANCE/TCSP-2022 ký ngày 02 tháng 02 năm 2023 Doanh nghiệp phải hoàn toàn chịu trách nhiệm về tính phù hợp của sản phẩm đã công bố./.	
Nơi nhận: - Tổ chức, cá nhân; - Lưu trữ.	KT. CỤC TRƯỞNG PHÓ CỤC TRƯỞNG   Nguyễn Hùng Long

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

BẢN CÔNG BỐ SẢN PHẨM

Số: 1/2022/2100607553-DKCB

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

Tên tổ chức, cá nhân: CÔNG TY CỔ PHẦN BAO LAM HOANG NGUYEN

Địa chỉ: Số 490 khóm 9, Phường 7, Thành phố Trà Vinh, Tỉnh Trà Vinh, Việt Nam

Điện thoại: 0971899939

Fax:

E-mail: baolamhoangnguyen2022@gmail.com

Mã số doanh nghiệp: 2100607553

Số giấy chứng nhận GMP:

Ngày hết hiệu lực/Nơi cấp: /

II. Thông tin về sản phẩm

1. Tên sản phẩm: Thực phẩm bảo vệ sức khỏe: MEKONG CISSUS

2. Thành phần:

Mỗi viên nang cứng chứa:

Chiết xuất hồ đẳng bốn cạnh (*Cissus quadrangularis*).....400 mg

Tỉ lệ (1:6)

Phụ liệu: Lactose (tá dược độ), povidon (tá dược dính), Chất chống đông vón (bột talc, magnesi stearat), chất bảo quản nipazil, ethanol 96%, vỏ nang

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

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Mức công bố
1	Hồ đẳng bốn cạnh (<i>Cissus quadrangularis</i>)	Định tính	Dương tính

4. Thời hạn sử dụng sản phẩm:

36 tháng kể từ ngày sản xuất. Ngày sản xuất và hạn sử dụng xem "NSX" và "HSD" trên bao bì sản phẩm

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

- Chất liệu bao bì: Sản phẩm chứa trong lọ nhựa HPDE hoặc chai thủy tinh, bên ngoài là hộp giấy. Bao bì đảm bảo an toàn vệ sinh thực phẩm theo quy định của Bộ Y tế.

- Quy cách đóng gói: Khối lượng viên: 600 mg $\pm$ 7,5 %; Hộp 90 viên [90 viên/ chai (lọ)/hộp]; Hộp 180 viên [180 viên/ chai(lọ)/ hộp].

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

CÔNG TY CỔ PHẦN DUỢC PHẨM LA TERRE FRANCE

Địa chỉ: Địa chỉ: 08A Ấp Phú Thành, Xã Phước Lý, Huyện Cần Giuộc, Long An, Việt Nam

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

IV. Yêu cầu về an toàn thực phẩm

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

Theo tiêu chuẩn nhà sản xuất: Thực phẩm bảo vệ sức khỏe Mekong Cissus - Số: 01-L2/TERREFRANCE/TCSP-2022 ký ngày 02 tháng 02 năm 2023

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

Trà Vinh, ngày 08 tháng 03 năm 2023

CÔNG TY CỔ PHẦN BAO LAM HOANG NGUYEN



NGUYỄN HOÀNG DỪNG

NHÃN SẢN PHẨM



MA HO SO: 22.10.27.215222.DKCB



MA HO SO: 22.10.27.215222.DKCB

TỜ THÔNG TIN SẢN PHẨM

THỰC PHẨM BẢO VỆ SỨC KHỎE MEKONG CISSUS

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nang cứng chứa:

Chiết xuất hồ đẳng bốn cạnh.....400 mg

Cissus quadrangularis (Tỉ lệ 1:6)

Phụ liệu: Lactose (tá dược độn), povidon (tá dược dính), Chất chống đông vón (bột talc, magnesi stearat), chất bảo quản nipazil, ethanol 96%, vỏ nang

CÔNG DỤNG: Hỗ trợ giảm các triệu chứng đau khớp, sưng khớp do viêm khớp, thoái hóa khớp.

ĐỐI TƯỢNG SỬ DỤNG: Người trưởng thành bị viêm khớp, thoái hóa khớp

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG: Uống 3 viên/ngày

BẢO QUẢN: Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30 độ C, tránh ánh sáng.

Chú ý: Thực phẩm này không phải là thuốc, không có tác dụng thay thế thuốc chữa bệnh.

THÔNG TIN CẢNH BÁO: Không sử dụng cho người có mẫn cảm, kiêng kỵ với bất kỳ thành phần nào của sản phẩm. Người đang sử dụng thuốc, phụ nữ có thai hoặc cho con bú nên hỏi ý kiến bác sĩ trước khi sử dụng. Để xa tầm tay trẻ em.

INGREDIENTS: Each hard capsule contains:

Cissus quadrangularis extract400 mg

Sub-ingredients: Lactose (Fillers), povidone (Binders), Anticaking agent (talc, magnesium stearate), preservative nipazil, ethanol 96%, capsule shell

USES: Support to reduce symptoms of joint pain, joint swelling caused by arthritis, osteoarthritis

USER OBJECT: Adults with arthritis, osteoarthritis

DIRECTIONS FOR USE: Take 3 capsules/day

STORAGE: Store in sealed packaging, in a dry place, at a temperature below 30 degrees Celsius, protected from light.

Note: This food is not a medicine, not a substitute for medicine.

WARNING: Do not use for people with hypersensitivity/ taboo to any ingredient of the product. People who are taking drugs, pregnant or lactating women should consult a doctor before use.

XUẤT XỨ: Việt Nam

MADE IN VIETNAM



Chịu trách nhiệm chất lượng sản phẩm
CÔNG TY CỔ PHẦN BAO LAM HOANG NGUYEN
Địa chỉ: 490 Võ Nguyên Giáp K.9, P.7 - Tp Trà Vinh



Sản xuất tại: **CÔNG TY CPDP LA TERRE FRANCE**
08A Ấp Phú Thành, xã Phước Lý, H.Cần Giuộc, Long An



Nguyễn Hoàng Dũng

PHỤ LỤC 4
QUY TRÌNH CHIẾT XUẤT TIÊU CHUẨN CƠ SỞ



CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

GIẤY XÁC NHẬN

Bộ môn Dược lý, Trường Đại Học Y Hà Nội xác nhận học viên Trần Hoàng Phương đã thực hiện nội dung nghiên cứu thực nghiệm của đề tài luận văn “Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng giảm đau, chống viêm của viên nang MEKONG CISSUS trên thực nghiệm” tại Bộ môn Dược lý và Trung tâm Dược lý lâm sàng từ tháng 10/2024 đến tháng 03/2025.

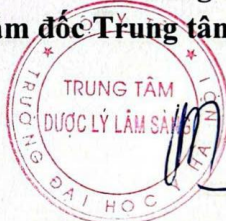
Các nội dung nghiên cứu:

1. Đánh giá độc tính cấp của viên nang MEKONG CISSUS trên thực nghiệm.
2. Đánh giá tác dụng giảm đau, chống viêm của viên nang MEKONG CISSUS trên thực nghiệm.

Hà Nội, ngày 08 tháng 1 năm 2026

Trưởng Bộ môn

Giám đốc Trung tâm Dược lý lâm sàng



PGS.TS Phạm Thị Vân Anh