

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



**VŨ TRỌNG NAM**

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG  
VIÊM GIẢM ĐAU CỦA CAO LỎNG  
“HHV” TRÊN THỰC NGHIỆM**

**LUẬN VĂN BÁC SỸ CHUYÊN KHOA CẤP II**

**HÀ NỘI – 2025**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

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



**VŨ TRỌNG NAM**

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG  
VIÊM GIẢM ĐAU CỦA CAO LỎNG  
“HHV” TRÊN THỰC NGHIỆM**

**Chuyên ngành: Y học cổ truyền**

**LUẬN VĂN BÁC SỸ CHUYÊN KHOA CẤP II**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Đoàn Quang Huy
2. PGS.TS. Nguyễn Hoàng Ngân

**HÀ NỘI – 2025**

## LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận văn này, tôi xin chân thành cảm ơn:

- Ban Giám đốc, Phòng Đào tạo sau đại học - Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận văn.

Với tấm lòng chân thành, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới:

- **PGS.TS. Đoàn Quang Huy** và **PGS.TS Nguyễn Hoàng Ngân** là 2 người thầy đã hết lòng quan tâm, dạy bảo tôi về kiến thức chuyên môn cũng như trực tiếp hướng dẫn tôi trong suốt quá trình hoàn thành luận văn này.

- Các Thầy, Cô trong Hội đồng khoa học chấm luận văn đã đóng góp, chỉ bảo cho tôi nhiều ý kiến quý báu để giúp tôi hoàn thành luận văn của mình.

- Tập thể các giảng viên, bác sỹ bộ môn Dược lý Học viện Quân Y, những người đã trực tiếp giúp đỡ tôi trong quá trình tiến hành thực nghiệm để hoàn thành luận văn.

Cuối cùng tôi xin bày tỏ lòng cảm kích và biết ơn sâu sắc tới những người thân trong gia đình, bạn bè đã luôn động viên, giúp đỡ và ủng hộ tôi trong suốt quá trình học tập cũng như quá trình hoàn thành luận văn này.

Hà Nội, ngày        tháng        năm 2025

**Tác giả**

**Vũ Trọng Nam**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là: Vũ Trọng Nam, Học viên Chuyên khoa 2 khóa IX, Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Đoàn Quang Huy và PGS.TS. Nguyễn Hoàng Ngân.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nghiên cứu.

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

*Hà Nội, ngày      tháng      năm 2025*

Người viết cam đoan

**Vũ Trọng Nam**

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

CNS:	: Hệ thần kinh trung ương
COX:	: Cyclo-oxygenase
D0	: Đường kính khớp cổ chân chuột đo ở ngày 0
D14	: Đường kính khớp cổ chân chuột đo ở ngày 14
D21	: Đường kính khớp cổ chân chuột đo ở ngày 21
D7	: Đường kính khớp cổ chân chuột đo ở ngày 7
ĐĐVN	: Dược điển Việt Nam
HHV	: Cao lỏng HHV
NSAID:	: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (Thuốc chống viêm giảm đau không steroid)
WHO	: World health Organization (Tổ chức Y tế Thế giới)
YHCT	: Y học cổ truyền
YHHĐ	: Y học hiện đại

## MỤC LỤC

**LỜI CẢM ƠN**

**LỜI CAM ĐOAN**

**DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT**

**DANH MỤC BẢNG**

**ĐẶT VẤN ĐỀ ..... 1**

**Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU..... 3**

1.1. Tổng quan về viêm và đau theo Y học hiện đại..... 3

1.1.1. Tổng quan về viêm ..... 3

1.1.2. Tổng quan về đau ..... 5

1.2. Tổng quan viêm và đau theo Y học cổ truyền ..... 8

1.2.1. Sơ lược quan niệm viêm và đau theo y học cổ truyền ..... 8

1.2.2. Các thể lâm sàng và điều trị ..... 9

1.3. Tổng quan về các vị thuốc trong cao lỏng “HHV” nghiên cứu..... 14

1.3.1. Bạch hoa xà ..... 14

1.3.2. Thương truật ..... 15

1.3.3. Khương hoạt ..... 16

1.3.4. Độc hoạt..... 17

1.3.5. Phòng phong..... 17

1.3.6. Ngưu tất ..... 18

1.3.7. Quế chi..... 18

1.4. Một số mô hình nghiên cứu tác dụng chống viêm, giảm đau trên động vật thực nghiệm ..... 19

1.4.1. Các mô hình thực nghiệm nghiên cứu tác dụng chống viêm ..... 19

1.4.2. Một số mô hình thực nghiệm nghiên cứu tác dụng giảm đau ..... 21

1.5. Một số nghiên cứu ..... 23

1.5.1. Trên thế giới..... 23

1.5.2. Tại Việt Nam..... 24

## **Chương 2. ĐỐI TƯỢNG CHẤT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.26**

2.1. Chất liệu nghiên cứu .....	26
2.2. Đối tượng nghiên cứu .....	27
2.2.1. Đối tượng nghiên cứu tác dụng chống viêm .....	27
2.2.2. Đối tượng nghiên cứu tác dụng giảm đau .....	27
2.3. Thiết bị, hóa chất phục vụ cho nghiên cứu .....	29
2.3.1. Thuốc, hóa chất phục vụ cho nghiên cứu .....	29
2.3.2. Máy móc và dụng cụ phục vụ nghiên cứu.....	29
2.4. Thời gian, địa điểm nghiên cứu .....	29
2.5. Phương pháp nghiên cứu .....	29
2.5.1. Đánh giá tác dụng chống viêm .....	29
2.5.2. Đánh giá tác dụng giảm đau .....	33
2.6. Chỉ tiêu đánh giá kết quả trên thực nghiệm.....	35
2.6.1. Chỉ tiêu chống viêm.....	35
2.6.2. Chỉ tiêu giảm đau.....	35
2.7. Phương pháp phân tích dữ liệu trong nghiên cứu.....	36
2.8. Phân tích sai số và biện pháp giảm thiểu.....	36
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu.....	36

## **Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....38**

3.1. Kết quả về tác dụng chống viêm.....	38
3.1.1. Tác dụng chống viêm cấp.....	38
3.1.2. Tác dụng chống viêm mạn.....	40
3.1.3. Tác dụng kháng viêm trên mô hình viêm khớp thực nghiệm gây bởi tá chất Freund .....	41
3.2. Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau.....	46
3.2.1. Kết quả thử nghiệm tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau quặn.....	46
3.2.2. Kết quả đánh giá hoạt tính giảm đau thông qua thử nghiệm mâm nóng	49
3.2.3. Kết quả tác dụng giảm đau tại vị trí viêm (thử nghiệm pháp Randall–Selitto)	50

<b>Chương 4. BÀN LUẬN .....</b>	<b>51</b>
4.1. Bàn luận về tác dụng chống viêm.....	51
4.2. Bàn luận về tác dụng giảm đau.....	54
4.3. Bàn luận về phối ngũ Quân - Thân - Tá - Sứ trong cao lỏng HHV và mối liên hệ với tác dụng giảm đau - chống viêm.....	57
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>61</b>
<b>KHUYẾN NGHỊ.....</b>	<b>62</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC I</b>	
<b>PHỤ LỤC 2</b>	
<b>PHỤ LỤC 3</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1.	Thành phần cao lỏng HHV.....	26
Bảng 2.2.	Số lượng động vật nghiên cứu.....	28
Bảng 3.1.	Thể tích bàn chân gây viêm của chuột nghiên cứu .....	38
Bảng 3.2.	Phần trăm tăng thể tích bàn chân gây viêm của chuột .....	39
Bảng 3.3.	Phần trăm ức chế phù viêm bàn chân chuột.....	39
Bảng 3.4.	Kết quả đánh giá trọng lượng u hạt tươi.....	40
Bảng 3.5.	Kết quả đánh giá trọng lượng u hạt khô .....	41
Bảng 3.6.	Đường kính khớp cổ chân gây viêm của chuột nghiên cứu .....	41
Bảng 3.7.	Thay đổi (%) kích thước khớp cổ chân chuột sau gây viêm .....	42
Bảng 3.8.	Kết quả đánh giá mức độ ức chế (%) viêm khớp cổ chân trên chuột....	43
Bảng 3.9.	Thể tích bàn chân gây viêm của chuột nghiên cứu .....	43
Bảng 3.10.	Tỷ lệ % tăng thể tích bàn chân gây viêm của chuột ở các thời điểm sau gây viêm .....	44
Bảng 3.11.	Tỷ lệ giảm phù nề viêm ở bàn chân chuột (tính theo %)... ..	45
Bảng 3.12.	Thời gian xuất hiện cơn đau quặn.....	46
Bảng 3.13.	Số lần xuất hiện phản ứng đau quặn được ghi nhận trong từng chu kỳ 5 phút sau khi tiêm acid acetic .....	47
Bảng 3.14.	Tác động của HHV lên số lần xuất hiện phản ứng đau quặn ở chuột trong khoảng thời gian 25 phút kể từ khi gây đau bằng acid acetic.....	48
Bảng 3.15.	Biến đổi thời gian đáp ứng với kích thích đau ở chuột sau can thiệp HHV .....	49
Bảng 3.16.	Ngưỡng đau của tổ chức viêm cấp bàn chân chuột .....	50

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Đau và viêm, đặc biệt trong các bệnh lý cơ xương khớp mạn tính, là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tàn tật và suy giảm chất lượng cuộc sống trên toàn cầu. Phân tích GBD 2019 cho thấy khoảng 1,71 tỷ người đang sống chung với các bệnh cơ xương khớp như đau lưng, đau cổ, thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp... và gánh nặng này có xu hướng gia tăng theo tuổi thọ dân số [1], [2]. Đau kéo dài làm hạn chế vận động, giảm khả năng lao động, làm tăng chi phí y tế trực tiếp và gián tiếp, trở thành vấn đề sức khỏe cộng đồng quan trọng ở nhiều quốc gia, trong đó có Việt Nam [2].

Trong y học hiện đại, các thuốc giảm đau - chống viêm không steroid (NSAID), corticosteroid và opioid là những lựa chọn chủ lực trong điều trị đau và viêm. Tuy nhiên, việc sử dụng NSAID dài ngày đi kèm với nhiều nguy cơ tai biến, đặc biệt trên đường tiêu hóa (loét, xuất huyết, thủng), tim mạch (tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim, đột quy) và thận (tổn thương thận cấp, tiến triển bệnh thận mạn) [3]. Phân tích dữ liệu FAERS gần đây cho thấy NSAID liên quan đáng kể đến các biến cố bất lợi trên đường tiêu hóa, với sự khác biệt về mức độ nguy cơ giữa các hoạt chất nhưng nhìn chung vẫn là nhóm thuốc có tỷ lệ tai biến cao trong điều trị dài hạn [4]. Trong khi đó, opioid lại làm tăng nguy cơ lệ thuộc thuốc, suy hô hấp và nhiều tác dụng không mong muốn khác, khiến nhu cầu tìm kiếm các liệu pháp giảm đau, chống viêm an toàn hơn, có thể sử dụng lâu dài, ngày càng cấp thiết.

Trước bối cảnh đó, y học cổ truyền (YHCT) và các bài thuốc nguồn gốc dược liệu đang được quan tâm như những lựa chọn điều trị bổ trợ hoặc thay thế trong kiểm soát đau và viêm cơ xương khớp. Nhiều tổng quan hệ thống và phân tích gộp cho thấy các chế phẩm thuốc thang YHCT, thuốc cổ phương hoặc bài thuốc kinh nghiệm có thể giúp cải thiện đau và chức năng vận động ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối, đau thắt lưng, cổ – gáy với độ an toàn tương đối khả quan [5], [6]. Tuy nhiên, bằng chứng còn không đồng nhất, và rất nhiều bài thuốc kinh nghiệm đang được sử dụng rộng rãi lâm sàng nhưng chưa được đánh giá đầy đủ bằng các mô hình thực nghiệm hiện đại.

Cao lỏng “HHV” là một bài thuốc kinh nghiệm của PGS.TS Đoàn Quang Huy, được phối ngũ từ các vị: Bạch hoa xà, Thương truật, Khương hoạt, Độc hoạt, Phòng phong, Ngưu tất, Quế chi. Về lý luận YHCT, bài thuốc có tác dụng khu phong, tán hàn, trừ thấp, hoạt huyết, thông lạc, được sử dụng trong điều trị chứng tý (phong hàn thấp tý), đau nhức xương khớp, đau lưng, đau mỗi chi thể. Sự phối hợp các vị thuốc nhằm vừa giải biểu khu phong trừ thấp, vừa hoạt huyết thông lạc, bổ can thận - cường gân cốt, từ đó làm giảm đau và cải thiện vận động. Các nghiên cứu dược lý hiện đại gần đây cho thấy từng thành phần trong bài thuốc HHV đều có những bằng chứng nhất định về tác dụng chống viêm và/hoặc giảm đau [5], [6]. Tuy nhiên, cho đến nay, chưa có công trình nào công bố đầy đủ về tác dụng chống viêm và giảm đau của cao lỏng “HHV” trên các mô hình thực nghiệm, cũng như chưa có dữ liệu tiền lâm sàng hệ thống để làm cơ sở khoa học cho việc phát triển chế phẩm.

Để cung cấp bằng chứng tiền lâm sàng cho tác dụng chống viêm, giảm đau của bài thuốc, làm cơ sở cho các nghiên cứu sâu hơn về cơ chế, độc tính và ứng dụng lâm sàng trong điều trị các bệnh lý cơ xương khớp, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Nghiên cứu tác dụng chống viêm giảm đau của cao lỏng HHV trên thực nghiệm”** với hai mục tiêu:

- 1. Đánh giá tác dụng chống viêm của cao lỏng “HHV” trên thực nghiệm*
- 2. Đánh giá tác dụng giảm đau của cao lỏng “HHV” trên thực nghiệm*

## Chương 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. Tổng quan về viêm và đau theo Y học hiện đại

##### 1.1.1. Tổng quan về viêm

###### 1.1.1.1. Khái niệm

Viêm là một quá trình đáp ứng bảo vệ phức hợp của cơ thể trước tác nhân gây tổn thương. Phản ứng này vừa phản ánh tác động gây hại của yếu tố bệnh lý, vừa thể hiện nỗ lực của cơ thể trong việc trung hoà, loại bỏ tác nhân gây bệnh, hạn chế mức độ tổn thương và khôi phục các chức năng bị rối loạn. Trên da và niêm mạc, phản ứng viêm kinh điển được nhận biết qua năm dấu hiệu: sưng (tumor), nóng (calor), đỏ (rubor), đau (dolor) và giảm hoặc mất chức năng (functio laesa) [7]. Tuy nhiên, ở các cơ quan nội tạng, những đặc điểm này thường không biểu hiện đầy đủ hoặc khó quan sát trực tiếp.

Về mặt phân loại, quá trình viêm được chia thành hai dạng chính: viêm cấp tính và viêm mạn tính. Viêm cấp tính đặc trưng bởi sự khởi phát nhanh và thời gian tồn tại ngắn, thường liên quan đến đáp ứng bảo vệ tức thời. Ngược lại, viêm mạn tính diễn tiến kéo dài từ nhiều tuần đến nhiều năm, thường xuất hiện khi tác nhân gây viêm dai dẳng hoặc cơ chế đáp ứng của cơ thể không đủ hiệu quả để loại bỏ hoàn toàn yếu tố gây hại [8].

###### 1.1.1.2. Nguyên nhân gây viêm

Viêm là phản ứng sinh học phức tạp của cơ thể trước các tác nhân gây tổn thương mô. Các yếu tố ngoại sinh gồm tác nhân sinh học (vi khuẩn, virus, nấm, ký sinh trùng), hóa chất hữu cơ – vô cơ, và các yếu tố vật lý như dị vật, bức xạ hay chấn thương, tất cả đều có thể kích hoạt đáp ứng miễn dịch và giải phóng cytokine gây viêm. Rối loạn điều hòa miễn dịch cũng đóng vai trò quan trọng, thể hiện qua các phản ứng quá mẫn đối với những kháng nguyên thường gặp (phấn hoa, thức ăn, thuốc) hoặc các bệnh tự miễn như viêm tuyến giáp Hashimoto và viêm khớp dạng thấp, khi cơ thể tấn công chính mô của mình. Bên cạnh đó, một số yếu tố nội sinh như mô hoại tử giải phóng DAMPs, vùng mô quanh khối u hoặc tình trạng tăng ure

máu cũng có thể khởi phát đáp ứng viêm vô trùng. Như vậy, viêm là quá trình đa yếu tố, chịu tác động đồng thời từ cả nguyên nhân ngoại sinh lẫn nội sinh [9].

#### *1.1.1.3. Bệnh sinh của viêm*

Phản ứng viêm, đặc biệt viêm cấp, là chuỗi biến đổi phức tạp tại mô và vi tuần hoàn nhằm đáp ứng với tác nhân gây tổn thương. Tại ổ viêm, mô bị hủy hoại kèm rối loạn chuyển hoá và thay đổi huyết động như bạch cầu dạt vào bờ, tăng tính thấm tiểu tĩnh mạch – mao mạch, thoát dịch và hình thành phù; đồng thời bạch cầu thoát mạch đến vùng viêm để thực bào. Nhiều tế bào như đại thực bào, bạch cầu đa nhân, bạch cầu ưa base, ưa acid và tế bào nội mô được hoạt hóa, giải phóng các chất trung gian như histamin, prostaglandin, serotonin, leukotrien và các cytokine (IL-1, IL-2, IL-3, TNF) điều hòa giãn mạch, đau, sốt và phối hợp toàn bộ phản ứng viêm. Gần đây, vai trò của các phân tử hoạt tính sinh học tại vị trí tổn thương, đặc biệt các polypeptit hệ kinin như bradykinin và kallidin, được chú ý vì khả năng điều hòa mạnh tính thấm thành mạch. Trong viêm cấp, rối loạn tính thấm và phù diễn ra qua hai pha: ở pha sớm (vài phút đầu), histamin giữ vai trò chủ đạo và serotonin làm kéo dài tác dụng của nó, đồng thời kinin có thể bắt đầu tham gia; đến pha muộn (sau vài giờ), các polypeptit hệ kinin trở thành yếu tố trung tâm duy trì tăng tính thấm mạch và phù, bên cạnh các cơ chế hỗ trợ như tăng tổng hợp histamin nội sinh hay giảm bất hoạt catecholamin. Như vậy, hệ kinin không chỉ đóng vai trò hỗ trợ mà còn giữ vị trí quan trọng trong cơ chế tăng tính thấm và phù mô của viêm cấp - góp phần bảo vệ cơ thể nhưng nếu kéo dài có thể dẫn đến phù nề quá mức và tổn thương mô lan rộng [10], [11].

#### *1.1.1.4. Một số thuốc chống viêm*

##### ***a. Thuốc kháng viêm glucocorticoid***

Glucocorticoid tự nhiên như hydrocortison (cortisol) và cortison do tuyến vỏ thượng thận bài tiết theo cơ chế điều hòa ngược trục hạ đồi - tuyến yên - thượng thận, nhưng vì tác dụng chống viêm còn yếu và gây giữ muối nước nên các glucocorticoid tổng hợp đã được phát triển để tăng hiệu lực và giảm tác dụng không mong muốn. Nhóm này phát huy tác dụng chủ yếu bằng cách làm giảm sự xâm nhập của bạch cầu - đại thực bào đến vùng viêm và ức chế phospholipase A<sub>2</sub>, từ đó hạn chế hình thành

prostaglandin, leukotrien và các chất trung gian gây viêm. Tuy tác dụng mạnh, glucocorticoid tổng hợp vẫn có thể gây giữ muối nước, tăng đường huyết, thay đổi phân bố mỡ, loãng xương và ức chế miễn dịch khi dùng kéo dài. Một số thuốc thường dùng là hydrocortison, prednisolon và dexamethason; các nghiên cứu dược lý - lâm sàng gần đây tiếp tục làm sáng tỏ cơ chế và độc tính, giúp tối ưu hoá việc sử dụng nhóm thuốc này trong điều trị [12].

### ***b. Thuốc chống viêm không steroid (NSAID)***

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) là nhóm dược chất giảm viêm, hạ sốt và giảm đau thông qua ức chế enzym cyclo-oxygenase (COX), làm giảm tổng hợp prostaglandin và thromboxan. COX-1 có vai trò sinh lý trong bảo vệ niêm mạc dạ dày và kết tập tiểu cầu, trong khi COX-2 được cảm ứng trong viêm để tạo prostaglandin gây đau và phù. NSAID không chọn lọc (ibuprofen, naproxen, diclofenac, indometacin, piroxicam...) ức chế đồng thời COX-1 và COX-2, còn các thuốc ưu tiên hoặc chọn lọc COX-2 (celecoxib, etoricoxib, meloxicam...) tập trung nhiều hơn vào COX-2 nên giảm nguy cơ tác dụng bất lợi trên tiêu hóa. Dù hiệu quả chống viêm tương đối tương tự, đáp ứng điều trị lại khác nhau giữa các bệnh nhân: khoảng 60% cải thiện với bất kỳ NSAID nào, số còn lại có thể không đáp ứng với thuốc này nhưng lại đáp ứng với thuốc khác. Về an toàn, nhiều bằng chứng cho thấy nguy cơ nhồi máu cơ tim hoặc tử vong tăng lên khi dùng liều cao diclofenac, ibuprofen hoặc các thuốc ức chế COX-2, thậm chí ngay từ tuần đầu và cao hơn khi dùng phối hợp. Biến chứng tiêu hóa như rối loạn tiêu hóa, xuất huyết, loét hay thủng dạ dày-tá tràng cũng tăng 2–4 lần, phụ thuộc liều và thời gian bán thải, đặc biệt với chế phẩm kéo dài. Các thuốc ức chế COX-2 nhìn chung ít gây biến cố tiêu hóa hơn nhưng vẫn cần thận trọng do nguy cơ tim mạch đã được ghi nhận [13], [14].

### ***1.1.2. Tổng quan về đau***

#### ***1.1.2.1. Khái niệm***

Đau là một hiện tượng cảm giác - cảm xúc phức tạp, phát sinh khi cơ thể chịu tác động gây tổn thương mô hoặc trong bối cảnh có nguy cơ tổn thương. Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế Thế giới, đau được xem là một trải nghiệm khó chịu cả về

mặt thể chất lẫn cảm xúc, liên quan đến tổn thương mô thực thể hoặc tiềm tàng. Về bản chất, đau đóng vai trò như một cơ chế tự vệ, giúp cơ thể nhận diện các kích thích có hại và khởi phát những đáp ứng nhằm tránh hoặc giảm thiểu tác nhân gây tổn thương. Khác với các cảm giác thông thường, cảm giác đau truyền tín hiệu cảnh báo lên hệ thần kinh trung ương và kích hoạt nhiều quá trình sinh lý – tâm lý để bảo vệ cơ thể. Do mang tính chất chủ quan cao, hiện nay không có xét nghiệm sinh hóa hay thần kinh khách quan nào có thể đo lường chính xác cảm giác đau; việc đánh giá vẫn chủ yếu dựa vào lời mô tả của người bệnh, phụ thuộc vào ngưỡng cảm nhận riêng của từng cá nhân [15].

#### *1.1.2.2. Phân loại đau*

Trong hệ thống cảm nhận đau, các sợi A $\delta$  có đường kính lớn, có myelin nên dẫn truyền nhanh (12–30 m/s), tạo cảm giác đau nhói, sắc và khu trú rõ; trong khi đó các sợi C không có myelin, dẫn truyền chậm (0,5–2 m/s) nên gây đau âm ỉ, lan tỏa và kéo dài. Sự phối hợp của hai hệ sợi này hình thành phổ cảm giác đau từ phản ứng bảo vệ tức thì đến đau dai dẳng liên quan viêm và tổn thương mô [16]. Xét theo diễn tiến, đau được chia thành đau cấp - xuất hiện khi hệ thần kinh còn nguyên vẹn, đi kèm các đáp ứng thực vật như tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, vã mồ hôi, thay đổi tiêu hoá và thường hết khi nguyên nhân được loại bỏ; và đau mạn-kéo dài quá ba tháng hoặc vượt thời gian hồi phục mô theo phân loại Merskey (1986), thường kèm rối loạn tâm thần – thực vật như mất ngủ, chán ăn, giảm hoạt động hay trầm cảm [17]. Trong bệnh ung thư, đau có thể mang tính cấp, mạn hoặc xen kẽ; xét theo vị trí còn phân thành đau nông (khu trú rõ) và đau sâu (lan tỏa, khó định vị, đôi khi kèm buồn nôn, vã mồ hôi, thay đổi huyết áp) [18]. Về sinh lý bệnh, đau được chia thành đau do viêm và đau do nguyên nhân thần kinh. Đau viêm xuất phát từ tổn thương mô, làm giải phóng các chất trung gian như histamin, serotonin, H<sup>+</sup>, prostaglandin, bradykinin, cytokine và NGF, cùng các neuropeptid (chất P, NKA, CGRP) và noradrenalin từ hệ giao cảm, tạo môi trường tăng cảm đau; kiểu đau này thường khu trú và đáp ứng tốt với NSAIDs. Ngược lại, đau thần kinh do tổn thương hệ thần kinh ngoại biên hoặc trung ương gây rối loạn dẫn truyền, giảm ức chế và tăng tạo

thuận đau tại tủy sống và não, khiến bệnh nhân cảm nhận các kiểu đau rát, buốt, nhói, ít đáp ứng thuốc giảm đau thông thường nhưng cải thiện với thuốc chống trầm cảm hoặc chống động kinh. Cơ chế giảm đau ngoại biên liên quan đến tăng ngưỡng cảm thụ và giảm phóng thích chất trung gian; trong khi tại trung ương, các chất như noradrenalin, dopamin, enkephalin có vai trò ức chế đau, đối lập với acetylcholin, serotonin và chất P vốn làm tăng cảm giác đau [19], [20].

#### *1.1.2.3. Nociceptor và cơ chế tiếp nhận cảm giác đau*

Các thụ thể cảm nhận đau (nociceptor) chủ yếu là những đầu tận cùng thần kinh trần phân bố rộng rãi ở da và nhiều mô khác nhau, bao gồm màng xương, thành động mạch, mặt khớp và các màng bao quanh hệ thần kinh trung ương. Mặc dù các mô sâu có mật độ nociceptor thấp hơn, chúng vẫn có thể tạo ra cảm giác đau khi bị kích thích kéo dài nhờ hiện tượng cộng hưởng kích thích. Về chức năng, phần lớn nociceptor đáp ứng với nhiều dạng kích thích như cơ học, nhiệt hoặc hoá học; một số khác lại có tính chuyên biệt cao hơn, chẳng hạn như các thụ thể nhạy với tác nhân nhiệt hoặc các chất trung gian hóa học như bradykinin, serotonin, histamin, ion  $K^+$ , acid hữu cơ, acetylcholin hay các enzym phân giải protein. Các prostaglandin không trực tiếp gây đau nhưng làm tăng tính nhạy của nociceptor, góp phần quan trọng trong cơ chế đau mạn và đau do tổn thương mô sâu. Nhìn chung, kích thích hóa học và nhiệt thường liên quan đến đau cấp, trong khi cả ba nhóm kích thích (cơ học, nhiệt, hóa học) đều có thể dẫn đến đau mạn tính. Các nguyên nhân gây đau rất đa dạng nhưng có thể quy về ba cơ chế chính: tổn thương mô, thiếu oxy mô và co thắt cơ.

#### *1.1.2.4. Một số thuốc giảm đau*

Trong thực hành lâm sàng, các thuốc giảm đau thường được phân loại dựa trên cơ chế tác dụng và mức độ hiệu lực. Nhóm thứ nhất là các thuốc giảm đau dạng opioid, tiêu biểu như morphin, có khả năng tác động trực tiếp lên các thụ thể opioid trung ương để kiểm soát đau mức độ trung bình đến nặng. Nhóm thứ hai bao gồm các thuốc giảm đau phi opioid, chủ yếu là paracetamol và các thuốc chống viêm không steroid (NSAID); đây là nhóm được sử dụng rộng rãi trong kiểm soát đau nhẹ đến trung bình nhờ cơ chế ức chế cyclooxygenase và giảm tổng hợp

prostaglandin. Bên cạnh đó, còn có các thuốc hỗ trợ giảm đau, chẳng hạn như thuốc chống trầm cảm, thuốc chống co giật hoặc corticosteroid, được phối hợp nhằm tăng cường hiệu quả giảm đau hoặc làm giảm các tác dụng bất lợi của các thuốc giảm đau chính. Hệ thống phân loại này giúp tối ưu hoá lựa chọn điều trị dựa trên cơ chế sinh bệnh học của đau và nhu cầu của người bệnh [21], [22], [23].

## **1.2. Tổng quan viêm và đau theo Y học cổ truyền**

### ***1.2.1. Sơ lược quan niệm viêm và đau theo y học cổ truyền***

Trong YHCT, khái niệm “viêm” không xuất hiện dưới dạng một bệnh danh riêng biệt như trong y học hiện đại, mà được diễn giải thông qua sự mất điều hòa âm dương, khí huyết và sự xâm nhập của ngoại tà vào cơ thể. Những biểu hiện như sưng, nóng, đỏ thường được quy về “nhiệt chứng”, phản ánh quá trình tà nhiệt, thấp nhiệt hoặc nhiệt độ hun đốt doanh vệ, khiến khí huyết uất lại ở kinh lạc, gây sưng đau và đỏ nóng tại vị trí tổn thương. Ngược lại, trường hợp sưng nhưng không có cảm giác nóng, không đỏ thì thường thuộc về “hàn chứng”, khi hàn tà xâm nhập khiến khí huyết bị ngưng trệ, dương khí không đạt được sự vận hành bình thường, dẫn đến phù thũng, ứ tắc và đau âm ỉ. Viêm theo cách nhìn của YHCT vì thế được coi như hậu quả của sự tác động tổng hợp giữa ngoại nhân (phong, hàn, thấp, nhiệt) và nội nhân (khí huyết suy tổn, can khí uất kết, tỳ vận hóa kém...), làm cho sự vận hành của kinh lạc bị đình trệ và cấu trúc tạng phủ mất quân bình.

Triệu chứng đau – hay “thống” trong YHCT – luôn gắn liền với cơ chế “bất thông tắc thống, thông tắc bất thống”. Bất cứ nơi nào khí huyết không lưu thông, kinh lạc bị ứ trệ, thì nơi đó phát sinh đau. Sự bế tắc này có thể do phong hàn thấp tà xâm phạm kinh lạc, hoặc do khí trệ, huyết ứ, đàm trọc nội đình. Nguyên lý này nhấn mạnh rằng điều trị chứng thống không chỉ đơn thuần là giảm đau mà là khôi phục sự lưu thông khí huyết – thông kinh lạc để giải quyết căn nguyên. Vì vậy, pháp điều trị trong YHCT đối với đau kèm viêm thường là hoạt huyết – hành khí – khu phong – tán hàn – trừ thấp – thanh nhiệt, tùy theo thể bệnh. Đồng thời, các phương pháp không dùng thuốc như châm cứu, xoa bóp, bấm huyệt, cứu ngải và khí công dưỡng sinh được xem là những kỹ thuật tối ưu nhằm điều hòa âm dương, lưu thông kinh lạc, cải thiện tuần hoàn tại chỗ và giảm viêm đau một cách bền vững [24].

Trong thực hành lâm sàng, những bệnh lý có biểu hiện viêm - đau ở khớp thường được YHCT xếp vào phạm vi “chứng tý”. Chứng tý hình thành khi phong, hàn, thấp xâm nhập vào cơ thể, nhất là lúc vệ khí suy yếu, khiến tà khí tụ lại tại cân cơ, khớp xương, làm tắc nghẽn khí huyết, gây đau, sưng, nặng nề, vận động khó khăn. Tùy tà khí nào làm chủ đạo mà phân thành phong tý, hàn tý, thấp tý hoặc nhiệt tý. Trong khi đó, gout – dù trong y học hiện đại được xác định liên quan đến rối loạn chuyển hóa acid uric – lại được YHCT xếp vào nhóm “thống phong”, với cơ chế bệnh sinh mang tính kết hợp giữa thấp nhiệt, đàm trọc và huyết ứ, khiến kinh lạc bị tắc nghẽn và phát sinh các cơn đau dữ dội, nóng đỏ tại khớp. Sự liên hệ giữa yếu tố ngoại tà – nội nhân và biểu hiện viêm đau càng cho thấy cái nhìn biện chứng luận trị của YHCT trong phân tích cơ chế bệnh và định hướng phương pháp điều trị, [24].

Như vậy, từ góc nhìn của YHCT, viêm và đau không chỉ đơn giản là phản ứng viêm sinh học mà là sự biểu hiện cụ thể của sự rối loạn toàn diện trong cơ thể. Điều trị vì thế cần hướng đến khôi phục sự thăng bằng âm dương, điều hòa khí huyết, thông kinh hoạt lạc và loại bỏ các tà khí gây bệnh. Nhận thức này tạo nên sự khác biệt đặc trưng trong tiếp cận điều trị viêm – đau của YHCT so với y học hiện đại, đồng thời mở ra hướng kết hợp hai nền y học để tối ưu hóa hiệu quả điều trị.

### ***1.2.2. Các thể lâm sàng và điều trị***

Trong YHCT, chứng Tý vốn được mô tả qua hai nhóm chính: Phong hàn thấp tý và Phong thấp nhiệt tý, nhưng cách phân loại này chưa phản ánh đầy đủ tính đa dạng của bệnh cảnh, đặc biệt khi bệnh diễn tiến dài ngày và chịu tác động của nhiều tà khí – thể tạng. Dựa trên kinh nghiệm lâm sàng và lý luận hệ thống, Trung Y Nội khoa đề xuất phân chứng Tý thành mười thể: Phong thấp tý, Hàn thấp tý, Hàn nhiệt thác tạp tý, Thấp nhiệt tý, Nhiệt độc tý, Huyết ứ tý, Đàm trọc tý, Đàm ứ tý, Khí âm lưỡng hư tý và Can thận lưỡng hư tý. Hệ thống này được Nguyễn Nhược Kim giới thiệu vào các tài liệu YHCT Việt Nam và trở thành nguồn tham khảo quan trọng. Việc phân thể chi tiết giúp biện chứng luận trị chính xác hơn và lựa chọn pháp điều trị sát với căn nguyên – cơ chế bệnh sinh từng trường hợp [25], [26].

### 1.2.2.1. *Thể phong thấp tý*

Người bệnh thường xuất hiện cảm giác nặng nề trong mình, kèm đau mỏi ở cơ nhục và các khớp, vận động co duỗi bị hạn chế; cơn đau hay thay đổi vị trí và chủ yếu phát sinh tại những khớp nhỏ hoặc khớp vừa. Khi bệnh tiến triển mạnh, khớp có thể sưng, đau, hơi phù và kèm tê dại. Giai đoạn khởi phát thường có biểu hiện sợ gió, hơi sốt; lưỡi sắc nhợt, rêu trắng mỏng hoặc hơi nhuận, mạch đa phần phù hoãn hay nhu hoãn. Phép trị chủ yếu nhằm khu phong, trừ thấp, làm thông kinh lạc và giảm đau. Phương thuốc thường dùng là Quyên Tý Thang từ Y học tâm ngộ, gia giảm gồm: tang chi 40g, tần giao 12g, độc hoạt 12g, khương hoạt 12g, đương quy 12g, hải phong đằng 40g, bắc mộc hương 6g, quế chi 10g, xuyên khung 10g, nhũ hương 6g và cam thảo 6g; sắc uống mỗi ngày một thang, chia hai lần, liệu trình từ 15 đến 30 ngày.

### 1.2.2.2. *Thể hàn thấp tý*

Người bệnh thường cảm thấy các khớp ở tứ chi đau nhức kèm cảm giác lạnh buốt và nặng trĩu, cơn đau có xu hướng cố định, ít thay đổi vị trí. Ban ngày đau nhẹ nhưng về đêm tăng lên, gặp thời tiết hàn thấp thì đau càng rõ, chườm ấm lại dễ chịu hơn. Vùng khớp tổn thương thường không sưng nóng đỏ, vận động co duỗi bị hạn chế. Quan sát thấy lưỡi sắc nhợt, rêu trắng hơi nhuận; mạch phần nhiều huyền khẩn hoặc huyền hoãn. Nguyên tắc điều trị đặt trọng tâm vào ôn kinh tán hàn, táo thấp, hoạt lạc thông tý. Phương dược được lựa chọn là Ô Đầu Thang trong Kim Quỹ Yếu Lược, gia giảm gồm chế xuyên ô 12g, bạch thược 12g, bạch truật 12g, thương truật 16g, ma hoàng 12g, hoàng kỳ 12g, chích cam thảo 12g, đương quy 12g và khương hoàng 12g.

### 1.2.2.3. *Thể hàn nhiệt thác tạp*

Người bệnh thường xuất hiện tình trạng khớp và cơ nhục sưng đau, toàn thân cảm giác nóng nảy nhưng vùng khớp tổn thương lại không có hiện tượng phát nhiệt tại chỗ. Tuy có cảm giác như sốt nhưng khi đo thân nhiệt lại không tăng rõ rệt. Khớp vận động khó, co duỗi bất lợi; khi được chườm ấm thì cảm giác dễ chịu hơn. Một số trường hợp thấy khớp cứng hoặc biến dạng. Về đêm thân nhiệt có thể nhích

lên, miệng khát nhưng lại không ham uống. Lưỡi có thể đỏ, rêu trắng hoặc hơi vàng tùy mức tà khí; mạch phần nhiều huyền sắc hay huyền khẩn. Nguyên tắc trị liệu là ôn kinh tán hàn, thanh nhiệt, hóa thấp để thông kinh lạc. Thường dùng phương Quế Chi Thược Dược Tri Mẫu Thang của Kim Quỹ Yếu Lược với các vị: Tri mẫu 12g, ma hoàng 8g, sinh khương 3g, bạch truật 12g, quế chi 8g, phụ tử chế 8g, phòng phong 12g, bạch thược 12g, chích cam thảo 8g.

#### *1.2.2.4. Thể thấp nhiệt tý*

Bệnh cảnh thuộc phạm trù thấp nhiệt tý trở trệ ở kinh lạc, biểu hiện khớp xương sưng đau, nóng đỏ rõ rệt, cảm giác nặng mình, kèm phát sốt, tâm phiền bất an, miệng khát mà không muốn uống nhiều nước; vận động khớp khó khăn, co duỗi bất lợi, đi lại trở ngại; đại tiện phần nhiều táo kết, có lúc lỏng nát, tiểu tiện sắc vàng; lưỡi đỏ, rêu vàng nhờn, mạch nhu sắc hoặc hoạt sắc, cho thấy thấp nhiệt uất kết, khí huyết vận hành không thông. Pháp trị lấy thanh nhiệt táo thấp làm chủ, kiêm tuyên thông kinh tý, hoạt huyết thông lạc. Dùng Quyên tý thang hợp Đương quy chỉ thống thang gia giảm, phối ngũ các vị: ý dĩ 16g, khương hoạt 16g, đương quy 12g, nhân trần 12g, phòng kỷ 12g, liên kiều 12g, khổ sâm 12g, hoạt thạch 12g, xích tiểu đậu 12g, hoàng cầm 10g, tri mẫu 10g, tần giao 10g, chi tử 10g, nhằm thanh giải thấp nhiệt, thư cân hoạt lạc, chỉ thống tiêu sưng.

#### *1.2.2.5. Thể nhiệt độc tý*

Người bệnh biểu hiện chứng tý nhiệt thịnh, tà nhiệt uất kết ở kinh lạc và phần huyết, khiến khớp xương sưng to, nóng rực, sắc đỏ rõ, ấn vào đau nhiều, vận động co duỗi khó khăn, thân thể sốt, khát nước, ưa uống lạnh, chườm mát thấy dễ chịu; toàn thân sắc diện đỏ, tiểu tiện vàng đỏ, đại tiện táo kết; lưỡi đỏ, rêu vàng hoặc vàng nhờn, mạch hoạt sắc hoặc huyền sắc, cho thấy nhiệt độc thịnh, huyết nhiệt nội uất. Pháp trị lấy thanh nhiệt giải độc làm chủ, phối hợp lương huyết, thông kinh hoạt lạc để trừ tà và giảm đau. Dùng bài Tê giác địa hoàng thang (Thiên kim phương) gia giảm, gồm sinh địa 16g, kim ngân hoa 16g, phòng kỷ 16g, nhân trần 16g, thủy ngư giác 16g, liên kiều 12g, chi tử 12g, hoàng liên 10g, thăng ma 8g; các

vị hợp phương, sắc uống mỗi ngày một thang, chia hai lần, nhằm thanh tả nhiệt độ, mát huyết, thông lạc, cải thiện tình trạng sưng đau khớp và toàn thân.

#### 1.2.2.6. *Thể huyết ú*

Biểu hiện bệnh thuộc phạm trù tý chứng kiêm huyết ú, người bệnh thường than phiền đau nhức khớp dữ dội, đau khu trú cố định một chỗ, kéo dài không dứt, ấn vào thấy đau tăng, kèm sưng tại chỗ; sắc diện ám tối, da khô ráp, miệng khô nhưng không khát uống, mạch tượng trầm huyền hoặc tế sắc, cho thấy tà khí lưu trệ, huyết hành không thông, cân mạch mất sự nhu dưỡng. Phép trị lấy hoạt huyết khứ ú làm chủ, phối hợp thông kinh lạc, dưỡng cân mạch để giảm đau và phục hồi vận động. Vận dụng Thân thống trục ú thang gia Hoạt lạc giao linh đan, tùy chứng gia giảm, gồm các vị: kê huyết đằng 16g, xuyên khung 8g, bạch thược 12g, mộc qua 16g, hương phụ chế 8g, đan sâm 16g, cam thảo 6g, đào nhân 10g, ngư tử 12g, địa long 5g, ngũ linh chi 16g, hồng hoa 10g, đương quy 12g, một dược 8g, tần giao 10g; các vị phối hợp nhằm hành khí hoạt huyết, thư cân thông lạc, tiêu ú chỉ thống. Toàn phương sắc uống mỗi ngày một thang, chia hai lần, dùng liên tục từ bảy đến mười ngày để đạt hiệu quả điều trị.

#### 1.2.2.7. *Thể đàm trọc*

Người bệnh biểu hiện chứng tý do đàm thấp nội trở kết hợp dương khí suy yếu, thường thấy các khớp chi sưng đau, tê dại, cử động bất lợi; đầu choáng váng, hoa mắt, buồn nôn, miệng hay khạc đờm trong loãng, đầu mặt nặng nề như có phù, ngực bụng trướng mãn, ăn uống kém, tâm thần bứt rứt không yên; bắt mạch thấy trầm mà huyền, kiêm hoạt. Phép trị lấy hóa đàm làm chủ, kiêm hành khí, thông kinh hoạt lạc, ôn dương quyên tý. Dùng phép hợp phương, vận dụng ý nghĩa của Bán hạ bạch truật thiên ma thang phối Dương hòa thang gia giảm, gồm các vị: phục linh 16g, ma hoàng 8g, thực địa 12g, bán hạ chế 12g, ý dĩ 16g, quất hồng 8g, lộc giác giao 16g, cam thảo 6g, bạch giới tử 12g, bào khương 4g, đại táo 12g; các vị phối hợp nhằm ôn dương tán hàn, hóa đàm trừ thấp, hành khí hòa trung, thông lợi kinh lạc. Thuốc sắc uống mỗi ngày một thang, chia hai lần, dùng liên tục trong khoảng mười đến mười lăm ngày tùy mức độ bệnh và đáp ứng lâm sàng.

#### 1.2.2.8. *Thể đàm ú*

Ở thể bệnh này thường gặp ở người mắc chứng tý đã lâu ngày, tà khí lưu trệ không giải, làm cho khí huyết ú trệ, đàm thấp kết tụ, vì vậy xuất hiện tình trạng đau nhức cơ khớp kéo dài, vị trí đau cố định, không di chuyển; các khớp có thể sưng nề, cứng, hạn chế vận động, lâu ngày dẫn đến teo cơ, biến dạng khớp, tay chân tê dại, nặng nề; sắc mặt sạm tối, đôi khi phù nhẹ, kèm cảm giác tức đầy vùng ngực; lưỡi tím sẫm, rêu trắng nhờn, mạch huyền sác, biểu hiện rõ của huyết ú kiêm đàm trọc trở lạc. Điều trị lấy hoạt huyết hành ú làm chủ, phối hợp hóa đàm, thông kinh lạc để giảm đau và cải thiện vận động. Có thể dùng bài Song hợp tán trong Y Phương khảo gia giảm, gồm phục linh 16g, hồng hoa 12g, trần bì 10g, bạch giới tử 16g, bạch thược 10g, xuyên khung 10g, trúc lịch 8g, đào nhân 12g, bán hạ chế 12g, đương quy 10g; các vị hợp phương sắc uống thành thang, mỗi ngày một thang, chia hai lần uống.

#### 1.2.2.9. *Thể khí âm lưỡng hư*

Bệnh cảnh thuộc chứng tý kiêm hư, biểu hiện khớp xương đau nhức kéo dài, sưng nề, vận động co duỗi trở ngại, lâu ngày có xu hướng biến dạng; toàn thân gầy yếu, thường sốt âm ỉ, hơi thở ngắn, tâm phiền không yên, dễ xuất mồ hôi, cơ nhục ê ẩm, đau tăng rõ sau hoạt động. Kèm theo đầu choáng mắt hoa, ăn uống kém, đại tiện phân nát, miệng khô ráo nhưng không khát nước. Khám thấy lưỡi bệu, rêu trắng nhớt hoặc ít rêu, chất lưỡi đỏ hoặc có vết nứt, mạch trầm tế, tế nhược, sức mạch yếu. Nguyên do phần nhiều do khí âm lưỡng hư, doanh vệ bất túc, huyết hành không thông, tà lưu ở kinh lạc gây đau. Phép trị lấy ích khí sinh tân, dưỡng âm hòa doanh, phối hợp hoạt huyết, thông kinh lạc làm chủ. Dùng “Sinh mạch tán” hợp “Hoàng kỳ quế chi ngũ vật thang” gia giảm, gồm: hoàng kỳ 16g, mạch môn 10g, bạch thược 12g, quế chi 8g, nhân sâm 10g, đại táo 12g, ngũ vị tử 12g, đương quy 12g, cam thảo 6g; các vị sắc thành thang uống, mỗi ngày 1 thang chia 2 lần, liệu trình 7–10 ngày, tùy đáp ứng lâm sàng mà điều chỉnh.

#### 1.2.2.10. *Thể can thận lưỡng hư*

Chứng Tý mạn tính do bệnh kéo dài, tà lưu trú lâu ngày làm can thận hư suy, khí huyết bất túc, cân cốt thất dưỡng, biểu hiện bằng đau nhức cơ xương khớp dai

dẳng, sưng đau khớp, vận động trở ngại, khớp cứng nhiều về buổi sáng, lâu ngày có thể thấy biến dạng khớp kèm teo cơ; người bệnh thường mệt mỏi, ưa tĩnh ngại động, tay chân lạnh, lưng gối đau mỏi, có khi xuất hiện cảm giác âm hư nội nhiệt với nóng trong xương, tự hãn hoặc đạo hãn, miệng khát nhưng không muốn uống nhiều nước; lưỡi đỏ hoặc nhạt, rêu mỏng, mạch trầm tế nhược hoặc tế sác, phép trị lấy tư bổ can thận, kiêm khu phong trừ thấp, thông kinh hoạt lạc, dùng bài Độc hoạt tang ký sinh thang gia giảm gồm: tang ký sinh 16g, đỗ trọng 16g, ngưu tất 16g, sinh địa 12g, đảng sâm 12g, đương quy 12g, bạch thược 12g, phục linh 12g, phòng phong 12g, độc hoạt 12g, tần giao 10g, quế chi 8g, xuyên khung 8g, tế tân 6g, cam thảo 6g; các vị hợp thành thang, sắc uống mỗi ngày 1 thang, chia 2 lần, điều trị liên tục trong 30 ngày.

### **1.3. Tổng quan về các vị thuốc trong cao lỏng “HHV” nghiên cứu**

Nguồn gốc xuất xứ: Cao lỏng “HHV” được hình thành trên cơ sở đúc kết kinh nghiệm lâm sàng của PGS.TS Đoàn Quang Huy trong điều trị các chứng bệnh thuộc hệ cơ – xương – khớp. Qua quá trình ứng dụng thực tiễn, thầy đã ghi nhận những minh chứng đáng tin cậy về khả năng hoạt huyết, khu phong trừ thấp, giảm đau và chống viêm của các vị dược liệu phối hợp trong công thức. Từ nền tảng kinh nghiệm quý báu này, cao lỏng HHV được xây dựng, chuẩn hoá và phát triển theo hướng dựa trên nguyên lý biện chứng luận trị của YHCT kết hợp với bằng chứng thực nghiệm hiện đại.

Thành phần các vị thuốc trong cao lỏng “HHV”:

#### **1.3.1. Bạch hoa xà**

Bạch hoa xà có tên khoa học *Plumbago zeylanica* L. (một số tài liệu cổ còn ghi *Thelaalha* Lour.), thuộc họ Đuôi công (*Plumbaginaceae*). Trong thực hành YHCT, bộ phận thường được sử dụng là rễ tươi, vì để lâu sẽ giảm tác dụng. Rễ khi đào về thường có đường kính khoảng 2–5 cm; khi phơi hoặc sấy khô chuyển sang màu đỏ nhạt, vỏ ngoài sậm và xuất hiện nhiều rãnh dọc đặc trưng; phần thịt rễ bên trong có màu nâu, vị cay hắc và dễ gây cảm giác buồn nôn. Do có tính ăn mòn và gây phỏng rộp da, dược liệu phải được dùng thận trọng. Ở một số địa phương, ngoài rễ, lá tươi cũng được sử dụng trong các bài thuốc kinh nghiệm.

Về thành phần hóa học, rễ bạch hoa xà chứa plumbagin (còn gọi là plumbagon hoặc ophloxylin), một dẫn chất thuộc nhóm naphthoquinon, có công thức methyl-2-hydroxy-5-naphthoquinon-1,4. Plumbagin được biết đến với đặc tính gây kích ứng mạnh trên da và làm tăng sung huyết tại chỗ. Các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy dung dịch plumbagin khi tiêm phúc mạc ở liều cao có thể gây độc tính sinh sản trên chuột trắng, làm ảnh hưởng đến sự phát triển của thai và chức năng buồng trứng.

Trong YHCT, công năng chủ trị của bạch hoa xà chủ yếu tập trung vào các bệnh lý phần biểu và ngoại khoa: trị các chứng sưng đau, nhọt độc, lở loét lâu liền. Rễ hoặc lá thường được giã nhuyễn, đôi khi trộn với com để tạo độ kết dính, rồi đắp ngoài nhằm khu phong, tán ú và tiêu thũng. Một số nơi sắc rễ lấy nước để rửa ghẻ; lá giã đắp trị chốc lở nhưng phải theo dõi cảm giác nóng rát để tránh kích ứng quá mức. Đặc biệt, nhựa cây có tính làm chậm quá trình hình thành sẹo và kích thích tăng sinh tổ chức da; vì vậy, một số cộng đồng châu Phi từng sử dụng nhựa cây để bôi lên các hình khắc trên da nhằm tạo sẹo lồi có chủ ý. Tại vùng Bắc Lệ, bạch hoa xà còn được dùng trong kinh nghiệm dân gian để trị đau gân xương và hỗ trợ gây sẩy thai, trong đó lá được dùng cho đau gân, còn rễ dùng trong chứng đau xương.

Về cách dùng và liều lượng, y văn ghi nhận liều thường dùng khoảng 20 g mỗi ngày, chủ yếu ở dạng thuốc sắc hoặc phối hợp trong các phương thang; do độc tính kích ứng mạnh, dược liệu phải được chế biến đúng và phối hợp phù hợp mới đảm bảo an toàn [27], [28].

### **1.3.2. Thương truật**

Thương truật là dược liệu có nguồn gốc từ phần thân rễ của cây thương truật, sau khi thu hái được làm sạch rồi đem phơi hoặc sấy khô để dùng làm thuốc; vị này được lấy chủ yếu từ hai loài là Mao thương truật *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC. và Bắc thương truật *Atractylodes chinensis* (DC.) Koidz, đều thuộc họ Cúc (Asteraceae), từ lâu đã được YHCT sử dụng như một vị thuốc quan trọng trong lâm sàng. Dược liệu thường được thu hái vào mùa xuân hoặc mùa thu, khi thân rễ phát triển đầy đủ. Sau khi đào, rễ được rũ sạch đất cát, bỏ rễ con rồi đem phơi hoặc sấy

cho khô. Trong bào chế, thương truật có thể được ủ mềm để thái thành phiến dày và tiếp tục phơi khô; hoặc sao với cám gạo – một phương pháp thường dùng nhằm tăng tác dụng táo thấp và giảm tính táo mạnh của dược liệu. Khi sao cám, cám được làm nóng đến khi bốc khói, rồi trộn với thương truật thái lát và sao đều đến khi mặt ngoài chuyển vàng sậm, sau đó sàng bỏ cám (tỷ lệ khoảng 10 kg cám cho 100 kg dược liệu).

Theo quan điểm YHCT, thương truật là vị thuốc mang khí vị cay xen lẫn đắng, dược tính ôn hòa, chủ yếu tác động vào hai tạng Tỳ và Vị. Vị này có tác dụng nâng đỡ công năng vận hóa của Tỳ, làm khô và tiêu trừ thấp tà, đồng thời hỗ trợ khu phong, tán thấp và giải biểu thông qua phát hãn. Nhờ những đặc tính đó, thương truật thường được ứng dụng trong các chứng bệnh do thấp tà ú trệ ở trung tiêu, biểu hiện bằng cảm giác chướng đầy vùng thượng vị, buồn nôn, giảm cảm giác thèm ăn và rối loạn tiêu hóa; các chứng phong thấp do hàn thấp gây nặng nề, mỏi mệt; hoặc ngoại cảm phong hàn kèm thấp làm mình mẩy nặng, ít mồ hôi. Thương truật được sử dụng chủ yếu ở dạng thuốc sắc, với liều thông thường từ 3–9 g/ngày, tùy theo mục đích điều trị và thể bệnh [27], [28].

### **1.3.3. Khương hoạt**

Trong YHCT, Khương hoạt – có tên khoa học *Rhizoma et Radix Notopterygii* – là dược liệu được khai thác từ phần thân rễ và rễ đã được phơi sấy khô của hai loài thuộc họ Hoa tán (Apiaceae), gồm *Notopterygium incisum* Ting ex H. T. Chang và *Notopterygium forbesii* Boiss. Dược liệu thường được thu hái vào hai mùa xuân và thu, khi sinh khối rễ phát triển thích hợp; sau khi thu hái, thân rễ được làm sạch kỹ bằng cách loại trừ hoàn toàn tạp chất như đất cát và các rễ phụ, tiếp đó đem phơi trong bóng râm hoặc sấy ở nhiệt độ thích hợp; trong quá trình này có thể cắt thành lát dày vừa phải nhằm giúp dược liệu khô đều, ổn định hoạt chất và thuận lợi cho việc bảo quản lâu dài. Xét theo lý luận YHCT, Khương hoạt là vị thuốc có vị cay pha đắng, tính ấm, tác động chủ yếu vào các kinh Can, Thận và Bàng quang, thường được sử dụng nhằm phát huy công năng khu phong, tán hàn và thông kinh lạc. Thuốc có công năng khu phong tán hàn, trừ phong thấp và giảm đau, thường dùng trong các chứng cảm mạo phong hàn biểu hiện đau mình mẩy không ra mồ hôi,

chứng phong thấp tý với đau nhức các khớp, nặng nề tứ chi, đặc biệt thiên hướng giảm đau vùng nửa người trên. Trong lâm sàng, Khương hoạt thường được sử dụng phối hợp trong bài thuốc, dùng dưới dạng sắc, hoàn hoặc tán, với liều trung bình 3–9 g mỗi ngày tùy theo thể bệnh và sự gia giảm của thầy thuốc [27], [28].

#### **1.3.4. Độc hoạt**

Độc hoạt (*Radix Angelicae pubescentis*) là rễ đã được chế biến từ cây *Angelica pubescens* Maxim., thuộc họ Hoa tán (*Apiaceae*). Bộ phận được sử dụng làm thuốc là phần rễ già, thu hái vào thời điểm hoạt chất đạt mức tối ưu – thường vào cuối thu khi thân lá đã tàn úa, hoặc đầu xuân trước khi cây bắt đầu sinh trưởng trở lại. Sau khi đào rễ, loại bỏ phần thân lá và rễ con, rễ được rửa sạch, sấy đến độ gần khô rồi ủ đóng trong vại ngày cho mềm đều trước khi tiếp tục phơi hoặc sấy khô. Trong bào chế, dược liệu khô được nhặt sạch tạp chất, làm mềm, thái lát mỏng và sấy hoặc phơi ở nhiệt độ thấp để bảo đảm chất lượng.

Theo quan điểm của YHCT, Độc hoạt là vị thuốc mang khí vị tân tán pha lẫn vị khổ, dược tính thiên về ôn hòa, khi vào cơ thể chủ yếu tác động đến các kinh Thận, Can và Bàng quang, nhờ đó phát huy tác dụng điều hòa khí huyết, khu phong trừ thấp và thông lợi kinh lạc. Vị thuốc nổi bật với công năng khu phong, tán hàn, trừ thấp, thông tý và giảm đau, thường dùng trong các chứng phong hàn thấp tý, đau nhức vùng thắt lưng – đầu gối, đau đầu do phong hàn thấp hoặc chứng thiếu âm phục phong gây đầu thống. Độc hoạt được sử dụng dưới dạng thuốc sắc hoặc ngâm rượu, với liều thường dùng từ 3–9 g mỗi ngày tùy mục đích điều trị và thể bệnh [27], [28].

#### **1.3.5. Phòng phong**

Phòng phong, dùng rễ khô của *Saposhnikovia divaricata* (họ Hoa tán – *Apiaceae*), là vị thuốc được thu hoạch chủ yếu vào thời điểm cây ra hoa vào mùa xuân hoặc mùa thu. Sau khi thu hoạch phần cần, dược liệu được giữ sạch thổ những bám dính, cắt bỏ các rễ phụ không dùng làm thuốc, rồi đem phơi nắng hoặc sấy nhẹ cho se lại. Tiếp đó tiến hành các công đoạn bào chế như tuyển lựa loại bỏ tạp vật, tẩy rửa bằng nước sạch, ủ kín cho chất rễ hồi nhu, thuận lợi cho việc thái lát. Các phiến dược liệu được cắt với độ dày thích hợp, sau cùng tiếp tục làm khô

triệt để nhằm bảo đảm chất lượng, dược tính và khả năng bảo quản lâu dài theo phương pháp YHCT.

Theo YHCT, vị thuốc có tính ôn, vị tân cam, quy vào các kinh Can, Phế, Vị và Bàng quang. Phòng phong nổi bật với công năng phát tán phong hàn ở biểu, khu phong thấp và giảm co quắp, vì vậy thường dùng trong các chứng đau đầu do phong hàn, mày đay, tê đau do phong thấp và các chứng co giật như uốn ván. Trong thực hành lâm sàng, Phòng phong thường được sử dụng theo dạng phối ngũ, với liều trung bình từ 5–12 g mỗi ngày tùy theo thể bệnh và mục đích điều trị [27], [28].

### **1.3.6. Nguru tất**

Nguru tất, với tên khoa học *Radix Achyranthis bidentatae*, là rễ khô của cây *Achyranthes bidentata* Blume thuộc họ Rau giền (*Amaranthaceae*). Dược liệu được thu hái chủ yếu vào mùa đông, khi thân lá đã tàn úa; rễ được đào lấy, chọn những củ to, bỏ rễ con và đất cát, sau đó bó lại thành từng bó nhỏ và phơi đến khi se héo. Để thuận tiện cho cắt thái và bảo quản, rễ thường được xông lưu huỳnh hai lượt cho mềm rồi thái đoạn và tiếp tục phơi cho thật khô. Trong lý luận YHCT, Nguru tất được xếp vào nhóm dược vật có vị đắng pha chua nhẹ, khí bình hòa, chủ yếu tác động vào hai tạng Can và Thận. Vị thuốc này nổi bật với công năng thúc đẩy huyết hành, khai thông kinh lạc, làm mạnh gân cốt và bồi bổ Can Thận, vì vậy thường được vận dụng trong điều trị các chứng lưng gối đau nhức, gân xương suy yếu, khí huyết ứ trệ gây kinh bế, rối loạn chu kỳ kinh nguyệt, đồng thời góp phần điều chỉnh sự vận hành của huyết mạch trong cơ thể. Nguru tất được sử dụng dưới dạng thuốc sắc, với liều thường từ 8-12 g mỗi ngày [27], [28].

### **1.3.7. Quế chi**

*Ramulus Cinnamomi* (Quế chi) là dược liệu có nguồn gốc từ phần cành non của cây Quế, sau khi thu hái được tiến hành phơi khô hoặc sấy khô để làm thuốc. Vị thuốc này chủ yếu lấy từ loài *Cinnamomum cassia* Presl., đồng thời cũng có thể thu từ một số loài tương cận trong cùng chi *Cinnamomum* thuộc họ Long não (*Lauraceae*) như *Cinnamomum zeylanicum* và *Cinnamomum loureirii*, được YHCT sử dụng rộng rãi trong lâm sàng. Dược liệu thường được thu hái vào thời điểm cây sinh trưởng mạnh trong mùa xuân và mùa hè; sau khi loại bỏ lá, cành được cắt đoạn

dài khoảng 2–4 cm rồi phơi hay sấy khô để dùng làm thuốc. Theo YHCT, quế chi có vị tân, cam, tính ôn, quy vào các kinh phế, tâm và bàng quang; có tác dụng phát tán phong hàn, ôn thông dương khí, điều hòa khí cơ và làm ấm kinh mạch. Dược liệu thường được sử dụng trong các chứng cảm mạo phong hàn, khí huyết ứ trệ, phù thũng hoặc tiểu tiện khó thông. Trong thực hành lâm sàng cổ truyền, quế chi được dùng chủ yếu dưới dạng thuốc sắc với liều trung bình 6–12 g mỗi ngày, và thường phối hợp với nhiều vị thuốc khác để tăng tác dụng điều hòa biểu lý và thông dương tán hàn [27], [28].

#### **1.4. Một số mô hình nghiên cứu tác dụng chống viêm, giảm đau trên động vật thực nghiệm**

##### ***1.4.1. Các mô hình thực nghiệm nghiên cứu tác dụng chống viêm***

###### ***\* Mô hình đánh giá tác dụng chống viêm cấp***

Các mô hình viêm cấp tập trung khảo sát phản ứng viêm xảy ra nhanh chóng, chủ yếu liên quan đến thoát mạch, phù nề, phóng thích các chất trung gian như histamin, serotonin, bradykinin và prostaglandin.

- Phù chân chuột do carrageenan:

Mô hình phù chân do carrageenan lần đầu được mô tả bởi Winter và cộng sự và được Levy tổng hợp lại năm 1968. Đây là mô hình kinh điển để đánh giá tác dụng chống viêm cấp thông qua cơ chế ức chế prostaglandin và các chất trung gian pha muộn. Carrageenan được tiêm vào gan bàn chân chuột gây phù nề hai pha: pha sớm (0–2 giờ, chủ yếu do histamin - serotonin) và pha muộn (2–6 giờ, liên quan chủ yếu đến prostaglandin và leucotrien). Mức giảm độ phù chân sau khi dùng thuốc phản ánh hiệu quả chống viêm của chế phẩm nghiên cứu.

- Viêm màng bụng thực nghiệm

Mô hình viêm màng bụng (peritonitis) trên chuột cống được tạo ra bằng cách tiêm trong phúc mạc chất kích viêm như carrageenan, acetic acid hoặc thioglycolate. Phản ứng viêm được đánh giá qua lượng dịch rỉ viêm và số lượng bạch cầu di chuyển vào khoang phúc mạc. Mô hình này phù hợp để nghiên cứu thuốc có tác dụng ức chế hóa hướng động, thoát mạch hoặc điều hòa cytokine tiền viêm.

- Ban đỏ do tia tử ngoại (UV erythema test)

Trên chuột lang, chiếu tia tử ngoại (UV-B) vào vùng da xác định sẽ gây hiện tượng ban đỏ cấp tính do tổn thương tế bào và phóng thích prostaglandin  $E_2$ , histamin và các cytokine tiền viêm. Mức độ ban đỏ, độ dày da hoặc thay đổi mô học giúp đánh giá tác dụng chống viêm tại chỗ của thuốc bôi hoặc thuốc toàn thân [29], [30].

*\* Mô hình đánh giá tác dụng chống viêm mạn*

Viêm mạn có đặc trưng bởi tăng sinh mô liên kết, hình thành u hạt, thâm nhiễm bạch cầu đơn nhân và tái cấu trúc mô. Các mô hình sau thường dùng để đánh giá thuốc tác động lên pha viêm kéo dài.

- U hạt thực nghiệm do amian (asbestos granuloma)

Ducrot, Julot và cộng sự (1963) mô tả mô hình gây u hạt bằng cách cấy miếng amian dưới da chuột. Sau 5–7 ngày, phản ứng tăng sinh mô dạng hạt xuất hiện, phản ánh viêm mạn tính. Khối lượng u hạt sau điều trị là chỉ số đánh giá tác dụng chống viêm mạn, đặc biệt liên quan ức chế tăng sinh nguyên bào sợi và tổng hợp collagen.

- Áp xe thực nghiệm do tinh dầu Thông (turpentine abscess test)

Levy (1968) mô tả mô hình gây viêm – áp xe bằng cách tiêm tinh dầu Thông (turpentine) vào mô dưới da. Đây là mô hình viêm mạn hóa biểu hiện bằng sự tích tụ dịch mủ, thâm nhiễm bạch cầu đơn nhân và hình thành bao xơ. Thuốc chống viêm mạn hiệu quả thường làm giảm thể tích ổ áp xe và mức độ xơ hóa.

- \* Mô hình đánh giá tác dụng chống viêm khớp

Các mô hình này mô phỏng bệnh viêm khớp dạng thấp ở người, có liên quan đến cơ chế tự miễn, tăng sinh màng hoạt dịch và phá hủy mô khớp.

- Viêm đa khớp do Mycoplasma arthritis

Nhiễm Mycoplasma arthritidis gây viêm đa khớp thực nghiệm với đặc điểm sưng khớp, phá hủy sụn và tăng phản ứng viêm qua trung gian cytokine ( $TNF-\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ). Đây là mô hình phù hợp đánh giá thuốc kháng viêm có tác dụng điều hòa miễn dịch.

- Viêm đa khớp do chất bổ trợ Freund (Freund's Complete Adjuvant – FCA)

Mô hình FCA được sử dụng rất rộng rãi trong nghiên cứu thuốc chống viêm khớp. Tiêm FCA vào bàn chân chuột tạo phản ứng viêm hai pha: Pha cấp tại chỗ: sưng chân tại vị trí tiêm và pha mạn lan tỏa: xuất hiện sau 10–14 ngày, biểu hiện viêm nhiều khớp, sốt, sụt cân, tăng các cytokine tiền viêm.

Sự giảm độ sưng khớp, giảm phá hủy mô hoặc phục hồi mô học là các chỉ số quan trọng của tác dụng chống viêm – chống thấp khớp [29], [30].

#### **1.4.2. Một số mô hình thực nghiệm nghiên cứu tác dụng giảm đau**

\* Mô hình đánh giá tác dụng giảm đau trung ương

Các thử nghiệm giảm đau trung ương chủ yếu dựa trên đáp ứng với kích thích nhiệt hoặc cơ học mạnh, do đó phản ánh khả năng tác động lên hệ thần kinh trung ương (CNS), đặc biệt là đường ức chế đau hạ đồi–não giữa–tủy sống.

- Thử nghiệm kẹp đuôi (Tail Pinch Test – Bianchi & Franceschini, 1954)

Phương pháp sử dụng kích thích cơ học mạnh bằng kẹp áp vào phần cuối đuôi chuột, quan sát phản ứng như quay đầu, cắn kẹp hoặc la hét. Các thuốc có tác dụng giảm đau trung ương (opioid, thuốc tác động lên hệ GABAergic) làm tăng ngưỡng chịu đau và kéo dài thời gian phản ứng. Đây là mô hình đặc trưng để đánh giá các thuốc giảm đau nhóm opioid.

- Phương pháp ép đuôi có đo (Tail Pressure Test – Green et al., 1951)

Dùng thiết bị tạo lực ép tăng dần lên đuôi động vật; điểm xuất hiện phản ứng rút đuôi được ghi nhận là “ngưỡng đau”. Mô hình này có độ chính xác cao, định lượng được cường độ kích thích, thường dùng để đánh giá tác dụng giảm đau trung ương của cả opioid lẫn thuốc hướng thần.

- Các thử nghiệm kích thích bằng nhiệt

• Thử nghiệm bản nóng của Jassen & Jageneau (1957)

Động vật được đặt trên bản kim loại nung nóng ở nhiệt độ cố định. Thời gian xuất hiện phản ứng liếm chân hoặc nhảy khỏi bản được ghi lại. Thuốc giảm đau trung ương làm kéo dài thời gian chịu đựng nhiệt.

• Phương pháp bản nóng của Woolfe & MacDonald (1944), sửa đổi bởi Eddy & Leimbach (1953)

Được xem là mô hình “chuẩn vàng” để đánh giá tác dụng giảm đau trung ương do kích thích nhiệt. Phiên bản sửa đổi tăng tính tái lập và giảm nhiễu bằng việc tiêu chuẩn hóa nhiệt độ và hành vi đáp ứng.

- Thử nghiệm phối hợp với thuốc giảm đau (Smith, 1961)

Thử nghiệm nhằm xác định tính hiệp đồng hoặc đối kháng giữa thuốc thử và thuốc giảm đau chuẩn (thường là morphin). Kết quả giúp dự đoán cơ chế tác động của thuốc lên hệ thống opioid nội sinh.

- Thử nghiệm co cứng cơ do oxytocin

Oxytocin liều cao gây tăng trương lực và co cứng cơ, làm tăng độ nhạy cảm với kích thích đau. Thuốc giảm đau trung ương có khả năng làm giảm phản ứng co cứng, từ đó gián tiếp phản ánh hoạt tính của thuốc trên CNS.

- Thử nghiệm nhúng đuôi trong nước nóng (Tail-flick Test – Ben-Bassat et al., 1959)

Đuôi chuột được nhúng vào nước nóng ở nhiệt độ chuẩn (thường 50–55°C). Thời gian rút đuôi là chỉ số đánh giá ngưỡng chịu đau. Phương pháp rất nhạy với opioid và các thuốc kích hoạt hệ ức chế đau trung ương [29], [30].

\* Mô hình đánh giá tác dụng giảm đau ngoại vi

Các mô hình này chủ yếu mô phỏng phản ứng viêm, tổn thương mô hoặc tăng cảm đau ngoại vi, giúp đánh giá các thuốc có tác dụng kháng viêm - giảm đau tại chỗ, không tác động lên hệ thần kinh trung ương.

- Thử nghiệm quặn đau do hóa chất (Writhing Test – Koster et al., 1959)

Chuột được tiêm acid acetic hoặc các chất gây kích ứng nội tạng, tạo phản ứng quặn thân và co cơ bụng. Số lần quặn là chỉ số định lượng mức độ đau. Thuốc kháng viêm – giảm đau ngoại vi (NSAIDs, flavonoid, alkaloid thực vật) làm giảm số lần quặn đau.

- Thử nghiệm Randall–Selitto (đánh giá ngưỡng đau trên mô viêm)

Áp lực cơ học lên bàn chân hoặc khớp đang viêm (gây bằng carrageenan). Ngưỡng chịu đau tăng lên khi thuốc có tác dụng chống viêm – giảm đau ngoại vi. Đây là mô hình đặc trưng cho các thuốc như NSAIDs.

- Thử nghiệm đo độ đau bằng dòng điện (Charlier et al., 1961)

Dòng điện tăng dần được truyền qua bàn chân để xác định mức kích thích gây đau. Mô hình phản ánh độ nhạy cảm của thụ thể ngoại vi và thường dùng để đánh giá thuốc giảm đau không tác động lên CNS.

- Thử nghiệm đo ngưỡng đau trực tràng (Rectal Pain Threshold – Charlier et al., 1961)

Thiết bị kích thích bằng áp lực hoặc điện được đưa vào trực tràng động vật, dùng để đo cảm giác đau nội tạng. Đây là phương pháp quan trọng trong nghiên cứu đau nội tạng và đánh giá các thuốc hướng đích ngoại vi [29], [30].

## **1.5. Một số nghiên cứu**

### **1.5.1. Trên thế giới**

Năm 2018, Peiling Cai cùng đồng nghiệp nghiên cứu về hiệu quả của chế phẩm Wen Jing Zhi Tong Fang (Bao gồm Thôi chanh trắng, bạch giới tử, ma hoàng, tế tân) trên bệnh nhân mắc các chứng đau do ung thư, bằng cách so sánh với nhóm chứng sử dụng phác đồ giảm đau ba bậc của WHO. Kết quả cho thấy chế phẩm trên có tác dụng tốt trong việc giảm đau hơn, cải thiện chất lượng cuộc sống và giảm thiểu tác dụng phụ của thuốc YHHĐ khi kết hợp với phác đồ của WHO [31].

Năm 2017, Hong Chen cùng đồng nghiệp nghiên cứu sử dụng chế phẩm cao dán YHCT bao gồm nhục quế, đinh hương, bán hạ, xuyên sơn giáp, hương phụ, chỉ thực, hà thủ ô, ... trên một bệnh nhân ung thư phổi biểu mô vảy, đang phác đồ nền bao gồm kháng sinh, long đờm, giãn phế quản, giảm đau Oxycodone, giảm đau Morphin. Khi điều trị bằng phác đồ nền, bệnh nhân không thể chịu được đau đón, mất ngủ triền miên, không thể làm được công việc thường ngày. Sau 14 ngày sử dụng, bệnh nhân đã có thể ăn ngủ được, cơn đau đã giảm rất nhiều [32].

Năm 2018, Kai Sun cùng đồng nghiệp nghiên cứu thực nghiệm về tác dụng giảm đau của chiết xuất Ngũ bội tử trên mô hình tám phiến nóng, tiêm acid acetic màng bụng gây quặn đau, gây phù tai bằng Xylene... Kết quả cho thấy chiết xuất Ngũ bội tử đã làm tăng ngưỡng đau của động vật thực nghiệm [33]

### **1.5.2. Tại Việt Nam**

Năm 2020, Nguyễn Thị Thanh Hà nghiên cứu tác dụng điều trị thoái hóa khớp gối của viên hoàn cứng TD0015 trên thực nghiệm. Viên hoàn cứng TD0015 gồm: Kết quả cho thấy, tác dụng chống viêm cấp: TD0015 liều 1,2g/kg chưa thể hiện rõ tác dụng chống viêm cấp ở chuột cống trắng trên mô hình gây phù chân chuột, chỉ có tác dụng ở thời điểm sau 24 giờ gây viêm, và có tác dụng chống viêm cấp khi nghiên cứu trên mô hình gây viêm màng bụng chuột. TD0015 liều 3,6g/kg có tác dụng chống viêm cấp rõ rệt ở chuột cống trắng trên mô hình gây phù chân chuột, thể hiện ở tất cả thời điểm và có tác dụng chống viêm cấp khi nghiên cứu trên mô hình gây viêm màng bụng chuột. TD0015 liều 2,4g/kg/ngày và liều 7,2g/kg/ngày có tác dụng chống viêm mạn tính trên mô hình gây viêm mạn ở chuột nhắt trắng. Về tác dụng giảm đau: TD0015 liều dùng 2,4g/kg/ngày và liều 7,2g/kg/ngày có tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau bằng acid acetic và trên máy đo ngưỡng đau ở chuột nhắt trắng, không có tác dụng giảm đau khi nghiên cứu trên mô hình mâm nóng. Tác dụng điều trị thoái hóa khớp: TD0015 liều 3,6g/kg có tác dụng điều trị thoái hóa khớp gối trên chuột cống thể hiện qua, tác dụng mạnh hơn liều 1,2g/kg [34].

Đặng Hồng Anh và cộng sự (2024) nghiên cứu tác dụng chống viêm của bài thuốc Bại độc tán gia vị trên động vật thực nghiệm. Bài thuốc Bại độc tán gia vị gồm 14 dược liệu: 12g Khương hoạt, 12g Độc hoạt, 12g Xuyên khung, 12g Đảng sâm, 12g Bạch linh, 12g Tiền hồ, 12g Sài hồ, 8g Cát cánh, 8g Chỉ xác, 6g Cam thảo, 12g Dây đau xương, 12g Cốt khí củ, 12g Lá khôi, 12g Ô tặc cốt. Tác dụng chống viêm cấp được đánh giá trên hai mô hình: gây phù chân chuột và gây viêm màng bụng trên chuột cống trắng chủng Wistar với thuốc đối chứng là diclofenac đường uống liều 10 mg/kg/ngày. Tác dụng chống viêm mạn được đánh giá bằng mô hình gây viêm mạn bằng u hạt amiant trên chuột nhắt trắng chủng Swiss với thuốc đối chứng là prednisolon đường uống liều 5 mg/kg/ngày. Kết quả nghiên cứu cho thấy, Bại độc tán gia vị ở cả hai liều 21 g/kg/ngày và 42 g/kg/ngày đều thể hiện xu hướng tác dụng chống viêm cấp trên các mô hình. Bại độc tán gia vị liều 72 g/kg/ngày thể

hiện tác dụng chống viêm mạn rõ rệt thông qua khả năng làm giảm trọng lượng khối u hạt [35].

Trần Thái Hà và cộng sự nghiên cứu tác dụng giảm đau của viên nang cứng “TD.NQ” trên mô hình chuột thoái hóa khớp gối. Thành phần của viên nang cứng “TD.NQ” gồm: Hoàng bá, Quy bản, Sinh địa, Bạch thược, Phục linh, Đỗ trọng, Đương quy, Đẳng sâm, Phòng phong, Tầm gửi gạo, Tàn giao, Ngưu tất, Vò liểu, Trần bì, Đào nhân, Xuyên khung, Cam thảo, Độc hoạt, Quế chi, Tế tân, Cao xương. Kết quả: TD.NQ liều 4,266 g/kg có tác dụng giảm đau rõ trên mô hình P.A.M pressure, tác dụng giảm đau chưa rõ trên mô hình giảm đau bằng máy rê kim. TD.NQ liều 12,798 g/kg có tác dụng giảm đau trên mô hình P.A.M pressure, tác dụng giảm đau chưa rõ trên mô hình giảm đau bằng máy rê kim [36].

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG CHẤT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Chất liệu nghiên cứu

Bài thuốc HHV gồm 7 vị thuốc với thành phần bày được trình ở bảng 2.1. Các thuốc được bào chế theo tiêu chuẩn của Dược điển Việt Nam xuất bản lần thứ V-2017 và tiêu chuẩn cơ sở.

**Bảng 2. 1. Thành phần cao lỏng HHV**

TT	Dược liệu	Tên khoa học	Hàm lượng (gam)
1	Bạch hoa xà	<i>Plumbago zeylanica</i>	20
2	Thương truật	<i>Rhizoma Atractylodis</i>	15
3	Khương hoạt	<i>Rhizoma et Radix Notopterygii</i>	10
4	Độc hoạt	<i>Radix Angelicae pubescentis</i>	10
5	Phòng phong	<i>Radix Saposhnikoviae divaricatae</i>	15
6	Ngưu tất	<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>	20
7	Quế chi	<i>Ramulus Cinnamomi</i>	08
<b>Tổng</b>			<b>98 (g)</b>

Dạng bào chế: bài thuốc được chiết xuất với dung môi là nước cất thành dịch chiết 1:1 (từ 1g dược liệu bào chế ra 1ml cao lỏng).

Quy trình bào chế: phụ lục 3.

Tiêu chuẩn sản xuất: Đạt tiêu chuẩn cơ sở.

Liều dùng tính theo g dược liệu khô. Liều dự kiến sử dụng trên người là 98g dược liệu/người/24h, hay 1,96g/kg/24h. Dựa trên nguyên tắc quy đổi liều theo sinh lý loài, liều dùng dự kiến của chế phẩm khi áp dụng trên chuột nhắt trắng được xác định là 23,52 g/kg thể trọng trong 24 giờ (hệ số 12) và trên chuột cống trắng là 13,72 g/kg thể trọng trong 24 giờ (hệ số 7) [37]. Dịch chiết dược liệu được điều chế theo tỷ lệ 1:1, sau đó tiến hành cô đặc đến nồng độ thích hợp nhằm bảo đảm chuột có thể tiếp nhận thuốc ở các mức liều khác nhau nhưng vẫn duy trì thể tích dùng thuốc đồng nhất, tính theo 0,2 ml/10 g thể trọng. Việc đưa thuốc vào cơ thể động vật thí nghiệm được thực hiện bằng phương pháp cho uống cưỡng bức, sử dụng kim cong đầu tù chuyên dụng, phù hợp với quy trình thực nghiệm trong nghiên cứu YHCT.

## **2.2. Đối tượng nghiên cứu**

### **2.2.1. Đối tượng nghiên cứu tác dụng chống viêm**

Thí nghiệm đánh giá hiệu lực kháng viêm được tiến hành trên chuột cống trắng thuần chủng Wistar, bao gồm cả chuột đực và chuột cái, có thể trọng dao động trong khoảng 180–220 g. Tổng số động vật sử dụng là 120 con, được phân bổ phù hợp cho từng mô hình nghiên cứu, trong đó 40 con dùng để khảo sát tác dụng kháng viêm cấp tính, 40 con dùng đánh giá tác dụng kháng viêm mạn tính, và 40 con còn lại được áp dụng mô hình viêm khớp thực nghiệm gây bởi tá chất Freund nhằm nghiên cứu tác dụng chống viêm khớp, qua đó phản ánh đặc tính thanh nhiệt, giải độc, khu phong trừ thấp của đối tượng nghiên cứu theo quan điểm YHCT.

Động vật dùng trong nghiên cứu được tiếp nhận từ Ban động vật thuộc Học viện Quân y và đều trải qua quá trình sàng lọc kỹ lưỡng trước khi đưa vào thí nghiệm. Chỉ những cá thể có tình trạng sức khỏe tốt mới được lựa chọn, thể hiện qua bộ lông sạch và bóng, mắt sáng rõ, hậu môn khô ráo, khả năng vận động linh hoạt, sinh hoạt và ăn uống bình thường, cũng như bài tiết ổn định. Công tác tuyển chọn ban đầu do hai kỹ thuật viên giàu kinh nghiệm thực hiện, sau đó toàn bộ đối tượng tiếp tục được cán bộ nghiên cứu trực tiếp kiểm tra và đánh giá lại nhằm bảo đảm tính chính xác và đồng nhất cho nghiên cứu.

Chuột thí nghiệm được chăm sóc và nuôi dưỡng trong môi trường kiểm soát nghiêm ngặt, bảo đảm chu kỳ chiếu sáng luân phiên ngày – đêm 12 giờ, nhiệt độ phòng duy trì ổn định ở mức khoảng 25°C (dao động không quá  $\pm 2^\circ\text{C}$ ), sử dụng khẩu phần thức ăn chuyên biệt cho động vật nghiên cứu và được cung cấp nước uống sạch đã đun sôi, cho phép sử dụng không hạn chế. Trước khi bắt đầu các thí nghiệm, toàn bộ chuột được thích nghi với điều kiện phòng thí nghiệm trong thời gian 7 ngày nhằm bảo đảm trạng thái sinh lý ổn định.

### **2.2.2. Đối tượng nghiên cứu tác dụng giảm đau**

Trong nghiên cứu đánh giá tác dụng giảm đau, hai mô hình gây đau quặn bằng acid acetic và mâm nóng được tiến hành trên chuột nhắt trắng thuần chủng Swiss, gồm cả chuột đực và cái, có khối lượng từ 18–22 g, với tổng số 80 con, chia đều cho mỗi mô hình 40 con. Đối với nghiên cứu tác dụng giảm đau trên tổ chức

phù viêm theo phương pháp Randall–Selitto, động vật thí nghiệm được sử dụng là chuột cống trắng thuần chủng Wistar, gồm cả hai giới, cân nặng 180-220 g, với tổng số 40 con.

Động vật dùng trong nghiên cứu do Ban Động vật của Học viện Quân y cung cấp, được tuyển chọn từ những cá thể khỏe mạnh, thể hiện qua các dấu hiệu như bộ lông bóng mượt, mắt sáng rõ, hậu môn khô sạch, khả năng vận động linh hoạt, ăn uống và bài tiết bình thường. Quá trình sàng lọc ban đầu do hai kỹ thuật viên giàu kinh nghiệm thực hiện, sau đó được cán bộ nghiên cứu trực tiếp kiểm tra và xác nhận lại. Chuột thí nghiệm được nuôi dưỡng trong điều kiện tiêu chuẩn với chu kỳ chiếu sáng – tối 12/12 giờ, nhiệt độ môi trường duy trì ở mức  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , sử dụng khẩu phần thức ăn chuyên biệt cho động vật nghiên cứu và nước sạch đã đun sôi để nguội, cho uống tự do. Trước khi tiến hành các thí nghiệm, chuột được thích nghi và ổn định trong phòng thí nghiệm liên tục 7 ngày. Đối tượng nghiên cứu trên thực nghiệm được tóm tắt dưới bảng 2.2.

**Bảng 2. 2. Số lượng động vật nghiên cứu**

<b>Động vật</b>	<b>n</b>	<b>Tiêu chuẩn</b>	<b>Nghiên cứu</b>
Chuột nhắt trắng Swiss	80	Chuột đực và cái, tình trạng sức khỏe tốt, khối lượng cơ thể từ 18 đến 22 g	Được sử dụng để đánh giá tác dụng giảm đau, bao gồm mô hình gây đau quận bằng acid acetic (40 con) và mô hình mâm nóng (40 con)
Chuột cống trắng Wistar	160	Chuột đực và cái khỏe mạnh, cân nặng dao động từ 180 đến 220 g	Phục vụ các nghiên cứu về tác dụng chống viêm và giảm đau, gồm: mô hình viêm cấp (40 con), viêm mạn tính (40 con), mô hình viêm khớp thực nghiệm gây bằng tá chất Freund (40 con) và đánh giá tác dụng giảm đau trên mô phù viêm theo phương pháp Randall–Selitto (40 con)

### **2.3. Thiết bị, hóa chất phục vụ cho nghiên cứu**

#### **2.3.1. Thuốc, hóa chất phục vụ cho nghiên cứu**

Các nguyên liệu và hóa chất sử dụng trong nghiên cứu bao gồm codein phosphat được cung cấp bởi Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương; prednisolon dạng viên nén hàm lượng 5 mg do Công ty Cổ phần Dược phẩm Hà Nội sản xuất; diclofenac natri viên nén 50 mg của Công ty Cổ phần Dược phẩm Trung ương 2 (Dopharma); aspirin viên nén 100 mg do Công ty Cổ phần Traphaco (Việt Nam) cung cấp; cùng với carrageenin và một số hóa chất, dung môi khác có nguồn gốc từ hãng Sigma (Hoa Kỳ).

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

Nghiên cứu sử dụng nhiều thiết bị và dụng cụ chuyên biệt cho thí nghiệm trên chuột, bao gồm:

- Máy đo thể tích bàn chân chuột plethysmometer No7250 của hãng Ugo Basile (Italy).
- Máy đo ngưỡng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer, sản xuất bởi Ugo Basile.
- Máy Hot plate model – DS37 của hãng Ugo-Basile (Italy).
- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 gam.
- Bộ dụng cụ phẫu thuật dành cho động vật nhỏ.
- Đồng hồ đếm giây
- Kim uống thuốc đầu tù dạng cong phù hợp cho chuột.
- Bông, gạc, cốc thủy tinh và dụng cụ thí nghiệm thông dụng khác.

### **2.4. Thời gian, địa điểm nghiên cứu**

Nghiên cứu được triển khai trong khoảng thời gian từ tháng 4 năm 2025 đến tháng 8 năm 2025 và được thực hiện tại Bộ môn Dược lý thuộc Học viện Quân y.

### **2.5. Phương pháp nghiên cứu**

#### **2.5.1. Đánh giá tác dụng chống viêm**

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

Tác dụng chống viêm cấp của mẫu thử được khảo sát thông qua mô hình gây

phù bàn chân chuột bằng carrageenin, dựa trên nguyên lý của phương pháp Winter và cộng sự (1968) [38].

Chuột cống trắng được phân ngẫu nhiên thành bốn lô, mỗi lô gồm 10 con: lô đối chứng sinh lý được cho uống nước cất; lô đối chứng dương sử dụng diclofenac natri với liều 8,4 mg/kg/ngày; hai lô thử nghiệm lần lượt được dùng HHV với liều 13,72 g/kg/24 giờ và 27,44 g/kg/24 giờ. Các chế phẩm thử hoặc nước cất được cho chuột uống liên tục trong 5 ngày trước khi tiến hành gây viêm.

Vào ngày thứ năm, sau khi uống thuốc 1 giờ, phản ứng viêm được khởi phát bằng cách tiêm 0,1 ml dung dịch carrageenin 1% (pha trong nước muối sinh lý ngay trước khi sử dụng) vào gan bàn chân sau bên phải của chuột; trong suốt thời gian thí nghiệm, chuột được nhin ăn qua đêm nhưng vẫn được cung cấp nước uống tự do. Thể tích bàn chân chuột (tính đến khớp cổ chân) được xác định bằng máy đo thể tích chuyên dụng (Plethysmometer) tại các thời điểm trước gây viêm và sau khi tiêm carrageenin 2, 4, 6 và 24 giờ. Mức độ phù được đánh giá thông qua tỷ lệ phần trăm tăng thể tích bàn chân so với giá trị ban đầu, đồng thời hiệu quả chống viêm của các lô dùng thuốc được thể hiện bằng phần trăm ức chế phù, tính dựa trên sự so sánh mức tăng thể tích bàn chân của các lô thử nghiệm với lô đối chứng sinh lý.

Mức độ thay đổi thể tích bàn chân chuột sau gây viêm được xác định dựa trên tỷ lệ phần trăm tăng thể tích, tính theo công thức:

$$X\% = [(V_t - V_o) / V_o] \times 100$$

Trong đó:

- X% biểu thị phần trăm tăng thể tích bàn chân chuột.
- $V_o$  là thể tích bàn chân chuột được đo ngay sau khi tiêm Carrageenin.
- $V_t$  là thể tích bàn chân chuột tại các thời điểm khảo sát V2, V4, V6 và V24, tương ứng sau 2, 4, 6 và 24 giờ kể từ khi tiêm Carrageenin.

Hiệu quả ức chế phù của thuốc thử nghiệm được đánh giá thông qua mức độ làm giảm tỷ lệ tăng thể tích bàn chân chuột so với lô đối chứng sinh lý. Chỉ số này được biểu diễn bằng phần trăm và tính theo công thức:

$$Y\% = [(M_c - M_t) / M_c] \times 100$$

Trong đó:

- Y% là phần trăm giảm mức độ phù bàn chân chuột.
- Mc là tỷ lệ phần trăm tăng thể tích bàn chân chuột của lô đối chứng.
- Mt là tỷ lệ phần trăm tăng thể tích bàn chân chuột của lô được sử dụng thuốc nghiên cứu.

#### 2.5.1.2. *Đánh giá tác dụng chống viêm mạn*

Thí nghiệm được tiến hành theo phương pháp của Ducrot, Julon và cộng sự (1963) [39], trong đó chuột cống trắng được phân ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô gồm 10 con. Sau khi nhịn ăn qua đêm, chuột được cho uống thuốc thử hoặc nước cất với cùng thể tích 10 ml/kg/24h, cụ thể gồm: lô mô hình uống nước cất; lô đối chứng dương uống Prednisolon liều 10 mg/kg; lô HHV-1 uống HHV liều 13,72 g/kg/24h; và lô HHV-2 uống HHV liều 27,44 g/kg/24h. Sau 30 phút kể từ khi dùng thuốc, chuột được gây mê nhẹ bằng Calypsol và tiến hành cấy một hạt amian vô khuẩn có khối lượng  $30 \pm 0,1$  mg vào dưới da vùng gáy. Việc cho uống thuốc được duy trì liên tục trong 6 ngày tiếp theo; đến ngày thứ 7, chuột được phẫu tích để lấy khối u hạt bao quanh hạt amian, cân bằng cân phân tích với độ chính xác  $10^{-4}$  g và xác định khối lượng thực của u hạt sau khi trừ khối lượng hạt amian, kết quả được quy đổi theo mg/100 g khối lượng chuột. Mẫu u hạt sau đó được sấy ở  $56^{\circ}\text{C}$  trong 12 giờ và cân lại để xác định khối lượng khô. Tỷ lệ phần trăm giảm khối lượng u hạt của lô thử so với lô đối chứng được tính theo công thức:  $X\% = [(Mc - Mt)/Mc] \times 100$ , trong đó X% là tỷ lệ % giảm khối lượng u hạt của lô dùng thuốc so với lô chứng, Mc là khối lượng u hạt trung bình của lô đối chứng và Mt là khối lượng u hạt trung bình của lô nghiên cứu. Việc so sánh khối lượng u hạt tươi, khô cũng như tỷ lệ % giảm khối lượng u hạt giữa các lô được sử dụng để đánh giá tác dụng ức chế viêm mạn của các chế phẩm thử nghiệm.

#### 2.5.1.3. *Đánh giá tác dụng kháng viêm trên mô hình viêm khớp gây bởi tá chất Freud.*

Nghiên cứu được tiến hành trên chuột cống trắng trưởng thành chủng Wistar, không phân biệt giới tính, có khối lượng cơ thể dao động từ 180–220 g; các cá thể được phân nhóm ngẫu nhiên thành bốn lô, mỗi lô gồm 10 con, trong đó lô mô hình được cho uống nước cất, lô đối chứng dương sử dụng Prednisolon với liều 10 mg/kg, lô HHV-1 được dùng HHV ở liều 13,72 g/kg/ngày và lô HHV-2 được dùng HHV ở liều 27,44 g/kg/ngày.

Tiến hành mô hình gây viêm khớp bằng tá chất Freud theo phương pháp của Pearson (1958) [18]. Chuột được gây mê ngắn bằng Ketamin 90 mg/ml/kg tiêm phúc mạc. Tiến hành gây mô hình viêm khớp cổ chân ở chuột bằng cách tiêm một lần duy nhất 0,1 ml dung dịch Complete Freund's Adjuvant (CFA) theo đường dưới da vào vùng gan bàn chân sau bên phải của chuột. Mỗi ml CFA chứa 1mg vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* đã gây chết bằng nhiệt và làm khô.

Các chuột được cho uống nước cất, thuốc tham chiếu hoặc HHV hai mức liều theo phân lô trong 3 tuần liên tục.

**\* *Đánh giá tác dụng chống viêm thông qua đo đường kính khớp cổ chân chuột và thể tích bàn chân chuột***

Chuột khi bị viêm khớp thì chân sẽ sưng to lên (đường kính khớp cổ chân chuột và thể tích bàn chân tăng lên). Mức độ sưng tương ứng với mức độ viêm của khớp. Do đó đánh giá đường kính khớp cổ chân chuột và thể tích bàn chân chuột sẽ giúp ta xác định được mức độ viêm của khớp.

Cách xác định: Đường kính khớp cổ chân chuột được đo bằng thước kẹp chính xác. Thể tích bàn chân sau của chuột, tính đến vị trí khớp cổ chân, được xác định thông qua kỹ thuật ghi nhận mức thay đổi thể tích nước bằng thiết bị plethysmometer (UGO BASIL), cho phép đánh giá chính xác sự thay đổi thể tích của mô. Tiến hành đánh giá vào các ngày trước gây viêm (ngày 0), các ngày 7, 14, 21 sau gây viêm. Đường kính khớp cổ chân chuột và thể tích bàn chân chuột đo ngay trước khi tiêm thuốc gây viêm (ngày 0) được coi là chỉ số đối chứng.

Phần trăm thay đổi đường kính khớp cổ chân chuột được xác định theo công thức  $D\% = (D_n - D_0)/D_0 \times 100$  (%), trong đó  $D\%$  biểu thị mức tăng tương đối của đường kính khớp cổ chân,  $D_0$  là giá trị đo được tại thời điểm ban đầu (ngày 0) và  $D_n$  là giá trị đo ở ngày  $n$  (7, 14 hoặc 21) sau khi tiêm tá chất gây viêm; tương tự, phần trăm thay đổi thể tích bàn chân chuột được tính bằng công thức  $V\% = (V_n - V_0)/V_0 \times 100$  (%), với  $V\%$  là mức tăng thể tích bàn chân,  $V_0$  là thể tích đo ở ngày 0 và  $V_n$  là thể tích đo ở ngày  $n$  (7, 14 hoặc 21) sau gây viêm. Tác dụng ức chế viêm của thuốc nghiên cứu được đánh giá thông qua tỷ lệ phần trăm giảm mức độ phù

viêm, thể hiện bằng sự giảm phần trăm tăng thể tích bàn chân hoặc đường kính khớp cổ chân của lô dùng thuốc so với lô mô hình, theo công thức  $I\% = (Mc - Mt)/Mc \times 100$ , trong đó  $I\%$  là tỷ lệ phần trăm giảm phù viêm,  $Mc$  là tỷ lệ phần trăm tăng tương ứng ở lô đối chứng và  $Mt$  là tỷ lệ phần trăm tăng ở lô được điều trị bằng thuốc nghiên cứu.

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

#### *2.5.2.1. Đánh giá tác dụng giảm đau bằng mô hình đau quặn do acid acetic gây ra (Writhing test)*

Thí nghiệm được thực hiện dựa trên quy trình nghiên cứu của Koster và cộng sự (1959) [40], trong đó chuột nhắt trắng được phân ngẫu nhiên thành 4 nhóm, mỗi nhóm gồm 10 con, bao gồm nhóm chứng uống nước cất, nhóm đối chiếu dùng dùng Aspirin liều 150 mg/kg, hai nhóm thử nghiệm sử dụng HHV với liều lần lượt là 23,52 g/kg/24 giờ (HHV-1) và 47,04 g/kg/ngày (HHV-2). Chuột được cho uống thuốc thử hoặc nước cất liên tục trong 5 ngày; đến ngày thứ 5, sau khi dùng thuốc được 60 phút, tất cả các con chuột được gây đau quặn bằng cách tiêm phúc mạc dung dịch acid acetic 0,6% với liều 0,1 ml/10 g thể trọng. Sau tiêm, chuột xuất hiện các cơn đau quặn đặc trưng như co thóp bụng, áp sát bụng xuống sàn, duỗi dài thân và hai chân sau. Thời gian khởi phát cơn đau đầu tiên (tính từ lúc tiêm acid acetic) cùng số lần đau quặn được theo dõi và ghi nhận trong từng khoảng 5 phút, kéo dài đến 20 phút sau tiêm cho mỗi cá thể ở từng lô.

Kết quả giữa các nhóm được so sánh và mức độ ức chế đau quặn được tính theo công thức:  $A\% = (Dc - Dt) / Dc \times 100$ , trong đó  $A\%$  là tỷ lệ giảm số cơn đau quặn của lô dùng thuốc,  $Dc$  là số cơn đau quặn trung bình của lô chứng sinh lý và  $Dt$  là số cơn đau quặn trung bình của lô thử thuốc.

#### *2.5.2.2. Nghiên cứu tác dụng giảm đau bằng mô hình thử nghiệm phiến nóng*

Tác dụng giảm đau theo cơ chế trung ương của HHV được khảo sát trên mô hình chuột nhắt trắng bằng thử nghiệm mâm nóng (Hotplate), một phương pháp kinh điển do Woolfe G. và McDonald A.D. đề xuất năm 1944 [41]. Động vật thí nghiệm được phân bố ngẫu nhiên thành bốn lô riêng biệt, mỗi lô gồm mười cá thể, nhằm đảm bảo tính khách quan và độ tin cậy của kết quả nghiên cứu.

- + Lô 1 (lô chứng): Uống nước cất, thể tích 10ml/kg/ngày.
- + Lô 2 (Codein): Uống codein phosphat 20 mg/kg/ngày.
- + Lô 3 (HHV-1): Uống HHV liều 23,52 g/kg/24h.
- + Lô 4 (HHV-2): Uống HHV liều 47,04 g/kg/ngày.

Thử nghiệm được thực hiện ở hai giai đoạn riêng biệt gồm trước khi sử dụng thuốc thử và sau 5 ngày dùng thuốc. Ở ngày thứ năm, một giờ sau khi chuột được cho uống thuốc, từng con được đặt lên bề mặt gia nhiệt duy trì ổn định ở 56°C của thiết bị đánh giá cảm giác đau nóng - lạnh. Khoảng thời gian từ khi chuột tiếp xúc với mâm nóng cho đến khi xuất hiện phản xạ liếm chân sau được ghi nhận và dùng làm chỉ số phản ánh ngưỡng chịu đau. Tác dụng giảm đau của thuốc được xác định dựa trên mức độ gia tăng thời gian chịu đau so với ban đầu, đồng thời tiến hành so sánh giữa các lô thí nghiệm và tính tỷ lệ phần trăm kéo dài thời gian đáp ứng. Ở giai đoạn trước khi dùng thuốc, các cá thể có phản ứng quá nhanh dưới 8 giây hoặc quá chậm trên 30 giây được loại khỏi nghiên cứu.

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

Thí nghiệm được tiến hành theo mô hình gây viêm cấp tham khảo từ Randall và Selitto (1957) [42], trong đó chuột cống trắng được phân ngẫu nhiên thành bốn lô, mỗi lô gồm mười con. Lô đối chứng chỉ được cho uống nước cất, lô thứ hai sử dụng Diclofenac natri với liều 24 mg/kg thể trọng, hai lô còn lại lần lượt được dùng HHV ở liều 13,72 g/kg/24 giờ và 27,44 g/kg/24 giờ. Các dung dịch thử hoặc nước cất được cho chuột uống liên tục trong năm ngày trước khi tiến hành gây viêm. Đến ngày thứ năm, phù viêm cấp được tạo ra bằng cách tiêm dưới da gan bàn chân sau của chuột 0,1 ml hỗn dịch carrageenin 1% được pha ngay trước khi sử dụng. Sau ba giờ kể từ thời điểm tiêm carrageenin, chuột tiếp tục được uống thuốc thử hoặc nước cất với thể tích tương đương 5 ml/kg cân nặng. Ngưỡng đau tại bàn chân bị viêm được xác định bằng thiết bị đo áp lực bàn chân (Paw Pressure Analgesy Meter) tại các mốc 30, 60, 90 và 120 phút sau khi dùng thuốc, từ đó tiến hành so sánh mức độ thay đổi ngưỡng đau giữa các nhóm thí nghiệm.

## **2.6. Chỉ tiêu đánh giá kết quả trên thực nghiệm**

### **2.6.1. Chỉ tiêu chống viêm**

#### *2.6.1.1. Chỉ tiêu chống viêm cấp*

- Thể tích bàn chân chuột tại các thời điểm đo.
- Mức độ tăng thể tích bàn chân chuột.
- Tỷ lệ ức chế phù viêm

#### *2.6.1.2. Chỉ tiêu chống viêm mạn*

- Trọng lượng u hạt tươi.
- % giảm trọng lượng u hạt tươi
- Trọng lượng u hạt khô.
- % giảm trọng lượng u hạt khô

#### *2.6.1.3. Chỉ tiêu chống viêm trên mô hình gây viêm khớp bằng tá chất Freud*

- Đường kính khớp cổ chân chuột
- Tỷ lệ % giảm đường kính khớp cổ chân chuột
- Thể tích chân bàn chuột chuột.
- Tỷ lệ % giảm mức độ phù viêm bàn chân chuột

### **2.6.2. Chỉ tiêu giảm đau**

#### *2.6.2.1. Chỉ tiêu giảm đau quặn*

- Khoảng thời gian tính từ thời điểm tiêm acid acetic cho đến khi xuất hiện cơn đau quặn đầu tiên.

- Số lần xuất hiện cơn đau quặn được tính riêng cho từng mốc 5 phút kể từ lúc tiêm acid acetic cho đến khi kết thúc 25 phút.

- Tổng số cơn đau quặn trong 25 phút quan sát đánh giá.
- Tỷ lệ % ức chế đau quặn.

#### *2.6.2.2. Chỉ tiêu giảm đau trên mô hình thử nghiệm phiến nóng*

- Khoảng thời gian chuột phản ứng lại với kích thích gây đau.
- % tăng thời gian tiềm đáp ứng với đau của chuột.

#### *2.6.2.3. Chỉ tiêu giảm đau tại tổ chức viêm (Randall-Selitto Test).*

- Đo ngưỡng đau bàn chân gây phù viêm của chuột
- % tăng ngưỡng đau bàn chân gây phù viêm của chuột.

## **2.7. Phương pháp phân tích dữ liệu trong nghiên cứu**

Dữ liệu nghiên cứu được tổng hợp và phân tích bằng các phương pháp thống kê y sinh, sử dụng phần mềm Microsoft Excel kết hợp với SPSS phiên bản 20.0. Các kết quả được trình bày dưới dạng giá trị trung bình kèm theo độ lệch chuẩn ( $\bar{X} \pm SD$ ). Việc so sánh các tham số được thực hiện bằng kiểm định t Student hoặc phép so sánh trước – sau (Avant – Après). Mức ý nghĩa thống kê được xác định khi giá trị p không vượt quá 0,05.

## **2.8. Phân tích sai số và biện pháp giảm thiểu**

Trong quá trình nghiên cứu, nhóm tác giả nhận thức rõ khả năng phát sinh sai lệch từ khâu thu thập đến xử lý số liệu nên đã áp dụng nhiều biện pháp kiểm soát chặt chẽ. Cụ thể, các cá thể động vật thí nghiệm được tuyển chọn có tình trạng sức khỏe tốt, đặc điểm sinh học tương đối đồng nhất và không xuất hiện biểu hiện bất thường nhằm giảm sai khác ban đầu. Toàn bộ các thao tác thực nghiệm giữa các nhóm được tiến hành đồng thời theo cùng một quy trình và mốc thời gian để đảm bảo tính so sánh. Việc đo lường và ghi nhận kết quả được thực hiện cẩn trọng bằng hệ thống thiết bị phòng thí nghiệm đã được hiệu chuẩn, kết hợp xử lý dữ liệu bằng phần mềm chuyên dụng để nâng cao độ tin cậy. Bên cạnh đó, các tiêu chí đánh giá được xây dựng rõ ràng, phù hợp với mục tiêu nghiên cứu; toàn bộ dữ liệu và thông tin liên quan đều được lưu giữ đầy đủ thông qua sổ theo dõi và hình ảnh minh họa nhằm hạn chế tối đa sai số và nâng cao tính chính xác của kết quả.

## **2.9. Đạo đức trong nghiên cứu**

Nghiên cứu này đã được Hội đồng bảo vệ đề cương của Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam thẩm định và chấp thuận trước khi triển khai, đồng thời toàn bộ quá trình thực hiện đều bám sát nội dung đề cương đã được phê duyệt. Thí nghiệm được tiến hành trên chuột cống trắng và chuột nhắt trắng với số lượng động vật được sử dụng ở mức cần thiết thấp nhất, nhưng vẫn bảo đảm độ tin cậy khoa học và yêu cầu phân tích thống kê. Việc thu thập, xử lý và phân tích số liệu được thực hiện một cách khách quan, trung thực. Tất cả động vật thí nghiệm, bao gồm những trường hợp tử vong trong quá trình nghiên cứu (nếu có) và số chuột sau khi

kết thúc thí nghiệm, đều được xử lý đúng theo các quy định hiện hành. Bên cạnh đó, việc lựa chọn động vật, điều kiện nuôi dưỡng, chăm sóc và sử dụng trong thí nghiệm đều tuân thủ nghiêm ngặt hướng dẫn của Bộ Y tế về thẩm định kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng đối với thuốc tân dược, thuốc cổ truyền, vắc xin và sinh phẩm y tế.

### Chương 3

#### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Kết quả về tác dụng chống viêm

##### 3.1.1. Tác dụng chống viêm cấp

Nội dung kết quả nghiên cứu được trình bày cụ thể thông qua các bảng 3.1 đến 3.3.

**Bảng 3.1. Thể tích bàn chân gây viêm của chuột nghiên cứu**

(n = 10 ở mỗi lô, Mean ± SD)

Lô chuột	Thể tích bàn chân gây viêm của chuột (ml)				
	T0	T2	T4	T6	T24
Mô hình (1)	2,16 ± 0,30	2,37 ± 0,37	3,34 ± 0,39	3,25 ± 0,39	2,44 ± 0,31
Diclofenac (2)	2,23 ± 0,23	2,88 ± 0,28	2,95 ± 0,30	2,92 ± 0,31	2,42 ± 0,22
HHV-1 (3)	2,14 ± 0,23	2,80 ± 0,27	2,84 ± 0,26	2,81 ± 0,31	2,32 ± 0,28
HHV-2 (4)	2,11 ± 0,30	2,71 ± 0,45	2,79 ± 0,43	2,75 ± 0,47	2,29 ± 0,39
P <sub>2,3,4-1</sub>	> 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05	> 0,05
P <sub>3,4-2</sub> ; P <sub>4-3</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

#### Nhận xét:

Tại thời điểm ban đầu (T0), thể tích bàn chân chuột ở các lô là như sau ( $p > 0,05$ ).

Sau khi gây viêm bằng carragenin, hiện tượng phù nề bàn chân được ghi nhận rõ ràng ở toàn bộ chuột thí nghiệm. Mức độ phù tăng dần theo thời gian và đạt cực đại tại thời điểm 4 giờ sau tiêm ở tất cả các lô nghiên cứu, sau đó có xu hướng giảm tại thời điểm 6 giờ.

So với lô mô hình, thể tích bàn chân của chuột ở các lô được điều trị bằng HHV và lô sử dụng diclofenac giảm có ý nghĩa thống kê tại các thời điểm 2, 4 và 6 giờ sau tiêm carragenin ( $p < 0,01$ ). Khi so sánh hiệu quả giữa các lô dùng HHV với nhau, cũng như giữa các lô dùng HHV và lô diclofenac, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.2. Phần trăm tăng thể tích bàn chân gây viêm của chuột**

(n = 10 ở mỗi lô, Mean ± SD)

Các lô thí nghiệm		% tăng thể tích bàn chân gây viêm của chuột (%)			
		T2	T4	T6	T24
Mô hình	(1)	52,03 ± 7,80	55,06 ± 6,02	50,78 ± 6,06	13,32 ± 3,46
Diclofenac	(2)	29,81 ± 7,68	32,56 ± 7,82	31,06 ± 7,57	8,65 ± 3,71
HHV-1	(3)	31,05 ± 6,19	32,79 ± 6,44	31,24 ± 7,45	8,16 ± 3,01
HHV-2	(4)	28,21 ± 6,08	32,03 ± 4,48	29,98 ± 6,81	8,03 ± 3,85
P <sub>2,3,4-1</sub>		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,015
P <sub>3,4-2</sub> ; P <sub>4-3</sub>		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

**Nhận xét:**

So với lô mô hình (lô 1), % tăng thể tích bàn chân gây viêm của chuột ở các lô dùng thuốc tham chiếu diclofenac (lô 2) và các lô dùng HHV (lô 3, lô 4) giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$  tại T2, T4, T6 và  $p < 0,01$  tại T24).

Khi đối chiếu các lô sử dụng HHV với nhau và so sánh thêm với lô đối chứng dùng diclofenac, mức độ gia tăng thể tích bàn chân do viêm ở chuột giữa các lô không ghi nhận sự chênh lệch có ý nghĩa về mặt thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.3. Phần trăm ức chế phù viêm bàn chân chuột**

Thời điểm sau gây viêm	Phần trăm ức chế phù viêm bàn chân chuột (%)			
	Diclofenac	HHV-1	HHV-2	p
T2	42,70	40,32	45,79	p > 0,05
T4	40,86	40,45	41,82	
T6	38,84	38,47	40,96	
T24	35,07	38,75	39,70	
Mean ± SD	39,37 ± 3,27	39,50 ± 1,03	42,07 ± 2,63	

**Nhận xét:** Sau 2 giờ kể từ khi gây phù viêm, lô sử dụng thuốc tham chiếu diclofenac và các lô dùng HHV đều ghi nhận tác dụng ức chế phản ứng viêm một cách rõ ràng. Tỷ lệ % ức chế phù viêm của các lô này lần lượt đạt 42,70%; 40,32% và 45,79%. Hiệu quả chống viêm được biểu hiện mạnh nhất tại các thời điểm 2 giờ và 4 giờ sau gây phù. Ở các thời điểm tiếp theo, tác dụng có xu hướng giảm dần nhưng vẫn được duy trì ở mức tương đối cao, luôn trên 35% cho đến thời điểm theo dõi cuối. So sánh kết quả cho thấy tỷ lệ % ức chế phù bàn chân chuột ở các lô dùng HHV với cả hai mức liều là tương đương với lô dùng diclofenac, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các lô ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.2. Tác dụng chống viêm mạn

Nội dung kết quả nghiên cứu được trình bày cụ thể thông qua các bảng 3.4, 3.5.

**Bảng 3.4. Kết quả đánh giá trọng lượng u hạt tươi**

Lô nghiên cứu	Trọng lượng u hạt tươi		p
	Mean $\pm$ SD	% giảm trọng lượng u hạt tươi	
Mô hình (1)	112,24 $\pm$ 32,60	-	$p_{2,3,4-1} < 0,01$ $p_{3,4-2} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
Prednisolon (2)	64,02 $\pm$ 21,60	42,96	
HHV-1 (3)	66,70 $\pm$ 19,49	40,57	
HHV-2 (4)	64,72 $\pm$ 20,43	42,34	

#### **Nhận xét:**

Kết quả cho thấy, việc sử dụng Prednisolon cũng như HHV ở hai lô thí nghiệm đều làm giảm đáng kể cân nặng u hạt tươi so với lô chứng uống nước cất, với mức ý nghĩa thống kê cao ( $p < 0,001$ ). So với lô mô hình, tỷ lệ giảm cân nặng u hạt tươi ở các lô này lần lượt đạt 42,96%, 40,57% và 42,34%.

Phân tích so sánh giữa lô Prednisolon và hai lô sử dụng HHV không ghi nhận sự sai khác có ý nghĩa thống kê về cân nặng u hạt tươi ( $p > 0,05$ ), chứng tỏ tác dụng của các lô can thiệp là tương đương nhau.

**Bảng 3.5. Kết quả đánh giá trọng lượng u hạt khô**

Lô nghiên cứu	Trọng lượng u hạt khô		p
	Mean ± SD	% giảm trọng lượng u hạt khô	
Mô hình (1)	37,62 ± 11,92	-	<b>p<sub>2,3,4-1</sub> &lt; 0,01</b> <b>p<sub>3,4-2</sub> &gt; 0,05</b> <b>p<sub>3-4</sub> &gt; 0,05</b>
Prednisolon (2)	21,39 ± 6,23	43,16	
HHV-1 (3)	22,21 ± 6,24	40,98	
HHV-2 (4)	21,44 ± 6,46	43,02	

**Nhận xét:**

Kết quả nghiên cứu cho thấy cân nặng u hạt khô ở các lô được xử trí bằng Prednisolon và HHV (hai lô) đều giảm rõ rệt khi đối chiếu với lô chứng uống nước cất; sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Mức độ giảm cân nặng u hạt khô so với lô chứng tương ứng là 43,16%, 40,98% và 43,02%.

Khi tiến hành so sánh nội bộ giữa lô Prednisolon và hai lô sử dụng HHV, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về cân nặng u hạt khô ( $p > 0,05$ ), cho thấy hiệu quả của ba lô là tương đương nhau.

**3.1.3. Tác dụng kháng viêm trên mô hình viêm khớp thực nghiệm gây bởi tá chất Freund****3.1.3.1. Đường kính khớp cổ chân chuột****Bảng 3.6. Đường kính khớp cổ chân gây viêm của chuột nghiên cứu (n = 10 ở mỗi lô, Mean ± SD)**

Lô chuột	Đường kính khớp cổ chân chuột ở mô hình viêm thực nghiệm (mm)			
	Trước gây viêm	Sau 7 ngày	Sau 14 ngày	Sau 21 ngày
Mô hình (1)	6,79 ± 0,62	8,04 ± 0,56	8,30 ± 0,55	7,97 ± 0,75
Prednisolon (2)	6,72 ± 0,54	7,23 ± 0,53	7,37 ± 0,49	7,19 ± 0,54
HHV-1 (3)	6,77 ± 0,48	7,29 ± 0,52	7,48 ± 0,60	7,29 ± 0,57
HHV-2 (4)	6,73 ± 0,57	7,18 ± 0,66	7,35 ± 0,66	7,16 ± 0,70
p <sub>2,3,4-1</sub>	> 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05
P <sub>giữa các lô 2,3,4</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

**Nhận xét:** - Tại thời điểm ban đầu trước gây viêm, đường kính khớp cổ chân chuột ở các lô nghiên cứu là tương đương, không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ).

Sau khi tiêm tá chất gây viêm, chân chuột tiêm chất gây viêm có biểu hiện sưng to rõ rệt, đường kính khớp cổ chân chuột ở các lô tăng cao.

- Tại các thời điểm ngày 7, 14 và 21 sau gây viêm, đường kính khớp cổ chân chuột ở các lô uống HHV cũng như ở lô uống Prednisolon đều giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,01$  tại thời điểm N7, N14 và  $p < 0,05$  tại thời điểm N21).

- So sánh giữa các lô uống thuốc nghiên cứu HHV và Prednisolon, đường kính khớp cổ chân chuột ở các lô này tương đương nhau, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.7. Thay đổi (%) kích thước khớp cổ chân chuột sau gây viêm**  
( $n = 10$  ở mỗi lô, Mean  $\pm$  SD)

Các lô thí nghiệm		Phần trăm thay đổi (tăng) của đường kính khớp cổ chân chuột tại N7, N14 và N21 sau gây viêm		
		Sau 7 ngày	Sau 14 ngày	Sau 21 ngày
Mô hình	(1)	18,58 $\pm$ 4,90	22,50 $\pm$ 5,88	17,35 $\pm$ 5,81
Prednisolon	(2)	7,60 $\pm$ 3,08	9,69 $\pm$ 4,07	7,06 $\pm$ 3,02
HHV-1	(3)	7,72 $\pm$ 1,92	10,40 $\pm$ 2,28	7,64 $\pm$ 2,12
HHV-2	(4)	6,66 $\pm$ 2,06	9,32 $\pm$ 3,33	6,32 $\pm$ 3,69
$P_{2,3,4-1}$		< 0,001	< 0,001	< 0,001
$P_{\text{giữa các lô 2,3,4}}$		> 0,05	> 0,05	> 0,05

**Nhận xét:**

Kết quả theo dõi tại các mốc thời gian ngày thứ 7, 14 và 21 sau khi gây viêm cho thấy, mức độ gia tăng đường kính khớp cổ chân ở chuột thuộc các nhóm được điều trị bằng HHV cũng như nhóm sử dụng prednisolon đều giảm rõ rệt so với nhóm mô hình, với sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê cao ( $p < 0,001$ ).

Khi đối chiếu hiệu quả giữa nhóm dùng HHV và nhóm dùng prednisolon, tỷ lệ tăng đường kính khớp cổ chân ghi nhận không có sự sai khác đáng kể; các giá trị thu được tương đương nhau và không đạt ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.8. Kết quả đánh giá mức độ ức chế (%) viêm khớp cổ chân trên chuột**  
( $n = 10$  ở mỗi lô,  $Mean \pm SD$ ).

Thời điểm sau gây viêm	Phần trăm ức chế viêm khớp cổ chân chuột			p
	Prednisolon	HHV-1	HHV-2	
Sau 7 ngày	59,07	58,43	63,64	> 0,05
Sau 14 ngày	56,91	53,77	58,11	
Sau 21 ngày	59,29	55,94	63,03	
Mean $\pm$ SD	58,43 $\pm$ 1,32	56,05 $\pm$ 2,33	61,59 $\pm$ 3,03	

**Nhận xét:**

Qua đánh giá tại các mốc 7, 14 và 21 ngày sau khi khởi phát phản ứng viêm, cho thấy những nhóm chuột được điều trị bằng HHV cũng như Prednisolon đều ghi nhận mức độ giảm viêm khớp cổ chân rõ rệt so với giai đoạn ban đầu. Trung bình tỷ lệ % ức chế viêm khớp cổ chân chuột ở lô uống Prednisolon và hai lô HHV-1, HHV-2 lần lượt là 58,43; 56,05 và 61,59 %. So sánh giữa các lô không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ).

**3.1.3.2. Kết quả đánh giá thể tích bàn chân chuột**

**Bảng 3.9. Thể tích bàn chân gây viêm của chuột nghiên cứu**  
( $n = 10$  ở mỗi lô,  $Mean \pm SD$ )

Lô chuột	Thể tích bàn chân gây viêm của chuột (ml)			
	Trước gây viêm	Sau 7 ngày	Sau 14 ngày	Sau 21 ngày
Mô hình (1)	1,22 $\pm$ 0,13	1,46 $\pm$ 0,12	1,51 $\pm$ 0,10	1,43 $\pm$ 0,14
Prednisolon (2)	1,19 $\pm$ 0,14	1,28 $\pm$ 0,14	1,33 $\pm$ 0,13	1,28 $\pm$ 0,15
HHV-1 (3)	1,20 $\pm$ 0,10	1,31 $\pm$ 0,11	1,36 $\pm$ 0,12	1,30 $\pm$ 0,12
HHV-2 (4)	1,21 $\pm$ 0,07	1,29 $\pm$ 0,10	1,35 $\pm$ 0,09	1,29 $\pm$ 0,09
$p_{2,3,4-1}$	> 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05
$P_{\text{giữa các lô 2,3,4}}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

**Nhận xét:**

Ở thời điểm trước khi tiến hành gây viêm, thể tích bàn chân sau phải của chuột (chân được lựa chọn để gây viêm) giữa các nhóm thí nghiệm không có sự sai khác đáng kể, cho thấy các lô nghiên cứu có sự đồng nhất ban đầu ( $p > 0,05$ ).

Sau khi đưa tác nhân gây viêm, bàn chân sau bên phải của chuột xuất hiện phản ứng viêm rõ ràng với tình trạng phù nề tăng lên, dẫn đến thể tích bàn chân tăng đáng kể so với trước can thiệp.

Đến các mốc theo dõi ngày thứ 7, 14 và 21 sau gây viêm, chuột được điều trị bằng chế phẩm HHV cũng như chuột thuộc nhóm dùng Prednisolon đều ghi nhận sự giảm thể tích bàn chân viêm có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhóm mô hình ( $p < 0,01$  tại ngày 7 và 14;  $p < 0,05$  tại ngày 21).

Khi đối chiếu hiệu quả giữa các nhóm sử dụng HHV và Prednisolon, thể tích bàn chân viêm ở chuột giữa hai nhóm này không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, cho thấy hiệu quả cải thiện phù viêm là tương đương nhau ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.10. Tỷ lệ % tăng thể tích bàn chân gây viêm của chuột ở các thời điểm sau gây viêm ( $n = 10$  ở mỗi lô, Mean  $\pm$  SD)**

Các lô thí nghiệm		% tăng thể tích bàn chân gây viêm của chuột ở các thời điểm sau gây viêm		
		Sau 7 ngày	Sau 14 ngày	Sau 21 ngày
Mô hình	(1)	19,96 $\pm$ 4,59	24,62 $\pm$ 5,68	17,38 $\pm$ 4,09
Prednisolon	(2)	7,93 $\pm$ 2,96	11,80 $\pm$ 4,65	7,95 $\pm$ 3,32
HHV-1	(3)	9,46 $\pm$ 2,75	13,62 $\pm$ 4,17	8,29 $\pm$ 1,59
HHV-2	(4)	6,69 $\pm$ 3,47	11,04 $\pm$ 3,10	6,61 $\pm$ 2,74
$P_{2,3,4-1}$		< 0,001	< 0,001	< 0,001
$P_{\text{giữa các lô 2,3,4}}$		> 0,05	> 0,05	> 0,05

**Nhận xét:**

Kết quả theo dõi cho thấy, tại các mốc thời gian ngày thứ 7, 14 và 21 sau khi gây viêm, mức độ gia tăng thể tích bàn chân ở chuột thuộc các nhóm được điều trị bằng HHV cũng như nhóm dùng prednisolon đều giảm rõ rệt so với nhóm mô hình, sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê rất cao ( $p < 0,001$ ).

Khi đối chiếu hiệu quả giữa các nhóm sử dụng HHV và prednisolon, tỷ lệ tăng thể tích bàn chân viêm ghi nhận được là tương đương, không phát hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm này ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.11. Tỷ lệ giảm phù nề viêm ở bàn chân chuột (tính theo %)**  
*(n = 10 ở mỗi lô, Mean ± SD).*

Thời điểm sau gây viêm	Mức độ ức chế phản ứng viêm biểu hiện qua phù bàn chân chuột (%)			p
	Prednisolon	HHV-1	HHV-2	
Sau 7 ngày	60,26	52,58	66,46	> 0,05
Sau 14 ngày	52,07	44,67	55,18	
Sau 21 ngày	54,27	52,29	61,98	
Mean ± SD	55,54 ± 4,24	49,85 ± 4,48	61,21 ± 5,68	

**Nhận xét:**

Ở các mốc đánh giá 7 giờ, 14 ngày và 21 ngày sau khi gây viêm, nhóm chuột được điều trị bằng HHV cũng như nhóm dùng prednisolon đều cho thấy khả năng làm giảm rõ rệt tình trạng phù nề tại bàn chân. Mức độ ức chế phù viêm trung bình ghi nhận ở nhóm prednisolon và hai nhóm HHV-1, HHV-2 tương ứng đạt 55,54%, 49,85% và 61,21%. Phân tích thống kê cho thấy sự khác biệt giữa các nhóm không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).

### 3.2. Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau

#### 3.2.1. Kết quả thử nghiệm tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau quận

Kết quả được trình bày ở bảng 3.12, 3.13, 3.14.

**Bảng 3.12. Thời gian xuất hiện cơn đau quận  
(n = 10 ở mỗi lô).**

Lô nghiên cứu	Thời gian xuất hiện cơn đau quận sớm nhất (giây)	Thời gian xuất hiện cơn đau quận trễ nhất (giây)	Trung bình thời gian xuất hiện cơn đau quận (giây)	
			Mean ± SD	p
Lô chứng (1)	193,24	391,39	275,98 ± 65,80	$p_{2,3,4-1} < 0,05$ $p_{3,4-2} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
Aspirin (2)	257,03	482,96	358,51 ± 73,41	
HHV-1 (3)	260,59	469,73	347,27 ± 72,57	
HHV-2 (4)	264,94	498,48	353,56 ± 77,94	

#### Nhận xét:

Ở tất cả các nhóm được can thiệp bằng thuốc, cả thời điểm khởi phát cơn đau sớm nhất lẫn muộn nhất đều xuất hiện chậm hơn so với nhóm đối chứng. Khi đối chiếu với lô chứng, nhóm sử dụng HHV cũng như nhóm dùng thuốc đối chiếu Aspirin cho thấy thời gian xuất hiện đau trung bình kéo dài hơn một cách có ý nghĩa về mặt thống kê ( $p < 0,05$ ). Điều này chứng tỏ cả chế phẩm HHV và Aspirin đều có khả năng làm trì hoãn sự xuất hiện của cơn đau quận so với lô không dùng thuốc.

Mặt khác, khi so sánh với nhóm tham chiếu dùng Aspirin, các nhóm được điều trị bằng thuốc nghiên cứu HHV không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian khởi phát đau sau khi tiêm acid acetic ( $p > 0,05$ ), cho thấy hiệu quả của HHV là tương đương với Aspirin. Đồng thời, giữa hai nhóm sử dụng HHV, thời gian xuất hiện đau trung bình cũng không có sự sai khác đáng kể về mặt thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.13. Số lần xuất hiện phản ứng đau quặn được ghi nhận trong từng chu kỳ 5 phút sau khi tiêm acid acetic ( $n = 10$  ở mỗi lô, Mean  $\pm$  SD).**

Lô nghiên cứu	Số lần xuất hiện phản ứng đau quặn được ghi nhận trong từng chu kỳ 5 phút sau khi tiêm acid acetic				
	0 - 5 phút	> 5 - 10 phút	> 10 - 15 phút	> 15 - 20 phút	> 20 - 25 phút
Lô chứng (1)	1,50 $\pm$ 1,51	11,30 $\pm$ 2,75	12,60 $\pm$ 2,95	11,10 $\pm$ 2,81	9,30 $\pm$ 3,02
Aspirin (2)	0,60 $\pm$ 0,97	8,30 $\pm$ 2,45	9,60 $\pm$ 2,55	8,40 $\pm$ 2,50	7,50 $\pm$ 2,95
HHV-1 (3)	0,60 $\pm$ 0,84	8,80 $\pm$ 2,39	10,00 $\pm$ 2,21	8,80 $\pm$ 1,69	7,90 $\pm$ 3,03
HHV-2 (4)	0,50 $\pm$ 0,85	8,50 $\pm$ 2,72	9,30 $\pm$ 2,50	8,10 $\pm$ 2,38	7,30 $\pm$ 2,98
p <sub>2,3,4-1</sub>	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05
p <sub>3,4-2</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
p <sub>3-4</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

**Nhận xét:**

Xét trên toàn bộ 5 mốc thời gian theo dõi, nhóm động vật được điều trị bằng thuốc nghiên cứu cũng như nhóm sử dụng thuốc đối chiếu đều ghi nhận số cơn đau quặn thấp hơn so với nhóm chứng dùng dung dịch sinh lý. Tuy vậy, ở giai đoạn 0–5 phút và 20–25 phút sau gây đau, sự chênh lệch giữa các nhóm chưa đủ để khẳng định về mặt thống kê ( $p > 0,05$ ). Ngược lại, trong các khoảng 5–10 phút, 10–15 phút và 15–20 phút, số cơn đau quặn giảm rõ rệt ở các nhóm dùng thuốc, với mức khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.14. Tác động của HHV lên số lần xuất hiện phản ứng đau quận ở chuột trong khoảng thời gian 25 phút kể từ khi gây đau bằng acid acetic ( $n = 10$  ở mỗi lô, Mean  $\pm$  SD).**

Lô nghiên cứu	Tổng số lần xuất hiện phản ứng đau quận trong khoảng thời gian 25 phút kể từ khi tiêm acid acetic	Phần trăm thay đổi giảm của số cơn đau quận khi so sánh với lô mô hình
Lô chứng (1)	45,80 $\pm$ 10,11	-
Aspirin (2)	34,40 $\pm$ 8,18	24,89
HHV-1 (3)	36,10 $\pm$ 6,67	21,18
HHV-2 (4)	33,70 $\pm$ 8,76	26,42
<b>p<sub>2,3,4-1</sub></b>	<b>&lt; 0,05</b>	-
<b>p<sub>3,4-2</sub></b>	<b>&gt; 0,05</b>	-
<b>p<sub>3-4</sub></b>	<b>&gt; 0,05</b>	-

**Nhận xét:**

Trong mô hình gây đau bằng acid acetic, tổng số cơn đau quận ghi nhận trong vòng 25 phút ở các nhóm được điều trị bằng thuốc nghiên cứu HHV (liều 1 và liều 2) cũng như nhóm sử dụng Aspirin đều giảm rõ rệt so với nhóm chứng. Sự khác biệt này đạt ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Khi quy đổi mức độ giảm đau trong toàn bộ khoảng thời gian theo dõi, tỷ lệ phần trăm giảm số cơn đau quận lần lượt ở nhóm Aspirin, nhóm HHV liều 1 và nhóm HHV liều 2 là 24,89%, 21,18% và 26,42%.

Đối chiếu hiệu quả giảm đau giữa các nhóm điều trị cho thấy, số cơn đau quận tích lũy trong 25 phút sau tiêm acid acetic ở các nhóm dùng thuốc nghiên cứu HHV không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng Aspirin ( $p_{3,4-2} > 0,05$ ).

Ngoài ra, khi so sánh nội bộ giữa hai mức liều của thuốc nghiên cứu, nhóm HHV liều 2 có xu hướng làm giảm số cơn đau quận nhiều hơn so với nhóm HHV liều 1; tuy nhiên, sự khác biệt này chưa đạt ý nghĩa thống kê ( $p_{3-4} > 0,05$ ).

### 3.2.2. Kết quả đánh giá hoạt tính giảm đau thông qua thử nghiệm mâm nóng

Kết quả phân tích được báo cáo trong Bảng 3.15

**Bảng 3.15. Biến đổi thời gian đáp ứng với kích thích đau ở chuột sau can thiệp HHV ( $n = 10$  ở mỗi lô, Mean  $\pm$  SD).**

Lô nghiên cứu	Thời gian xuất hiện đáp ứng với đau (giây)			P <sub>b-a</sub>
	Trước uống thuốc (a)	Sau uống thuốc (b)		
		Mean $\pm$ SD	% tăng so với (1)	
Lô chứng (1)	12,65 $\pm$ 3,25	13,23 $\pm$ 4,64	4,52	> 0,05
Codein (2)	12,54 $\pm$ 1,94	19,75 $\pm$ 5,79	57,46	< 0,01
HHV-1 (3)	13,20 $\pm$ 2,76	18,69 $\pm$ 5,77	41,60	< 0,01
HHV-2 (4)	12,85 $\pm$ 3,40	19,19 $\pm$ 6,10	49,33	< 0,01
P <sub>2,3,4-1</sub>	> 0,05	< 0,05	-	-
P <sub>3,4-2</sub>	> 0,05	> 0,05	-	-
P <sub>4-3</sub>	> 0,05	> 0,05	-	-

#### Nhận xét:

Trước khi tiến hành can thiệp (thời điểm N0), ngưỡng đáp ứng với kích thích nhiệt của chuột ở các nhóm thí nghiệm không ghi nhận sự sai khác có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Sau 5 ngày theo dõi ở nhóm chứng, thời gian phản ứng với nhiệt không có sự biến đổi đáng kể so với giá trị ban đầu, sự khác biệt không đạt ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Ngược lại, ở các nhóm được điều trị bằng codein phosphat liều 20 mg/kg, nhóm HHV liều 1 và nhóm HHV liều 2, thời gian phản ứng với kích thích nhiệt tại ngày thứ 5 đều tăng rõ ràng so với trước khi dùng thuốc, với mức tăng lần lượt là 57,46%, 41,60% và 49,33%. Sự gia tăng này có ý nghĩa thống kê cao ( $p < 0,01$ ).

Khi so sánh giữa các nhóm tại thời điểm sau điều trị, thời gian phản ứng với nhiệt ở nhóm dùng codein và hai nhóm HHV kéo dài hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, sự khác biệt giữa các nhóm điều trị (codein, HHV liều 1 và HHV liều 2) không đạt ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.3. Kết quả tác dụng giảm đau tại vị trí viêm (thí nghiệm pháp Randall–Selitto)

Kết quả phân tích được tổng hợp và báo cáo trong Bảng 3.16

**Bảng 3.16. Ngưỡng đau của tổ chức viêm cấp bàn chân chuột  
(n = 10 ở mỗi lô, Mean ± SD).**

Lô thử nghiệm	Ngưỡng đau tại các thời điểm sau uống thuốc (gam)							
	30 phút		60 phút		90 phút		120 phút	
	Mean ± SD	% tăng	Mean ± SD	% tăng	Mean ± SD	% tăng	Mean ± SD	% tăng
Lô chứng (1)	123,69 ± 20,89	-	126,19 ± 34,05	-	127,05 ± 23,76	-	118,12 ± 20,85	-
Diclofenac (2)	151,55 ± 25,81	22,53	172,03 ± 20,51	36,32	170,36 ± 26,31	34,09	154,98 ± 31,61	31,20
HHV-1 (3)	146,33 ± 22,91	18,31	167,25 ± 21,29	32,53	164,51 ± 23,83	29,49	150,95 ± 22,65	27,79
HHV-2 (4)	149,39 ± 19,84	20,79	170,02 ± 26,44	34,73	169,06 ± 37,55	33,06	152,37 ± 22,64	28,99
P <sub>2,3,4-1</sub>	< 0,05		< 0,01					
P <sub>3,4-2</sub>	> 0,05		> 0,05					
P <sub>4-3</sub>	> 0,05		> 0,05					

#### Nhận xét:

Sau khi sử dụng thuốc 30 phút, các nhóm được điều trị bằng HHV và nhóm dùng diclofenac đều ghi nhận sự xuất hiện của tác dụng giảm đau, thể hiện qua sự gia tăng có ý nghĩa thống kê của ngưỡng chịu đau so với nhóm chứng sinh lý ( $p < 0,05$ ). Hiệu quả giảm đau đạt mức cao nhất tại thời điểm 60 phút sau uống, khi ngưỡng đau của các nhóm điều trị tăng rõ rệt so với nhóm chứng ( $p < 0,01$ ); trong đó, mức tăng ngưỡng đau tương ứng ở các nhóm HHV-1, HHV-2 và diclofenac lần lượt là 32,53%, 34,73% và 36,32%. Ở các thời điểm tiếp theo (90 phút và 120 phút), tác dụng giảm đau vẫn được duy trì ổn định, với ngưỡng đau tiếp tục cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $p < 0,01$ ). Phân tích so sánh giữa các nhóm điều trị cho thấy, tại tất cả các thời điểm đánh giá, tỷ lệ phần trăm tăng ngưỡng đau của các nhóm HHV-1, HHV-2 và diclofenac không có sự khác biệt thống kê ( $p > 0,05$ ).

## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Bàn luận về tác dụng chống viêm

Cao lỏng HHV với hai liều 13,72 và 27,44 g/kg/24h thể hiện tác dụng chống viêm khá toàn diện trên cả viêm cấp, viêm mạn tăng sinh và viêm khớp mạn do miễn dịch, với mức độ gần tương đương các thuốc chuẩn hiện hành, cho thấy đây là một công thức có tiềm năng cao về dược lý chống viêm.

Trên mô hình viêm cấp do carrageenan, HHV làm giảm phù bàn chân với tỷ lệ ức chế 40–46%, có ý nghĩa thống kê và tương đương diclofenac 8,4 mg/kg. Carrageenan gây viêm phù theo cơ chế hai pha: pha sớm phụ thuộc histamin, serotonin và bradykinin, pha muộn liên quan chủ yếu đến prostaglandin, NO và các cytokine tiền viêm, do đó mô hình này thường được dùng để sàng lọc các thuốc kháng prostaglandin/ức chế COX và ức chế các chất trung gian hoá học tại ngoại vi [43]. Mức ức chế phù viêm của HHV tương đương *Cinnamomum cassia* (Quế chi) trong nghiên cứu của Lee & Lim (2021), trong đó dịch chiết Quế chi cũng cho thấy ức chế phù carrageenan và giảm biểu hiện các chất trung gian viêm ở mô chân chuột [44]. Kết quả này gợi ý cao lỏng HHV không chỉ có tác dụng kháng viêm đơn thuần mà còn có khả năng điều hòa chuỗi phản ứng hoá học trung gian trong pha bán cấp của viêm.

Ở mô hình viêm mạn do cấy dị vật (hạt amian), HHV làm giảm khối lượng u hạt tươi và khô khoảng 40,57–43,02%, tương đương prednisolon 10 mg/kg. Mô hình u hạt dị vật phản ánh giai đoạn tăng sinh của viêm mạn, với sự tham gia của nguyên bào sợi, tăng sinh mô hạt và lắng đọng collagen; vì vậy thường nhạy với corticoid hơn là NSAID. Ức chế rõ khối lượng u hạt cho thấy HHV có khả năng can thiệp cả vào giai đoạn tăng sinh – sửa chữa của viêm, tức là ngoài tác dụng chống xuất tiết còn có xu hướng “giảm tăng sinh tổ chức” giống phong cách tác dụng của glucocorticoid [44]. Điều này phù hợp với đặc tính “khu phong – tán hàn – trừ thấp – hoạt huyết – thông lạc” của các vị Khương hoạt, Độc hoạt, Phòng phong, Ngưu tất và Quế chi trong YHCT, vốn được dùng dài ngày trong các chứng tý mạn tính.

Trên mô hình viêm khớp mạn do tá chất Freund (CFA), HHV làm giảm sưng khớp, giảm thể tích bàn chân với tỷ lệ ức chế 49,8–61,6%, cũng tương đương prednisolon 10 mg/kg. Viêm khớp do CFA là mô hình gần với cơ chế viêm khớp dạng thấp, đặc trưng bởi đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, tăng sinh màng hoạt dịch, xâm nhập tế bào viêm và phá hủy sụn – xương dưới sụn. Nghiên cứu của Lee & Lim (2021) chứng minh Quế chi (*Cinnamomi Ramulus*) có thể cải thiện phù khớp, tổn thương mô học và giảm nồng độ TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ở mô hình CFA [44]. Tương tự, *Saposhnikovia divaricata* (Phòng phong) được chứng minh có tác dụng chống viêm khớp trên mô hình collagen-induced arthritis, với giảm phù khớp, giảm yếu tố dạng thấp và ức chế hoạt hóa NF- $\kappa$ B/MAPK [45]. Vì trong HHV có đồng thời Quế chi và Phòng phong, mức ức chế viêm khớp gần tương đương prednisolon là hoàn toàn hợp lý về mặt cơ chế.

Khi phân tích thành phần, có thể thấy tác dụng chống viêm của HHV là kết quả cộng hưởng của nhiều vị có bằng chứng chống viêm hiện đại:

- Bạch hoa xà (Bạch hoa xà thiệt thảo – *Hedyotis diffusa*): Nghiên cứu gần đây cho thấy *Hedyotis diffusa* chứa nhiều anthraquinon mới có khả năng ức chế mạnh sinh superoxid và phóng thích elastase trên mô hình tế bào viêm (IC<sub>50</sub> ở mức micromol thấp), chứng minh tác dụng kháng viêm và chống oxy hoá rõ rệt [46]. Một nghiên cứu khác năm 2024 cho thấy phối hợp *Hedyotis diffusa* và *Scutellaria barbata* làm giảm NO và các cytokine tiền viêm trong mô hình viêm thực nghiệm, củng cố vai trò “thanh nhiệt giải độc, tiêu thũng” theo YHCT nhưng diễn đạt bằng ngôn ngữ ức chế trung gian hoá học viêm [47]. Đây có thể là nền tảng cho hiệu quả ức chế phù cấp của HHV.

- Thương truật (*Atractylodes lancea*): Dịch chiết và tinh dầu Thương truật có tác dụng ức chế tổn thương viêm do LPS thông qua ức chế trực IKK/NF- $\kappa$ B, giảm biểu hiện COX-2, iNOS và các cytokine tiền viêm [48]. Gần đây, các hạt nano dạng exosome tách từ thân rễ *A. lancea* được chứng minh có thể vào tế bào vi thần kinh đệm, làm giảm sản xuất NO, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  trong mô hình viêm do LPS, khẳng định vai trò điều hòa miễn dịch - chống viêm ở mức tế bào [49]. Điều này giúp giải thích tại

sao HHV không chỉ tác dụng trên viêm ngoại vi mà còn có tiềm năng điều hòa đáp ứng miễn dịch toàn thân.

- Phòng phong (*Saposhnikovia divaricata*): Nhiều nghiên cứu cho thấy dịch chiết và các chromon của Phòng phong có tác dụng chống viêm, giảm đau, chống thoái hoá khớp và ức chế viêm khớp do collagen thông qua ức chế NF- $\kappa$ B, MAPK, giảm biểu hiện TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 và p38MAPK [45]. Đây là một trong những vị “quân – thần” trong các phương trị phong thấp tý, phù hợp với vai trò chủ lực của HHV trên mô hình CFA.

- Độc hoạt (*Angelica pubescens*) và Khương hoạt (*Notopterygium incisum*): *Angelicae pubescentis radix* được tổng quan cho là vị thuốc chủ đạo trong điều trị chứng tý, với nhiều coumarin (imperatorin, columbianadin...) có tác dụng chống viêm, giảm đau, điều hòa miễn dịch và bảo vệ khớp [50]. *Notopterygium incisum* gần đây cũng được phân lập thêm một lignan mới có khả năng ức chế mạnh NO trên tế bào đại thực bào kích thích bởi LPS (IC<sub>50</sub>  $\approx$  3,6  $\mu$ M), chứng minh tiềm năng kháng viêm đáng kể [51]. Sự phối hợp Khương hoạt – Độc hoạt giúp “khu phong tán hàn, trừ thấp chi thống” theo YHCT đồng thời tăng cường ức chế các đường truyền tín hiệu viêm theo YHHĐ.

- Ngưu tất (*Achyranthes bidentata*): Tổng quan hệ thống năm 2024 cho thấy Ngưu tất chứa trên 270 hợp chất, trong đó nhiều saponin và phytosterol có tác dụng chống viêm, điều hòa miễn dịch, bảo vệ khớp, chống thoái hoá và chống loãng xương [52]. Một nghiên cứu năm 2025 còn chứng minh Ngưu tất và *Cyathula officinalis* cải thiện rõ rệt viêm khớp dạng thấp thực nghiệm, điều hòa nhiều đích phân tử liên quan NF- $\kappa$ B, STAT và chuyển hóa xương [53]. Trong HHV, Ngưu tất vừa có tác dụng “hoạt huyết, bổ can thận, cường cân cốt” theo lý luận YHCT, vừa góp phần vào hiệu quả dài hạn trên viêm khớp mạn.

- Quế chi (*Cinnamomum cassia – Ramulus Cinnamomi*): Ngoài tác dụng “ôn kinh, thông dương, thông dương khí, tán hàn chi thống”, các nghiên cứu hiện đại cho thấy Quế chi có hoạt tính kháng viêm mạnh ở cả giai đoạn cấp (phù carrageenan) và mạn (CFA), giảm phù, giảm điểm số viêm khớp, cải thiện tổn

thương mô học và giảm nhiều cytokine tiền viêm [44]. Tinh dầu Quế còn thể hiện tác dụng chống viêm, chống oxy hoá và điều hòa miễn dịch, phù hợp với hương “ôn thông kinh lạc, hoạt huyết chỉ thống” trong điều trị chứng tý lâu ngày [54].

Tổng hợp các bằng chứng trên, có thể thấy tác dụng chống viêm của HHV không phải do một vị đơn lẻ mà là kết quả hiệp đồng giữa nhóm “thanh nhiệt giải độc, tiêu thũng” (Bạch hoa xà), nhóm “khu phong – tán hàn – trừ thấp – chỉ thống” (Khương hoạt, Độc hoạt, Phòng phong, Quế chi, Thương truật) và nhóm “bổ can thận – hoạt huyết – cường cân cốt” (Ngưu tất). Sự phối hợp này cho phép bài thuốc tác động đồng thời lên nhiều khâu của phản ứng viêm: ức chế giải phóng trung gian hoá học (NO, prostaglandin, cytokine), điều hòa NF- $\kappa$ B/MAPK, hạn chế tăng sinh mô hạt và tái cấu trúc bất lợi tại khớp. Việc HHV cho hiệu quả tương đương diclofenac ở viêm cấp và prednisolon trên u hạt, viêm khớp CFA gợi ý đây là một công thức có tiềm năng ứng dụng để hỗ trợ điều trị các chứng tý – viêm khớp mạn trong thực hành YHCT, đồng thời có cơ sở khoa học rõ ràng dưới góc nhìn dược lý hiện đại.

#### **4.2. Bàn luận về tác dụng giảm đau**

Cao lỏng HHV cho thấy tác dụng giảm đau tương đối toàn diện trên cả ba mô hình thực nghiệm, gợi ý vừa cơ chế giảm đau ngoại vi, vừa cơ chế trung ương. Ở mô hình đau quận nội tạng do acid acetic, việc kéo dài thời gian xuất hiện cơn đau và giảm số cơn quận 21,18–26,42%, với hiệu quả tương đương Aspirin 150 mg/kg, phản ánh rõ tác dụng ức chế các chất trung gian hóa học gây đau ngoại vi (prostaglandin, bradykinin, cytokine...) và giảm tăng cảm hóa thần kinh tại ngoại biên. Kết quả này phù hợp với dược lý hiện đại của các vị trong bài: Bạch hoa xà (*Plumbago zeylanica*) đã được chứng minh có tác dụng kháng viêm, giảm đau trong cả mô hình cấp và mạn, với cao rễ làm giảm phù chân chuột do carrageenan và đau trong mô hình viêm khớp, tác dụng ngang ngửa indomethacin [55]. Hoạt chất plumbagin còn cho thấy tác dụng giảm đau và chống viêm rõ rệt trong các mô hình đau do hóa chất và viêm mạn tính, qua đó giúp lý giải thêm tác dụng trên mô hình đau quận nội tạng của HHV [55].

Ở mô hình kích thích nhiệt bằng mâm nóng, HHV làm tăng thời gian tiềm tàng phản ứng từ 41,6–49,3% sau 5 ngày, hiệu quả tương đương codein phosphat 20 mg/kg. Đây là mô hình nhạy với thuốc giảm đau trung ương, phản ánh sự tham gia của các đường ức chế đau đi xuống và các hệ dẫn truyền như opioid nội sinh, monoamin. Nhiều vị thuốc trong HHV có chứng cứ hiện đại ủng hộ tác dụng điều hòa đau trung ương. Độc hoạt (*Angelicae Pubescentis Radix*) được tổng quan cho thấy các chiết xuất và hợp chất phân lập có tác dụng giảm đau và kháng viêm rõ rệt, đồng thời tác động lên hệ thần kinh trung ương, được sử dụng rộng rãi trong điều trị đau khớp, đau lưng và đau đầu do tý chứng [50]. Thương truật (*Atractylodes lancea*) không chỉ có tác dụng kháng viêm trong các mô hình phù chân chuột và viêm mạn, mà gần đây, các hạt “exosome-like” từ rhizom Thương truật còn được chứng minh ức chế mạnh phản ứng viêm do LPS ở vi tế bào thần kinh đệm BV-2 thông qua giảm biểu lộ TLR4 và các cytokine tiền viêm [56]. Điều này gợi ý vai trò điều hòa viêm thần kinh và tăng ngưỡng đau trung ương, góp phần vào kết quả trên mô hình mâm nóng. Quế chi (*Ramulus Cinnamomi*) cũng được ghi nhận có tác dụng kháng viêm, giảm đau, ức chế iNOS và COX-2, đồng thời được dùng kinh điển trong các bài thuốc trị tý thống, đau nhức cơ – khớp, phù hợp với vai trò “ôn kinh thông dương, hành khí hoạt huyết” trong YHCT [57].

Ở mô hình Randall–Selitto đánh giá ngưỡng đau tại tổ chức viêm, HHV làm tăng ngưỡng đau 32,53–34,73%, tương đương diclofenac 24 mg/kg (36,32%), cho thấy tác dụng giảm đau ngoại vi gắn liền với kháng viêm tại ổ tổn thương. Điều này tương thích với đặc tính dược lý của nhiều vị khu phong trừ thấp, hoạt huyết trong bài. Phòng phong (*Saposhnikovia divaricata*) được các tổng quan gần đây khẳng định có hoạt tính hạ sốt, giảm đau, kháng viêm, chống oxy hóa và chống thấp khớp, với thành phần chính là chromon và coumarin [45]. Khương hoạt (*Notopterygium incisum*) và Độc hoạt là những vị chủ yếu trị “tý chứng” vùng lưng, chân, được minh chứng qua các dữ liệu gần đây về tác dụng kháng viêm, giảm đau, hạ nhiệt và chống thấp khớp của chiết xuất *Notopterygium* và các coumarin tương ứng [58]. Ngưu tất (*Achyranthes bidentata*) – vị thuốc “hoạt huyết, bổ can thận, cường gân cốt” – được các tổng quan mới cho thấy có phổ tác dụng rộng, bao gồm kháng

viêm, giảm đau, bảo vệ xương khớp và điều hòa miễn dịch, đặc biệt trong bối cảnh thoái hóa khớp và viêm khớp dạng thấp [52]. Sự phối ngũ các vị khu phong – trừ thấp – hoạt huyết – bổ can thận này làm nổi bật ý nghĩa “khử tà, phù chính”, vừa loại trừ phong hàn thấp tý, vừa kiện can thận, cường gân cốt, từ đó cải thiện đau tại tổ chức viêm một cách bền vững.

Từ góc độ YHCT, bài HHV với các vị Bạch hoa xà, Thương truật, Khương hoạt, Độc hoạt, Phòng phong, Ngưu tất, Quế chi có công năng khu phong tán hàn, trừ thấp, hoạt huyết, thông kinh lạc, cường gân cốt. Điều này tương ứng với chỉ định điều trị các chứng tý thống, cốt tý, phong hàn thấp tý và các thể tý có huyết ú, đàm trọc kết hợp. Kết quả trên cả ba mô hình – đau quặn nội tạng (tương ứng “lý tý”, khí trệ huyết ú), đau do kích thích nhiệt trung ương (tương ứng “thống thuộc bất thông”, kinh lạc bế tắc) và đau tại tổ chức viêm (tý tại cân – cốt – lạc mạch) – cho thấy bài thuốc không chỉ can thiệp một khâu đơn lẻ mà điều chỉnh đồng thời nhiều tầng nấc của quá trình cảm nhận đau, phù hợp với quan niệm “biện chứng luận trị” đa đích của YHCT.

So sánh với các công trình gần đây, hiệu quả giảm đau của HHV có thể coi là tương đương các thuốc chuẩn thuộc nhóm NSAID và opioid nhẹ về mức độ thay đổi chỉ số (giảm số cơn quặn, tăng thời gian tiềm tàng phản ứng, tăng ngưỡng đau cơ học), nhưng ưu thế tiềm năng của bài thuốc là tác động đa cơ chế: ức chế viêm ngoại vi (giống NSAID), điều hòa viêm thần kinh và đường ức chế đau trung ương (gần với một phần tác dụng của opioid/một số thuốc hướng thần), đồng thời cải thiện môi trường miễn dịch – viêm trong các mô đích (xương khớp, cơ – cân). Điều này phù hợp với xu hướng hiện nay, trong đó các dược liệu như *Saposhnikovia*, *Notopterygium*, *Achyranthes* hay *Angelica pubescens* được đề xuất làm nguồn ứng viên phát triển thuốc mới điều trị đau, viêm mạn tính, đặc biệt đau do bệnh lý khớp và thần kinh [58]. Dù vậy, để khẳng định hơn cơ chế tác dụng giảm đau của HHV, cần các nghiên cứu tiếp theo về tác động lên các chất trung gian ( $\text{PGE}_2$ ,  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{COX-2}$ ,  $\text{iNOS}$ ), đường dẫn truyền opioid nội sinh và monoamin, cũng như đánh giá độ an toàn khi sử dụng dài ngày.

### 4.3. Bàn luận về phối ngũ Quân - Thần - Tá - Sứ trong cao lỏng HHV và mối liên hệ với tác dụng giảm đau - chống viêm

Cao lỏng HHV gồm các vị: Bạch hoa xà, Thương truật, Khương hoạt, Độc hoạt, Phòng phong, Ngưu tất và Quế chi, được thiết lập theo nguyên tắc biện chứng luận trị của YHCT, hướng đến xử lý căn nguyên của chứng Tý – vốn do phong – hàn – thấp – đàm – ú quân tụ khiến kinh lạc bế tắc, khí huyết vận hành không thông mà sinh đau. Phân tích theo phép phối ngũ quân – thần – tá – sứ sẽ cho thấy tính chinh thủ, tính phân tán và tính tương hỗ giữa các vị thuốc, đồng thời phản ánh rõ mối liên hệ giữa giảm đau – chống viêm trong cơ chế dược lý hiện đại [59].

#### \* **Quân dược - Trừ tà mạnh, thông kinh hoạt lạc, chữa vào gốc của chứng Tý**

Bạch hoa xà (*Plumbago zeylanica*)

Độc hoạt (*Angelica pubescens*)

Hai vị này giữ vai trò Quân dược, chủ lực nhằm khu phong, tán hàn, trừ thấp, thông kinh hoạt lạc – tác động trực tiếp vào căn nguyên gây đau của chứng Tý.

- Bạch hoa xà có công năng phá ú, thông lạc, tán kết, thường dùng trong các chứng “đàm – ú – thấp kết trệ”, chủ yếu hướng đến giảm đau do khí trệ – huyết ú. Hoạt chất plumbagin theo nghiên cứu hiện đại có tác dụng kháng viêm mạnh, ức chế COX-2, iNOS, NF-κB – đúng với hình ảnh "tán kết, phá ú" của YHCT.

- Độc hoạt chuyên khu phong thấp ở phần hạ chi, giải biểu hàn thấp, thông kinh hoạt huyết. Các nghiên cứu gần đây cho thấy Độc hoạt có tác dụng giảm đau – chống viêm trên xương khớp, ức chế tín hiệu viêm (MAPK, NF-κB), khớp với vai trò chủ trị phong thấp tý, đau vùng lưng – chân.

Hai vị này hợp lại làm Quân, quyết định phương hướng trị liệu: khu phong – tán hàn – trừ thấp – thông lạc → giảm tắc trệ, giảm đau.

#### \* **Thần dược – Hỗ trợ Quân, khu phong thấp, kiện tỳ hóa thấp, dẫn thuốc vào kinh lạc**

Thương truật (*Atractylodes lancea*)

Phòng phong (*Saposhnikovia divaricata*)

Khương hoạt (*Notopterygium incisum*)

Các vị này đóng vai trò Thần dược, tăng cường sức khu phong, hóa thấp, giảm đau toàn thân, đồng thời hỗ trợ xử lý cả phần biểu lẫn phần lý.

- Thương truật kiện tỳ táo thấp, giúp hóa thấp – vốn là căn nguyên trọng yếu của tý chứng. Nghiên cứu hiện đại cho thấy Thương truật ức chế mạnh TLR4/NF- $\kappa$ B, giảm cytokine viêm – củng cố tác dụng chống viêm ngoại vi của bài thuốc.

- Phòng phong khu phong trừ thấp, giải cơ, giảm đau, đồng thời có tác dụng “thấu đạt đầu mục”, giúp giảm đau cả phần cơ – gân – kinh lạc. Dược lý học hiện đại cũng chứng minh tác dụng giảm đau cơ học, chống oxy hóa, ức chế phù nề.

- Khương hoạt khu phong thăng thấp, chỉ thống, đặc biệt có tác dụng ở phần thái dương và thừa khấp, phối hợp Độc hoạt để tăng hiệu quả trừ phong thấp ở chi trên – chi dưới.

Nhóm Thần dược hỗ trợ Quân dược theo hai hướng:

(1) tăng tác dụng giảm đau tại tổ chức viêm (tác dụng ngoại vi),

(2) thúc đẩy giải tà thông kinh, giúp kinh lạc lưu thông tốt hơn.

**\* Tá dược - Điều hòa khí huyết, giảm đau bền vững, trị cả tiêu và bản**

Ngưu tất (*Achyranthes bidentata*)

Quế chi (*Ramulus Cinnamomi*)

Hai vị này giữ vai trò Tá dược, chủ trị phần “bản” – tức là điều hòa khí huyết, dẫn thuốc vào can thận, mạnh gân cốt, ôn kinh thông dương.

- Ngưu tất hoạt huyết, bổ can thận, cường gân cốt, dẫn hỏa – huyết đi xuống. Với tác dụng hoạt huyết, Ngưu tất giúp giảm đau mạn tính, làm mềm gân cốt, đồng thời nghiên cứu hiện đại chứng minh vị này giảm viêm mô mềm, bảo vệ sụn khớp, ức chế IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ .

- Quế chi ôn kinh tán hàn, thông dương khí, hòa doanh vệ. Nhiệt tính của Quế chi giúp tăng lưu thông khí huyết, giảm co cứng cơ, làm “thông tắc”, từ đó giảm đau theo nguyên lý “thông tắc bất thông”.

Như vậy, Tá dược đảm nhiệm vai trò hỗ trợ, điều hòa bên trong, giúp bài thuốc không chỉ trừ tà mà còn phù chính, từ đó tác dụng giảm đau – chống viêm được duy trì bền vững.

**\*Sứ dược – Điều hòa và dẫn truyền, giúp thuốc hướng kinh đúng vị trí bệnh**

Trong bài, Quế chi kiêm thêm vai trò sứ dược, đưa thuốc lên kinh thái dương – dương minh, mở đường cho các vị khu phong – trừ thấp tác động hiệu quả hơn

vào kinh lạc bị bế tắc. Đồng thời, tính ôn tán của Quế chi giúp điều hòa khí huyết toàn phương, giảm sự thiên lệch của các vị có tính táo, cay, đắng.

**\* *Mối liên hệ giữa phối ngũ HHV và tác dụng giảm đau – chống viêm***

Phối ngũ Quân – Thần – Tá – Sứ trong bài HHV tạo nên một phác đồ trị liệu hoàn chỉnh:

- *Tác dụng giảm đau ngoại vi – phù hợp với Quân & Thần*

- Bạch hoa xà, Độc hoạt (Quân) + Phòng phong, Thương truật, Khương hoạt (Thần)

→ khu phong – táo thấp – trừ hàn → thông kinh → giảm đau ngoại vi.

- Dược lý hiện đại: ức chế COX-2, NF-κB, giảm PGE<sub>2</sub> → giảm đau ngoại vi.

- *Tác dụng giảm đau trung ương – phù hợp với Tá & Thần*

- Ngưu tất, Quế chi điều hòa khí huyết – kinh lạc → tác động phân lý.

- Dược lý học: tăng hoạt tính opioid nội sinh, ức chế viêm thần kinh → tăng ngưỡng chịu đau.

- *Tác dụng chống viêm – nền tảng để giảm đau*

YHCT đồng nhất quan điểm: “Tý do phong – hàn – thấp, nhưng đau do khí huyết ứ trệ; trị đau phải trị ứ – trừ thấp – hòa khí.”

Trong nghiên cứu dược lý hiện đại:

- Các vị HHV đều ức chế các con đường viêm (COX-2, iNOS, TNF-α, IL-1β),
- Giảm phù nề, giảm hoạt hóa đại thực bào,
- Tác động lên viêm thần kinh (microglia) – yếu tố quan trọng trong đau mạn tính.

Như vậy, chống viêm chính là nền tảng sinh học để giảm đau theo nguyên lý YHCT:

“viêm giảm thì tắc trệ giảm; khí huyết thông thì đau giảm.”

- *Tính biện chứng và nhất quán giữa phối ngũ YHCT và dược lý hiện đại*

Phân tích phối ngũ cho thấy bài HHV đạt được sự hài hòa:

<b>Thành phần</b>	<b>Vai trò</b>	<b>Tác dụng YHCT</b>	<b>Tác dụng dược lý hiện đại</b>
Quân	Bạch hoa xà, Độc hoạt	Trừ thấp, hoạt lạc	Kháng viêm mạnh, giảm đau ngoại vi
Thân	Phòng phong, Thương truật, Khương hoạt	Khu phong thấp, giải biểu	Ức chế cytokine viêm, giảm phù nề
Tá	Ngưu tất, Quế chi	Hoạt huyết, ôn kinh	Điều hòa miễn dịch, giảm đau trung ương
Sứ	Quế chi	Điều hòa khí huyết, dẫn kinh	Tăng lưu thông máu, hỗ trợ vận chuyển hoạt chất

## KẾT LUẬN

### 1. Kết luận về tác dụng chống viêm

Tác dụng chống viêm rõ rệt ở cả ba mô hình thực nghiệm với liều 13,72 g/kg/24h và 27,44 g/kg/24h trên chuột cống trắng:

- Ở mô hình viêm cấp do carrageenan, HHV làm giảm phù bàn chân chuột có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,01- 0,001$ ), với tỷ lệ ức chế phù viêm đạt 40 - 46%, tương đương Diclofenac sodium liều 8,4 mg/kg/ngày.

- Trên mô hình viêm mạn do cấy dị vật (hạt amian), HHV làm giảm rõ khối lượng u hạt tươi và khô so với lô chứng ( $p < 0,01- 0,001$ ), với tỷ lệ giảm 40,57 - 43,02%, tương đương prednisolon 10mg/kg.

- Ở mô hình viêm khớp mạn do tá chất Freud, HHV làm giảm sưng khớp cổ chân và thể tích bàn chân có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05 - 0,001$ ), với tỷ lệ ức chế viêm 49,8–61,6%, tương đương prednisolon 10mg/kg.

### 2. Kết luận về tác dụng giảm đau

Cao lỏng HHV thể hiện tác dụng giảm đau rõ rệt trên cả ba mô hình thử nghiệm:

- Ở mô hình đau quặn nội tạng do acid acetic, HHV liều 23,52 g/kg/24h và 47,04 g/kg/24h trên chuột nhắt trắng làm kéo dài thời gian xuất hiện cơn đau và giảm số cơn đau quặn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ( $p < 0,05$ ), với tỷ lệ giảm số cơn đau đạt 21,18–26,42%, tương đương Aspirin liều 150 mg/kg (24,89%).

- Ở mô hình gây đau do kích thích nhiệt (mâm nóng), HHV liều 23,52 g/kg/24h và 47,04 g/kg/24h trên chuột nhắt trắng làm tăng thời gian phản ứng với nhiệt của chuột sau 5 ngày dùng thuốc từ 41,6–49,3% so với ban đầu ( $p < 0,01$ ), tương đương Codein phosphat 20 mg/kg.

- Ở mô hình đau tại tổ chức viêm (Randall-Selitto), HHV liều 13,72 g/kg/24h và 27,44 g/kg/24h trên chuột cống trắng làm tăng ngưỡng đau tại vị trí viêm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05-0,01$ ), với tỷ lệ tăng ngưỡng đau 32,53–34,73%, tương đương Diclofenac sodium liều 24 mg/kg (36,32%).

## **KHUYẾN NGHỊ**

Từ các kết quả thực nghiệm, cao lỏng HHV cho thấy hiệu quả chống viêm và giảm đau rõ rệt trên nhiều mô hình, với mức tác dụng tương đương các thuốc chuẩn (diclofenac, prednisolon, aspirin, codein), gợi ý tiềm năng phát triển thành chế phẩm hỗ trợ/điều trị các bệnh viêm–đau (đặc biệt viêm khớp, đau cơ xương khớp). Khuyến nghị tiếp tục nghiên cứu theo các hướng: làm rõ cơ chế tác dụng (PGs, cytokine tiền viêm), chuẩn hóa thành phần và chỉ tiêu chất lượng, tối ưu liều và dạng bào chế, đánh giá an toàn bán trường diễn–trường diễn, và tiến hành thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I–II để khẳng định hiệu quả và độ an toàn trên người.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ  
CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN VĂN**

1. **Vũ Trọng Nam, Đoàn Quang Huy, Lê Hồng Phú, Trịnh Thị Vân Anh, Nguyễn Hoàng Ngân, Nguyễn Thị Như Quỳnh, Nguyễn Trường Nam**, Tác dụng chống viêm của cao lỏng HHV trên thực nghiệm, *Tạp chí Y học Cộng đồng*, Tập 67 Số 4 năm 2026.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization. (2022). Musculoskeletal conditions (Fact sheet). WHO.
2. Liu S., Wang B., Fan S., et al. (2022). Global burden of musculoskeletal disorders and attributable factors in 204 countries and territories: A secondary analysis of the Global Burden of Disease 2019 study. *BMJ Open*, *12*, e062183.
3. Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E., et al (2018). Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*, *154*(3), 500–514.
4. Kei M., & Uesawa Y. (2025). Comprehensive analysis of gastrointestinal injury induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs using data from FDA Adverse Event Reporting System database. *Pharmaceuticals*, *18*(8), 1204.
5. Liang Y., Xu Y., Zhu Y., et al. (2022). Efficacy and Safety of Chinese Herbal Medicine for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, *100*, 154029.
6. Deng X.-Q., & Wu S.-X. (2023). A comprehensive meta-analysis of traditional Chinese and Western medicine for neck and low back pain. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, *27*, 10284-10300.
7. Gusev E., & Zhuravleva Y. (2022). *Inflammation: A New Look at an Old Problem. International Journal of Molecular Sciences*, *23*(9), 4596.
8. McDougall J. J., Kubyshkin A., Pouliot M., et al (2025). Inflammation in health and disease: A balancing act. *Inflammation Research*, *74*, Article 8.
9. Medzhitov R. (2021). The spectrum of inflammatory responses. *Science*, *374*(6571), 1070–1075.
10. Kumar V., Abbas A. K., & Aster J. C. (2023). *Robbins basic pathology (11th ed.)*. Elsevier.
11. Pirahanchi, Y., & Sharma, S. (2023). Physiology, Bradykinin: Understanding the Multifaceted Actions of an Essential Mediator in Inflammation and Vasodilation. *StatPearls*

12. Buttgereit F., Burmester G. R., & Lipworth B. J. (2020). Optimised glucocorticoid therapy: The sharpening of an old spear. *The Lancet*, 396(10254), 107–119.
13. Bally M., Dendukuri N., Rich B., et al (2017). *Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real-world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data*. *BMJ*, 357, j1909.
14. Sostres C., Gargallo C. J., & Lanas Á. (2020). *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage*. *Arthritis Research & Therapy*, 22(1), 1–9.
15. International Association for the Study of Pain. (2020). *IASP revised definition of pain*. IASP.
16. Basbaum A. I., Bautista D. M., Scherrer G., & Julius D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 139(2), 267–284.
17. Merskey H. (1986). *Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. *Pain*, Suppl. 3, S1–S226.
18. Raffaelli W., & Arnaudo E. (2017). Pain as a disease: An overview. *Journal of Pain Research*, 10, 2003–2008.
19. Verri W. A., Jr., Mazzuco T. L., & Cunha T. M. (2021). Peripheral and central mechanisms of inflammatory pain. *Physiology & Behavior*, 233, 113352.
20. Colloca L., Ludman T., Bouhassira D., et al (2017). Neuropathic pain. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17002.
21. World Health Organization. (2019). *WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents*. World Health Organization.
22. Yudin Y., Rohacs T., & Rohacs J. (2022). Opioid receptor pharmacology: Advances and emerging concepts. *British Journal of Anaesthesia*, 128(6), 1005–1019.
23. Schug S. A., Lavand'homme P., Barke A., et al (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic neuropathic pain. *Pain*, 160(1), 53–59.

24. Li X., Zhang Z., & Li S. (2020). Pain management in traditional Chinese medicine: Theory and clinical evidence. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 10(3), 218–226.
25. Chen J., & Xu H. (2020). Understanding “Bi syndrome” (painful obstruction syndrome) in traditional Chinese medicine: Advances and challenges. *Chinese Medicine*, 15(1), 1–12.
26. Trần Thúy, Đào Thanh Thủy, Trương Việt Bình (1995), “*Chứng tý*”, Chuyên đề nội khoa YHCT, NXB Y học, tr. 383-388.
27. Bộ Y tế. (2017). *Dược điển Việt Nam* (5). Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
28. Đỗ Tất Lợi. (2015). *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
29. Nguyễn Thượng Dong. (2006). *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo*. Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, tr. 311-320.
30. H.Gerhard Vogel (2008). *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. Springer.
31. Cai P., Li L., Hong H., Zhang L., et al (2018). A Chinese medicine warm compress (Wen Jing Zhi Tong Fang), combined with WHO 3-step analgesic ladder treatment for cancer pain relief: A comparative randomized trial. *Medicine*, 97(11), e9965
32. Chen H., Zhao J. Q., & Jiao Y. L. (2018). External application of Chinese medicine formula combined with analgesic drugs to treat lung squamous cell carcinoma pain: A case study with mixed methods. *TMR Modern Herbal Medicine*, 1(1), 29-34.
33. Sun K., Song X., Jia R., et al (2018). Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activities of water extract of galla chinensis in vivo models. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
34. Nguyễn Thị Thanh Hà và cộng sự (2022). Tác dụng chống viêm của TD0015 trên động vật thực nghiệm. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 157(9), 82–89.

35. Đặng Hồng Anh và cộng sự (2024). Tác dụng chống viêm của bài thuốc Bại độc tán gia vị trên động vật thí nghiệm. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 183(10), 320-330.
36. Trần Thái Hà và cộng sự (2024). Nghiên cứu tác dụng giảm đau của viên nang cứng “TD.NQ” trên thực nghiệm. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 538(1), 270-277.
37. Đỗ Trung Đàm (2001). Phương pháp ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm, *Tạp chí Dược học*, số 2/2001.
38. 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.
39. Ducrot R; Julon, L et al (1965). Tumor screening methods in pharmacology. Academic press, 114 - 115.
40. Koster R., Anderson M. and De Beer E.J. (1959) Acetic Acid for Analgesic Screening. *Federation Proceedings*, 18, 412-417.
41. G. Woolfe and A. D. Macdonald (1944). The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (demerol). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 80 (3) 300-307.
42. Randall and Selitto (1957), *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1957, vol. 133, p. 233.
43. Mancipe J. C., Vargas-Pinto P., Rodríguez O. E., et al (2023). Anti-Inflammatory Effect of Izalpinin Derived from *Chromolaena leivensis*:  $\lambda$ -Carrageenan-Induced Paw Edema and In Silico Model. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(9), 3722.
44. Lee J. S., & Lim S. (2021). Anti-inflammatory and anti-arthritic effects by the twigs of *Cinnamomum cassia* on complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 278, 114209.
45. Gao Jw., Zhan Y., Wang Yh. et al. (2023). Advances in Phytochemistry and Modern Pharmacology of *Saposhnikovia Divaricata* (Turcz.) Schischk. *Chin. J. Integr. Med.* **29**, 1033–1044. <https://doi.org/10.1007/s11655-023-3746-5>.

46. Hung H.-Y., Cheng K.-C., Kuo P.-C., et al (2022). Chemical Constituents of *Hedyotis diffusa* and Their Anti-Inflammatory Bioactivities. *Antioxidants*, *11*(2), 335.
47. Trinh, Pham & Dung, Le & Ngoc, Pham & Thi Thuy Trang, et al (2024). Anti-inflammatory and antiprotozoal effect of *Hedyotis diffusa* and *Scutellaria barbata*. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. *23*. 1467-1473.
48. Yu Y., Wu Z., Han Y., et al. (2021). Comparison of the Effects of Essential Oil Obtained from the Crude and Bran-Processed *Atractylodes lancea* on Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Injury of Human Colonic Epithelial Cells by Downregulating the IKK/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, *2021*, 5219129.
49. Kawada K., Ishida T., Morisawa S., et al (2024). *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC. [Asteraceae] rhizome-derived exosome-like nanoparticles suppress lipopolysaccharide-induced inflammation in murine microglial cells. *Frontiers in pharmacology*, *15*, 1302055.
50. Lu Y., Wu H., Yu X., et al. (2020). Traditional Chinese Medicine of *Angelicae Pubescentis Radix*: A Review of Phytochemistry, Pharmacology and Pharmacokinetics. *Frontiers in pharmacology*, *11*, 335.
51. Guo Da-Le, Zhao Li-lian, Hu, Su, et al. (2025). A New Lignan with Potential Anti-inflammatory Activity from *Notopterygium incisum*. *Records of Natural Products*. 559-564.
52. Chen Y.-R., Niu Y.-S., & Zhou H.-L. (2024). *Achyranthes bidentata* Blume (Amaranthaceae): A review of its botany, traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *76*(8), 930–966.
53. Zhang L. B., Yan Y., Lian W. W., et al. (2025). Effects and molecular mechanisms of *Achyranthes bidentata* Blume and *Cyathula officinalis* K.C. Kuan in the treatment of rheumatoid arthritis. *Frontiers in pharmacology*, *16*, 1619776.

54. Almulathanon, A. A. Y., & Tawffiq, Z. S. (2023). A promising role of cinnamon towards rheumatoid arthritis. *Medical Journal of Mosul (MMSL)*, 92(3), 226–234.
55. Shukla, Babita & Saxena, Sumedha & Usmani, Shazia & Kushwaha, Poonam. (2021). Phytochemistry and pharmacological studies of *Plumbago zeylanica* L.: a medicinal plant review. *Clinical Phytoscience*. 7. 10.1186/s40816-021-00271-7.
56. Hossen M. J., Amin A., Fu X.-Q., et al. (2021). The anti-inflammatory effects of an ethanolic extract of the rhizome of *Atractylodes lancea* involve Akt/NF-κB signaling pathway inhibition. *Journal of Ethnopharmacology*, 277, 114183.
57. Wei J., He X., Jin W., et al. (2023). *Ramulus Cinnamomi* essential oil exerts an anti-inflammatory effect on RAW264.7 cells through N-acyl ethanolamine acid amidase inhibition. *Journal of Ethnopharmacology*, 317, 116747.
58. Tang Z., Zheng R., Chen P., & Li, L. (2024). Phytochemistry and Biological Profile of the Chinese Endemic Herb Genus *Notopterygium*. *Molecules*, 29(14), 3252.
59. Chen J., & Xu H. (2019). Integrated understanding of “Bi syndrome” (painful obstruction syndrome) in traditional Chinese medicine and modern medicine. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 25(5), 1–8.

**PHỤ LỤC I**  
**HÌNH ẢNH CÁC VỊ THUỐC TRONG BÀI THUỐC “HHV”**

**Bạch hoa xà**



**Độc hoạt**



**Thương truật**



**Khương hoạt**



**Qué chi**



**Ngưu tất**

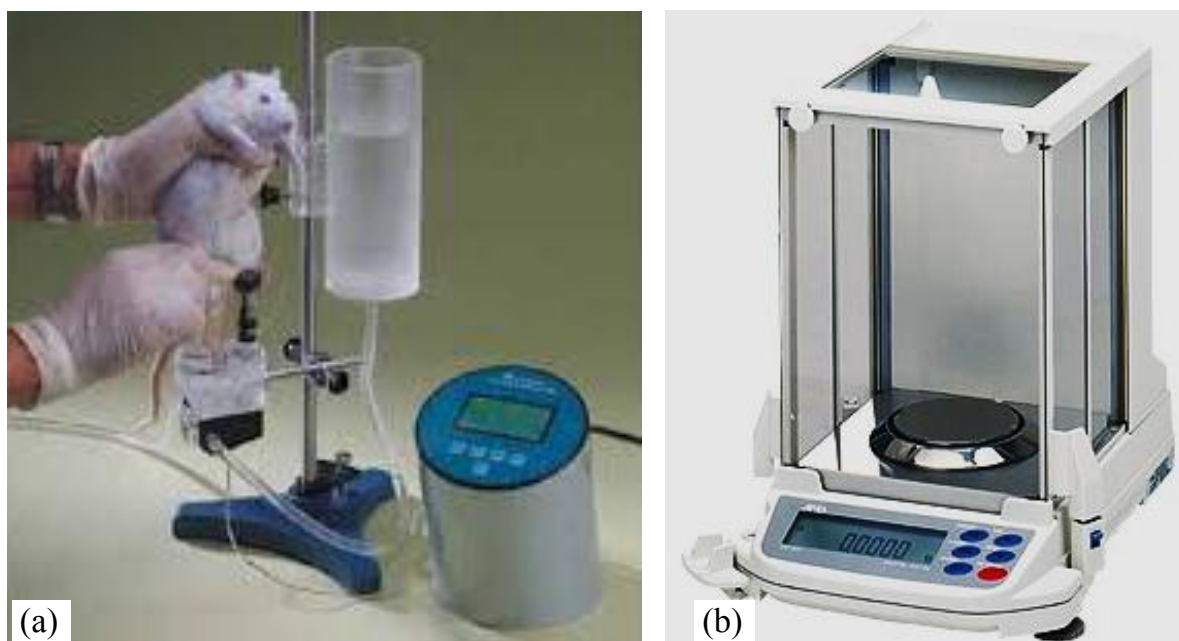


**Phòng phong**

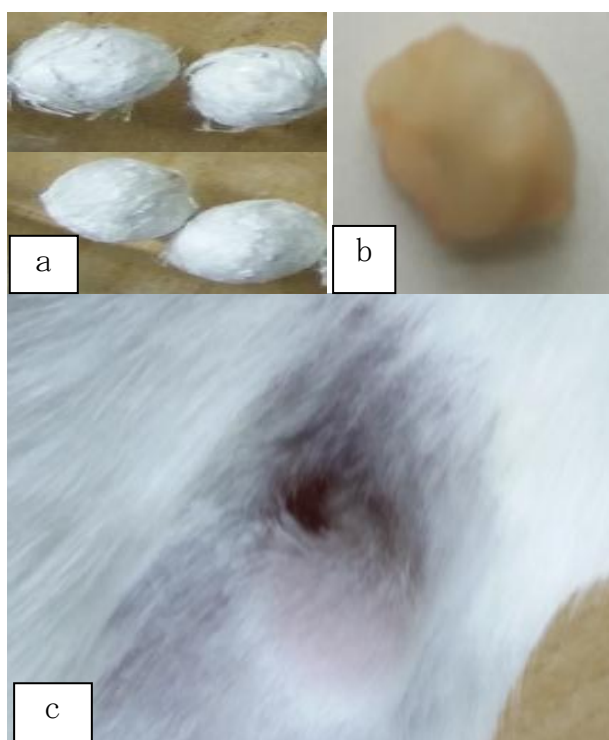


## PHỤ LỤC 2

Hình ảnh một số thiết bị và động vật thí nghiệm trong nghiên cứu



Ảnh 1. Máy đo thể tích bàn chân chuột (a) và cân phân tích  $10^{-4}$  (b)



Ảnh 2. Viên amian chuẩn bị cấy (a), tổ chức u hạt (granuloma tissue) bao quanh hạt amian (b) và cấy vào dưới da lưng chuột (c)

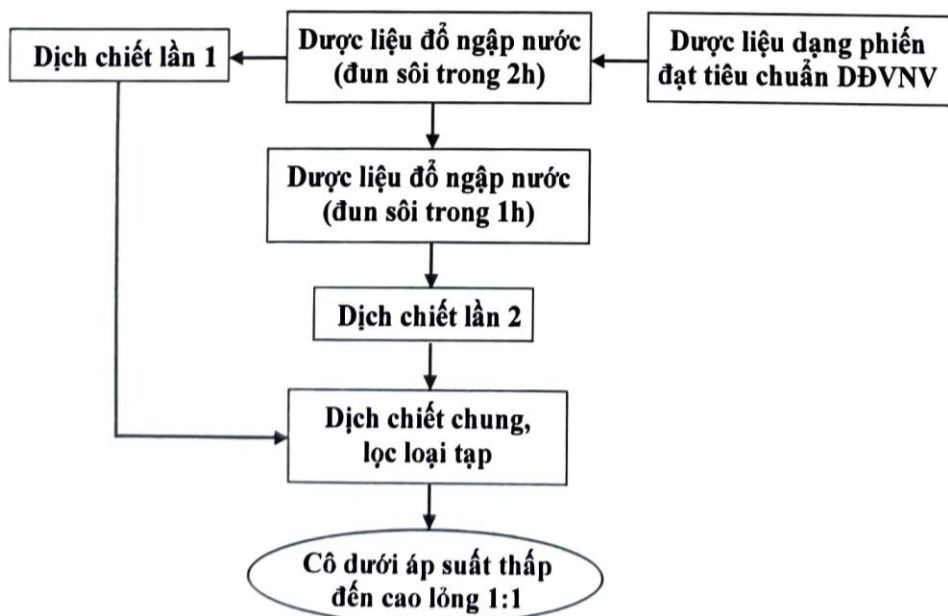
**PHỤ LỤC 3**  
**QUY TRÌNH SẢN XUẤT CAO LÔNG “HHV”**

**QUY TRÌNH BÀO CHẾ CAO LÔNG “HHV”**  
*(bào chế tại công ty cổ phần dược phẩm Phú Tín,  
ngày 12/03/2025, lô sx: HHV12032025)*

**1. Thành phần bài thuốc dùng bào chế cao lỏng “HHV”**

TT	Dược liệu	Tên khoa học	Hàm lượng (gam)
1	Bạch hoa xà	<i>Plumbago zeylanica</i>	20
2	Thương truật	<i>Rhizoma Atractylodis</i>	15
3	Khương hoạt	<i>Rhizoma et Radix Notopterygii</i>	10
4	Độc hoạt	<i>Radix Angelicae pubescentis</i>	10
5	Phòng phong	<i>Radix Saposhnikoviae divaricatae</i>	15
6	Ngưu tất	<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>	20
7	Quế chi	<i>Ramulus Cinnamomi</i>	08
<b>Tổng cộng</b>			<b>98 (g)</b>

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



**Hình 1. Quy trình bào chế cao lỏng “HHV”**

### 3. Thuyết minh chi tiết quy trình

#### 3.1. Giai đoạn chuẩn bị

- Kiểm tra vệ sinh và khả năng vận hành các máy móc và thiết bị liên quan.
- Kiểm tra và cân dược liệu.
- Chuẩn bị bao bì.
- Kiểm tra hồ sơ lô sản xuất kèm theo.

#### 3.2. Giai đoạn chiết xuất

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

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

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

+ Nhiệt độ chiết: 100°C.

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

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

- Thu và xử lý dịch chiết:

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

#### 3.3. Quá trình cô đặc

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

Hà Nội, ngày 12 tháng 03 năm 2025

**CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM PHÚ TÍN**



GIÁM ĐỐC  
ThS.BS. *Dinh Minh Mãn*

## TIÊU CHUẨN CƠ SỞ CAO LÔNG “HHV”

**1. Nguồn gốc:** Cao lỏng “HHV” được bào chế theo phương pháp chiết xuất dược liệu của bài thuốc HHV với nước cất, chiết nóng (100°C, 2 lần), dịch chiết được loại tạp, cô dưới áp suất thấp thành cao lỏng 1:1.

Công thức bài thuốc HHV:

TT	Dược liệu	Tên khoa học	Hàm lượng (gam)
1	Bạch hoa xà	<i>Plumbago zeylanica</i>	20
2	Thương truật	<i>Rhizoma Atractylodis</i>	15
3	Khương hoạt	<i>Rhizoma et Radix Notopterygii</i>	10
4	Độc hoạt	<i>Radix Angelicae pubescentis</i>	10
5	Phòng phong	<i>Radix Saposhnikoviae divaricatae</i>	15
6	Ngưu tất	<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>	20
7	Quế chi	<i>Ramulus Cinnamomi</i>	08
<b>Tổng cộng</b>			<b>98 (g)</b>

### 2. Yêu cầu chất lượng

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

**2.2. Định tính:** Phải có phép thử định tính của các dược liệu thành phần (Bạch hoa xà, Thương truật, Khương hoạt, Độc hoạt, Phòng phong, Ngưu tất, Quế chi).

**2.3. Độ nhiễm khuẩn:** Tổng số vi sinh vật hiếu khí không quá  $10^4$  CFU/g; tổng số nấm không quá  $10^2$  CFU/g; Không quá  $10^2$  CFU vi khuẩn Gram âm dung nạp mật trong 1 g. Không có *Salmonella* trong 10 g. Không có *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* trong 1 g. Phụ lục 13.6, “Thử giới hạn nhiễm khuẩn”- DĐVN V.

### 3. Phương pháp thử

#### 3.1. Tính chất

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

#### 3.2. Định tính

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

### 3.3. Độ nhiễm khuẩn

Tiến hành thử theo phương pháp đĩa thạch, Phụ lục 13.6, “Thử giới hạn nhiễm khuẩn”- DDVN V.

### 4. Đóng gói, ghi nhãn, bảo quản

Đóng trong chai nhựa kín.

Nhãn rõ ràng, đúng quy chế.

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

*Hà Nội, ngày 12 tháng 03 năm 2025*

**CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM PHÚ TÍN**



**GIÁM ĐỐC**  
*ThS.BS. Đinh Minh Mẫn*

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

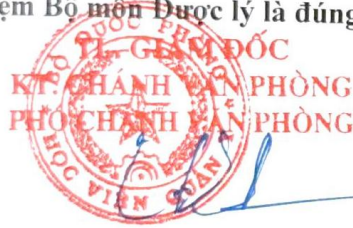
**GIẤY XÁC NHẬN**

Bộ môn Dược lý, Viện Đào tạo Dược, Học viện Quân y xác nhận học viên **Vũ Trọng Nam** thực hiện nội dung nghiên cứu thực nghiệm của đề tài luận văn “Nghiên cứu tác dụng chống viêm, giảm đau của cao lỏng “HHV” trên thực nghiệm” tại Bộ môn từ 05/2025 đến 09/2025.

Các nội dung nghiên cứu:

- Đánh giá tác dụng chống viêm của cao lỏng “HHV” trên thực nghiệm
- Đánh giá tác dụng giảm đau của cao lỏng “HHV” trên thực nghiệm.

Học viện Quân y xác nhận chữ ký của  
Đại tá PGS.TS Nguyễn Hoàng Ngân, chủ  
nhiệm Bộ môn Dược lý là đúng



Đại tá  
Vũ Đình Phú

Hà Nội, ngày 09 tháng 12 năm 2025

**Chủ nhiệm Bộ môn**

Đại tá PGS.TS Nguyễn Hoàng Ngân