

TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM CỦA BÀI THUỐC BẠI ĐỘC TÁN GIA VỊ TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Đặng Hồng Anh^{1,✉}, Đỗ Linh Quyên², Vũ Đức Lợi¹

¹Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam

²Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

Bại độc tán gia vị là bài thuốc được hình thành trên bài thuốc cổ phương Bại độc tán, gia thêm bốn dược liệu gồm Dây đau xương, Cốt khí củ, Lá khô, Ô tặc cốt. Nghiên cứu được thực hiện trên động vật thực nghiệm với mục tiêu đánh giá tác dụng chống viêm cấp và chống viêm mạn của bài thuốc Bại độc tán gia vị. Tác dụng chống viêm cấp được đánh giá trên hai mô hình: gây phù chân chuột và gây viêm màng bụng trên chuột cống trắng chủng Wistar với thuốc đối chứng là diclofenac đường uống liều 10 mg/kg/ngày. Tác dụng chống viêm mạn được đánh giá bằng mô hình gây viêm mạn bằng u hạt amiant trên chuột nhắt trắng chủng Swiss với thuốc đối chứng là prednisolon đường uống liều 5 mg/kg/ngày. Kết quả nghiên cứu cho thấy, Bại độc tán gia vị ở cả hai liều 21 g/kg/ngày và 42 g/kg/ngày đều thể hiện xu hướng tác dụng chống viêm cấp trên các mô hình. Bại độc tán gia vị liều 72 g/kg/ngày thể hiện tác dụng chống viêm mạn rõ rệt thông qua khả năng làm giảm trọng lượng khối u hạt.

Từ khóa: Chống viêm, Bại độc tán gia vị, động vật thực nghiệm.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm là một phần không thể thiếu của hệ thống miễn dịch của cơ thể, đóng vai trò bảo vệ chống lại tổn thương mô, nhiễm trùng do vi khuẩn, tác nhân xâm nhập từ bên ngoài và các tình trạng có hại khác.¹ Phản ứng viêm rất quan trọng để duy trì cân bằng mô bình thường. Tuy nhiên, chức năng bảo vệ này có thể biến thành tình trạng bệnh lý phá hủy nếu cơ chế ức chế mất kiểm soát, từ đó gây tổn thương mô.² Đôi khi, tình trạng viêm nghiêm trọng không được kiểm soát có thể dẫn đến tình trạng viêm mạn tính và có thể gây ra các tình trạng bệnh lý khác nhau như ung thư và tiểu đường.³

Hiện nay, có nhiều thuốc chống viêm nguồn gốc tổng hợp hoặc bán tổng hợp được sử dụng trên lâm sàng, nhưng các thuốc này khi

phải sử dụng thời gian dài còn nhiều tác dụng không mong muốn.^{4,5} Chính vì vậy, việc phát triển thuốc chống viêm mới an toàn, hiệu quả hơn dựa trên các dược liệu tự nhiên đang trở thành xu hướng hiện nay. Bại độc tán gia vị là bài thuốc được hình thành trên bài thuốc cổ phương Bại độc tán, được trích từ cuốn Tiểu nhi dược chứng trực quyết, gia thêm bốn dược liệu gồm Dây đau xương, Cốt khí củ, Lá khô, Ô tặc cốt dựa theo kinh nghiệm cá nhân với mục đích chống viêm, giảm đau trong một số bệnh lý cơ xương khớp, bước đầu dùng trên trên lâm sàng cho kết quả khả quan. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá tác dụng chống viêm, giảm đau của bài thuốc Bại độc tán gia thêm bốn dược liệu kể trên. Với mong muốn nghiên cứu hiệu quả chống viêm của bài thuốc, tạo cơ sở khoa học cho việc ứng dụng rộng rãi trên lâm sàng, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: **Đánh giá tác dụng chống viêm của bài thuốc Bại độc tán gia vị trên động vật thực nghiệm.**

Tác giả liên hệ: Đặng Hồng Anh

Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam

Email: danghonganh.36@gmail.com

Ngày nhận: 06/09/2024

Ngày được chấp nhận: 24/09/2024

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Thuốc nghiên cứu

Bài thuốc Bại độc tán gia vị gồm 14 dược liệu: 12g Khương hoạt (*Rhizoma et Radix Notopterygii*), 12g Độc hoạt (*Radix Angelica pubescentis*), 12g Xuyên khung (*Rhizoma Ligustici wallichii*), 12g Đẳng sâm (*Radix Codonopsis*), 12g Bạch linh (*Poria*), 12g Tiền hồ (*Radix Peucedani*), 12g Sài hồ (*Radix Bupleuri chinensis*), 8g Cát cánh (*Radix Platycodi grandiflori*), 8g Chỉ xác (*Fructus Aurantii*), 6g Cam thảo (*Radix et Rhizoma Glycyrrhiza*), 12g Dây đau xương (*Caulis Tinospora sinensis Merr.*), 12g Cốt khí củ (*Rhizoma Reynoutriae japonicae*), 12g Lá khô (*Folium Ardisiae*), 12g Ô tặc cốt (*Os Sepiae*). Các nguyên liệu trong bài thuốc được dùng dưới dạng nguyên liệu khô và đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V. Bài thuốc được bào chế dưới dạng thuốc sắc theo phương pháp y học cổ truyền bằng máy sắc thuốc bán tự động. Thuốc sau khi sắc sẽ được bảo quản trong tủ lạnh. Liều dùng dự kiến trên người là 150g dược liệu/ngày.

Động vật nghiên cứu

Chuột nhắt trắng trường thành chủng *Swiss*, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 25 – 30g. Chuột cống trắng trường thành dòng *Wistar*, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 250 ± 30g. Động vật được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội.

Hóa chất và máy móc phục vụ nghiên cứu

Prednisolone 5mg, Hanoi Pharma JSC. Diclofenac 50mg, biệt dược Voltaren, Novartis, Thổ Nhĩ Kỳ. Povidone iodine 10%, biệt dược Asi-Iodine, Công ty CP Dịch vụ và

Thiết bị y tế An Sinh. Chloral hydrate dạng bột, AR, > 99,0%, Shanghai Aladdin Biochemical Technology Co., Ltd. Carageenan sodium salt, BDH Chemicals Ltd Poole England. Dịch truyền tĩnh mạch Natri Clorid 0,9% B. Braun, Việt Nam. Máy đo viêm Plethysmometer No 7250 của hãng Ugo - Basile (Italy). Cân điện tử Precisa LX2200c (Thụy Sĩ). Máy ly tâm Eba 20 của hãng Hettich (Đức). Máy sinh hoá bán tự động Chem5 V3 của hãng Erba (Đức). Máy huyết học ABX Micros ES60 của hãng Horiba Medical (Pháp).

2. Phương pháp

Đánh giá tác dụng chống viêm cấp trên 2 mô hình

Mô hình gây phù chân chuột

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp của Winter và cộng sự (1962).⁶

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô.

Lô 1 (n = 6): uống nước cất.

Lô 2 (n = 12): uống diclofenac liều 10 mg/kg/ngày.⁷we propose to scientifically justify the anti-inflammatory activity of olive leaf (OL

Lô 3 (n = 12): uống Bại độc tán gia vị liều 42 g/kg/ngày (gấp 2 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng).

Lô 4 (n = 12): uống Bại độc tán gia vị liều 21 g/kg/ngày (liều dự kiến dùng trên lâm sàng, tính theo hệ số ngoại suy 7).

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 carrageenan 1% (pha trong nước muối sinh lý) với thể tích 0,05 mL/chuột vào gan bàn chân sau, bên phải của chuột.

Đo thể tích chân chuột (đến khớp cổ chân) bằng máy đo viêm Plethysmometer (Ugo Basile

model 7250, Italy) vào các thời điểm: trước khi gây viêm (V_0); sau khi gây viêm 2 giờ (V_2), 4 giờ (V_4), 6 giờ (V_6) và 24 giờ (V_{24}).

Kết quả được tính theo công thức của Fontaine.

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

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

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

V_t là thể tích chân chuột sau khi gây viêm.

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

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

Trong đó:

V_c là trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô mô hình.

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

Mô hình gây viêm màng bụng

Nghiên cứu được tiến hành dựa trên phương pháp của Griswold và cộng sự (1987).⁸

Chuột cống trắng được chia thành các lô nghiên cứu tương tự mô hình gây phù chân chuột. Động vật được uống nước cất hoặc thuốc thử mỗi ngày vào buổi sáng, trong 5 ngày liên tục.

Vào ngày thứ 5 của nghiên cứu, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm màng bụng chuột bằng dung dịch carrageenan 0,05g + formaldehyd 1,4mL, 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.

Đánh giá tác dụng chống viêm mạn bằng phương pháp tạo u hạt

Nghiên cứu được tiến hành dựa trên phương pháp của Meier và cộng sự (1950)⁹, được cải tiến bởi Ducrot, Julou và cộng sự (1963).¹⁰

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 15 con.

- Lô 1: uống nước cất.

- Lô 2: uống prednisolon liều 5 mg/kg/ngày.

Lô 3: uống Bại độc tán gia vị liều 72 g/kg (gấp 2 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng).

- Lô 4: uống Bại độc tán gia vị liều 36 g/kg (liều dự kiến dùng trên lâm sàng, tính theo hệ số ngoại suy 12).

Phương pháp gây u hạt tạo ra tình trạng viêm mạn: Cấy hạt amiant trọng lượng 6mg đã tiệt trùng (sấy 120°C trong 1 giờ) và được tẩm carrageenan 1% vào dưới da gáy chuột. Chuột đã được gây mê bằng tiêm màng bụng chloral hydrat liều 250 mg/kg ngay trước khi thực hiện quy trình cấy.

Sau khi cấy hạt amiant, chuột ở các lô được uống nước cất hoặc thuốc thử liên tục trong 7 ngày. Ngày thứ 8 sau khi cấy, giết chuột và mổ bóc tách lấy khối u hạt. Trọng lượng ướt (ngay sau khi bóc tách) và trọng lượng khô (sấy ở 60°C trong 18 giờ) của khối u hạt được xác định. Trọng lượng khô của khối u hạt được coi là thước đo sự hình thành u hạt. Phần trăm ức chế (PI) của sự phát triển khối u hạt được tính theo công thức sau¹¹:

$$PI = \frac{P_c - P_t}{P_c} \times 100$$

Trong đó:

P_c là trọng lượng khô khối u hạt lô đối chứng.

P_t là trọng lượng khô khối u hạt lô thuốc thử.

Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần

mềm Microsoft Excel 2010 và SPSS 22.0. Để so sánh trong nhóm, paired t-test đã được sử dụng. Để xác định sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm, Student's t-test đã được áp dụng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

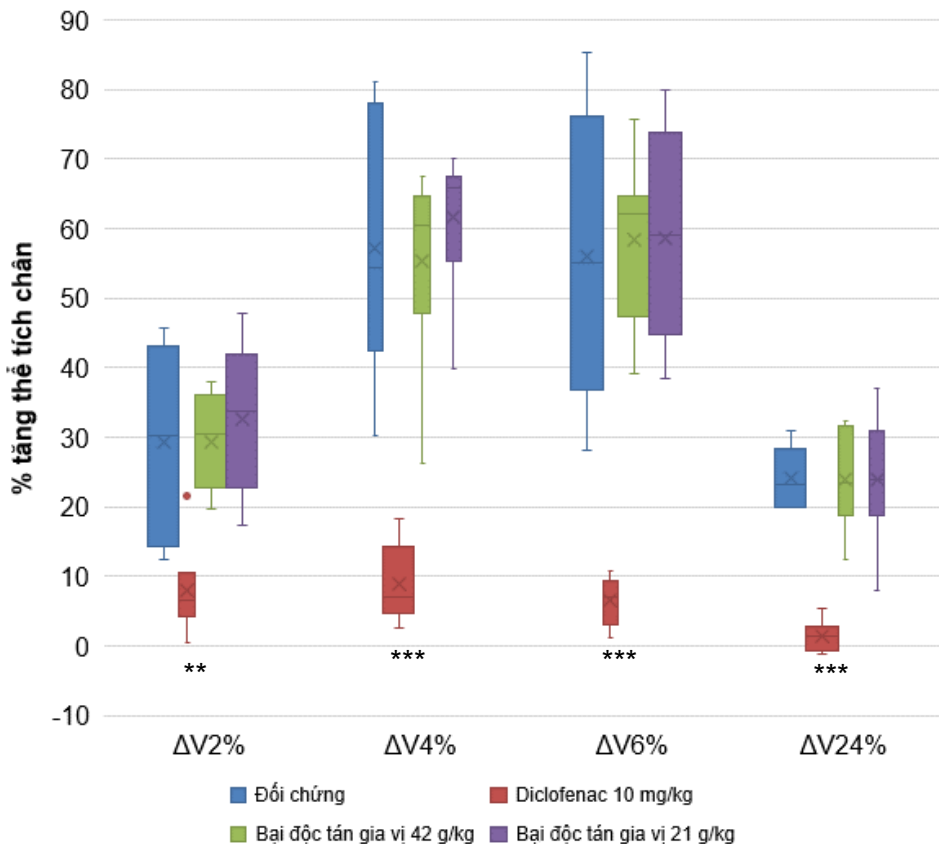
Các chuột trong các lô nghiên cứu được nuôi và chăm sóc trong điều kiện như nhau trong suốt quá trình nghiên cứu. Với các chuột được mổ để đánh giá các chỉ số nghiên cứu, trước khi mổ, chuột được gây mê.

III. KẾT QUẢ

1. Tác dụng chống viêm cấp của “Bại độc tán gia vị”

Mô hình gây phù chân chuột

Biểu đồ 1 mô tả độ tăng thể tích chân ở các lô tại từng thời điểm đánh giá. Hình ảnh cho thấy mức độ giảm phù rõ rệt của diclofenac 10 mg/kg ở tất cả các thời điểm đánh giá. Độ tăng thể tích chân chuột ở các lô uống Bại độc tán gia vị có xu hướng giảm so với lô đối chứng, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê.



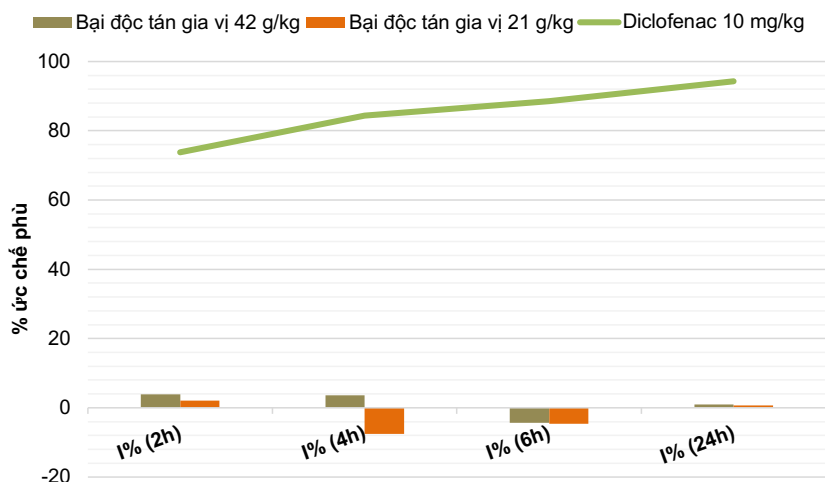
ΔV: Độ tăng thể tích chân của từng chuột từng thời điểm 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 24 giờ (%)

** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô đối chứng (Mann-Whitney test)

Biểu đồ 1. Độ tăng thể tích chân chuột ở các lô nghiên cứu

Biểu đồ 2 biểu diễn khả năng ức chế phù (%) của diclofenac 10 mg/kg và Bại độc tán gia vị ở các mức liều nghiên cứu. Số liệu cho thấy khả năng ức chế phù mạnh mẽ của diclofenac

tại tất cả thời điểm đánh giá. Bại độc tán gia vị chưa thể hiện rõ khả năng ức chế phù trên mô hình nghiên cứu này.



Biểu đồ 2. Khả năng ức chế phù chân của Bại độc tán gia vị

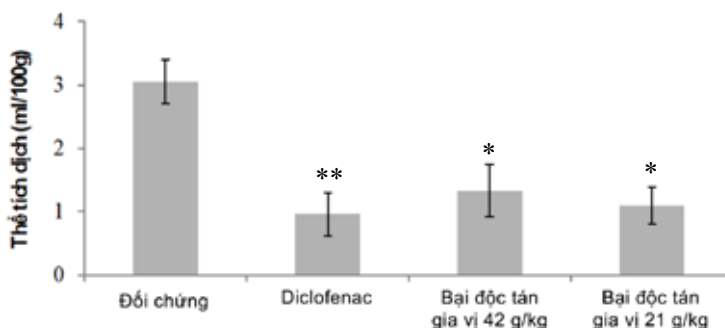
Mô hình gây viêm màng bụng

Bảng 1. Tỷ lệ chuột có dịch rỉ viêm trong ổ bụng

Lô nghiên cứu	Có dịch rỉ viêm	Không có dịch rỉ viêm
Đối chứng	6/6	0/6
Diclofenac 10 mg/kg	5/7	2/7
Bại độc tán gia vị 42 g/kg	8/12	4/12
Bại độc tán gia vị 21 g/kg	8/10	2/10

Số liệu Bảng 1 cho thấy, sau khi tiêm màng bụng hỗn hợp carrageenan và formaldehyd, 100% chuột ở lô đối chứng không được điều trị gì có dịch rỉ viêm trong ổ bụng. Tỷ lệ chuột

có dịch rỉ viêm có xu hướng giảm ở các lô chuột được uống diclofenac hoặc Bại độc tán gia vị, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê.



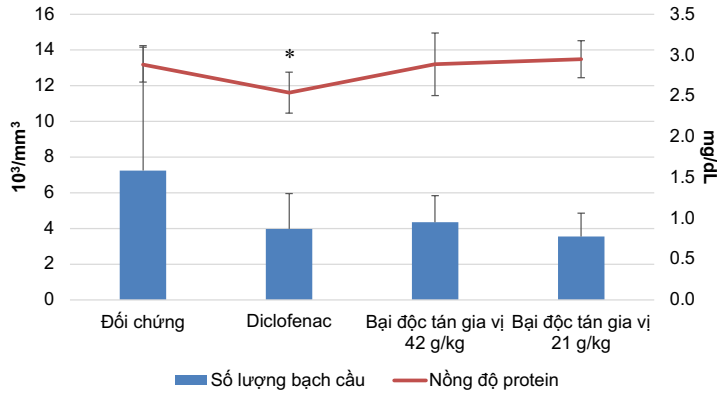
Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình ± SD

**p < 0,01; *p < 0,05 so với lô đối chứng (Mann-Whitney test)

Biểu đồ 3. Thể tích dịch rỉ viêm

Quan sát biểu đồ 3 nhận thấy, các lô uống diclofenac 10 mg/kg và Bại độc tán gia vị đều thể hiện xu hướng giảm thể tích dịch rỉ viêm so với lô đối chứng, sự khác biệt là có ý nghĩa

thống kê. Không có sự khác biệt khi so sánh thể tích dịch rỉ viêm giữa 2 lô uống Bại độc tán gia vị và giữa các lô uống Bại độc tán gia vị và diclofenac.



Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình ± SD

*p < 0,05 so với lô đối chứng (Student's t-test)

Biểu đồ 4. Số lượng bạch cầu và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm

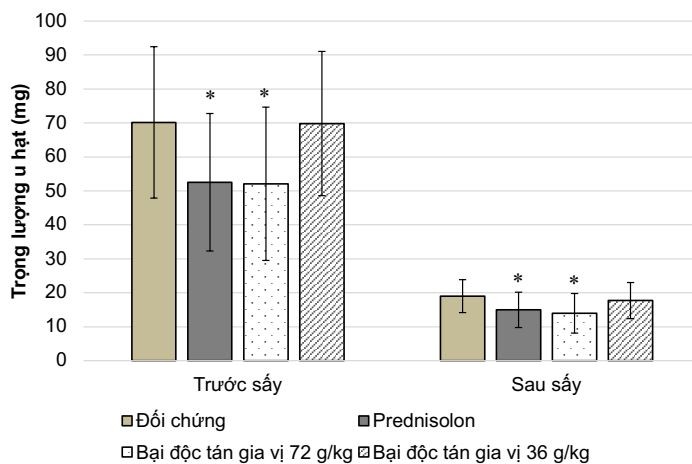
Biểu đồ 4 biểu diễn sự thay đổi số lượng bạch cầu và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm.

Số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm đều có xu hướng giảm ở các lô uống diclofenac hoặc Bại độc tán gia vị so với lô đối chứng, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê.

Nồng độ protein trong dịch rỉ viêm của chuột

uống diclofenac có giá trị thấp hơn so với lô đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Không có sự khác biệt về nồng độ protein trong dịch rỉ viêm khi so sánh giữa các lô uống Bại độc tán gia vị và lô đối chứng.

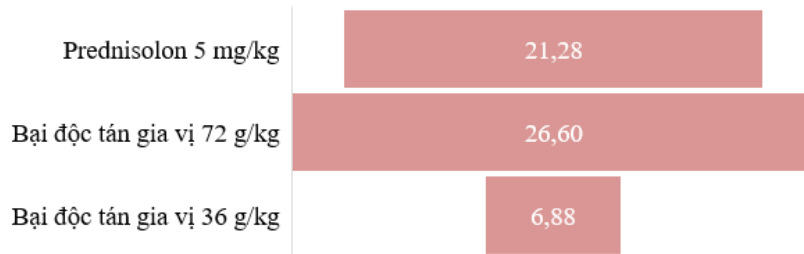
2. Tác dụng chống viêm mạn của “Bại độc tán gia vị”



Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình ± SD

*p < 0,05 so với lô đối chứng (Student's t-test)

Biểu đồ 5. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến trọng lượng khối u hạt



Biểu đồ 6. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến phần trăm ức chế hình thành khối u hạt

Biểu đồ 5 biểu diễn ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến trọng lượng của khối u hạt trước và sau khi sấy. Số liệu cho thấy tác dụng chống viêm mạn rõ rệt của prednisolon liều 5 mg/kg và Bại độc tán gia vị liều 72 g/kg/ngày thông qua khả năng làm giảm đáng kể trọng lượng khối u hạt ngay sau khi được bóc tách và sau khi đã sấy khô ở nhiệt độ 60°C trong 18 giờ. Bại độc tán gia vị liều 36 g/kg/ngày có xu hướng làm giảm trọng lượng khối u hạt, tuy nhiên mức giảm ít chưa đủ có ý nghĩa thống kê. Phần trăm ức chế sự hình thành khối u hạt có giá trị cao nhất ở lô uống Bại độc tán gia vị liều 72 g/kg/ngày (26,60%) (Biểu đồ 6).

IV. BÀN LUẬN

Viêm là một hiện tượng bệnh lý bao gồm một loạt thay đổi tại chỗ và toàn thân, bắt đầu ngay khi tác nhân viêm xâm nhập vào cơ thể. Dựa vào diễn biến của viêm có thể phân loại thành viêm cấp và viêm mạn tính. Đặc điểm của viêm cấp là thời gian diễn biến ngắn, tiết dịch chứa nhiều protein huyết tương và xuất ngoại nhiều bạch cầu đa nhân trung tính; biểu hiện đặc trưng là sưng, nóng, đỏ, đau.¹² Còn viêm mạn tính, có thể bắt đầu ngay từ đầu, nhưng đa số là từ viêm cấp chuyển sang và biểu hiện về mô học là sự xâm nhập của lympho bào và đại thực bào, tạo ra các mô u xơ rồi hạt u xơ.¹² Chính những thay đổi này là cơ sở của các phương pháp đánh giá tác dụng chống viêm bao gồm tác dụng chống viêm cấp và chống viêm mạn tính.

Tác dụng chống viêm cấp của Bại độc tán gia vị

Tác dụng chống viêm cấp của Bại độc tán gia vị được đánh giá trên: mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenan và mô hình gây viêm màng bụng. Trong cả hai mô hình này, thuốc chống dương được lựa chọn là diclofenac đường uống liều 10 mg/kg/ngày. Đây là một trong những thuốc phổ biến nhất được lựa chọn để điều trị tình trạng viêm cấp và đau, hoạt động bằng cách ức chế con đường cyclooxygenase (COX), thông qua đó ngăn ngừa sự tổng hợp prostaglandin và các eicosanoid khác.¹³ Về cách xây dựng cỡ mẫu, nhóm nghiên cứu đề xuất số lượng chuột ở lô chứng là 6 bởi nhóm này không có can thiệp gì, chỉ có tiêm tác nhân gây viêm vào ngày cuối cùng của nghiên cứu. Việc sử dụng số lượng chuột theo nguyên tắc tối thiểu để tránh lạm dụng đặc quyền sử dụng động vật và tránh lãng phí kinh tế.¹⁴ Còn ở các lô nghiên cứu khác, số lượng chuột được đề xuất ở mỗi lô là 12 để tránh bỏ lỡ những tác động về mặt sinh học.

Trên mô hình gây phù chân chuột, tác nhân gây viêm được sử dụng là carrageenan, có bản chất là polysaccharid. Khi tiêm dung dịch này vào gan bàn chân chuột làm tăng tính thấm mao mạch, dẫn đến sự rò rỉ protein huyết tương, với sự di tản bạch cầu trung tính chiếm ưu thế.¹⁵ Kết quả cho thấy, so với lô chứng, Bại độc tán gia vị liều 21 g/kg/ngày và 42 g/kg/ngày có xu hướng làm giảm phù chân chuột.

Trên mô hình gây viêm màng bụng, tác nhân gây viêm được sử dụng là hỗn hợp carrageenan và formaldehyd. Trong hỗn hợp này, formaldehyd đóng vai trò làm tăng tiết dịch vào vị trí gây viêm. Khi tiêm vào phúc mạc chuột cống trắng, dịch rỉ sẽ rỉ vào khoang màng bụng chuột. Bản chất của quá trình này là sự đáp ứng của các bạch cầu đa nhân trung tính. Dựa vào sự thay đổi tính thấm thành mạch, sự xâm nhập bạch cầu vào ổ viêm, từ đó đánh giá sâu hơn về tác dụng chống viêm cấp của thuốc nghiên cứu. Trên mô hình này, so với lô chứng, Bại độc tán gia vị liều 21 g/kg/ngày và 42 g/kg/ngày đều có xu hướng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm, sự giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tuy nhiên, Bại độc tán gia vị ở cả hai liều thử không làm thay đổi nồng độ protein trong dịch rỉ viêm, có xu hướng làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm nhưng sự giảm chưa có ý nghĩa thống kê. Cũng trong nghiên cứu này, cỡ mẫu ở các lô uống thuốc tại thời điểm đánh giá thay đổi so với cỡ mẫu được xây dựng ban đầu là do xuất hiện hiện tượng một số chuột chết trong quá trình nghiên cứu. Dù vậy, sự thay đổi này vẫn nằm trong khoảng chấp nhận được nên không ảnh hưởng lớn đến kết quả nghiên cứu. Khi tiến hành mổ chuột chết để tìm nguyên nhân, nhóm nghiên cứu phát hiện trong phổi của một số chuột chết có dung dịch nghi là thuốc nghiên cứu (ở lô uống Bại độc tán gia vị 21 g/kg), một số thấy có các vết loét, xuất huyết ở dạ dày – tá tràng (ở lô uống diclofenac). Nhóm nghiên cứu nghi ngờ nguyên nhân xuất hiện một số chuột chết là do kỹ thuật cho chuột uống thuốc và tác dụng không mong muốn của thuốc đối chứng. Do thời gian nghiên cứu hạn chế lại nằm ngoài mục tiêu nghiên cứu nên nhóm nghiên cứu không tìm hiểu thêm về vấn đề này.

Tác dụng chống viêm mạn của Bại độc tán gia vị

Tác dụng chống viêm mạn của Bại độc tán gia vị được đánh giá thông qua mô hình gây u

hạt. Vật lạ được sử dụng là amiant bởi dễ gây u hạt hơn hạt bông.¹² Carrageenan là một tác nhân gây viêm thường được sử dụng, vì vậy cấy amiant đã nhúng carrageenan vào dưới da chuột sẽ kích thích quá trình viêm mạnh hơn chỉ cấy amiant đơn thuần. Cơ thể sẽ phản ứng lại bằng cách tập trung nhiều tế bào, làm tăng sinh mô bào lưới và nguyên bào sợi, tạo ra các mô liên kết bao quanh vật lạ, từ đó hình thành nên u hạt.¹⁶ Thuốc có tác dụng chống viêm mạn tính sẽ thể hiện bằng việc ức chế sự tạo thành u hạt, làm giảm khối lượng u hạt. Prednisolon là thuốc chống viêm steroid được lựa chọn bởi có tác dụng chống viêm mạn tính do ức chế đáp ứng miễn dịch chủ yếu qua trung gian tế bào do các lympho bào T đảm nhận. Việc so sánh khối lượng u hạt giữa các lô uống thuốc thử và thuốc đối chứng, có thể đánh giá được thuốc nghiên cứu có tác dụng chống viêm mạn hay không. Các kết quả cho thấy, Bại độc tán gia vị liều 72g/kg/ngày có tác dụng chống viêm mạn rõ rệt thông qua khả năng làm giảm đáng kể trọng lượng khối u hạt so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$) và tương đương so với lô uống prednisolon, với phần trăm ức chế sự hình thành khối u hạt cao nhất (26,60%). Bại độc tán gia vị liều 36 g/kg/ngày có xu hướng làm giảm trọng lượng khối u hạt.

Tác dụng chống viêm của bài thuốc Bại độc tán gia vị là kết quả của sự phối hợp tác dụng của các dược liệu thành phần. Bài thuốc nghiên cứu được xây dựng dựa trên bài thuốc cổ phương Bại độc tán. Tính đến hiện tại, chưa có nghiên cứu nào đánh giá tác dụng chống viêm của bài thuốc gốc này. Tuy nhiên, trên thế giới đã có nghiên cứu về bài thuốc Nhân sâm Bại độc tán, là bài thuốc có thành phần gần tương đồng với bài thuốc Bại độc tán với việc sử dụng Nhân sâm thay cho Đảng sâm. Nghiên cứu chỉ ra rằng, Nhân sâm Bại độc tán có tác dụng ức chế con đường truyền tín hiệu

PI3K/Akt/NF- κ B từ sự ức chế phosphoryl hóa và điều hòa giảm yếu tố hoạt hóa IKK β , đây là một trong những cơ chế chính tham gia vào phản ứng viêm, đặc biệt là trong các bệnh lý viêm mạn tính.¹⁷ Bên cạnh đó, trong các y văn cổ và ở một số nghiên cứu ghi nhận được tính của Nhân sâm và Đảng sâm có nhiều điểm tương đồng.^{18,19} Vậy rất có thể bài thuốc gốc Bại độc tán mà nhóm nghiên cứu dùng để xây dựng bài thuốc nghiên cứu Bại độc tán gia vị có cơ chế chống viêm như Nhân sâm Bại độc tán. Dây đau xương ức chế sản xuất NO, cytokin tiền viêm (TNF- α , IL-1 β và IL-6), ngăn chặn sự hoạt hóa của MAPKs từ đó ức chế phản ứng viêm.²⁰ Cốt khí củ ức chế tình trạng viêm bằng cách giảm nồng độ TNF- α , IL-1 β và IL-6 bằng cách điều chỉnh con đường truyền tín hiệu NF- κ B.²¹ Lá khô và Ô tặc cốt chưa có công bố nào về tác dụng chống viêm của chúng. Tuy nhiên, nhóm nghiên cứu kì vọng việc sử dụng 2 dược liệu này góp phần tăng yếu tố bảo vệ (lớp chất nhầy, bicarbonat, prostaglandin), bảo vệ niêm mạc tá tràng, hạn chế được tình trạng gây viêm loét dạ dày – tá tràng hay gặp ở các thuốc chống viêm.²²

Ở nghiên cứu này, Bại độc tán gia vị với mức liều gấp đôi liều dự kiến dùng trên lâm sàng cho kết quả chống viêm mạn tính rõ rệt hơn tác dụng chống viêm cấp tính. Nhóm nghiên cứu cho rằng, thuốc nghiên cứu có nguồn gốc từ thảo dược thường có hiệu quả chậm, trong khi thời gian nghiên cứu diễn ra ngắn, việc tác động lên quá trình viêm cấp là hạn chế. Trong khi quá trình viêm mạn xảy ra từ từ, thời gian nghiên cứu cũng dài hơn, cùng với suy đoán Bại độc tán gia vị có cơ chế chống viêm bằng việc ức chế con đường truyền tín hiệu PI3K/Akt/NF- κ B nên có thể lí giải cho việc thể hiện rõ tác dụng chống viêm mạn tính. Tuy nhiên, cần có thêm những nghiên cứu sâu hơn ở mức độ tế bào mới có thể khẳng định.

V. KẾT LUẬN

Về tác dụng chống viêm cấp: Bại độc tán gia vị ở cả hai liều 21 g/kg/ngày (tương đương liều dự kiến dùng trên lâm sàng) và 42 g/kg/ngày (gấp 2 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng) đều thể hiện xu hướng làm giảm độ tăng thể tích chân chuột trên mô hình gây phù chân chuột; giảm thể tích và số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm trên mô hình gây viêm màng bụng.

Về tác dụng chống viêm mạn: Bại độc tán gia vị liều 72 g/kg/ngày (gấp 2 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng) thể hiện tác dụng chống viêm mạn rõ rệt thông qua khả năng làm giảm trọng lượng khối u hạt. Bại độc tán gia vị liều 72 g/kg/ngày (gấp 2 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng) thể hiện tác dụng chống viêm mạn tốt hơn Bại độc tán gia vị liều 36 g/kg/ngày (tương đương liều dự kiến dùng trên lâm sàng).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ahmed AU. An overview of inflammation: mechanism and consequences. *Front Biol.* 2011; 6(4): 274-281. doi:10.1007/s11515-011-1123-9.
2. Headland SE, Norling LV. The resolution of inflammation: Principles and challenges. *Semin Immunol.* 2015; 27(3): 149-160. doi:10.1016/j.smim.2015.03.014.
3. Tabas I, Glass CK. Anti-Inflammatory Therapy in Chronic Disease: Challenges and Opportunities. *Science.* 2013; 339(6116): 166-172. doi:10.1126/science.1230720.
4. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Increased Mortality and Cardiovascular Morbidity Associated With Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Chronic Heart Failure. *Arch Intern Med.* 2009; 169(2):141-149. doi:10.1001/archinternmed.2008.525.
5. Moghadam-Kia S, Werth VP. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. *Int J Dermatol.* 2010; 49(3):239-248.

doi:10.1111/j.1365-4632.2009.04322.x.

6. Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1962; 111(3):544-547. doi:10.3181/00379727-111-27849.

7. Fayez N, Khalil W, Abdel-Sattar E, Abdel-Fattah AFM. In vitro and in vivo assessment of the anti-inflammatory activity of olive leaf extract in rats. *Inflammopharmacology*. 2023; 31(3): 1529-1538. doi:10.1007/s10787-023-01208-x.

8. Griswold DE, Marshall PJ, Webb EF, et al. SK&F 86002: A structurally novel anti-inflammatory agent that inhibits lipoxygenase and cyclooxygenase-mediated metabolism of arachidonic acid. *Biochem Pharmacol*. 1987; 36(20):3463-3470. doi:10.1016/0006-2952(87)90327-3.

9. Meier R, Schuler W, Desaulles P. Zur Frage des Mechanismus der Hemmung des Bindegewebswachstums durch Cortisone. *Experientia*. 1950; 6(12):469-471. doi:10.1007/BF02154110.

10. Turner R. *Screening Methods in Pharmacology*. Elsevier; 2013.

11. Meshram GG, Kumar A, Rizvi W, Tripathi CD, Khan RA. Evaluation of the anti-inflammatory activity of the aqueous and ethanolic extracts of the leaves of *Albizia lebeck* in rats. *J Tradit Complement Med*. 2016; 6(2):172-175. doi:10.1016/j.jtcme.2014.11.038.

12. Đỗ Trung Đàm. Phương pháp dược lý nghiên cứu tác dụng chống viêm. *Thuốc Giảm Đau Chống Viêm và Các Phương Pháp Nghiên Cứu Tác Dụng Dược Lý*. Nhà xuất bản Y học; 2017:427-526.

13. Osafo N, Agyare C, Obiri DD, et al. Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. In: *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*. IntechOpen; 2017.

doi:10.5772/68090.

14. Festing MFW, Altman DG. Guidelines for the Design and Statistical Analysis of Experiments Using Laboratory Animals. *ILAR J*. 2002; 43(4):244-258. doi:10.1093/ilar.43.4.244.

15. Giraldeho CMM, Zappellini A, Muscará MN, et al. Effect of arginine analogues on rat hind paw oedema and mast cell activation in vitro. *Eur J Pharmacol*. 1994; 257(1):87-93. doi:10.1016/0014-2999(94)90698-X.

16. Patel M. In vivo animal models in preclinical evaluation of anti-inflammatory activity- a review.

17. Ye Z, Li Y, She Y, et al. Renshen Baidu powder protects ulcerative colitis via inhibiting the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway. *Front Pharmacol*. 2022; 13. doi:10.3389/fphar.2022.880589.

18. Zhang W. Brief Description of the Difference between Ginseng and Codonopsis. In: Atlantis Press; 2017. doi:10.2991/emcm-16.2017.66.

19. The Nature of Ginseng. Accessed September 21, 2024. <http://www.itmonline.org/journal/arts/ginsengnature.htm>.

20. Xiong H, Ding X, Wang H, et al. Tibetan medicine Kuan-Jin-Teng exerts anti-arthritic effects on collagen-induced arthritis rats via inhibition the production of pro-inflammatory cytokines and down-regulation of MAPK signaling pathway. *Phytomedicine*. 2019; 57:271-281. doi:10.1016/j.phymed.2018.12.023.

21. Zheng JL, Wang X, Song Z, et al. Network pharmacology and molecular docking to explore *Polygoni Cuspidati Rhizoma* et *Radix* treatment for acute lung injury. *World J Clin Cases*. 2023; 11(19): 4579-4600. doi:10.12998/wjcc.v11.i19.4579.

22. Bộ Y tế. *Dược điển Việt Nam V. Tập 2*. Nhà xuất bản Y học; 2017: 1217, 1243.

Summary

ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF HERBAL REMEDY “BAI DOC TAN GIA VI” IN EXPERIMENTAL ANIMALS

“Bai Doc Tan Gia Vi” is developed based on the traditional formula Bai Doc Tan, and composes of 4 medicinal herbs including *Caulis Tinospora sinensis Merr.*, *Rhizoma Reynoutria japonicae*, *Folium Ardisiae*, *Os Sepiae*. A study was conducted on experimental animals to evaluate the acute and chronic anti-inflammatory effects of “Bai Doc Tan Gia Vi”. The acute anti-inflammatory effects were assessed using two models: carrageenin-induced paw edema and peritonitis in Wistar rats, with diclofenac as the oral reference drug at 10 mg/kg/day. The chronic anti-inflammatory effects were evaluated using a model of asbestos-induced granuloma in Swiss mice, with prednisolone as the oral positive control drug at 5 mg/kg/day. The research results showed that “Bai Doc Tan Gia Vi” at both doses of 21 g/kg/day and 42 g/kg/day demonstrated a trend of acute anti-inflammatory effects in the models. “Bai Doc Tan Gia Vi” at 72 g/kg/day exhibited significant chronic anti-inflammatory effects by reducing the weight of the granuloma.

Keywords: Anti – inflammatory, Bai Doc Tan gia vi, experimental animal.