BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

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

**---------------\*\*\*---------------**

**PHẠM THỊ KIM CHI**

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG HẠ ACID URIC MÁU VÀ CHỐNG VIÊM, GIẢM ĐAU CỦA**

**CAO LỎNG TIÊU THỐNG PHONG TUỆ TĨNH TRÊN THỰC NGHIỆM**

**LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC**

**Hà Nội – 2017**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

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

**PHẠM THỊ KIM CHI**

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG HẠ ACID URIC MÁU VÀ CHỐNG VIÊM, GIẢM ĐAU CỦA**

**CAO LỎNG TIÊU THỐNG PHONG TUỆ TĨNH TRÊN THỰC NGHIỆM**

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 60.72.02.01

**LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

**TS. ĐOÀN QUANG HUY**

**Hà Nội - 2017**

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành gửi lời cảm ơn tới Đảng Ủy, Ban Giám Hiệu, Học Viện Y Dược Học Cổ Truyền Việt Nam.

Tôi xin chân thành cảm ơn **TS. Đoàn Quang Huy** Phó Giám đốc Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam người thầy đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ, tạo mọi điều kiện giúp tôi hoàn thành luận văn.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới **TS. Phạm Thị Vân Anh**, Trưởng bộ môn Dược lý trường đại học Y Hà Nội đã giúp tôi thực hiện các nghiên cứu trình bày trong đề tài.

Tôi xin chân thành cảm ơn **PGS. TS. Nguyễn Duy Thuần** và **ThS. Lê Thúy Hạnh** đã là người truyền cảm hứng cho tôi, giúp tôi trên con đường đi tới con đường khoa học và luôn động viên về mặt tinh thần, truyền lửa cho tôi để tôi hoàn thành nghiên cứu của đề tài.

Đặc biệt **TS. Lê Thanh Nhạn và PGS. TS. Phạm Thúc Hạnh** là người vô cùng quan trọng đã giúp tôi có một hướng nghiên cứu đúng đắn và hợp lý cho đề tài.

Tôi xin chân thành cảm ơn các thầy cô giáo, các anh chị kỹ thuật viên tại bộ môn Dược lý trường đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện đề tài.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến gia đình, người thân, bạn bè đã luôn ở bên tôi cổ vũ, động viên và là chỗ dựa tinh thần cho tôi trong thời gian học tập và thực hiện khóa luận.

*Hà Nội, ngày 10 tháng 10 năm 2017*

Học viên

**Phạm Thị Kim Chi**

**LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là PHẠM THỊ KIM CHI, học viên cao học khóa 2015-2017. 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 Thầy TS. ĐOÀN QUANG HUY.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

*Hà Nội, ngày 10 tháng 10 năm 2017*

Người viết cam đoan ký và ghi rõ họ tên

**Phạm Thị Kim Chi**

MỤC LỤC

Lời cảm ơn

Danh mục các chữ viết tắt

Danh mục bảng biểu, sơ đồ, hình vẽ

[ĐẶT VẤN ĐỀ 1](#_Toc495612309)

[CHƯƠNG 1:](#_Toc495612310) [TỔNG QUAN TÀI LIỆU 3](#_Toc495612311)

[1.1. TỔNG QUAN VỀ NỒNG ĐỘ ACID URIC MÁU, BỆNH GOUT THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI 3](#_Toc495612312)

[1.1.1. Nồng độ acid uric máu 3](#_Toc495612313)

[1.1.2. Bệnh Gout 8](#_Toc495612314)

[1.2. TỔNG QUAN CHỨNG THỐNG PHONG THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN 15](#_Toc495612315)

[1.2.1. Bệnh nguyên và bệnh sinh 17](#_Toc495612316)

[1.2.2.Các thể bệnh 17](#_Toc495612317)

[1.3. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU CÁC BÀI THUỐC Y HỌC CỔ TRUYỀN CÓ TÁC DỤNG GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM TRÊN THẾ GIỚI VÀ TRONG NƯỚC 19](#_Toc495612318)

[1.3.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới: 19](#_Toc495612319)

[1.3.2.Tình hình nghiên cứu trong nước: 20](#_Toc495612320)

[1.4. TỔNG QUAN VỀ BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU 21](#_Toc495612321)

[1.4.1. Thổ phục linh 21](#_Toc495612322)

[1.4.2. Cốt khí củ 22](#_Toc495612323)

[1.4.3. Hy thiêm 23](#_Toc495612324)

[1.4.4. Bình vôi 24](#_Toc495612325)

[1.4.5. Râu mèo. 25](#_Toc495612326)

[1.4.6. Bài thuốc Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh: 26](#_Toc495612327)

[CHƯƠNG 2:](#_Toc495612328) [ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 28](#_Toc495612329)

[2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU 28](#_Toc495612330)

[2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU 29](#_Toc495612331)

[2.2.1. Đối tượng nghiên cứu trên thực nghiệm 29](#_Toc495612332)

[2.2.2. Thuốc, hóa chất và máy móc trong quá trình làm thực nghiệm 29](#_Toc495612333)

[2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 30](#_Toc495612334)

[2.3.1. Phương pháp nghiên cứu tác dụng hạ acid uric 30](#_Toc495612335)

[2.3.2. Nghiên cứu tác dụng chống viêm trên thực nghiệm: 32](#_Toc495612336)

[2.3.3. Phương pháp đánh giá tác dụng giảm đau thực nghiệm 34](#_Toc495612337)

[2.3.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu 36](#_Toc495612338)

[2.3.5. Phương pháp xử lý số liệu 37](#_Toc495612339)

[CHƯƠNG 3:](#_Toc495612340) [KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 38](#_Toc495612341)

[3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VỀ TÁC DỤNG HẠ ACID URIC 38](#_Toc495612342)

[3.2. TÁC DỤNG GIẢM ĐAU 41](#_Toc495612343)

[3.2.1. Nghiên cứu tác dụng giảm đau của TTPTT bằng phương pháp mâm nóng 41](#_Toc495612344)

[3.2.2. Nghiên cứu tác dụng giảm đau của TTPTT bằng máy đo ngưỡng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer. 43](#_Toc495612345)

[3.3. TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM 45](#_Toc495612346)

[3.3.1. Mô hình gây phù chân chuột 45](#_Toc495612347)

[3.3.2. Mô hình gây viêm màng bụng 49](#_Toc495612348)

[CHƯƠNG 4:](#_Toc495612349) [BÀN LUẬN 54](#_Toc495612350)

[4.1. TÁC DỤNG HẠ ACID URIC MÁU CỦA BÀI THUỐC TTPTT 54](#_Toc495612351)

[4.2. TÁC DỤNG GIẢM ĐAU VÀ CHỐNG VIÊM CỦA BÀI THUỐC TTPTT 57](#_Toc495612352)

[4.2.1. Tác dụng giảm đau của bài thuốc TTPTT 57](#_Toc495612353)

[4.2.2. Tác dụng chống viêm của bài thuốc TTPTT. 59](#_Toc495612354)

[4.3. CƠ CHẾ GIẢM ĐAU CHỐNG VIÊM CỦA BÀI THUỐC TTPTT 62](#_Toc495612355)

[KẾT LUẬN 65](#_Toc495612356)

[KIẾN NGHỊ VÀ ĐỀ XUẤT 66](#_Toc495612362)

[TÀI LIỆU THAM KHẢO](#_Toc495612363)

PHỤ LỤC

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

|  |  |
| --- | --- |
| **TÊN VIẾT TẮT** | **Ý NGHĨA** |
| TT | Thuốc thử |
| TTPTT | Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh |
| YHCT | Y học cổ truyền |
| YHHĐ | Y học hiện đại |

DANH MỤC BẢNG

[Bảng 3.1 Mô hình gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat 38](#_Toc495612640)

[Bảng 3.2. Ảnh hưởng của TTPTT lên nồng độ acid uric trong máu chuột 39](#_Toc495612641)

[Bảng 3.3. Ảnh hưởng của TTPTT](#_Toc495612642) [lên thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng 41](#_Toc495612643)

[Bảng 3.4. Tác dụng giảm đau của TTPTT lên lực gây đau trên chuột nhắt trắng bằng máy đo ngưỡng đau 43](#_Toc495612644)

[Bảng 3.5. Tác dụng giảm đau của TTPTT lên thời gian đáp ứng với đau trên chuột nhắt trắng bằng máy đo ngưỡng đau 44](#_Toc495612645)

[Bảng 3.6. Tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh](#_Toc495612646) [trên mô hình gây phù chân chuột tại thời điểm 2 giờ sau gây viêm 45](#_Toc495612647)

[Bảng 3.7. Tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh](#_Toc495612648) [trên mô hình gây phù chân chuột sau 4 giờ gây viêm 46](#_Toc495612649)

[Bảng 3.8. Tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh](#_Toc495612650) [trên mô hình gây phù chân chuột tại thời điểm 6 giờ sau gây viêm 47](#_Toc495612651)

[Bảng 3.9. Tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh](#_Toc495612652) [trên mô hình gây phù chân chuột tại thời điểm 24 giờ sau gây viêm 48](#_Toc495612653)

[Bảng 3.10. Ảnh hưởng của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh](#_Toc495612654) [đến thể tích dịch rỉ viêm trong ổ bụng chuột 49](#_Toc495612655)

[Bảng 3.11. Ảnh hưởng của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh](#_Toc495612656) [đến số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm 51](#_Toc495612657)

[Bảng 3.12. Ảnh hưởng của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh](#_Toc495612658) [đến hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm 52](#_Toc495612659)

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

[Biểu đồ 3.1 Mô hình gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat 38](#_Toc495612884)

[Biểu đồ 3.2. Ảnh hưởng của TTPTT lên nồng độ acid uric trong máu chuột 40](#_Toc495612885)

[Biểu đồ 3.3: Ảnh hưởng của TTPTT](#_Toc495612886) [lên thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng 42](#_Toc495612887)

[Biểu đồ 3.4. Ảnh hưởng của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh](#_Toc495612888) [đến thể tích dịch rỉ viêm trong ổ bụng chuột 50](#_Toc495612889)

[Biểu đồ 3.5: Ảnh hưởng của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh](#_Toc495612890) [đến số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm 51](#_Toc495612891)

[Biểu đồ 3.6: Ảnh hưởng của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh đến hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm 53](#_Toc495612892)

DANH MỤC HÌNH

[Hình 1. 1. Thổ Phục linh 22](#_Toc496511735)

[Hình 1.2. Cốt khí củ 23](#_Toc496511736)

[Hình 1.3. Hy thiêm 24](#_Toc496511737)

[Hình 1.4. Bình vôi 25](#_Toc496511738)

[Hình 1.5. Râu mèo 26](#_Toc496511739)

[Hình 1.6. Thuốc cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh. 27](#_Toc496511740)

[Hình 2.1. Quy trình thí nghiệm tác dụng hạ acid uric 31](#_Toc496511741)

[trên động vật thực nghiệm 31](#_Toc496511742)

[Hình 2.2. Quy trình thí nghiệm tác dụng chống viêm trên mô hình gây phù bàn chân chuột cống trắng 33](#_Toc496511743)

[Hình 2.3. Quy trình thí nghiệm tác dụng chống viêm trên mô hình 34](#_Toc496511744)

[gây viêm màng bụng chuột 34](#_Toc496511745)

[Hình 2.4. Quy trình thí nghiệm tác dụng giảm đau của TTPTT 35](#_Toc496511746)

[bằng phương pháp mâm nóng 35](#_Toc496511747)

[Hình 2.5. Quy trình thí nghiệm tác dụng giảm đau của TTPTT 36](#_Toc496511748)

[bằng máy đo ngưỡng đau 36](#_Toc496511749)

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ tăng acid uric máu trên thế giới và ở Việt Nam ngày càng gia tăng. Trên thế giới, theo Uaratanawong S. và cộng sự (2011): tỷ lệ tăng acid uric máu là 24,4% [76]. Ở Việt Nam, theo nghiên cứu của Quyền Đăng Tuyên (2001), tỷ lệ tăng acid uric máu là 22,4% [28].

Tăng acid uric máu đã được biết từ rất lâu là yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh Gout [67], sự lắng đọng của các tinh thể urat ở khớp gây ra viêm khớp Gout, ở thận nguy cơ dẫn đến sỏi thận [49], [73] và các bệnh lý thận. Ngoài ra, tăng acid uric trong máu còn liên quan đến nhiều bệnh lý khác nhau. Một số nghiên cứu đã cho thấy tăng acid uric máu có mối liên quan đến bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu; tiền sản giật ở thai phụ [62]; suy thận mạn tính[9]; bệnh tim mạch [38], [40] nhất là bệnh mạch vành [42], tăng huyết áp nguyên phát ở trẻ em và người lớn[44]; rối loạn lipid máu [15], vữa xơ động mạch cảnh [62]; kháng insulin, đái tháo đường týp 2 [22], [66].

Nước ta có khí hậu quanh năm nóng ẩm với hệ thực vật vô cùng phong phú và đa đạng. Đây chính là nguồn nguyên liệu thiên nhiên quý giá cung cấp nguyên liệu cho ngành dược liệu, mỹ phẩm và hương liệu. Ngày nay, những hợp chất tự nhiên có hoạt tính sinh học được phân lập từ cây cỏ đã được ứng dụng để sản xuất thuốc phòng bệnh, chữa bệnh, thuốc bảo vệ thực vật, làm nguyên liệu cho ngành công nghiệp thực phẩm. Những cây thuốc dân gian cùng với vốn sử dụng phong phú của đồng bào các dân tộc vẫn là kho tàng quý giá để khám phá, tìm kiếm nhiều loại thuốc mới có hiệu lực trong công tác phòng bệnh và chữa bệnh[6]. Dựa vào các thành tựu của y học hiện đại các nhà khoa học Việt Nam từng bước nghiên cứu nhằm làm sáng tỏ cơ chế tác dụng, dược động học, khả năng dung nạp thuốc để đạt tính an toàn, hiệu quả các vị thuốc và bài thuốc trong kho tàng quý báu của y học cổ truyền như vai trò chống viêm, giảm đau của các vị thuốc y học cổ truyền. Thực hiện phương châm kết hợp y học hiện đại (YHHĐ) với y học cổ truyền (YHCT) khai thác thế mạnh của YHCT, chúng tôi đã xây dựng thành bài thuốc Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh và ứng dụng điều trị tăng acid uric và bệnh Gout có hiệu quả. Để khẳng định tác dụng của bài thuốc và có cơ sở khoa học cho việc triển khai nghiên cứu trên lâm sàng chúng tôi tiến hành đề tài: “**Đánh giá tác dụng hạ acid uric máu và chống viêm giảm đau của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh trên thực nghiệm**” được tiến hành nhằm 2 mục tiêu:

1. *Đánh giá tác dụng hạ acid uric của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh trên thực nghiệm.*
2. *Đánh giá tác dụng giảm đau và chống viêm của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh trên thực nghiệm.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TỔNG QUAN VỀ NỒNG ĐỘ ACID URIC MÁU, BỆNH GOUT THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI

1.1.1. Nồng độ acid uric máu

1.1.1.1. Định nghĩa tăng acid uric máu

Tăng acid uric máu là khi nồng độ acid uric vượt quá giới hạn tối đa của độ hòa tan của urat trong dung dịch có cùng nồng độ natri nhờ huyết tương, cụ thể là: > 420 µmol/l ở nam và > 360 µmol/l ở nữ [79].

1.1.1.2. Dịch tễ học

Tần suất lưu hành của tăng acid uric máu gia tăng trong những năm gần đây không những ở các nước phát triển mà còn ở các nước đang phát triển cùng với sự phát triển của nền kinh tế.

Trên thế giới, tỷ lệ tăng acid uric máu khá cao:

* Zhu Y. và cộng sự (2011) nghiên cứu về tỷ lệ tăng acid uric máu và bệnh Gout ở dân số chung của Mỹ: tỷ lệ tăng acid uric máu lần lượt là 21,2% và 21,6% ở nam và nữ giới [80].
* Uaratanawong S. và cộng sự (2011) nghiên cứu tỷ lệ tăng acid uric máu trong dân số Bangkok - Thái Lan: tỷ lệ tăng acid uric máu trong dân số nghiên cứu là 24,4% [76].
* Nghiên cứu của Lohsoonthorn V. và cộng sự (2006) cho kết quả: tỷ lệ tăng acid uric máu là 10,6% (18,4% ở nam và 7,8% ở nữ) [56].
* Tại Việt Nam, một số nghiên cứu cho kết quả khác nhau về tỷ lệ tăng acid uric máu:
* Bùi Đức Thắng và cộng sự (2006) nghiên cứu nồng độ acid uric máu ở người cao tuổi: tỷ lệ tăng acid uric máu lần lượt ở nam và nữ giới là 88,2% và 11,8%. Tỷ lệ tăng acid uric máu chung trong nghiên cứu là 33,8% [29].
* Quyền Đăng Tuyên và cộng sự (2001) nghiên cứu nồng độ acid uric máu và một số yếu tố liên quan đến hội chứng tăng acid uric máu trong cán bộ quân đội: tỷ lệ tăng acid uric máu ở nhóm nam giới là 25,6% và ở nhóm nữ giới là 10,5%. Tỷ lệ tăng acid uric máu chung trong nhóm nghiên cứu là 22,4% [28].

1.1.1.3. Nguồn gốc và sự tạo thành acid uric:

Khi thủy phân hoàn toàn acid nucleic (acid deoxyribo nucleic, acid ribonucleic) sẽ thu được các base (purin và pyrimidin), đường 5 carbon (ribose và deoxyribose) và phosphat.

Base purin gồm có adenin và guanin. Các nguyên tử của nhân purin được đánh số từ 1 - 9, trong đó đáng chú ý nhất là N9 - nơi liên kết với đường 5 carbon (pentose) [25].

\* Thoái biến purin (nucleotid):

* + Sự thoái biến các purin có thể xảy ra ở mức độ base tự do, nucleosid và nucleotid. Ở người, acid uric là sản phẩm cuối cùng của quá trình thoái biến purin [11], [12].
  + Các purin nucleotid đầu tiên bị tách nhóm phosphat dưới tác dụng của 5’- nucleotidase. Từ adenylat (adenosin monophosphat) sẽ tạo thành adenosin, chất này tiếp tục khử amin thủy phân thành inosin bởi adenosin deaminase. Inosin tiếp tục bị thủy phân tạo thành base hypoxanthin và D-ribose. Hypoxanthin tiếp tục bị oxy hóa thành xanthin rồi thành acid uric, bởi xanthin oxidase.
  + Thoái biến của guanosin monophosphat cũng tạo nên sản phẩm cuối là acid uric. Guanosin monophosphat đầu tiên bị thủy phân tạo thành nucleosid là guanosin. Guanosin bị phân cắt thành guanin, tiếp theo guanin khử amin thủy phân thành xanthin và biến đổi thành acid uric nhờ xanthin oxidase.Ở người acid uric được đào thải ra nước tiểu. Nó còn là sản phẩm bài tiết ở loài nguyên sinh, chim, loài nhai lại, côn trùng và một số động vật khác.Tuy nhiên ở các động vật có xương sống khác, acid uric bị thoái biến thành sản phẩm bài tiết allantoin dưới tác dụng của urat oxidase. Ở các cơ thể khác, allantoin còn tiếp tục thoái biến để đào thải dưới dạng allantoat (cá), urê (lưỡng thê, cá), amoniac (động vật không xương sống dưới biển).
  + Số lượng acid uric ở người được đào thải ra nước tiểu khoảng 0,6 g/ 24 giờ (3,6 mmol/ 24 giờ), còn nồng độ acid uric trong máu khoảng 180 – 420μmol/l. Tăng nồng độ acid uric máu và nước tiểu là đặc trưng của bệnh Gout. Khi acid uric trong máu tăng, do ít tan, dẫn đến ứ đọng các tinh thể muối urat (natri) ở các khớp nhỏ gây viêm khớp, ứ đọng ở dưới da gây các nốt phồng viêm nhiễm và ứ đọng ở thận gây sỏi thận và đường tiết niệu.
  + Khi suy giảm chức năng lọc của thận, nồng độ acid uric máu tăng và giảm đào thải acid uric ra ngoài nước tiểu [25].

Theo Taniguchi A. và cộng sự (2008): hầu hết các loài động vật có vú có enzym làm suy giảm urat, enzym urat oxidase, và có nồng độ urat máu thấp.

Bộ gen người có chứa gen của enzym urat oxidase nhưng gen đã bị mất chức năng bởi sự đột biến có hại. Con người có nguy cơ về mức urat máu vượt quá mức urat hòa tan bởi vì sự thiếu hụt enzym urat oxidase. Urat được tổng hợp chủ yếu ở gan và bài tiết chủ yếu vào nước tiểu. Một phần của urat bài tiết vào ruột. Tuy nhiên, sự suy giảm đào thải urat đường ruột được mô tả như là một cơ chế tăng acid uric máu. Sản xuất urat quá mức và suy giảm hoạt động bài tiết urat ở thận đơn lẻ hoặc kết hợp là cơ chế cơ bản gây tăng acid uric máu ở loài người [74].

Điều này cho thấy quá trình tiến hóa và sinh lý học đã không điều chỉnh acid uric như một sản phẩm thải nguy hại mà như sản phẩm mang lại lợi ích và những lợi ích này được lưu giữ. Các nhà nghiên cứu đã nhận thấy những lợi thế tiến hóa có thể có của việc mất uricase và sự gia tăng tiếp theo của mức acid uric. Một số tác giả cho rằng do hoạt động chống oxy hóa mạnh mẽ của acid uric và lợi ích tiến hóa này có thể là tăng tuổi thọ của con người. Đối với các tác giả khác, sự mất mát của uricase và sự gia tăng acid uric có thể là một cơ chế để duy trì huyết áp trong thời gian ăn muối rất thấp. Giả thiết lâu đời nhất liên quan đến sự gia tăng acid uric là sự thông minh hơn của loài người. Cuối cùng, acid uric có tác dụng bảo vệ chống lại một số bệnh thoái hóa thần kinh do nó có những hoạt động thú vị trong chức năng và phát triển tế bào thần kinh [38].

\* Tổng hợp purin (nucleotid):

* Nguồn gốc các nguyên tử (carbon và nitơ) của nhân purin đã được xác định ở chim bằng phương pháp đánh dấu đồng vị.
* Chi tiết của quá trình tổng hợp purin đã được nghiên cứu đầu tiên trong những năm 50.
* Sự tổng hợp các purin bắt đầu từ 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphat và được chia thành 2 giai đoạn:
* Giai đoạn 1: tạo thành inosin monophosphat. Giai đoạn này gồm 10 phản ứng.
* Giai đoạn 2: biến đổi inosin monophosphat thành guanosin monophosphat và adenosin monophosphat [25].

Bình thường, quá trình tổng hợp và bài tiết acid uric ở trạng thái cân bằng. Tổng lượng acid uric trong cơ thể có khoảng 1000 mg, khoảng 650 mg được tổng hợp mới và cũng với số lượng tương tự đào thải chủ yếu qua thận [11], [12].

1.1.1.4. Nguyên nhân và phân loại tăng acid uric máu

\* Dựa trên cơ chế sinh bệnh, tăng acid uric máu có thể do:

- Tăng tổng hợp acid uric máu: có thể do ăn nhiều thức ăn có chứa purin, tăng tổng hợp purin nội sinh, tăng thoái biến nucleotid hoặc phối hợp.

- Giảm bài tiết acid uric qua thận: có thể do giảm lọc ở cầu thận, giảm tiết urat ở ống thận hoặc phối hợp.

- Phối hợp 2 nguyên nhân kể trên.

\* Tăng tổng hợp acid uric:

- Tăng acid uric máu tiên phát: không rõ nguyên nhân, thiếu enzym hypoxanthin - guanin - phosphoribosyl - transferase (một phần hay toàn bộ), tăng hoạt tính enzym 5 - phosphoribosyl - 1 - pyrophosphat synthase.

- Tăng acid uric máu thứ phát: ăn quá nhiều thức ăn có purin, tăng tái tạo nucleotid, tăng thoái hóa adenosin triphosphat, bệnh dự trữ glycogen, bệnh cơ nặng.

\* Giảm bài tiết acid uric:

- Giảm bài tiết acid uric máu tiên phát: không rõ nguyên nhân.

- Giảm bài tiết acid uric máu thứ phát: suy thận, ức chế bài tiết urat ở ống thận, tăng tái hấp thu urat ở ống thận.

- Cơ chế chưa xác định rõ: tăng huyết áp, cường chức năng tuyến cận giáp, một số thuốc làm tăng acid uric máu (cyclosporin, pyrazinamid, ethambutol, liều thấp aspirin), bệnh thận do nhiễm độc chì.

Theo tác giả Merriman T.R. và cộng sự (2010): nguyên nhân quan trọng nhất của tăng acid uric máu là giảm bài tiết acid uric trong nước tiểu. Bài tiết acid uric được điều phối bởi một số các phân tử vận chuyển urat thể hiện trong các ống góp của thận, và đây là điểm kiểm soát sinh lý quan trọng trong bệnh Gout [57].

\* Tăng acid uric máu do nguyên nhân phối hợp: lạm dụng rượu, thiếu oxy và giảm bão hòa oxy tổ chức, thiếu hụt glucose - 6 - phosphat, thiếu hụt fructose-1-phosphat-aldolase[11],[12],[63].

1.1.1.5. Điều trị

Giai đoạn tăng acid uric máu đơn thuần (không triệu chứng): không cần dùng thuốc, chỉ cần thay đổi lối sống kết hợp với xét nghiệm, thăm khám định kỳ để theo dõi.

1.1.2. Bệnh Gout

1.1.2.1. Khái niệm

Gout là bệnh do sự lắng đọng các tinh thể muối mono natri urat trong tổ chức hoặc do sự bão hòa acid uric trong dịch ngoại bào [20].

1.1.2.2. Dịch tễ học bệnh Gout

Bệnh Gout thường gặp ở các nước phát triển, chiếm khoảng 0,16 - 1,36 % dân số, với 95% là nam giới, độ tuổi trung niên (30 - 40 tuổi) [32].

Tỷ lệ bệnh Gout trong dân số Hmong - Minnesota - Mỹ cao gấp 2 lần dân số chung của Mỹ (6,5% so với 2,9%) [68].

Tại Việt Nam, gần đây, do ảnh hưởng của nền kinh tế đang phát triển, lại được quan tâm chẩn đoán nên tỷ lệ bệnh Gout phát hiện cao hơn. Tại khoa Nội cơ xương khớp Bệnh viện Chợ Rẫy, bệnh Gout chiếm khoảng 10 - 15% các bệnh khớp đến điều trị [32]. Những năm gần đây, chúng ta đã phát hiện được bệnh ở giai đoạn sớm hơn và điều trị có hiệu quả hơn.

1.1.2.3. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

\* Nguyên nhân: Sự xuất hiện bệnh Gout có xu hướng liên quan với tình trạng tăng acid uric máu mạn tính, tuy nhiên chỉ khoảng 20 - 25% các trường hợp tăng acid uric máu sẽ dẫn đến bệnh Gout. Nồng độ urat cao và trong các điều kiện nhất định sẽ kết tủa thành các tinh thể muối mono natri urat và khi những tinh thể muối này lắng đọng trong bao hoạt dịch, dịch khớp hoặc các mô khác có thể dẫn đến bệnh Gout. Do vậy, có thể nói nguyên nhân chính gây bệnh Gout là hậu quả của tình trạng acid uric máu tăng. Tinh thể muối urat cao có vai trò chính trong cơ chế bệnh sinh của bệnh Gout [24], [66].

\* Cơ chế bệnh sinh của bệnh Gout:

- Cơ chế lắng đọng acid uric:

* Cơ chế chủ yếu là do tăng acid uric máu kéo dài, cơ thể có hàng loạt phản ứng thích nghi nhằm giảm acid uric trong máu bằng cách: tăng bài tiết qua thận, lắng đọng muối urat trong các mô như: màng hoạt dịch, da, kẽ thận, gân... dẫn đến sự biến đổi về hình thái học của các mô này. Tăng acid uric trong dịch khớp dẫn đến kết tủa thành các tinh thể hình kim gây tổn thương sụn, màng hoạt dịch, bao khớp. Qua chỗ sụn bị tổn thương, các tinh thể xâm nhập xuống tận lớp xương dưới sụn, hình thành các hạt tophi, gây phá hủy xương dưới dạng ổ khuyết xương hình cầu. Viêm màng hoạt dịch, tăng sinh màng hoạt dịch, thâm nhiễm các tế bào lympho là tổn thương thứ phát.
* Sự lắng đọng các tinh thể ở mô tạo thành các hạt tophi với kích thước to nhỏ khác nhau. Lắng đọng tinh thể muối urat ở kẽ thận dẫn đến tổn thương thận như sỏi thận, viêm thận kẽ, xơ hóa cầu thận. Tổn thương lan rộng dẫn đến suy thận, tăng huyết áp. Đây là yếu tố tiên lượng quan trọng.

- Cơ chế bệnh sinh cơn Gout cấp tính:

* Tăng acid uric máu dẫn đến tăng nồng độ và kết tủa các tinh thể acid uric hoặc muối của nó ở trong mô và dịch cơ thể. Giới hạn hòa tan tối đa của acid uric trong máu không quá 416,5 µmol/l. Khi vượt quá nồng độ này acid uric dễ bị kết tủa dưới dạng tinh thể hình kim ở các mô. Khả năng kết tủa của acid uric máu phụ thuộc nhiều yếu tố, trong đó việc gắn với protein huyết tương có tác dụng hạn chế kết tủa. Khi nồng độ acid uric dưới dạng tự do không liên kết càng cao thì càng dễ bị kết tủa ở nhiệt độ thấp, sự có mặt của chondroitin trong dịch khớp và sụn làm tăng kết tủa của acid uric.
* Các tinh thể kết tủa trong khớp tạo thành các dị vật vi tinh thể nhỏ kích thích đại thực bào. Các tế bào này bị tổn thương giải phóng các chất trung gian hóa học (cytokins, tumor necrosis factor - alpha), dẫn đến hoạt hóa yếu tố hageman, hoạt hóa bổ thể, hoạt hóa plasminogen dẫn đến tăng tính thấm thành mạch, tăng khả năng xuyên mạch của bạch cầu, rối loạn vi tuần hoàn tại chỗ, giảm pH mô làm cho acid uric dễ bị kết tủa hơn. Các yếu tố duy trì phản ứng viêm màng hoạt dịch và các thành phần của bao khớp gây các biểu hiện lâm sàng của đợt viêm khớp cấp tính do Gout.

Tuy nhiên, cơ chế viêm khớp cấp tính do Gout còn nhiều vấn đề chưa rõ vì cơn Gout cấp chỉ xảy ra sau nhiều năm tăng acid uric máu. Viêm khớp cấp tính do Gout thường xảy ra sau một số yếu tố thuận lợi như ăn nhiều thức ăn chứa purin, thuốc lợi tiểu, chiếu tia X... [11], [12], [20].

1.1.2.4. Lâm sàng

\* Giai đoạn tiền triệu:

* Ở nhiều bệnh nhân có triệu chứng báo hiệu trước khi quá trình viêm khớp xuất hiện: gồm các triệu chứng như giảm tiết nước bọt, mất cảm giác, co cứng cơ, run.
* Mất ngon miệng, đau đầu, buồn nôn và nôn, đau quặn bụng.
* Các triệu chứng toàn thân không điển hình.

\* Cơn Gout cấp tính điển hình:

* Viêm khớp xảy ra đột ngột, thường hay xảy ra vào ban đêm.
* Các triệu chứng viêm khớp đạt đến mức tối đa sau vài giờ.
* Cường độ đau dữ dội, tăng nhạy cảm khi sờ mó, những cử động dù nhỏ cũng có thể gây đau tăng.
* Thời gian cơn Gout cấp tính kéo dài vài ngày đến 10 ngày. Biểu hiện viêm khớp dần mất đi, đôi khi diễn biến của viêm khớp không liên quan đến các thuốc điều trị.
* Da vùng khớp viêm sưng, nề, nóng, đỏ, căng bóng, tăng nhạy cảm do giãn mạch máu ở lớp nông.

Triệu chứng đi kèm: sốt vừa hoặc sốt cao, bạch cầu tăng, tốc độ lắng hồng cầu tăng. Dịch khớp có nhiều bạch cầu, soi tìm thấy các tinh thể muối urat trong các bạch cầu, đôi khi thấy các tế bào hình chùm nho.

\* Gout mạn tính:

* Giai đoạn này thường xảy ra sau 10 năm kể từ đợt viêm khớp cấp tính đầu tiên. Đôi khi bệnh nhân phát hiện thấy hạt tophi là triệu chứng đầu tiên.
* Các khớp sưng, đau kéo dài nhưng thường đau nhẹ hơn đợt cấp tính. Các đợt Gout cấp tính vẫn có thể xảy ra, nếu không được điểu trị thì có thể tái phát hàng tuần.
* Hạt tophi có thể không thấy khi khám vào những năm đầu của bệnh, nhưng có thể phát hiện được khi có chụp cộng hưởng từ hoặc nội soi ổ khớp.
* Viêm nhiều khớp hay gặp ở giai đoạn mạn tính. Viêm nhiều khớp không đối xứng ở bàn tay, bàn chân đôi khi khó phân biệt với viêm khớp dạng thấp.
* Hạt tophi ở dưới da có thể tìm thấy khắp nơi trên bề mặt của da, nhưng vị trí hay gặp là ngón tay, cổ tay, vành tai, gối [8], [23].

\* Tổn thương thận do Gout:

* Các tổn thương thận gặp trong khoảng 10 - 15% các trường hợp bệnh Gout, biểu hiện chủ yếu là viêm khe thận, tổn thương cầu thận.
* Sỏi thận chiếm 10 - 20% các trường hợp bệnh Gout. Sỏi thận hình thành do lắng đọng muối urat. Sỏi nhỏ và không cản quang. Sỏi có thể gây ứ trệ và nhiễm khuẩn ngược dòng dẫn đến viêm khe thận và cuối cùng dẫn đến suy chức năng thận.

\* Lắng đọng muối urat:

- Sự lắng đọng muối urat tạo thành các hạt tophi ở vành tai, cạnh khớp, bao hoạt dịch, trong các gân, cơ. Kích thước từ vài milimét đến vài xentimét, thường xuất hiện muộn sau 10 - 20 năm kể từ khi bị cơn Gout cấp tính đầu tiên.

- Tổ chức hạt tophi có 2 vùng:

* Vùng trung tâm là những tinh thể acid uric hình kim nhọn, các muối calci, acid oxalic.
* Vùng rìa là những tế bào sợi xơ, tổ chức và các tế bào khổng lồ
* Ở khớp: lắng đọng muối urat gặp ở lớp sụn, lớp xương dưới sụn gây thoái hoá sụn hình thành gai xương, phá hủy xương tạo thành các ổ khuyết, viêm màng hoạt dịch mạn tính.
* Ở thận: có lắng đọng ở ngoài ống thận, nhu mô thận. Các ống thận bị thoái hóa, giãn ống thận. Cầu thận thoái hóa giống như hình ảnh xơ hoá mạch máu thận. Sỏi thận là do sự lắng đọng các acid uric tự do [46], [70], [72].

1.1.2.5. Các xét nghiệm cận lâm sàng

Tìm tinh thể muối urat natri trong dịch khớp được xem là chìa khóa giúp chẩn đoán xác định bệnh Gout. Trong viêm khớp Gout cấp thường tìm thấy tinh thể nằm trong bạch cầu. Đó là những tinh thể hình kim, dài từ 3 - 20 mm, lưỡng chiết quang hướng âm khi quan sát dưới kính hiển vi đối pha nền đen. Người ta cũng tìm thấy tinh thể ở các khớp không viêm của bệnh nhân Gout [46], [70], [72].

\* Giai đoạn cơn Gout cấp tính: bao gồm tốc độ lắng hồng cầu tăng, tăng bạch cầu máu, acid uric máu tăng > 420 µmol/ l [10], [11].

\* Giai đoạn Gout mạn tính:

- Tổn thương thận: protein niệu đơn thuần hoặc kết hợp với đái ra máu.

- Giai đoạn muộn: có biến đổi chức năng thận như urê, creatinin trong máu tăng [11], [12].

\* X quang xương khớp:

- Giai đoạn sớm: không có biến dạng [11], [12].

- Giai đoạn muộn: tổn thương xương khớp do bệnh Gout mạn tính có đặc điểm: hình khuyết xương, hẹp khe khớp, hình ảnh tân tạo xương (có gai xương, đôi khi rất nhiều gai), đôi khi thấy hình ảnh cản quang hỗn hợp của hạt tophi ở cạnh khớp, có hình ảnh thưa xương, ổ khuyết xương, hẹp khe khớp, ở khớp đốt bàn - ngón chân cái và khớp xương bàn chân có thể thấy hình ảnh con nhím do hình thành rất nhiều gai xương. Đôi khi có ổ khuyết xương lớn khi có hạt tophi [21].

\* Các kỹ thuật hình ảnh học khác: các khu vực khó chụp X quang chẳng hạn như cột sống, khớp xương chậu, mô mềm, có thể được đánh giá tốt hơn với hình ảnh mặt cắt ngang. Chụp cắt lớp vi tính là một phương pháp chẩn đoán hình ảnh cụ thể riêng biệt đối với nốt tophi có giảm đậm độ [44]. Kỹ thuật siêu âm có thể phát hiện sự lắng đọng tinh thể mono natri urat trên bề mặt sụn, cũng như hình ảnh bào mòn xương điển hình. Do đó, kỹ thuật siêu âm có thể được xem như một phương tiện không xâm lấn góp phần chẩn đoán bệnh Gout [65][75].

1.1.2.6. Chẩn đoán

\* Tiêu chuẩn chẩn đoán theo Bennett - Wood 1968:

* Tìm thấy tinh thể acid uric trong dịch khớp hoặc cặn lắng urat trong tổ chức.
* Hoặc có 2 trong số các tiêu chuẩn sau:
* Có tiền sử chắc chắn và/hoặc quan sát thấy trên 2 đợt sưng đau cấp ở một khớp, bắt đầu đột ngột, đau dữ dội và hoàn toàn mất đi trong vòng 2 tuần.
* Có tiền sử chắc chắn và/hoặc quan sát thấy một cơn viêm cấp đáp ứng tiêu chuẩn 1 ở khớp bàn ngón chân cái.
* Có các hạt tophi ở vành tai, quanh khớp.
* Sự công hiệu đặc biệt của colchicin (trong vòng 48 giờ), được quan sát thấy hoặc hỏi trong tiền sử [26].

\* Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm khớp Gout cấp (Wallace - Robinson 1977):

* Có các tinh thể muối urat ở trong dịch khớp.
* Trong hạt tophi có chứa tinh thể urat, phát hiện bằng phản ứng hóa học hoặc soi bằng kính hiển vi phân cực.
* Có 6 trong số 12 dấu hiệu lâm sàng, xét nghiệm hoặc X quang sau:
* Có trên một đợt viêm khớp cấp tính.
* Viêm đạt đến mức tối đa trong vòng một ngày.
* Viêm một khớp.
* Khớp đỏ.
* Đau hoặc sưng đốt bàn - ngón I bàn chân.
* Tổn thương viêm ở khớp đốt bàn - ngón chân một bên.
* Tổn thương viêm ở khớp cổ bàn chân một bên.
* Có hạt tophi.
* Tăng acid uric máu.
* Sưng khớp không đối xứng.
* Có những kén dưới vỏ xương, không có khuyết xương (chụp X quang).
* Nuôi cấy vi khuẩn dịch khớp kết quả âm tính trong đợt viêm khớp.

\* Chẩn đoán phân biệt: thấp tim, viêm khớp nhiễm khuẩn, viêm tổ chức liên kết dưới da, viêm khớp dạng thấp, thoái hóa nhiều khớp… [32].

1.1.2.7. Điều trị

Việc đầu tiên và quan trọng trong điều trị Gout là phải cung cấp cho người bệnh thông tin về bệnh, phương pháp điều trị và mục tiêu điều trị Gout. Ngoài việc áp dụng chế độ nghỉ ngơi, làm việc nhẹ, ăn uống hợp lý, hạn chế ăn thức ăn giàu purin, bệnh nhân có thể phải sử dụng các thuốc điều trị [32].

Các nguyên tắc điều trị bệnh gout là 1) điều trị triệu chứng, 2) điều trị theo cơ chế bệnh sinh: giảm acid uric máu, 3) điều trị theo nguyên nhân trong gout thứ phát, 4) điều trị kéo dài để phòng cơn gout cấp tái phát, 5) phối hợp nhiều biện pháp: dùng thuốc, không dùng thuốc, ngoại khoa[12].

Thuốc dùng trong điều trị gout được chia làm 2 nhóm chính sau:

* Thuốc chống viêm: colchicin, thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), glucocorticoid.
* Thuốc làm hạ acid uric máu:
  + Thuốc ức chế tổng hợp acid uric: allopurinol, febuxostat…
  + Thuốc tăng đào thải acid uric: sunfinpyrazon, benzobromaron, fenofibrat…
  + Thuốc tiêu acid uric: Rasburicase, pegylat uricase…
  + Thuốc ức chế IL-1β: Anakinra

1.2. TỔNG QUAN CHỨNG THỐNG PHONG THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

Trong y học cổ truyền, các y văn xưa và nay đều quy nạp bệnh về chứng “Thống phong”, có sách còn gọi là “Bạch hổ phong”, "Lịch tiết phong", "Bạch hổ lịch tiết" nhưng đều thuộc phạm vi “Chứng tý”. Tý có nghĩa là bế tắc không thông, “Chứng tý” là chứng kinh mạch bị ngoại tà vào làm bế tắc dẫn đến khí huyết vận hành bị trở ngại gây nên bì phu, cân cốt, đau nhức tê bì; nặng thì khớp sưng lên co duỗi khó khăn. Bệnh tý nếu kéo dài không khỏi, tà bệnh chạy vào trong, từ kinh lạc vào tạng phủ cho nên bệnh này nếu kéo dài ngoài bị chứng tý ra còn thấy hiện tượng can thận yếu, khiến bệnh tình càng khó chữa [15][16]. Nguyên nhân gây chứng tý một là do chính khí hư yếu, hai là do 3 loại tà khí phong hàn thấp thừa cơ xâm nhập làm bế tắc kinh lạc dẫn đến khí huyết không thông, hoc là do phong hàn thấp tà uất lâu ngày hoá nhiệt, hoặc là do kinh lạc có tích nhiệt nay lại có phong hàn thấp tà xâm nhập [6].

Sách Tố vấn cho rằng: ba tà khí phong, hàn, thấp cùng đến hợp thành bệnh tý. Phong tà là chủ khí của mùa xuân, đặc tính nhẹ nhàng thăng tán, thích chuyển động và có thể làm cho vật thể chuyển động; chứng hậu chung là phát sốt, sợ gió, đau đầu, chảy nước mũi, ho nhẹ, mạch phù hoãn, rêu lưỡi trắng mỏng; hay xương khớp đau nhức từ chỗ này qua chỗ khác không nhất định hoặc nổi mẩn ngứa ngoài da hoặc thấy gân thịt căng cứng, chân tay co rút, miệng mắt méo lệch... Hàn tà là chủ khí của mùa đông, là âm tà có tính ngưng trệ, thu dẫn nên thườmg gây kinh mạch khí huyết bị ngưng trệ gây đau và cân mạch bị thu teo lại và co rút; chứng hậu chung là sợ lạnh phát sốt, đầu gáy đau, eo lưng xương sống cứng đơ, mình mẩy đau nhức, không có mồ hôi, mạch phù khẩn, rêu lưỡi trắng nhuận hoặc là gân mạch co rút, chân tay co quắp lạnh giá, mạch vi muốn tuyệt hoặc là đau bụng, sôi ruột, ỉa chảy, nôn mửa, lưỡi nhợt rêu trắng, mạch trầm trì hay trầm khẩn. Thấp tà là chủ khí của trưởng hạ, có đặc tính nặng trọc dính trệ, dễ lắng xuống dưới; chứng hậu chung là chân tay và toàn thân rủ mỏi, mình nặng nề mà đau, xương khớp đau nhức, bụng trên anh ách, miệng nhạt ăn uống giảm, tiểu tiện không thông, mạch hoãn, rêu lưỡi trắng dày mà trơn; hoặc da nổi mụn ngứa; hoặc ngực phiền đầy, kém ăn, bụng trên đầy chướng, ỉa lỏng...[15][16]. Cho nên trong "Chứng tý", do thể chất mỗi người mỗi khác, mức độ xâm nhập của phong hàn thấp tà cũng khác nhau, nếu tà khí nào xâm nhập mạnh hơn thì sẽ biểu hiện chứng hậu của nó nhiều hơn trong từng thể bệnh: nếu phong xâm nhập mạnh hơn thì sinh hành tý, nếu hàn xâm nhập mạnh hơn thì sinh thống tý còn nếu thấp xâm nhập nhiều hơn thì sinh trước tý.

Còn như ở chứng nhiệt tý là do chính khí hư yếu, phong hàn thấp tà xâm nhập lâu ngày uất lại ở kinh lạc mà hoá nhiệt; hoặc do tỳ hư tụ thấp sinh đàm *(tỳ hỷ táo ố thấp)* và ăn uống quá độ- *thực uất sinh đàm* dẫn đến *đàm thấp nội kết, lâu ngày hoá nhiệt*, đàm thấp hoá nhiệt lưu trú quan tiết sẽ làm cho khớp sưng to nóng đỏ đau nhức; hoặc ở người dương thịnh vốn đã có nhiệt náu ở bên trong, khi bị nhiễm phong hàn thấp tà thì hoá nhiệt cũng gây nhiệt tý.

Trước đây, phân loại chứng tý thường chia ra các loại hành tý, thống tý, trước tý, nhiệt tý. Còn như trong Nội kinh lại chia thành 5 loại chứng tý là cân tý, cốt tý, cơ tý, bì tý và mạch tý- đó là đặt tên theo chỗ ngoại tà phạm vào. Trong đa số các y văn sau này thường chia chứng tý thành hai loại: phong hàn thấp tý và phong thấp nhiệt tý, trong đó phong hàn thấp tý có thể chia thành hành tý, thèng tý vµ tr­íc tý với các thể bệnh như sau: đàm thấp, thấp nhiệt, huyết ứ và âm hư.

1.2.1. Bệnh nguyên và bệnh sinh

*\* Đàm thấp trở trệ, khớp xương không thông.*

* Ăn nhiều cao lương mĩ vị, tổn thương Tỳ vị, Tỳ mất kiện vận, thấp uất lâu ngày tích lại thành đàm, uẩn trở ở khớp xương, không thông tắc thống.
* Chu Đan Khê thời Kim nguyên viết: “Người béo khớp chi đau đa phần là do phong thấp và đàm ẩm, lưu trú lại kinh lạc mà đau”.

*\* Nội thương tình chí, huyết mạch ứ trở*

Xỉ nộ bất tiết, ưu tư bất đoạn, lâu ngày khí uất, khí cơ nghịch loạn, khí loạn huyết trệ, bế trở kinh lạc, tổn thương xương khớp, dẫn đến thống phong.

*\* Ngoại cảm tà độc, huyết nhiệt chạy tán loạn:*

Nghỉ ngơi hàng ngày không điều độ, khí uất thành nhiệt; hoặc thấp uất hóa táo, dẫn đến huyết nhiệt, cảm phải phong hàn thấp nhiệt tà độc lặp đi lặp lại, kích thích huyết nhiệt sôi sùng sục, kết hợp tà trong ngoài mà tấn công vào khớp, hình thành thống phong [30],[31].

1.2.2.Các thể bệnh

*\** ***Phong hàn thấp tý:***

- Triệu chứng: Đau ê ẩm thân thể nhất là các khớp cổ tay chân, bàn ngón tay chân, khuỷu, gối, vai. Khi vận động thường gây đau tăng song không có sưng nóng đỏ.

* Nếu là hành tý (phong thắng) thì đau không cố định chỗ nào hoặc đau chạy khắp khớp xương, cũng có khi có hiện tượng nóng rét, rêu lưỡi mỏng và nhớt, mạch phù.
* Nếu là thống tý (hàn thắng) thì khớp xương đau nhức nhiều, được nóng thì đỡ, gặp lạnh thì đau tăng, rêu lưỡi trắng, mạch huyền khẩn.
* Nếu là trước tý (thấp thắng) thì da thịt tê dại, chân tay mình mẩy nặng nề, sưng đau cố định một chỗ, lâu ngày thì các khớp xương biến đổi hình thái hoặc da thịt gầy mòn, mạch phù hoãn.
* Pháp điều trị: khu phong, tán hàn, trừ thấp, thông kinh lạc. Nếu là phong thắng thì khu phong là chính, nếu hàn thắng thì tán hàn là chính, nếu thấp thắng thì trừ thấp là chính.
* Phương thuốc: hay dùng "Quyên tý thang gia giảm"; "Xúc tý thang gia giảm". Nếu là hành tý thì hay dùng ''Phòng phong thang gia giảm". Nếu là thống tý thì hay dùng "Ô đầu thang gia giảm"; "Ngũ tích tán gia giảm". Nếu là trước tý thì hay dùng "ý dĩ nhân thang gia giảm"; "Trừ thấp quyên tý thang"...
* Các vị thuốc thường dùng: Phòng phong, Khương hoạt, Độc hoạt, Đương quy, Xuyên khung, Xích thược, Kê huyết đằng, Cam thảo, Quế chi, Tần giao, Thương truật, Ma hoàng, Bạch chỉ, Tỳ giải, ý dĩ, Phụ tử chế, Ngưu tất, Uy linh tiên, Ké đầu ngựa, Thổ phục linh, Rễ lá lốt, Trạch tả, Hy thiêm thảo...[15;16;30;31].

*\** ***Phong thấp nhiệt tý:***

* Triệu chứng: một hoặc nhiều khớp có đau, sưng, nóng, đỏ, vận động đau tăng, gặp lạnh thì dễ chịu. Mình nóng, sợ gió, miệng khát, bồn chồn không yên, rêu lưỡi vàng, mạch hoạt sác.
* Pháp điều trị và phương thuốc hay dùng:
* Nếu nhẹ thì pháp điều trị là *sơ phong thanh nhiệt*, hay dùng bài "Bạch hổ gia quế chi thang", "Quế chi thược dược tri mẫu thang gia giảm".
* Nếu nặng thì pháp điều trị là *lương huyết giải độc, sơ phong thông lạc*, hay dùng bài "Thiên kim tê giác tán".
* Nếu thấp nhiệt dồn xuống dưới thì nên *thanh nhiệt hoá thấp*, dùng bài "Nhị diệu tán".
* Các vị thuốc thường dùng: Thạch cao, Hoạt thạch, Tri mẫu, Hoàng bá, Thương truật, Quế chi, Liên kiều, Phòng kỷ, Xích thược, Đan bì, Nhẫn đông đằng, Sinh địa, Huyền sâm, Mạch môn, Ngưu tất, Thổ phục linh, Hy thiêm thảo... [15;16;31]

1.3. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU CÁC BÀI THUỐC Y HỌC CỔ TRUYỀN CÓ TÁC DỤNG GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM TRÊN THẾ GIỚI VÀ TRONG NƯỚC

1.3.1.Tình hình nghiên cứu trên thế giới:

Ở Nhật Bản và Trung Quốc có nhiều nghiên cứu về các bài thuốc cổ phương có tác dụng giảm đau và chống viêm.

* Ở Nhật Bản:
* Dịch chiết phục linh (có chứa saponin) có tác dụng chống viêm trên mô hình bệnh lý viêm khớp.
* Bài thuốc: Cam thảo, Ngưu tất, Sinh khương, Phục Linh, Nhân sâm có tác dụng chống viêm trên bệnh nhân viêm khớp.
* Ở Trung Quốc:

Năm 1993, Trần Kỳ Sinh và cộng sự ở Trung Quốc đã công bố dịch chiết cây xú linh thái có tác dụng chống viêm cấp tính. Qua thực nghiệm gây viêm cấp bằng histamine và tiêm tĩnh mạch chất xanh evan đã kết luận: tác dụng chống viêm của thuốc là do giảm tính thấm thành mạch.

Cùng năm đó, Trần Kỳ Sinh và cộng sự cũng công bố dịch chiết cây tần cửu 1:1 có tác dụng ức chế phản ứng viêm cấp trên chuột cống trắng, khi gây viêm cấp trên chuột cống trắng bằng dextrant. Kết quả thực nghiệm còn cho thấy tác dụng chống viêm của cây tần cửu tương đương với kháng sinh amoxicilin.

Trường đại học Trung y Hồ Nam nghiên cứu đánh giá tác dụng của nước sắc Thương nhĩ tử, Hy thiêm thấy có tác dụng điều trị thấp khớp, giảm sung đau thiên về thấp tà[34].

1.3.2.Tình hình nghiên cứu trong nước:

Năm 1992, Hoàng Bảo Châu và cộng sự nghiên cứu tác dụng chống viêm giảm đau của bài thuốc “ Độc hoạt II” gồm: Độc hoạt, Tang ký sinh, Hy thiêm, Thổ phục linh, Hà thủ ô, Kê huyết đằng, Cốt toái, Can khương, Kim ngân. Tác giả cho thấy thuốc có khả năng chống viêm giảm đau với các bệnh khớp do viêm [5].

Năm 1996, Đỗ Trung Đàm đã nghiên cứu tác dụng của bài thuốc chữa thấp khớp SASP- 5221(Hy thiêm, Ngưu tất, Thổ phục, Lá tốt) trên thực nghiệm và chứng minh thuốc có tác dụng chống rỉ dịch mạnh, chống tăng sinh khá, tác dụng hạ sốt vừa phải, làm giảm lượng serotonin và tăng hàm lượng dopamine- một chất có tác dụng điều hòa viêm [10].

Năm 1996, Nguyễn Thị Bay đã nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng thuốc PT5 trên các bệnh nhân thấp khớp, tác giả thấy thuốc có tác dụng giảm đau và chống viêm trên các loại bệnh khớp như VKDT, bệnh thấp ngoài khớp và đau thấp ngoài cơ[1].

Năm 1997, Phạm Văn Trịnh, Nguyễn Thị Hằng nghiên cứu bài: Độc hoạt tang ký sinh điều trị viêm khớp dạng thấp có tác dụng tốt. Tỷ lệ tốt và khá là 76,7%. Thuốc có tác dụng giảm đau rõ, giảm sợi huyết, giảm máu lắng [35].

Năm 2000, Nguyễn Tiến Phương đã nghiên cứu tác dụng chống viêm giảm đau của cốt khí củ trên thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu cho thấy: Cốt khí củ có tác dụng giảm đau, an thần rõ rệt; tác dụng chống viêm cấp của cốt khí củ được thể hiện qua việc làm giảm lượng dịch rỉ viêm và bạch cầu đa nhân trong dịch rỉ viêm, làm giảm tỷ trọng lượng u hạt[19].

Năm 2003, Trần Thanh Tùng đã nghiên cứu tác dụng chống viêm, giảm đau và độc tính cấp của Cốt toái bổ trên động vật thực nghiệm cho thấy Cốt toái bổ có tác dụng giảm đau, chống viêm cấp và mạn tính [33].

Năm 2003, Bùi Thùy Dương đã nghiên cứu một số tác dụng dược lý và độc tính cấp của cây Kim ngân. Kết quả nghiên cứu cho thấy flavonoid là thành phần có hoạt tính chống viêm, giảm đau và chống oxy hóa trong hoa Kim ngân[9].

Năm 2010, Đặng Thị Như Hoa đã nghiên cứu tính an toàn và tác dụng điều trị bệnh Gout của Cao vương tôn. Kết quả nghiên cứu cho thấy Cao Vương tôn có tác dụng giảm đau trên cả hai nhóm bệnh nhân Gout cấp và bệnh nhân Gout mạn có đợt cấp[13].

Năm 2012, Nguyễn Thùy Dương đã nghiên cứu tác dụng trên bệnh Gout thực nghiệm của cây Hy thiêm. Kết quả nghiên cứu cho thấy Hy thiêm có tác dụng hạ acid uric máu trên mô hình thực nghiệm[10].

1.4.TỔNG QUAN VỀ BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU

Bài thuốc Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh TuệTĩnh gồm các vị thuốc: Thổ phục linh, Cốt khí củ, Hy thiêm, Bình vôi, Râu mèo. Nguồn gốc của bài thuốc:

1.4.1.Thổ phục linh

* Tên khoa học: *Smilax glabra* Roxb. (Smilax hookeri Kumth) thuộc họ Hành tỏi Liliaceae.
* Bộ phận dùng: thân rễ.
* Tính vị quy kinh: vị ngọt, nhạt, tính bình quy kinh can vị.
* Công dụng: khử phong thấp, lợi gân cốt, giải độc do thủy ngân, chữa đau xương khớp ác sang ung thũng.
* Thành phần hóa học: có chứa saponin, tannin, chất nhựa.
* Tác dụng dược lý: có tác dụng giải độc gossipol, thanh nhiệt trừ thấp chủ trị chứng giang mai, ung chàm lở, nhiệt lâm.
* Liều dùng: 15- 60g [2],[3],[7],[17].



Hình 1. 1. Thổ Phục linh

1.4.2. Cốt khí củ

* Tên khoa học:  *Reynoutrua japonica*Houtt. *Polygonum cuspidatum*Sieb et Zucc.*Polygonum reyoutria*Makino thuộc họ rau răm *Polygonaceae.*
* Bộ phận dùng: rễ.
* Tính vị quy kinh: vị đắng, tính hàn quy kinh Can, đởm, phế.
* Công dụng: lợi tiểu, thông kinh giảm đau giảm độc, dùng cho những người bị kinh nguyệt bế tắc, kinh nguyệt khó khăn đau đớn, do bị ngã bị thương mà đau đớn, đẻ xong huyết ứ, bụng trướng, tiểu tiện khó khăn.
* Thành phần hóa học: có antraglucozit chủ yếu là emodin hay rheum emodin C16H12O5' dưới dạng tự do và kết hợp. Ngoài ra còn có chất polygonin C12H20O10 và tanin, đại hoàng tố, phenol đại hoàng, vitamin C.
* Tác dụng dược lý: có tác dụng kháng khuẩn, ức chế các loại vi khuẩn sau: tụ cầu vàng, trắng, liên cầu khuẩn tan máu, trực khuẩn đại tràng, trực khuẩn lị Flexner, virut, leptospira; hạ cơn ho suyễn, hạ áp, giảm cholesterol và triglicerit, an thần, lợ tiểu, hạ đường huyết, cầm máu và tiêu viêm.
* Liều dùng: 10- 30g[2],[3],[7],[17].



Hình 1.2. Cốt khí củ

1.4.3. Hy thiêm

* Tên khoa học:*Siegesbeckia orientalis* Lin. (Siegesbeckia gluinosa Wa. Minyrathes heterophyla Turcz). Asterraceae.
* Bộ phận dùng: toàn thân.
* Tính vị quy kinh: vị đắng, tính lạnh quy kinh can thận.
* Công dụng: Khu phong trừ thấp, lợi gân cốt, giảm đau, đồng thời có tác dụng giải độc, an thần, hạ áp.
* Thành phần hóa học: có chất đắng daturoside, orientin.
* Tác dụng dược lý: có tác dụng kháng viêm, giãn mạch, hạ huyết áp, ức chế miễn dịch.
* Liều dùng: 15- 20g [2],[3],[7],[17].



Hình 1.3. Hy thiêm

1.4.4. Bình vôi

* Tên khoa học: *Stephania glabra* (Roxb) Miers họ Triết dê (Menispermaceae).
* Bộ phận dùng: thân củ.
* Tính vị quy kinh: khổ, cam, lương, quy kinh can, tỳ.
* Công dụng: an thần, dưỡng huyết, thanh nhiệt, giải độc, giảm đau.
* Thành phần hóa học: alcaloid trong đó hoạt chất chính là L-tetrahydropalmatin (rotundin).
* Tác dụng dược lý: nguyên liệu triết xuất rotundin có tác dụng trấn kinh, bổ tim, an thần, gây ngủ, chống co quắp và hạ huyết áp.
* Liều dùng: 10- 20g [2],[3],[7],[17].



Hình 1.4. Bình vôi

1.4.5. Râu mèo.

* Tên khoa học: *Orthosiphon stamineus* Benth., họ Bạc hà (Lamiaceae).
* Bộ phận dùng: cả cây trừ rễ.
* Tính vị quy kinh: vị ngọt, nhạt, hơi đắng, tính mát quy kinh thận, bàng quang.
* Công dụng: lợi tiểu thanh nhiệt trừ thấp, thông mật.
* Thành phần hóa học: glucosid đắng orthosiphonin, saponin, alcaloid, tinh dầu, tanin, flavonoid, cholin, betain, alcol triterpen, các acid hữu cơ: acid tartric, citric, glycolic, muối vô cơ kali.
* Tác dụng dược lý: tăng cường tác dụng bài tiết nước tiểu và các chất điện giải.
* Liều dùng: 15- 20g[2],[3],[7],[17].



Hình 1.5. Râu mèo

1.4.6. Bài thuốc Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh Tuệ Tĩnh:

Xuất xứ bài thuốc “Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh” được tạo thành bởi sự phối ngũ của 5 vị thuốc Nam: Thổ Phục linh, Cốt khí củ, Hy thiêm, Bình vôi, Râu mèo có tác dụng Thanh nhiệt trừ thấp, chỉ thống – theo kinh nghiệm sử dụng thuốc điều trị của người dân tộc Tày. Theo kinh nghiệm nhiều năm người dân ở đây đã sử dụng bài thuốc theo phương thức bốc các vị thuốc (không cần cân) để điều trị cho bệnh nhân có các triệu chứng: sưng, đau các khớp, đặc biệt là có tác dụng điều trị đối với các trường hợp sưng đau ngón chân cái (1 triệu chứng điển hình của bệnh nhân Gout (YHHĐ)- Thống phong (YHCT) )

Cơ sở để xây dựng bài thuốc còn dựa trên chủ chương bảo tồn thừa kế kinh nghiệm dùng thuốc dân gian của các dân tộc và ưu tiên sử dụng các vị thuốc Nam dễ tìm, dễ sử dụng, an toàn và kinh tế.

Sau một quá trình tìm hiểu về tác dụng dược lý – thành phần hóa học của bài thuốc theo YHHĐ kết hợp với lý luận của YHCT cùng với sự góp ý của nhiều nhà khoa học nhóm nghiên cứu mạnh dạn đưa bài thuốc vào nghiên cứu nhằm khẳng định lại tác dụng của bài thuốc một cách khoa học.



Hình 1.6. Thuốc cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU

Bài thuốc nghiên cứu có thành phần như sau:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| STT | Tên thuốc | Liều lượng |
| 1 | Thổ phục linh | 20g |
| 2 | Cốt khí củ | 20g |
| 3 | Hy thiêm | 20g |
| 4 | Bình vôi | 20g |
| 5 | Râu mèo | 20g |

Chủ trị: + Theo YHCT: Thanh nhiệt lợi niệu trừ thấp, an thần chỉ thống.

+ Theo YHHĐ: Các nguyên liệu trong bài thuốc được dùng dưới dạng nguyên liệu khô và đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV [4].

- Nguồn cung cấp dược liệu: Khoa Dược Bệnh viện Tuệ Tĩnh.

- Dạng bào chế: Các vị thuốc được bào chế dưới dạng thuốc sắc theo phương pháp YHCT bằng máy sắc thuốc bán tự động, đóng túi 150ml đúng quy chuẩn tại khoa Dược – Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.

- Chuẩn bị cao thuốc để thử tác dụng dược lý: để thử tác dụng hạ acid uric máu, giảm đau, chống viêm của cao lỏng.

* Dược liệu: xử lý (làm sạch), phơi (sấy), chế
* Thang thuốc 1kg (khô, đã trừ độ ẩm) (tương đương 10 thang), cho vào bình sắc, thêm nước ngập thang thuốc, đun sôi 1h; lọc dịch chiết (lặp lại 3 lần); gộp dịch chiết thu được, co dưới áp xuất giảm đến còn 300ml (cao chiết 1ml cao chiết nước thu được tương đương với 3g thuốc khô) để thử tác dụng hạ acid uric máu, giảm đau, chống viêm.
* Trong nghiên cứu trên thực nghiệm, cao thuốc sẽ được cô đặc hơn, sau đó tùy từng thí nghiệm sẽ pha loãng với nước thành các nồng độ khác nhau để cho động vật uống.

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu trên thực nghiệm

* Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 20 ± 2 g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.
* Chuột cống trắng chủng *Wistar* cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 120 ± 20g.

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

2.2.2. Thuốc, hóa chất và máy móc trong quá trình làm thực nghiệm

- Oxonic acid potassium salt (Sigma-Aldrich, Đức)

- CMC-Na (Nhật Bản)

- Viên nén Allopurinol STADA® 300 mg

- Kit định lượng acid uric (Hungary)

- Aspirin, biệt dược Aspirin-100 viên nén bao tan trong ruột 100mg của Công ty Cổ phần Traphaco, Việt Nam

- Codein phosphat do Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương cung cấp.

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

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

- Các hóa chất carageenin, formaldehyd, dung dịch natriclorid 0,9% đủ tiêu chuẩn phòng thí nghiệm – Trường Đại học Y Hà Nội

- Máy xét nghiệm sinh hóa Erba Chem 5 V3 (Ấn Độ).

- Dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX - Diagnostics, định lượng trên máy Vet abcTM Animal Blood Counter.

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

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Nguyên tắc tính liều cho động vật trên thực nghiệm**

Liều thấp (bằng liều tương đương): 24g cao/kg TT/ngày- trên chuột Nguyên tắc tính liều: Theo liều của bài thuốc nghiên cứu “Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh” là 1 thang thuốc/người (50kg)/ngày. Ví dụ: 1 thang thuốc tương đương 100g cao nước.

Liều cao lỏng bài thuốc cho 1 người (50kg)/ngày như sau:

* Cao sắc nước: 100g cao/người (50kg)/ngày tương đương 2g cao nước/kg
* Ngoại suy: Hệ số ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm - chuột nhắt trắng là 12, trên chuột cống là 7.
* Suy ra liều tương đương ngoại suy trên chuột nhắt trắng là:
* Liều tương đương tác dụng của cao sắc nước: 24g cao/kg TT/ngày- trên chuột nhắt trắng,14g cao/kg TT/ ngày- trên chuột cống .
* Từ đó làm cơ sở tính toán liều thử tác dụng sinh học. Thử ở các mức liều sau:
* Cao sắc nước:
* Liều thấp: 24g cao/kg TT/ ngày nhắt trắng, 14g cao/kg TT/ngày- trên chuột cống.
* Liều cao (gấp ba liều tương đương): 72g cao/kg TT/ngày- trên chuột nhắt trắng và 42g cao/kg TT/ ngày- trên chuột cống.

2.3.1. Phương pháp nghiên cứu tác dụng hạ acid uric

Chuột nhắt trắng, được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con[3].

* Lô 1 (chứng trắng): uống dung môi pha thuốc nước cất với thể tích 0,2 mL/10g trọng lượng chuột.
* Lô 2 (chứng bệnh): uống nước cất với thể tích 0,2 mL/10g + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat với thể tích 0,1 mL/10g trọng lượng chuột.
* Lô 3 (chứng dương): uống allopurinol liều 20 mg/kg với thể tích 0,2 mL/10g + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat với thể tích 0,1 mL/10g trọng lượng chuột.
* Lô 4 (TTPTT liều thấp): uống TTPTT liều 24 mL cao/kg/ngày + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat với thể tích 0,1 mL/10g trọng lượng chuột.
* Lô 5(TTPTT liều gấp 3): uống TTPTT liều 72 mL cao/kg/ngày + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat với thể tích 0,1 mL/10g trọng lượng chuột.

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

Quy trình tiến hành thí nghiệm được miêu tả như sau:

4 ngày Ngày thứ năm

Tiêm màng bụng Uống thuốc

Kali oxonat

Nhịn ăn

Uống thuốc

hàng ngày 1 giờ -----------2 giờ------------

Lấy máu

Hình 2.1.Quy trình thí nghiệm tác dụng hạ acid uric

trên động vật thực nghiệm

2.3.2. Nghiên cứu tác dụng chống viêm trên thực nghiệm:

**Thử tác dụng chống viêm cấp:**

Tác dụng chống viêm cấp được thử trên hai mô hình:

- Mô hình gây phù bàn chân chuột bằng carrageenin 1%.

- Mô hình gây viêm màng bụng chuột.

**\* Mô hình gây phù bàn chân chuột bằng carrageenin 1%[3][59]**

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

* Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất 1ml/100g.
* Lô 2 (thuốc đối chứng): uống aspirin liều 200mg/kg.
* Lô 3: uống TTPTT liều thấp 14g cao/kg TT/ngày.
* Lô 4: uống TTPTT liều cao 42 g cao/kg TT/ ngày.

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

Đo thể tích chân chuột (đến khớp cổ chân) bằng dụng cụ chuyên biệt vào các thời điểm: trước khi gây viêm (V0); sau khi gây viêm 2 giờ (V2), 4 giờ (V4), 6 giờ (V6) và 24 giờ (V24).

Kết quả được tính theo công thức của Fontaine.

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



Trong đó: V0 là thể tích chân chuột trước khi gây viêm.

Vt là thể tích chân chuột sau khi gây viêm.

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

I% = 

Trong đó: : trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô đối chứng.

: trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô uống thuốc.

Quy trình tiến hành thí nghiệm được mô tả như sau:

4 ngày Ngày thứ năm

Uống thuốc Tiêm thuốc

Gây phù chân

Uống thuốc

hàng ngày 1 giờ

V0V2 V4V6 V24

Đo thể tích bàn chân chuột

Hình 2.2. Quy trình thí nghiệm tác dụng chống viêm trên mô hình gây phù bàn chân chuột cống trắng

***\* Mô hình gây viêm màng bụng chuột [49], [55]***

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

* Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất 1ml/100g.
* Lô 2 (thuốc đối chứng): uống aspirin liều 200mg/kg.
* Lô 3: uống TTPTT liều thấp 12 mL cao/kg.
* Lô 4: uống TTPTT liều cao 36 mL cao/kg.

Chuột được uống nước hoặc thuốc 5 ngày liền trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm màng bụng chuột bằng dung dịch carrageenin 0,05 g + formaldehyd 1,4 mL, pha vừa đủ trong 100mL nước muối sinh lý, với thể tích tiêm 1 mL/100g vào ổ bụng mỗi chuột.

Sau gây viêm 24 giờ, mở ổ bụng chuột hút dịch rỉ viêm, đo thể tích, đếm số lượng bạch cầu/mL dịch rỉ viêm và định lượng protein trong dịch rỉ viêm.

Quy trình tiến hành thí nghiệm được mô tả như sau:

4 ngày Ngày thứ năm

Uống thuốc Tiêm thuốc

Gây viêm màng bụng

Uống thuốc

hàng ngày ----1 giờ----

24h sau khi gây viêm, hút dịch rỉ viêm.

Hình 2.3. Quy trình thí nghiệm tác dụng chống viêm trên mô hình

gây viêm màng bụng chuột

2.3.3. Phương pháp đánh giá tác dụng giảm đau thực nghiệm

### *\* Nghiên cứu tác dụng giảm đau của TTPTT bằng phương pháp mâm nóng (Hot plate)[58][77]*

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

* Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất liều 0,2ml/10g/ngày.
* Lô 2: uống codein phosphat 20 mg/kg.
* Lô 3: uống TTPTT liều 24 mL/kg/ngày*.*
* Lô 4: uống TTPTT liều 72 mL/kg/ngày.

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

Đo thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc lần cuối cùng 2 giờ. Đặt chuột lên mâm nóng (hot plate) luôn duy trì ở nhiệt độ 560C bằng hệ thống ổn nhiệt. Tính thời gian từ lúc đặt chuột lên mâm nóng đến khi chuột liếm chân sau. Loại bỏ những chuột phản ứng quá nhanh (trước 8 giây) hoặc quá chậm (sau 30 giây). So sánh thời gian phản ứng với kích thích nhiệt trước và sau khi uống thuốc thử.

Quy trình tiến hành thí nghiệm được mô tả như sau:

4 ngày Ngày thứ năm

Uống thuốc

Đặt chuột lên mâm nóng

Uống thuốc

hàng ngày --------------2 giờ--------------------

Đo thời gian phản ứng Đo thời gian phản ứng

với nhiệt độ với nhiệt độ

Hình 2.4. Quy trình thí nghiệm tác dụng giảm đau của TTPTT

bằng phương pháp mâm nóng

***\* Nghiên cứu tác dụng giảm đau của TTPTT bằng máy đo ngưỡng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer[58]***

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

* Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất liều 0,2ml/10g/ngày.
* Lô 2: uống aspirin 150 mg/kg.
* Lô 3: uống uống TTPTT liều 24 mL/kg/ngày.
* Lô 4: uống TTPTT liều 72 mL/kg/ngày.

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

Đo thời gian phản ứng với đau của chuột và lực gây đau đối với chuột (sử dụng máy Dynamic Plantar Aesthesiometer 37450 của Ugo Basile) trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc lần cuối cùng 2 giờ. So sánh thời gian phản ứng với kích thích đau trước và sau khi uống thuốc thử.

Quy trình tiến hành thí nghiệm được mô tả như sau:

4 ngày Ngày thứ năm

Uống thuốc

Đặt chuột vào máy đo lực đau

Uống thuốc

hàng ngày --------------2 giờ-----------------

Đo thời gian phản ứng Đo thời gian phản ứng

với lực gây đau với lực gây đau

Hình 2.5. Quy trình thí nghiệm tác dụng giảm đau của TTPTT

bằng máy đo ngưỡng đau

2.3.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

**Địa điểm nghiên cứu:** Bộ môn Dược lý trường Đại học Y Hà Nội.

**Thời gian nghiên cứu**: Tháng 7 /2016 đến tháng 7/2017.

2.3.5. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được biểu diễn dưới dạng  ± SD.

Các số liệu được xử lý thống kê theo thuật toán thống kê T-test Student bằng phần mềm Microsoft Excel.1

**SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU**

Nghiên cứu tác dụng giảm đau

Nghiên cứu tác dụng chống viêm

Nghiên cứu tác dụng hạ acid uric

KẾT LUẬN

Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VỀ TÁC DỤNG HẠ ACID URIC

Bảng 3.1 Mô hình gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lô nghiên cứu** | **n** | **Nồng độ acid uric (mmol/L)** | **Mức tăng so với chứng trắng (%)** | **p** |
| Lô 1 (chứng trắng) | 10 | 85,20 ± 12,48 |  |  |
| Lô 2 (chứng bệnh) | 10 | 151,10 ± 19,33 | 77,35 | p< 0,001 |

Biểu đồ 3.1 Mô hình gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat

**Nhận xét:**

Kết quả bảng 3.1 và biểu đồ 3.1 cho thấy:

Nồng độ acid uric của lô chứng bệnh là 151,10 ± 19,33mmol/L, nồng độ acid uric của lô chứng trắng là 85,20 ± 12,48 mmol/L. Như vậy, nồng độ acid uric của lô chứng bệnh tăng cao rõ rệt so với lô chứng trắng, mức tăng đạt 77,35 %. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cao (p≤0,001).

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của TTPTT lên nồng độ acid uric trong máu chuột

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lô nghiên cứu** | **n** | **Acid uric (mmol/L)** | **Mức giảm so với lô mô hình** | **p** |
| Lô 2  (chứng bệnh) | 10 | 151,10 ± 19,33 |  |  |
| Lô 3  (allopurinol 20mg/kg) | 10 | 131,40 ± 9,29 | 13,04% | p<0,01 |
| Lô 4  (TPP liều thấp 24ml/kg) | 10 | 139,60 ± 7,03 | 7,61 % | p>0,05 |
| Lô 5  (TPP liều cao 72ml/kg) | 10 | 136,10 ± 8,57 | 9,93 % | p<0,05 |

Biểu đồ 3.2. Ảnh hưởng của TTPTT lên nồng độ acid uric trong máu chuột

**Nhận xét :**

Qua bảng 3.2 và biểu đồ 3.2 cho thấy:

* Allopurinol liều 20 mg/kg làm giảm 13,04% nồng độ acid uric máu so với lô mô hình, làm giảm rõ rệt nồng độ acid uric máu so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cao (p < 0,01).
* TTPTT ở liều 24ml/kg làm giảm 7,61 % nồng độ acid uric so với lô mô hình, như vậy thuốc TTPTT có xu hướng làm giảm nồng độ acid uric so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p >0,05).
* TTPTT ở liều 72ml/kg làm giảm 9,93% nồng độ acid uric so với lô mô hình, như vậy thuốc TTPTT làm giảm rõ rệt nồng độ acid uric so với lô mô hình, khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

3.2. TÁC DỤNG GIẢM ĐAU

3.2.1. Nghiên cứu tác dụng giảm đau của TTPTT bằng phương pháp mâm nóng

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của TTPTT

lên thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng

| **Lô chuột** | **n** | **Thời gian phản ứng với nhiệt độ** | | **p trước-sau** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Trước** | **Sau** |
| **Lô 1**  (chứng sinh học) | 10 | 15,01 ± 1,69 | 16,27 ± 1,08 | > 0,05 |
| **Lô 2**  (Codein phosphat 20mg/kg) | 10 | 13,61 ± 2,16 | 17,77 ± 1,96 | *< 0,05* |
| **Lô 3**  (TTPTT 24 mL/kg/ngày) | 10 | 14,19 ± 2,13 | 15,67 ± 2,32 | > 0,05 |
| **Lô 4**  (TTPTT 72 mL/kg/ngày) | 10 | 13,87 ± 2,74 | 15,41 ± 2,58 | > 0,05 |
| p4-3 |  | p4-3> 0,05 | p4-3> 0,05 |  |

Biểu đồ 3.3: Ảnh hưởng của TTPTT

lên thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng

**Nhận xét :**

Kết quả ở bảng 3.3 và biểu đồ 3.3 cho thấy:

* Codein có tác dụng kéo dài rõ rệt thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột so với thời điểm trước khi uống codein (p < 0,05) và so với lô chứng sinh học (p < 0,01).
* TTPTT ở cả 2 liều nghiên cứu đều có xu hướng kéo dài thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột so với thời điểm trước khi uống thuốc, tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Không có sự khác biệt khi so sánh thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột ở các lô uống TTPTT với lô chứng sinh học.

3.2.2. Nghiên cứu tác dụng giảm đau của TTPTT bằng máy đo ngưỡng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer.

Bảng 3.4. Tác dụng giảm đau của TTPTT lên lực gây đau trên chuột nhắt trắng bằng máy đo ngưỡng đau

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lô chuột** | **n** | **Lực gây đau trên máy đo ngưỡng đau (gam)** | | **p trước-sau** |
| **Trước** | **Sau** |
| **Lô 1**  (chứng sinh học) | 10 | 6,99 ± 1,10 | 7,47 ± 1,50 |  |
| **Lô 2**  (Aspirin 150 mg/kg) | 10 | 7,44 ± 0,94 | 8,63 ± 0,75 | *p< 0,05* |
| **Lô 3**  (TTPTT 24 mL/kg/ngày) | 10 | 7,79 ± 1,51 | 8,36 ± 1,49 | p> 0,05 |
| **Lô 4**  (TTPTT 72 mL/kg/ngày) | 10 | 7,57 ± 1,17 | 8,11 ± 1,91 | p> 0,05 |
| p4-3 |  |  | p4-3> 0,05 |  |

**Nhận xét :**

Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy:

* Aspirin có tác dụng làm tăng rõ rệt lực gây phản xạ đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột (p so với lô chứng sinh học và p so với trước khi uống codein < 0,05).
* TTPTT cả 2 liều 24ml/kg/ngày và 72ml/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục có xu hướng làm tăng lực gây phản xạ đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước uống thuốc và so với lô chứng sinh học (p>0,05).

Bảng 3.5. Tác dụng giảm đau của TTPTT lên thời gian đáp ứng với đau trên chuột nhắt trắng bằng máy đo ngưỡng đau

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lô chuột** | **n** | **Thời gian phản ứng đau (giây)** | | **p trước-sau** |
| **Trước** | **Sau** |
| **Lô 1**  (chứng sinh học) | 10 | 3,97 ± 0,67 | 4,25 ± 0,91 |  |
| **Lô 2**  (Aspirin 150 mg/kg) | 10 | 4,24 ± 0,56 | 4,96 ± 0,44 | *p< 0,05* |
| **Lô 3**  (TTPTT 24 mL/kg/ngày) | 10 | 4,45 ± 0,91 | 4,81 ± 0,89 | p> 0,05 |
| **Lô 4**  (TTPTT 72 mL/kg/ngày) | 10 | 4,32 ± 0,72 | 4,64 ± 1,16 | p> 0,05 |
| p4-3> 0,05 |  |  | p4-3> 0,05 |  |

**Nhận xét :**

Kết quả ở bảng 3.5 cho thấy:

* Aspirin có tác dụng làm tăng rõ rệt thời gian đáp ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột (p so với lô chứng sinh học và p so với trước khi uống codein đều < 0,05).
* TTPTT cả 2 liều 24ml/kg/ngày và 72ml/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục có xu hướng làm thời gian đáp ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước uống thuốc và so với lô chứng sinh học (p>0,05).

3.3. TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM

3.3.1. Mô hình gây phù chân chuột

Bảng 3.6. Tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng TTPTT

trên mô hình gây phù chân chuột tại thời điểm 2 giờ sau gây viêm

| **Lô** | **n** | **Sau 2 giờ (V1)** | | **p** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Độ phù (%)* | *% giảm phù so chứng* |
| Chứng sinh học | 10 | 52,39 ± 17,41 |  |  |
| Aspirin 200 mg/kg | 10 | 11,87 ± 7,76 | 77,34 | p<0,001 |
| TTPTT 12 mL/kg | 10 | 55,75 ± 15,12 | -6,41 | p>0,05 |
| TTPTT 36 mL/kg | 10 | 65,67 ± 17,69 | -25,36 | p>0,05 |

**Nhận xét :**

Kết quả bảng 3.6 cho thấy:

* Aspirin 200 mg/kg có tác dụng chống viêm cấp rõ tại thời điểm sau 2h, mức giảm viêm so với lô chứng đạt mức 77,34 %. Tác dụng chống viêm cấp của aspirin có ý nghĩa thống kê cao so với lô chứng (p<0,001).
* TTPTT ở liều thấp 12ml/kg sau 2h độ phù là 55,75 ± 15,12%, sự khác biệt này so với lô chứng sinh học không có ý nghĩa thống kê.
* TTPTT ở liều cao 36 ml/kg sau 2h độ phù là 65,67 ± 17,69%, sự khác biệt này so với lô chứng sinh học không có ý nghĩa thống kê.
* TTPTT liều thấp và liều cao không có tác dụng chống viêm cấp tại thời điểm 2 giờ sau gây viêm bằng mô hình gây phù chân chuột.

Bảng 3.7. Tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng TTPTT

trên mô hình gây phù chân chuột sau 4 giờ gây viêm

| **Lô** | **n** | **Sau 4 giờ (V2)** | | **p** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Độ phù (%)* | *% giảm phù so chứng* |
| Chứng sinh học | 10 | 67,63 ± 17,28 |  |  |
| Aspirin 200 mg/kg | 10 | 21,35 ± 6,87 | 68,43 | p<0,001 |
| TTPTT 12 mL/kg | 10 | 70,88 ± 16,38 | -4,81 | p>0,05 |
| TTPTT 36 mL/kg | 10 | 73,77 ± 12,10 | -9,08 | p>0,05 |

**Nhận xét :**

Kết quả bảng 3.7 cho thấy:

* Aspirin 200 mg/kg có tác dụng chống viêm cấp rõ tại thời điểm sau 4h gây viêm (p < 0,001). Mức giảm viêm của aspirin đạt mức 68,43 % so với lô chứng.
* TTPTT ở liều thấp 12ml/kg sau 4h độ phù là 70,88 ± 16,38%, sự khác biệt này so với lô chứng sinh học không có ý nghĩa thống kê.
* TTPTT ở liều cao 36 ml/kg sau 4h độ phù là 73,77 ± 12,10%, sự khác biệt này so với lô chứng sinh học không có ý nghĩa thống kê.
* Như vậy ở cả 2 liều thấp và liều cao, TTPTT không có tác dụng chống viêm cấp tại thời điểm 4 giờ sau gây viêm.

Bảng 3.8. Tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng TTPTT

trên mô hình gây phù chân chuột tại thời điểm 6 giờ sau gây viêm

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lô** | **n** | **Sau 6 giờ (V3)** | | **p** |
| *Độ phù (%)* | *% giảm phù so chứng* |
| Chứng sinh học | 10 | 60,32 ± 17,96 |  |  |
| Aspirin 200 mg/kg | 10 | 37,53 ± 12,78 | 37,78 | P<0,01 |
| TTPTT 12 mL/kg | 10 | 64,94± 16,31 | -7,67 | p>0,05 |
| TTPTT 36 mL/kg | 10 | 58,93 ± 15,73 | 2,31 | p>0,05 |

**Nhận xét :**

Kết quả bảng 3.8:

* Aspirin 200 mg/kg có tác dụng chống viêm cấp rõ tại thời điểm sau 6h gây viêm. Mức giảm viêm của asprin đạt 37,78 % so với lô chứng. Tác dụng chống viêm cấp của aspirin có ý nghĩa thông kê (p < 0,05).
* TTPTT ở liều thấp 12ml/kg sau 6h độ phù là 69,94 ± 16,31%, % giảm phù so với lô chứng là – 7.67%, sự khác biệt này so với lô chứng sinh học không có ý nghĩa thống kê.
* TTPTT ở liều cao 36 ml/kg sau 4h độ phù là 58,93± 15,73%,% giảm phù so với lô chứng là 2,31%, sự khác biệt này so với lô chứng sinh học không có ý nghĩa thống kê.
* Như vậy, TTPTT ở liều thấp và liều cao không có tác dụng chống viêm cấp tại thời điểm 6 giờ sau gây viêm bằng mô hình gây phù chân chuột.

Bảng 3.9. Tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng TTPTT

trên mô hình gây phù chân chuột tại thời điểm 24 giờ sau gây viêm

| **Lô** | **n** | **Sau 24 giờ (V4)** | | **p** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Độ phù (%)* | *% giảm phù so chứng* |
| Chứng sinh học | 10 | 24,34 ± 7,83 |  |  |
| Aspirin 200 mg/kg | 10 | 24,02 ± 8,44 | 1,32 | p>0,05 |
| TTPTT 12 mL/kg | 10 | 32,81 ± 5,32 | -34,79 | p>0,05 |
| TTPTT 36 mL/kg | 10 | 27,03 ± 7,25 | -11,03 | p>0,05 |

**Nhận xét :**

**Kết quả bảng 3.9:**

* Aspirin 200 mg/kg không còn tác dụng chống viêm cấp tại thời điểm sau 24 giờ gây viêm (p > 0,05).
* TTPTT ở liều thấp 12ml/kg và liều cao 36 ml/kg không có tác dụng chống viêm cấp tại thời điểm 24 giờ sau gây viêm.
* Aspirin 200 mg/kg có tác dụng chống viêm cấp rõ tại thời điểm sau 2h, sau 4h và 6h gây viêm. Ở thời điểm sau gây viêm 24h, thuốc có xu hướng làm giảm viêm nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p>0,05).
* TTPTT ở cả 2 liều đều không có tác dụng chống viêm cấp tại tất cả các thời điểm sau gây viêm.

3.3.2. Mô hình gây viêm màng bụng

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của cao lỏng TTPTT

đến thể tích dịch rỉ viêm trong ổ bụng chuột

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Lô nghiên cứu** | **n** | **Thể tích dịch rỉ viêm (mL/100g)** | **p** |
| Lô 1: Chứng sinh học | 10 | 1,71 ± 0,37 |  |
| Lô 2: Aspirin 200 mg/kg/ngày | 10 | 1,21 ± 0,30 | p<0,01 |
| Lô 3: TTPTT liều 12 mL/kg/ngày | 10 | 1,67 ± 0,49 | p>0,05 |
| Lô 4: TTPTT liều 36 mL/kg/ngày | 10 | 1,05 ± 0,27 | p<0,001 |

Biểu đồ 3.4. Ảnh hưởng của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh

đến thể tích dịch rỉ viêm trong ổ bụng chuột

**Nhận xét :**

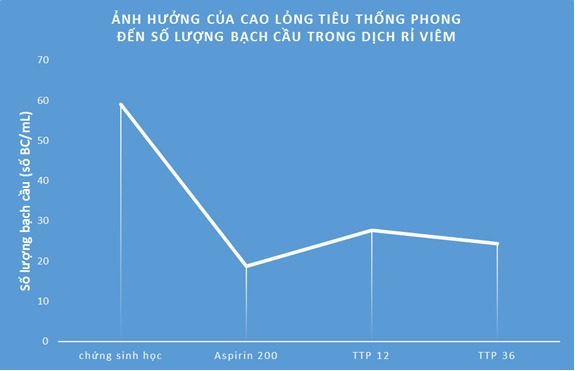
Kết quả bảng 3.10 và biểu đồ 3.4 cho thấy:

* Aspirin liều 200mg/kg làm giảm rõ thể tích dịch rỉ viêm (p < 0,01).
* TTPTT liều thấp 12ml/kg/ngày thể tích dịch rỉ viêm là 1,67 ± 0,49 ml/100g chuột, thuốc có xu hướng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm so với lô chứng sinh học, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).
* TTPTT liều cao 36ml/kg/ngày thể tích dịch rỉ viêm là 1,05 ± 0,27 ml/100g chuột, thuốc làm giảm rõ rệt thể tích dịch rỉ viêm so với lô chứng sinh học, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p < 0,001).

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh

đến số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Lô nghiên cứu** | **n** | **Số lượng bạch cầu (số BC/mL)** | **p** |
| Lô 1: Chứng sinh học | 10 | 59,03 ± 13,11 |  |
| Lô 2: Aspirin 200 mg/kg | 10 | 18,72 ± 4,27 | p<0,001 |
| Lô 3: TTPTT liều 12 mL/kg/ngày | 10 | 27,63 ± 5,45 | p<0,001 |
| Lô 4: TTPTT liều 36 mL/kg/ngày | 10 | 24,34 ± 7,22 | p<0,001 |

****

Biểu đồ 3.5: Ảnh hưởng của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh

đến số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm

**Nhận xét :**

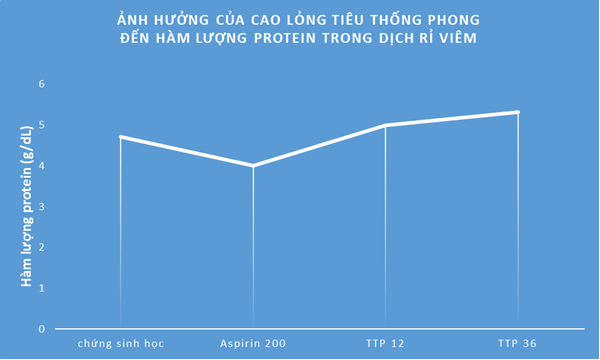
Kết quả bảng 3.11 và biểu đồ 3.5 cho thấy:

* Thuốc Aspirin liều 200mg/kg làm giảm rõ số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm (p < 0,001).
* TTPTTở liều 12ml/kg/ ngày, số lượng bạch cầu là 27,63 ± 5,45 số BC/ml. Sư khác biệt so với lô chứng sinh học( số lượng bạch cầu ở lô chứng sinh học là 59,03 ± 13,11số BC/ml) có ý nghĩa thống kê với p< 0,001.
* TTPTT ở liều cao 36ml/kg/ngày, số lượng bạch cầu là 24,34 ± 7,22 số BC/ml. Sự khác biệt so với lô chứng sinh học(số lượng bạch cầu ở lô chứng sinh học là 59,03 ± 13,11số BC/ml) có ý nghĩa thống kê với p< 0,001.
* Như vậy ở cả 2 liều làm giảm rõ rệt số lượng bạch cầu so với lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001, giảm số lượng bạch cầu so với lô chứng bệnh có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh

đến hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Lô nghiên cứu** | **n** | **Hàm lượng protein (g/dL)** | **p** |
| Lô 1: Chứng sinh học | 10 | 4,71 ± 0,56 |  |
| Lô 2: Aspirin 200 mg/kg | 10 | 4,01 ± 0,75 | p<0,05 |
| Lô 3: TTPTT liều 12 mL/kg/ngày | 10 | 4,99 ± 0,38 | p>0,05 |
| Lô 4: TTPTT liều 36 mL/kg/ngày | 10 | 5,32 ± 0,55 | p>0,05 |

****

Biểu đồ 3.6: Ảnh hưởng của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh đến hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm

Kết quả ở bảng 3.12 và biểu đồ 3.6 cho thấy:

- Aspirin 200mg/kg có tác dụng làm giảm hàm lượng protein so với lô chứng sinh học (p < 0,05).

- TTPTT ở liều 12 ml/kg/ngày thì lượng protein trong dịch rỉ viêm là 4,99 ± 0,38 g/dl, so với lô chứng sinh học không có sự khác biệt.

- TTPTT ở liều 36 ml/kg/ngày thì lượng protein trong dịch rỉ viêm là 5,32 ± 0,55 g/dl, so với lô chứng sinh học không có sự khác biệt.

Như vậy, TTPTT ở cả 2 liều đều không làm giảm rõ hàm lượng protein so với lô chứng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05)

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. TÁC DỤNG HẠ ACID URIC MÁU CỦA BÀI THUỐC TTPTT

***\* Về mô hình gây tăng acid uric đã triển khai áp dụng***

- Để đánh giá được tác dụng hạ acid uric máu của thuốc cần tiến hành nghiên cứu trên các mô hình động vật đã gây tăng acid uric. Mô hình gây tăng acid uric bằng các chất ức chế enzym uricase được dùng khá phổ biến trong nghiên cứu thực nghiệm. Trong đó mô hình gây tăng cấp acid uric trên chuột thí nghiệm bằng kali oxanat được các nhà nghiên cứu sử dụng rất phổ biến để đánh giá tác dụng hạ acid uric của thuốc[51],[54]. Nguyên nhân có thể do mô hình thực hiện không quá phức tạp, mức tăng acid uric trong máu động vật hợp lý, thí nghiệm tiến hành trong thời gian ngắn, kết quả thu được cho phép kết luận định tính chất thử có hay không có tác dụng hạ acid huyết thanh trên cơ thể sống, khá phù hợp với các nghiên cứu sàng lọc ban đầu. Hơn nữa, mô hình tiến hành trong thời gian ngắn nên hạn chế các sai số do tác nhân khách quan gây ra, giảm thiểu chi phí hóa chất cũng như chăm sóc động vật. Bên cạnh đó, các thông số theo dõi ít và tương đối đơn giản, giúp hạn chế tối đa các sai sót và nhầm lẫn gặp phải trong quá trình đánh giá.

- Việc triển khai mô hình này phục vụ cho luận án cũng đã thành công, trên chuột nhắt trắng, nồng độ acid uric của lô gây tăng cao gấp 1,5-2 lần so với lô bình thường(chứng trắng). Mức tăng này cũng tương tự như các nghiên cứu khác trên thế giới có sử dụng mô hình gây tăng acid uric trên thực nghiệm bằng kali oxanat[51],[54].

- Về liều kali oxonat và thời gian gây tăng cấp acid uric, một số nghiên cứu tương tự sử dụng chuột nhắt trắng cho thấy, tiêm màng bụng kalioxat 250mg/kg có thể gây tăng acid uric máu sau 2 giờ. Trong nghiên cứu của Kong L.D và của Mo S.F, chuột nhắt trắng tiêm màng bụng kali oxonat 250mg/kg sau 2 giờ có mức tăng acid uric huyết thanh khoảng 75% so với bình thường[54],[60]. Khi đề tài triển khai mô hình trên chuột nhắt trắng, mức liều này chỉ thể hiện khả năng gây tăng sau 3h, tăng 59% so với bình thường. Kết quả cũng tương tự đối với mức liều 375mg/kg, trong khi kali oxonat liều 500mg/kg thể hiện tác dụng gây tăng acid uric máu rõ rệt sau hai giờ tiêm màng bụng và tiếp tục kéo dài sau 3 giờ, tại thời điểm này nồng độ acid uric tăng khoảng 62-66% so với bình thường. Có thể nhận thấy, 3 giờ sau khi tiêm kali oxonat là thời điểm tăng aicd uric tương dối ổn định trên chuột nhắt trắng trong nghiên cứu này.

- Dung môi sử dụng để pha hỗn dịch kali oxonat cũng là một yếu tố ảnh hưởng trong việc triển khai mô hình. Nước muối sinh lý được một số tác giả công bố là dung môi để pha hỗn dịch kali oxonat[51][61]. Tuy nhiên, thực tế khi triển khai mô hình cho thấy, sử dụng dung môi này không gây tăng được nồng độ aicd uric huyết thanh có ý nghĩa thống kê mặc dù mức liều lên tới 500mg/kg. Nguyên nhân có thể do hỗn dịch không đồng nhất, sa lắng nhanh, do đó không chính xác về liều dùng cho từng động vật, khả năng sai lệch kết quả rất lớn. Vì thế không nên sử dụng nước muối sinh lý để pha hỗn dịch kali oxonat. Hỗn hợp dung môi propyleneglycol/ nước cũng được một số tác giả sử dụng[54]. Dung môi này phân tán hóa chất khá tốt. Kết quả triển khai cho thấy, kali oxonat trong propylenglycol/ nước với liều 500mg/ kg có khả năng gây tăng aicd uric huyết thanh nhưng động vật bị đau đớn khi tiêm, do đó quá trình lấy máu cũng khó khăn hơn. Nguyên nhân thuộc về dung môi propyleneglycol, mặc dù tỷ lệ propyleneglycol/ nước đã được thay đổi, giảm dần từ 50/50 xuống 30/70. Trong nghiên cứu dược lý thực nghiệm hiện nay, vấn đề đạo đức y sinh học đang ngày càng được chú trọng. Các nhà khoa học không chỉ hạn chế tối đa số lượng động vạt sử dụng vào nghiên cứu mà còn giảm thiểu việc gây đau đớn kéo dài cho động vật. Chính vì vậy, chỉ nên dùng dung môi này không còn lựa chọn nào phù hợp hơn, sử dụng CMC-Na 0,5% để pha hỗn dịch kali oxonat cho thấy hợp lý hơn cả. Hỗn dịch ổn dịch tương đối tốt, tiêm thuốc và lấy máu động vật dễ dàng. Do đó, đây là dung môi được lựa chọn để phân tán kali oxonat trong toàn bộ các thí nghiệm của đề tài này.

***\* Về tác dụng hạ aicd uric của bài thuốc TTPTT.***

Khi áp dụng mô hình gây tăng acid uric cấp bằng kali oxonat để khảo sát bước đầu tác dụng trên bệnh Gout thực nghiệm của TTPTT. Liều dùng của TTPTT sử dụng trên chuột thực nghiệm xuất phát từ liều dùng hàng ngày của thuốc trên người, có áp dụng phương pháp ngoại suy. Từ mức liều này, nâng gấp 3 lần để được mức liều thử nghiệm, từ đó chọn liều phù hợp nhất trong thực nghiệm. Kết quả cho thấy, trên mô hình gây tăng cấp acid uric bằng kali oxonat, thuốc TTPTT với liều 24mg/kg và 72mg/kg đều có khả năng giảm nồng độ acid uric huyết thanh chuột nhắt trắng thực nghiệm, tỷ lệ giá so với lô chứng bệnh lần lượt là 7,61% và 9,93%. Ở liều thấp, TTPTT có xu hướng giảm nồng độ acid uric so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kế với p> 0,05, còn TTPTT ở liều cao làm giảm rõ rệt nồng độ acid uric so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Allopurinol là thuốc có tác dụng hạ acid uric khá mạnh, được lựa chọng hàng đầu để hạ acid uric trên bệnh nhân Gout. Cơ chế tác dụng của thuốc đã được chứng minh là để ức chế rõ rệt xanthin oxidase, làm giảm mạnh nồng độ acid uric trong máu. Trong các nghiên cứu tương tự, allopurinol đều thể hiện tác dụng hạ acid uric trên chuột. Vì vậy, allopurinol thể hiện tác dụng hạ acid uric trên chuột bình thường với tỷ lệ 13,04% là hoàn toàn có thể lý giải được. Trên mô hình gây tăng cấp, quá trình sinh chuyển hóa acid uric của động vật bị thay đổi, dẫn đến tăng acid uric thì khả năng một thuốc có thể can thiệp giảm mức tăng này xuống sẽ cao hơn so với cơ thể bình thường. Thuốc TTPTT đã thể hiện tác dụng hạ aicd uric ở liều cao hơn nhờ thuốc tác dụng vào quá trình thải trừ acid uric qua thận. Thuốc TTPTT gồm các vị thuốc như Hy thiêm, Thổ phục linh và Cốt khí củ trong đó: Hy thiêm là vị thuốc có công năng trừ phong thấp, thanh nhiệt giải độc, thổ phục linh và cốt khí củ là 2 vị thuốc lợi niệu do vậy tác dụng hạ acid uric ở đây có khả năng sẽ do tác dụng tăng thải acid uric qua thận[10][19].

4.2. TÁC DỤNG GIẢM ĐAU VÀ CHỐNG VIÊM CỦA BÀI THUỐC TTPTT

4.2.1. Tác dụng giảm đau của bài thuốc TTPTT

Trong các bệnh lý xương khớp viêm dẫn đến đau, triệu chứng viêm và đau thường đi liền với nhau. Tuy nhiên đau có thể do hậu quả của viêm nhưng cũng có thể do tổn thương biến dạng khớp, hẹp khe khớp, tổn thương sụn, bao hoạt dịch…Giảm viêm sẽ dẫn đến giảm đau, tuy nhiên có thể vẫn cần giảm đau liên quan đế cơ chế khác[20].

Tác dụng giảm đau của bài thuốc TTPTT được đánh giá trên các mô hình gây đau bằng nhiều tác nhân khác nhau: tác nhân nhiệt độ (mô hình mâm nóng), tác nhân cơ học (phương pháp rê kim trên máy đo ngưỡng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer)[58],[77].

Mô hình mâm nóng được sử dụng phổ biến để đánh giá tác dụng giảm đau trung ương của thuốc. Bàn chân của chuột nhắt rất nhạy cảm với nhiệt độ mà ở nhiệt độ đó vẫn chưa gây tổn thương da. Đáp ứng của chuột bao gồm: động tác nhảy lên, rút bàn chân và liếm bàn chân. Thuốc giảm đau trung ương có khả năng kéo dài thời gian xuất hiện những đáp ứng nàycủa động vật nghiên cứu. Đau là triệu chứng đầu tiên và điển hình của cơn Gout cấp. Nguyên nhân gây ra đau trong bệnh Gout do hiện tượng gây viêm cấp của tinh thể natri urat. Tuy đây chỉ là một triệu chứng của bệnh nhưng giảm đau cũng là một trong các mục tiêu điều trị Gout. Do đó, đề tài tiến hành nghiên cứu khả năng giảm đau của thuốc TTPTT trên thực nghiệm[58].

Mô hình mâm nóng được áp dụng để đánh giá giảm đau trung ương. Trong nghiên cứu dùng tác nhân kích thích là nhiệt độ để đánh giá gián tiếp ngưỡng đau, thuốc giảm đau sẽ kéo dài thời gian phản ứng với nhiệt độ và ngược lại. Tác dụng giảm đau này được coi như giảm đau theo kiểu morphin vì phương pháp “mâm nóng” đánh giá tác dụng giảm đau, nó chỉ nhạy cảm với những thuốc tác dụng lên phần trên của hành tủy, tức là tác động lên vỏ não và trung tâm dưới vỏ (đồi thị) gây ra một phản ứng kích thích hệ thống giảm đau, thể hiện trong phương pháp này là phản ứng vận động làm cho chuột nhấc chân sau và đưa lên liếm. Ở mô hình giảm đau của TTPTT bằng phương pháp mâm nóng, nhiệt độ duy trì của mâm nóng ở 560C bằng hệ thống ổn nhiệt bởi ở mức nhiệt độ này là ngưỡng tổn thương mất nước, tế bào và bỏng, do đó khi thả chuột vào sẽ tác động lên thần kinh và chuột sẽ bắt đầu liếm chân. Codein có tác dụng kéo dài rõ rệt thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột so với thời điểm trước khi uống codein (p < 0,05) và so với lô chứng sinh học (p < 0,01). TTPTT ở cả 2 liều nghiên cứu đều có xu hướng kéo dài thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột so với thời điểm trước khi uống thuốc, tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Không có sự khác biệt khi so sánh thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột ở các lô uống TTPTT với lô chứng sinh học.

Phương pháp rê kim sử dụng tác nhân cơ học (đầu kim) tác động vào gan bàn chân chuột với lực gây đau tối đa là 5 gam (để tránh gây tổn thương mô) và tốc độ lực là 0,5 gam/giây, chuột sẽ phản ứng bằng cách rút gan bàn chân ra khỏi đầu kim. Thời gian phản ứng đau của từng chuột được ghi lại. Mô hình giảm đau của TTPTT bằng máy đo ngưỡng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer dùng để đánh giá tác dụng giảm đau ngoại biên, phương pháp này để đánh giá phản ứng đau của chuột với lực gây đau trước và sau khi uống thuốc cuối cùng 2 giờ. Aspirin có tác dụng làm tăng rõ rệt lực gây phản xạ đau và thời gian đáp ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột (p so với lô chứng sinh học và p so với trước khi uống codein đều < 0,05). TTPTT cả 2 liều 24 mL/kg/ngày và 72 mL/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục có xu hướng làm tăng lực gây phản xạ đau và thời gian đáp ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước uống thuốc và so với lô chứng sinh học (p>0,05)[77].

Như vậy, ở cả 2 mô hình giảm đau trung ương và ngoại biên đều cho thấyTTPTT liều dùng 24 mL/kg/ngày và 72 mL/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục chưa thể hiện tác dụng giảm đau[58],[77].

4.2.2. Tác dụng chống viêm của bài thuốc TTPTT.

Tình trạng viêm cấp được đặc trưng bởi các triệu chứng cổ điển: nóng, đỏ, sưng và đau. Đánh giá mức độ phù (sưng) là một chỉ số nghiên cứu rất hữu ích trong các mô hình gây viêm cấp tại chỗ trên thực nghiệm. Hai mô hình thực nghiệm được lựa chọn để đánh giá tác dụng chống viêm cấp của bài thuốc TTPTT là mô hình gây phù chân chuột cống bằng carrageenin và mô hình gây viêm màng bụng bằng carrageenin và formaldehyd[59].

Trong các mô hình thực nghiệm được sử dụng để sàng lọc các loại thuốc chống viêm, mô hình gây phù chân sau của chuột bằng cách tiêm một chất có khả năng gây viêm (chất kích ứng) là một trong những mô hình được sử dụng phổ biến nhất. Carrageenin là một polysaccharid được sunfat hóa có nguồn gốc từ một số loài tảo. Tiêm carrageenin vào gan bàn chân sau của chuột sẽ xuất hiện rất nhanh hiện tượng tăng tính thấm thành mạch, hình thành dịch rỉ viêm và bạch cầu thoát mạch, chủ yếu là bạch cầu trung tính, vào mô viêm. Trong suốt quá trình viêm do carrageenin gây ra, có sự giải phóng lần lượt các chất trung gian hóa học của quá trình viêm, như histamin, 5-hydroxitriptamin, bradykinin, và cuối cùng là các prostaglandin. Các bạch cầu trung tính di chuyển vào mô viêmsẽ giải phóngvào khoảng gian bào các gốc tự do oxygen gây độc (như O2ˉ, H2O2 và OHˉ), các gốc oxygen này sẽ phản ứng với nitơ oxit hình thành các gốc tự do phản ứng (như ONOOˉ, NO2ˉ và NO3ˉ) làm tăng cường và khuếch đại phản ứng viêm.Trong các phương pháp sàng lọc áp dụng chống viêm của thuốc, một trong những kỹ thuật được dùng phổ biến nhất là dựa trên khả năng ức chế mức độ phù bàn chân sau của chuột sau khi tiêm chất gây viêm [61]. Mô hình gây phù bàn chân chuột bằng carrageenin được Winter khởi xướng từ những năm 60 của thế kỷ trước cho đến nay, đây vẫn là mô hình dược sử dụng nhiều nhất trên thực nghiệm khi nghiên cứu tác dụng chống viêm của thuốc trên động vật [61][71].Carrageenin có bản chất là sulfopolygalactosid - một polysaccharid, được chế tạo từ loài tảo đỏ Chondrus crispus. Carrageenin tan được trong nước, khi pha thành dung dịch 1% trong NaCl 0,9% thì thu được dung dịch đồng nhất thuận lợi cho việc phân liều. Polysaccharid là một chất đóng vai trò quan trọng trong cơ chế viêm cấp tính.Khi gây phù bằng carrageenin, phản ứng viêm gồm hai giai đoạn. Giai đoạn 1( 0- 2,5 giờ sau khi tiêm carrgeenin), có sự giải phóng một loạt các chất trung gian gây viêm: histamin, serotonin, kinin gây phá hủy xung quanh các mô. Giai đoạn(3-6 giờ sau khi tiêm), đại thực bào giải phóng ra bradykinin, leukotrien và prostagladin. Giai đoạn này kéo dài do sự giải phóng prostaglandin. Mô hình này dễ áp dụng và khá nhạy trong dược lý thực nghiệm để bước đầu đánh giá về khả năng chống viêm của một thuốc, Kết quả bước đầu này sẽ cho phép sơ bộ cũng như mở ra hướng nghiên cứu trên mô hình tiếp theo.

Mô hình gây phù bàn chân chuột bằng carrageenin cũng được lựa chọn và áp dụng ngay từ giai đoạn đầu để xác định khả năng chống viêm của bài thuốc TTPTT. Aspirin là một thuốc giảm đau chống viêm mạnh được sử dụng trong giảm đau chống viêm cấp được sử dụng làm thuốc đối chiếu trong mô hình này cũng như mô hình chống viêm khác trong đề tài này. Aspirin 200 mg/kg có tác dụng chống viêm cấp rõ tại thời điểm sau 2h, sau 4h và 6h gây viêm (p < 0,05). Ở thời điểm sau gây viêm 24h, thuốc có xu hướng làm giảm viêm nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Do đó, TTPTT ở cả 2 liều đều không có tác dụng chống viêm cấp tại tất cả các thời điểm sau gây viêm[55].

Sau khi xác định được thuốc TTPTT không có tác dụng chống viêm trên mô hình gây phù chân, đề tài tiếp tục thử nghiệm mô hình gây viêm màng bụng. Ở mô hình này, đề tài đánh giá tới 3 chỉ số là thể tích dịch rỉ viêm, số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm[49].

Về thể tích dịch rỉ viêm, Aspirin liều 200mg/kg làm giảm rõ thể tích dịch rỉ viêm (p < 0,01). TTPTT liều thấp có xu hướng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm so với lô chứng sinh học, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). TTPTT liều cao làm giảm rõ rệt thể tích dịch rỉ viêm so với lô chứng sinh học, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p < 0,001).

Về số lượng bạch cầu dịch rỉ viêm, aspirin liều 200mg/kg làm giảm rõ số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm (p < 0,001). TTPTT ở cả 2 liều làm giảm rõ rệt số lượng bạch cầu so với lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001.

Về hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm, aspirin 200mg/kg có tác dụng làm giảm hàm lượng protein so với lô chứng sinh học (p < 0,05). TTPTT ở cả 2 liều đều không làm giảm rõ hàm lượng protein so với lô chứng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05)[55].

Như vậy ở mô hình chống viêm TTPTT ở cả 2 liều chưa có tác dụng làm giảm phù chân chuột trên mô hình gây viêm phù chân chuột bằng carrageenin.TTPTT liều 36 mL/kg/ngày có tác dụng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm và số lượng bạch cầu trên mô hình gây viêm màng bụng bằng carrageenin và formaldehyd[55].

4.3. CƠ CHẾ GIẢM ĐAU CHỐNG VIÊM CỦA BÀI THUỐC TTPTT

Theo kinh nghiệm dân gian các vị thuốc chứa trong TTPTT có tác dụng điều trị bệnh Gout. Một trong biểu hiện lâm sàng sớm của bệnh Gout là đau và viêm do acid uric làm tăng tiết interleukin-1β và một loạt các chất trung gian hóa học trong đó có NALP3 (NACHT-Leucin-Rich-Repeat and pyrin Domain- containing protein 3) và inflammasone. Các cytokine, chemokin protease và các gốc tự do là những chất góp phần trong cơ chế gây viêm cấp và mạn tính trong bệnh Gout[38]. Bốn biểu hiện chính của viêm cấp là sưng, nóng, đỏ, đau[27]. Do vậy, muốn chứng minh tác dụng điều trịGout của một thuốc ngoài việc nghiên cứu sự thay đổi nồng độ acid uric máu còn cần phải nghiên cứu tác dụng giảm đau và chống viêm. Nhằm góp phần làm sáng tỏ tác dụng và căn cứ khoa học cho việc đánh giá tác dụng điều trị Gout của chế phẩm TTPTT trên lâm sàng đề tài thực hiện các nghiên cứu đánh giá tác dụng hạ acid uric, giảm đau và chống viêm trên các mô hình.

Bài thuốc TTPTT gồm các vị thuốc: Hy thiêm, Thổ phục linh, Cốt khí củ, râu mèo, bình vôi. Dựa trên cơ sở khoa học về tác dụng dược lý theo y học hiện đại và lý luận y học cổ truyền của các vị thuốc, dự đoán cơ chế chống viêm giảm đau của bài thuốc TTPTT nhưsau:

* Hy thiêm có thành phần hóa học có chất đắng daturoside, orientin và có tác dụng dược lý có tác dụng kháng viêm, giãn mạch, hạ huyết áp, ức chế miễn dịch. Theo yhct vị thuốc Hy thiêm vị đắng, tính lạnh quy kinh can thận. Công dụng khu phong trừ thấp, lợi gân cốt, giảm đau, đồng thời có tác dụng giải độc, an thần, hạ áp[7],[17].
* Thổ phục linh có thành phần hóa học: có chứa saponin, tannin, chất nhựa và có dụng dược lý: có tác dụng giải độc gossipol, thanh nhiệt trừ thấp chủ trị chứng giang mai, ung chàm lở, nhiệt lâm.Theo yhct vị thuốc Thổ phục linh có vị ngọt, nhạt, tính bình quy kinh can vị. Công dụng khử phong thấp, lợi gân cốt, giải độc do thủy ngân, chữa đau xương khớp ác sang ung thũng[7],[17].
* Cốt khí củ có thành phần hóa học có antraglucozit chủ yếu là emodin hay rheum emodin C16H12O5' dưới dạng tự do và kết hợp và có tác dụng dược lý có tác dụng kháng khuẩn, an thần, lợi tiểu, hạ đường huyết, cầm máu và tiêu viêm. Theo yhct vị thuốc Cốt khí củ có vị đắng, tính hàn quy kinh Can, đởm, phế và có công dụng: lợi tiểu, thông kinh giảm đau giảm độc, dùng cho những người bị kinh nguyệt bế tắc, kinh nguyệt khó khăn đau đớn, do bị ngã bị thương mà đau đớn, đẻ xong huyết ứ, bụng trướng, tiểu tiện khó khăn[7],[17].
* Râu mèo có thành phần hóa học glucosid đắng orthosiphonin, saponin, alcaloid, tinh dầu, tanin, flavonoid, cholin, betain, alcol triterpen, các acid hữu cơ: acid tartric, citric, glycolic, muối vô cơ kali và tác dụng dược lý: tăng cường tác dụng bài tiết nước tiểu và các chất điện giải. Theo yhct vị thuốc râu mèo vị ngọt, nhạt, hơi đắng, tính mát quy kinh thận, bàng quang và công dụng lợi tiểu thanh nhiệt trừ thấp, thông mật[7],[17].
* Bình vôi có thành phần hóa học:  glucosid đắng orthosiphonin, saponin, alcaloid, tinh dầu, tanin, flavonoid, cholin, betain, alcol triterpen, các acid hữu cơ: acid tartric, citric, glycolic, muối vô cơ kali và tác dụng dược lý tăng cường tác dụng bài tiết nước tiểu và các chất điện giải. Theo yhct vị thuốc Bình vôi có vị ngọt, nhạt, hơi đắng, tính mát quy kinh thận, bàng quang và công dụng: lợi tiểu thanh nhiệt trừ thấp, thông mật[7],[17].

Chính vì các dược liệu chứa trong thành phần của TTPTTcó các flavonoid, saponin... và nhiều hoạt chất khác như vừa trình bày ở trên nên góp phần dọn gốc tự do, làm vững bền thành mạch, giảm xuất tiết, giảm xâm nhập bạch cầu vào ổ viêm nên góp phần vào tác dụng chống đau và chống viêm; theo lý luận của YHCT các nhóm thuốc trong bài thuốc phối hợp với nhau với đủ các phương diện có tác dụng thanh nhiệt giải độc, thanh nhiệt táo thấp, trừ phong phấp, hoạt huyết hóa ứ, lợi niệu thông lâm, sinh tân dịch làm hạ acid uric, giảm đau và chống viêm rất tốt, thực sự là công bổ kiêm trị thích hợp với các loại bệnh bản hư tiêu thực, ví dụ như bệnh bệnh Gout. Như vậy, sự phối hợp các nhóm thuốc làm tăng hiệu quả và hạn chế tác dụng phụ. Thông qua kết quả nghiên cứu cho thấy TTPTT có tác dụng làm giảm acid uric, chống viêm và có xu hướng giảm đau.

KẾT LUẬN

1. VỀ TÁC DỤNG HẠ ACID URIC

- Cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh liều 24 mL cao/kg/ngày có xu hướng làm giảm acid uric máu trên mô hình gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat liều 500 mg/kg.

- Cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh liều 72 mL cao/kg/ngày làm giảm rõ rệt nồng độ acid uric máu trên mô hình gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat liều 500 mg/kg.

2. VỀ TÁC DỤNG GIẢM ĐAU VÀ CHỐNG VIÊM

2.1. Về tác dụng giảm đau:

Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau trên chuột nhắt trắng của TTPTT bằng 2 phương pháp: mâm nóng và máy đo ngưỡng đau cho thấy:

TTPTT liều dùng 24 mL/kg/ngày và 72 mL/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục có xu hướng làm giảm đau trên hai mô hình nghiên cứu. Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

2.2. Về tác dụng chống viêm

* TTPTT ở cả 2 liều chưa có tác dụng chống viêm cấp thông qua làm giảm phù chân chuột trên mô hình gây viêm phù chân chuột bằng carrageenin.
* TTPTT liều 36 mL/kg/ngày có tác dụng chống viêm cấp thông qua làm giảm thể tích dịch rỉ viêm và số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm trên mô hình gây viêm màng bụng bằng carrageenin và formaldehyd.

# 

KIẾN NGHỊ VÀ ĐỀ XUẤT

Sau khi có kết quả nghiên cứu bài thuốc Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh đưa ra kiến nghị và đề xuất sau:

* Nghiên cứu đánh giá tính an toàn thông qua độc tính cấp và bán trường diễn.
* Tìm hiểu cơ chế tác dụng acid uric máu tông qua ức chế tổng hợp hoặc tăng thải trừ acid uric.

Chuẩn bị đầy đủ cơ sở đánh giá về an toàn và hiệu quả của bài thuốc để tiến hành nghiên cứu trên lâm sàng trên bệnh nhân Gout cấp và tăng acid uric mạn tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Bay** (1996), *“Nghiên cứu dược lý thực nghiệm và lâm sàng của thuốc PT5 trên các bệnh thấp khớp*”, Luận án phó tiến sỹ khoa học Y dược, Trường đại học Y dược Thành Phố Hồ Chí Minh.
2. **Bộ Y tế** (2010), “*Dược điển Việt Nam IV*”, NXB Y Học .
3. **Bộ môn Dư­ợc lý, Trư­ờng Đại học Y Hà Nội (2012**), *D­ược lý học lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, tr. 166 – 180
4. **Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam**( 2003), NXB khoa học kỹ thuật (tập 1).
5. **Hoàng Bảo Châu và cộng sự** (1992), *Đánh giá tác dụng giảm đau của bài “Độc hoạt II” trong một số bệnh viêm khớp*, thông tin YHCT số 68/1992, tr3-10.
6. **Hoàng Bảo Châu** (1995), *phương thuốc YHCT*, NXB Y Học, Tr 314-318
7. **Võ Văn Chi** (1997), *Từ điển cây thuốc Việt Nam,* NXB Y Học.
8. **Hoàng Văn Dũng** (2009), "Chẩn đoán và điều trị bệnh Gút", *Chẩn đoán và điều trị những bệnh cơ xương khớp thường gặp,* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 110-123.
9. **Bùi Thùy Dương** (2003), “*Nghiên cứu một số tác dụng dược lý và độc tính cấp của hoa kim ngân*”, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ Y khoa, Trường Đại học Dược Hà Nội .
10. **Nguyễn Thùy Dương** (2012), “ *Nghiên cứu tác dụng trên bệnh gút thực nghiệm của cây hy thiêm*”, Luận văn Tiến sỹ, Trường Đại học y Hà Nội.
11. **Đoàn Văn Đệ** (2008), "Bệnh Gút", *Bệnh học nội khoa,* Nhà xuất bản quân đội nhân dân, Tập II, tr. 43-53.
12. **Đoàn Văn Đệ** (2009), "Bệnh Gút", *Điều trị Nội khoa*, Nhà xuất bản quân đội nhân dân, Tập 1, tr. 208-220.
13. **Trần Trung Hào** (2006), *Nghiên cứu nồng độ acid uric máu ở bệnh nhân suy thận mạn tính*, Luận văn chuyên khoa cấp II, Học viện Quân y.
14. **Đặng Thị Như Hoa**( 2010), “*Đánh giá tính an toàn và tác dụng điều trị bệnh gút của Cao Vương Tôn*”, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa II, Trường Đại học Dược Hà Nội .
15. **Khoa Y học cổ truyền - Trường đại học Y Hà Nội,** *Chuyên đề nội khoa Y học cổ truyền,* Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 2012
16. **Khoa Y học cổ truyền - Trường đại học Y Hà Nội**, *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền,* Nhà xuất bản Y học Hà Nội
17. **Đỗ Tất Lợi** (2005), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, NXB Y Học.
18. **Tống Trần Luân, Trần Thị Lan, Nguyễn Võ Hiếu**, “*Kết quả điều trị 64 ca VKDT bằng bài thuốc thấp khớp II*”, thông tin đông y số 31/1981, tr 11-14.
19. **Nguyễn Tiến Phượng**(2000), “*Nghiên cứu tác dụng chống viêm giảm đau của cốt khí củ trên thực nghiệm”*, Luận văn thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
20. **Nguyễn Thị Ngọc Lan** (2008), "Bệnh gút", *Bài giảng Bệnh học Nội khoa,* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, Tập II, tr. 320- 331.
21. **Nguyễn Thị Ngọc Lan** (2010), "Chẩn đoán hình ảnh trong bệnhxquang khớp nội khoa", *Bệnh học cơ xương khớp nội khoa*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, tr. 334-343.
22. **Lý Thị Lộc** (2005), *Nghiên cứu nồng độ acid uric máu ở bệnh nhânđái tháo đường týp 2*, Luận văn thạc sĩ y học, Học viện Quân y.
23. **Nguyễn Vĩnh Ngọc** (2007), "Điều trị bệnh gút", *Điều trị học nộikhoa,* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, Tập I, tr. 301- 309.
24. **Nguyễn Vĩnh Ngọc** (2010), "Bệnh gút", *Bệnh học Cơ Xương Khớp Nội khoa*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, tr. 189-212.
25. **Đoàn Trọng Phụ** (2010), "Acid nucleic và sinh tổng hợp protein",*Hóa sinh y học*, Nhà xuất bản quân đội nhân dân Hà Nội, tr. 217- 291.
26. **Võ Tam, Nguyễn Hoàng Thanh Vân, Hồ Văn Lộc** (2012), "Bệnh Gút", *Phác đồ chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp thường gặp,* Tổng hội Y học-Hội Thấp khớp học Việt Nam,tr. 117-123.
27. **Mai Thị Minh Tâm** (2013), "Cập nhật chẩn đoán và điều trị bệnh gút", *Tạp chí Nội khoa Việt Nam*, 10, tr. 37-41.
28. **Quyền Đăng Tuyên** (2001), *Nghiên cứu nồng độ acid uric và một số yếu tố liên quan đến hội chứng tăng acid uric máu trong cán bộ quân đội*, Luận văn thạc sĩ y học, Học viện Quâny.
29. **Bùi Đức Thắng** (2006), *Nghiên cứu nồng độ acid uric máu ở người cao tuổi*, Luận văn chuyên khoa cấp II, Học viện Quâny.
30. **Trần Thúy, Phạm Duy Nhạc, Hoàng Bảo Châu** (1994), *bài giảng YHCT*, NXB Y Học , Tr 131, 535-538.
31. **Trần Thúy, Đào Thanh Thủy, Trương Việt Bình** (1995), “*Chứng tý”* chuyên đề nội khoa YHCT, NXB Y Học , tr 383-388.
32. **Lê Anh Thư** (2006), "Viêm khớp gút", *Bệnh học một số bệnh lý cơ xương khớp thường gặp,* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 143-157.
33. **Trần Thanh Tùng** (2003), “*Nghiên cứu tác dụng chống viêm giảm đau và độc tính cấp của cốt toái bổ”*, Luận văn tốt nghiệp của bác sỹ y khoa, Trường Đại học Dược Hà Nội.
34. **Trường Đại học Trung y Hồ nam** (1998), “*Nghiên cứu tác dụng của nước sắc thương nhĩ tử, hy thiêm điều trị thấp khớp*”, báo cáo khoa học, tr 78-80.
35. **Phạm Văn Trịnh, Nguyễn Thị Hằng** (1997), “*Nghiên cứu tác dụng của nhóm thuốc phát tán phong thấp và ứng dụng trên Lâm sàng*”, thông tin YHCT số 80/1997, tr 65.
36. **Ainsiah, Othman C.B, Nabi Shah B.M., Khalid Back** (2001), “ *Does Vitamin E, have a role in the management of stress*”, Medical progress, 28, pp. 29-31.
37. **Akira Imadaya** (1994), A trial of Kampo Therapy on Collagen diseases. Imdaya Hopital. The 3rd International symposium on Traditional Medicine on Toyama, Japan, p 31-47.
38. **A´lvarez-Lario B., Macarro´n-Vicente J.** (2010), "Uric acid andevolution", *Rheumatology*, 49, pp. 2010-2015.
39. **Baker J. F., Schumacher H. R.** (2010), "Update on gout andhyperuricemia", *Int J Clin Pract*, 64(3), pp. 371-377.
40. **Balakumar P., Sharma R., Kalia A.N. et al.** (2009),"Hyperuricemia: Is it a Risk Factor for Vascular Endothelial Dysfunction and Associated Cardiovascular Disorders?", *CurrentHypertension Reviews*, 5, pp. 1- 6.
41. **Bhole V., Choi J. W. J., Kim S. W. et al** (2010), “Serum UricAcid Levels and the Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Study”, *The American Journal of Medicine*, 123(10), pp. 957-961.
42. **Dalbeth N., McQueen F. M.** (2009), “Use of imaging to evaluategout and other crystal deposition disorders”, *Current Opinion in Rheumatology*, 21, pp. 124-131.
43. **Dang G. K., Parekar R.R., Kamat S.K., scindia A.M., Rege N. N. (2001)** , “*Antiinflammatory Activity of phylalanthus emblica, plumbago zeylanica and cyperus rotundus in Acute Models of Imflammation*”, Phytotherapy Research, 25(6), PP. 904-908
44. **Dhanda S., Jagmohan P., Tian Q. S.** (2011), “A re-look at an olddisease: A multimodality review on gout”, *Clinical Radiology*, 66, pp. 984- 992.
45. **Duncan P, et. al**. (1982), “*A candidate reference method for uric acid in serum. II. Interlaboratory testing”,* Clincal chemistry, 28 (2), pp. 291-293
46. **Edwards N. L., Choi H. K., Terkeltaub R. A.** (2008), “Gout”, *Primer on the Rheumatic Diseases*, 3, pp. 241-262.
47. **Funai Y, Pickering AE, Uta D et al. (2014**), Systemic dexmedetomidine augments inhibitory synaptic transmission in the superficial dorsal horn through activation of descending noradrenergic control: an in vivo patch-clamp analysis of analgesic mechanisms, *Pain*, **155(3)**, 617–628
48. **Gaffo A. L., Edwards N. L., Saag K. G.** (2009), “Hyperuricemiaand cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link?”, *Arthritis Research and Therapy,* 11(4), pp. 1- 7.
49. **Gerhard Vogel H. (2008),** “Chapter H: Analgesic, anti-inflammatory, anti- pyretic activity”, *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer, pp. 669-774
50. **Grases F., Villacampa A. I., Antonia C. B. et al** (2000), "Uricacid calculi: types, etiology and mechanisms of formation", *Clinical Chimica Acta*, 302, pp. 89-104.
51. **Haidari F., Keshavarz S.A., Rashidi M.R., shahi M.M** (2009), “*Orange juice and hesperetin supplementation to hyperuricemic rats alter oxidative stress markers and xanthine oxidoreductase activity”*, Journal of clinical Biochemistry and Nutrition, 45, pp. 285-291
52. **Havsteen B. H.** (2002), “*The Biochemistry and medical significance of the flavonoids”*, Pharmacology & Therapeutics, 96 (2-3) , pp. 67-202
53. **Kim K. Y., Pharm D., Schumacher H. R. et al** (2003), "ALiterature Review of the Epidemiology and Treatment of Acute Gout", *Clinical therapeutic*, 25, pp. 1593-1617.
54. **Kong L.D., Yang C., Gea F., Wang H.D., Guo Y.S.,** (2004). “*A chinese herbal medicine Ermiao wan reduces serum uric acid level and inhibits liver xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase in mice”*, Journal of Ethnopharmacology, 93, pp. 325-330.
55. **Kyoung Soo Kim, Hae In Rhee, Eun Kyung Park et al.** (2008), “*Anti-inflammatory effects of Radix Gentianae Macrophyllae (Qinjiao), Rhizoma Coptidis (Huanglian) and Citri Unshiu Pericarpium (Wenzhou migan) in animal models*”*, Chinese Medicine*, **3**:10.
56. **Lohsoonthorn V., Dhanamun B., Williams M. A.** (2006),"Prevalence of Hyperuricemia and its Relationship with Metabolic Syndrome in Thai Adults Receiving Annual Health Exams", *Archives of Medical Research*, 37, pp. 883-889.
57. **Merriman T. R., Dalbeth N.** (2011), "The genetic basis ofhyperuricaemia and gout", *Joint Bone Spine,* 78, pp. 35-40.
58. **Mishra D, Ghosh G, Kumar PS and Panda PK** (2011), Anexperimental study of analgesic activity of selective COX-2 inhibitor with conventional NSAIDs, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **4(1)**, 78-81.
59. **Mitul Patel et al. (2012),**“*In vivo animal models in preclinical evaluation of anti-inflammatory activity – A review*”, *International journal of pharmaceutical research and allied sciences*, **1(2)**, pp. 01-05.
60. **Mo SF, Zhou F, Lv YZ, Hu QH, Zhang DM, Kong LD** (2007), “*Hypouricemic action of Selected Flavonoids in Mice : Structure- Activity Relationships*”, Biological & Pharmaceutical Bullentin, 30(8), pp, 1551-1556.
61. **Ratheesh M., Shyni G. L., Sindhu G., Helen A**. (2001), “*Protective Effects of isolated Polyphenolic and Alkaloid Factions of Ruta graveolens L. on Acute and Chronic Models of Imflammation”*, Imflammation, 33 (1), pp. 18-24.
62. **Neogi T., Ellison R. C., Hunt S. et al** (2009), "Serum Uric AcidIs Associated with Carotid Plaques: The National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study", *J Rheumatol*, 36(2), pp.378-384.
63. **Nuki G.** (2002), "Gout",*The Medicine Publishing Company Ltd*, pp. 71-77.
64. **Obermayr R. P., Temml C., Gutjahr G. et al** (2008), "ElevatedUric Acid Increases the Risk for Kidney Disease", *J Am SocNephrol*, 19, pp. 2407-2413.
65. **Ottaviani S., Bardin T., Richette P.** (2012), "Usefulness ofultrasonography for gout", *Joint Bone Spine*, pp. 1-5.
66. **Pande I.** (2006), "An update on gout", *Indian Journal of Rheumatology*, 1, pp. 60–65.
67. **Pillinger M. H., Rosenthal P., Abeles A. M.** (2007), "Hyperuricemia and Gout: New Insights into Pathogenesis and Treatment", *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 65(3), pp. 215-221.
68. **Portis A. J., Laliberte M., Tatman P. et al** (2010), "HighPrevalence of Gouty Arthritis Among the Hmong Population in Minnesota", *Arthritis Care & Research*, 62, pp. 1386-1391.
69. **Puig J. G.** (2008), "Hyperuricemia, gout and the metabolicsyndrome", *Current Opinion in Rheumatology*, 20, pp. 187-191.
70. **Reginato A.** (2012), "Chapter 333: Gout and Other CrystalAssociated Arthropathies", *Harrison's Principles of InternalMedicine 18th.*
71. **Silva G da, Tanica M, Rocha J, Serrano R, Gomes E T, sepodes B, Silva O (2001),** *“In vivo anti-inflammatory effect and toxicological screening of Maytenus herterophylla and Maytenus senegalensis extracts*”, Human & Experimental Toxicology, 30 (7), pp. 693-700
72. **Schumacher H. R., Chen L. X.** (2010), "Gout and other crystalassociated arthropathies", *Harrison’s Rheumatology*, 2, pp. 235-238.
73. **Shekarriz B., Stoller M. L.** (2002), "Uric acid Nephrolithiasis:current concepts and controversies", *The journal of urology*, 168, pp. 1307- 1314.
74. **Taniguchi A., Kamatani N.** (2008), "Control of renal uric acidexcretion and gout", *Current Opinion in Rheumatology*, 20, pp.192-197.
75. **Thiele R. G., Schlesinger N.** (2007), "Diagnosis of gout byultrasound", *Rheumatology*, 46, pp. 1116-1121.
76. **Uaratanawong S., Suraamornkul S., Angkeaw S. et al** (2011), "Prevalence of hyperuricemia in Bangkok population", *ClinRheumatol*, 30, pp. 887-893.
77. **Vogel HG; Chapter H** (2008). Analgesic, Anti-Inflammatory, and Anti-Pyretic Activity, *Drug Discovery and Evaluation:Pharmacological Assays*, 3rd edition,Springer, 983-1116
78. **Wortmann R. L.** (2008), "Chapter 87: Gout and Hyperuricemia", *Textbook of Rheumatology*, 8(2).
79. **Zhang W., Sun K., Yang Y. et al.** (2009), "Plasma Uric Acid andHypertension in a Chinese Community: Prospective Study and Metaanalysis", *Clinical Chemistry*, 55(11), pp. 2026-2034.
80. **Zhu Y., Pandya B. J., Choi H. K.** (2011), "Prevalence of goutand hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008", *ArthritisRheum*, 63, pp. 3136-3141.

**PHỤ LỤC**