

TÁC DỤNG GIẢM ĐAU CỦA BÀI THUỐC BẠI ĐỘC TÁN GIA VỊ TRÊN THỰC NGHIỆM

Đặng Hồng Anh^{1,✉}, Đỗ Linh Quyên²

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 dựa trên bài thuốc cổ phương Bại độc tán, được gia thêm bốn dược liệu gồm: Dây đau xương, Cốt khí củ, Lá khô, Ô tặc cốt. Để đánh giá tác dụng giảm đau của bài thuốc này, các mô hình gây đau trên động vật thực nghiệm đã được triển khai bao gồm: mô hình mâm nóng, gây đau quặn bằng acid acetic thực hiện trên chuột nhắt trắng chủng Swiss và mô hình gây đau tại tổ chức viêm trên chuột cống trắng chủng Wistar. Kết quả nghiên cứu cho thấy, Bại độc tán gia vị ở cả hai mức liều 36 g/kg và 72 g/kg làm giảm đáng kể tổng số cơn quặn đau bụng acid acetic gây ra, tuy nhiên không thể hiện tác dụng giảm đau ở mô hình mâm nóng. Ở cả hai mức liều 21 g/kg và 42 g/kg, Bại độc tán gia vị đều làm tăng ngưỡng chịu đau ở bàn chân bị viêm. Các số liệu nghiên cứu thực nghiệm trên đã chỉ ra rằng, Bại độc tán gia vị có tác dụng giảm đau ngoại biên nhưng không có tác dụng giảm đau trung ương.

Từ khóa: Bại độc tán gia vị, Động vật thực nghiệm, Tác dụng giảm đau.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đau là một phản ứng sinh lý xảy ra khi mô bị tổn thương, nhằm cảnh báo cơ thể và thúc đẩy các hành vi nhằm loại bỏ tác nhân gây hại.¹ Mặc dù là một cơ chế tự bảo vệ quan trọng, nhưng khi phản ứng đau trở nên quá mức hoặc kéo dài có thể gây ra hậu quả nghiêm trọng. Các xung động thần kinh có thể lan truyền đến vùng dưới đồi và kích hoạt trục hạ đồi – tuyến yên – thượng thận, gây ra hàng loạt phản ứng thứ phát như stress, lo âu, chán ăn, buồn nôn, và trong trường hợp nặng có thể dẫn đến sốc.² Do đó, việc kiểm soát và xử trí đau hiệu quả có ý nghĩa đặc biệt quan trọng trong lâm sàng.

Hiện nay, tuy đã có rất nhiều thuốc giảm đau hiệu quả và được sử dụng rộng rãi, nhưng tác dụng không mong muốn và lo ngại về tính

an toàn của chúng vẫn là trở ngại cho việc sử dụng trên lâm sàng.^{3,4} Bên cạnh đó, Việt Nam là quốc gia có nguồn tài nguyên dược liệu phong phú cùng kinh nghiệm lâu đời trong sử dụng cây thuốc để chữa bệnh. Việc nghiên cứu và phát triển các thuốc giảm đau có nguồn gốc từ dược liệu không chỉ góp phần kế thừa y học cổ truyền, mà còn đáp ứng nhu cầu tìm kiếm các liệu pháp điều trị mới an toàn và hiệu quả.

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 với mục đích giảm đau, chống viêm trong điều trị một số bệnh lý cơ xương khớp, bước đầu dùng trên trên lâm sàng cho kết quả khả quan.⁵ Mặc dù có nhiều dược liệu trong bài thuốc đã được nghiên cứu tác dụng giảm đau khi điều trị riêng rẽ như Khương hoạt, Độc hoạt, Sài hồ... nhưng chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả khi kết hợp các vị dược liệu này với nhau.⁶⁻⁸ Do đó,

Tác giả liên hệ: Đặng Hồng Anh

Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam

Email: danghonganh.36@gmail.com

Ngày nhận: 10/06/2025

Ngày được chấp nhận: 25/06/2025

để tạo cơ sở khoa học cho việc đánh giá hiệu quả của bài thuốc, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: *Đánh giá tác dụng giảm đau của bài thuốc Bại độc tán gia vị trên động vật thực nghiệm.*

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*), 8g 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 khôi (*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 trưởng thành chủng Swiss, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 25 – 30g. Chuột cống trắng trưởng thành chủng 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

Phối hợp tramadol hydrochloride 37,5mg và paracetamol 325mg (gọi tắt là PATRA), dạng viên nén, biệt dược Paratramadol (Polpharma, Poland). Diclofenac 50mg, biệt dược Voltaren, Novartis, Thổ Nhĩ Kỳ. Acetic acid AR chai 500ml (Xilong, Trung Quốc). Chloral hydrate dạng bột, AR, > 99,0%, Shanghai Aladdin Biochemical Technology Co., Ltd. Carageenan sodium salt, BDH Chemicals Ltd Poole England. Cân điện tử Precisa LX2200c (Thụy Sĩ). Máy Hot plate model – DS37 của Ugo-Basile (Italy). Máy đo phản ứng đau Analgesy-meter 37215 của Ugo Basile (Italy).

2. Phương pháp

Đánh giá tác dụng giảm đau với phương pháp mâm nóng (Hot – plate test)

Dựa theo phương pháp nghiên cứu được mô tả bởi Baker và cộng sự (2002).^{9,10}

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

- Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất.
- Lô 2 (chứng dương): uống paratramadol (phối hợp paracetamol + tramadol) với liều paracetamol 216,7 mg/kg và tramadol 25 mg/kg.
- Lô 3 (chứng dương): uống diclofenac liều 20 mg/kg.
- Lô 4 (thuốc thử): uống Bại độc tán gia vị liều 72 g/kg (gấp 2 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng).
- Lô 5 (thuốc thử): uống Bại độc tán gia vị liều 36 g/kg (liều dự kiến dùng trên lâm sàng, tính theo hệ số ngoại suy 12).

Chuột các lô được uống nước hoặc thuốc thử mỗi ngày vào buổi sáng 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 1 giờ. Đặt chuột lên mâm nóng (hot plate) luôn duy trì ở nhiệt độ 56°C 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.

Đánh giá tác dụng giảm đau với phương pháp gây đau quận bằng acid acetic (Acetic acid writhing test)

Theo phương pháp nghiên cứu của Koster và cs (1959).¹¹ Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con tương tự như trong phương pháp mâm nóng. Chuột các lô được uống nước hoặc thuốc thử mỗi ngày vào buổi sáng trong 5 ngày liên tục. Ngày cuối cùng, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, tiêm vào ổ bụng mỗi chuột 0,2mL dung dịch acid acetic 1%. Đếm số cơn quận đau của từng chuột trong mỗi 5 phút cho đến phút thứ 30 sau khi tiêm acid acetic.

Phương pháp đánh giá tác dụng giảm đau do viêm (Randall-Selitto paw-pressure test)

Dựa theo phương pháp nghiên cứu của Randall và Selitto có sửa đổi bởi Winter và cs (1962).¹²

Chuột cống trắng được chia làm 4 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất.
- Lô 2 (chứng dương): uống diclofenac liều 10 mg/kg.¹³
- Lô 3 (thuốc thử): uống Bại độc tán gia vị liều 42 g/kg (gấp 2 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng).
- Lô 4 (thuốc thử): uống Bại độc tán gia vị liều 21 g/kg (liều dự kiến dùng trên lâm sàng, tính theo hệ số ngoại suy 7).

Chuột các lô được uống nước hoặc thuốc thử mỗi ngày vào buổi sáng trong 5 ngày liên tục.

Gây viêm bàn chân chuột bằng cách tiêm

0,05mL carrageenan 1% pha trong nước muối sinh lý vào gan bàn chân sau bên phải. Phản ứng đau với kích thích cơ học được xác định bằng máy đo phản ứng đau Analgesy-Meter (Ugo Basile model 37215, Italy). Ngưỡng cảm nhận đau được đo vào các thời điểm trước uống thuốc; 30, 60, 90, 120 và 180 phút sau khi uống thuốc lần cuối ở bàn chân sau bên phải (bàn chân bị viêm) và bàn chân sau bên trái (bàn chân không bị viêm). Kiểm tra áp lực bàn chân của Randall-Selitto có thể phân biệt hoạt động trung tâm và ngoại biên bằng cách so sánh cơn đau do chèn ép ở bàn chân bị viêm và bàn chân không bị viêm.

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. Đánh giá tác dụng giảm đau trên mâm nóng

Sau 5 ngày uống dạng phối hợp paracetamol và tramadol, thời gian phản ứng với nhiệt kéo dài hơn đáng kể so với thời điểm trước uống thuốc và so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$). Diclofenac chưa thể hiện hiệu quả giảm đau trên mô hình nghiên cứu này. Bại độc tán gia vị ở cả hai mức liều nghiên cứu chưa làm thay đổi đáng kể thời gian phản ứng nhiệt so với lô chứng sinh học.

Bảng 1. Ảnh hưởng của Bại độc tán đến thời gian phản ứng với nhiệt

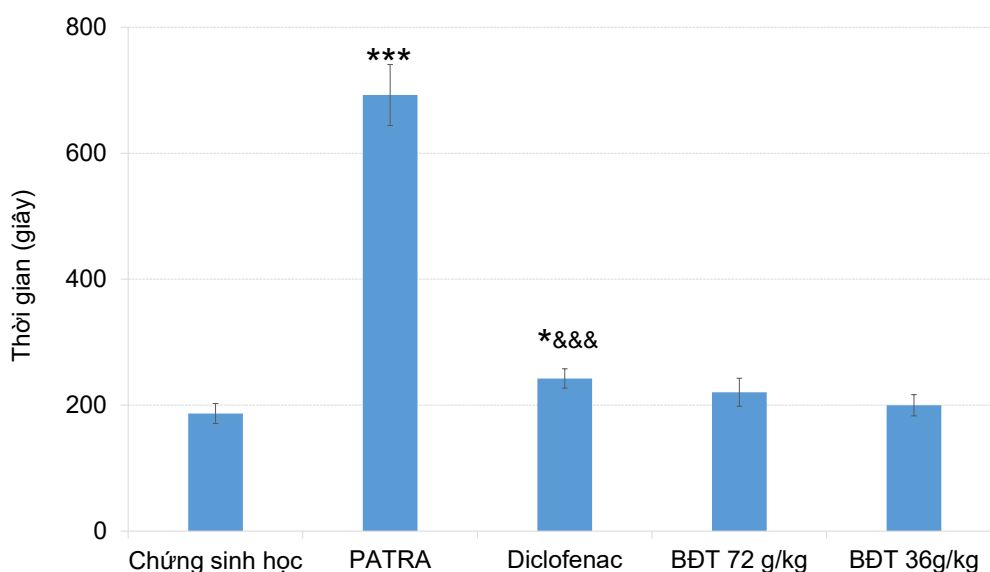
Lô nghiên cứu (n = 10)	Thời gian phản ứng (giây) ($\bar{x} \pm SD$)	
	Trước uống thuốc	Sau uống thuốc lần cuối 1h
Chứng sinh học	18,69 $\pm$ 5,02	14,55 $\pm$ 4,05
Paratramadol (paracetamol 216,7 mg/kg + tramadol 25 mg/kg)	15,84 $\pm$ 2,88	21,09 $\pm$ 5,23 ^{##}
Diclofenac 20 mg/kg	18,80 $\pm$ 5,31	14,30 $\pm$ 4,72
Bại độc tán gia vị 72 g/kg	16,50 $\pm$ 5,86	15,49 $\pm$ 4,99
Bại độc tán gia vị 36 g/kg	19,02 $\pm$ 6,22	19,33 $\pm$ 6,97

^{*}*p* < 0,05 so với trước uống thuốc (Paired t-test); ^{##}*p* < 0,01 so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

2. Đánh giá tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau quận bằng acid acetic

Thời gian xuất hiện cơn quận đau đầu tiên

sau khi tiêm màng bụng dung dịch acid acetic ở các lô nghiên cứu được biểu diễn trong Biểu đồ 1.



Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ SE

PATRA: dạng phối hợp paracetamol + tramadol (Paratramadol); BDT: Bại độc tán gia vị

^{*}*p* < 0,05; ^{***}*p* < 0,001 so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

^{***}*p* < 0,001 so với dạng phối hợp paracetamol và tramadol (Paratramadol) (Student's t-test)

Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến thời gian khởi phát cơn đau quận

Quan sát Biểu đồ 1 nhận thấy, dạng phối hợp paracetamol và tramadol thể hiện tác dụng kéo dài thời gian khởi phát cơn quận đau đầu

tiên ở chuột nhất tiêm màng bụng acid acetic. Diclofenac cũng thể hiện hiệu quả kéo dài thời gian khởi phát cơn quận đau tương tự, mức độ

tác dụng kém hơn dạng phối hợp paracetamol và tramadol ($p < 0,001$). Bại độc tán gia vị ở các mức liều nghiên cứu đều có xu hướng kéo

dài thời gian khởi phát cơn quặn đau, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

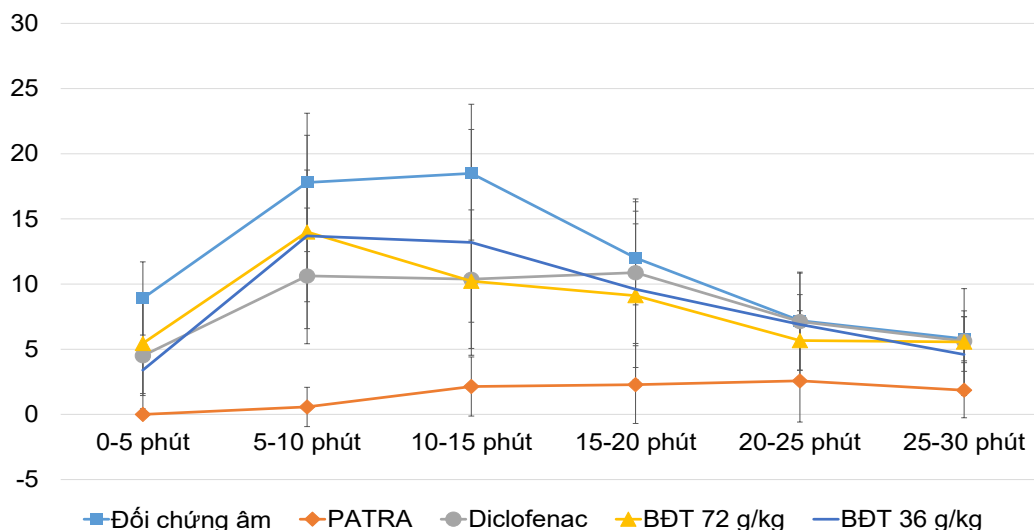
Bảng 2. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến số cơn quặn đau trong 30 phút

Lô nghiên cứu (n = 10)	Số cơn quặn đau trong 30 phút ($\bar{x} \pm SD$)					
	0 - 5 phút	5 - 10 phút	10 - 15 phút	15 - 20 phút	20 - 25 phút	25 - 30 phút
Chứng sinh học	8,90 $\pm 2,81$	17,80 $\pm 5,31$	18,50 $\pm 5,30$	12,00 $\pm 3,59$	7,20 $\pm 1,99$	5,80 $\pm 1,69$
Paratramadol (paracetamol 216,7 mg/kg + tramadol 25 mg/kg)	0,00 $\pm 0,00^{***}$	0,57 $\pm 1,51^{***}$	2,14 $\pm 2,27^{***}$	2,29 $\pm 2,98^{***}$	2,57 $\pm 3,15^{***}$	1,86 $\pm 2,12^{***}$
Diclofenac 20 mg/kg	4,50 $\pm 4,07^*$	10,63 $\pm 5,21^*$	10,38 $\pm 5,32^{**}$	10,88 $\pm 5,44$	7,13 $\pm 3,72$	5,63 $\pm 2,33$
Bại độc tán gia vị 72 g/kg	5,44 $\pm 3,84^*$	14,00 $\pm 7,42$	10,22 $\pm 3,15^{***}$	9,11 $\pm 5,51$	5,67 $\pm 2,29$	5,56 $\pm 4,10$
Bại độc tán gia vị 36 g/kg	3,40 $\pm 1,96^{***}$	13,70 $\pm 5,06$	13,20 $\pm 8,66$	9,60 $\pm 6,93$	6,90 $\pm 4,01$	4,60 $\pm 2,91$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

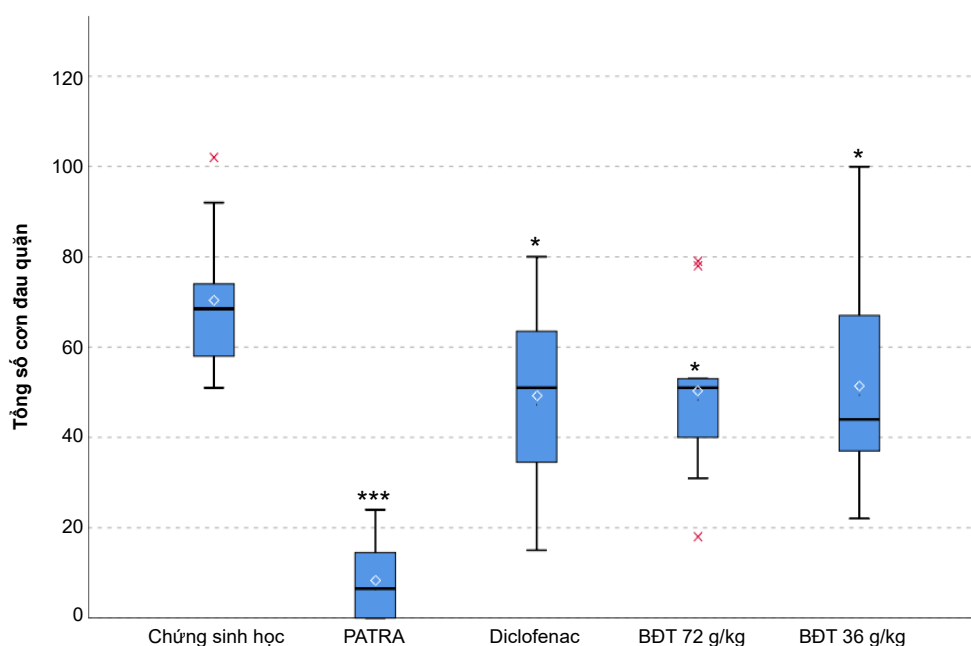
Bảng 2 và Biểu đồ 2 trình bày sự thay đổi số cơn quặn đau theo thời từng khoảng thời gian 5 phút trong 30 phút. Số liệu cho thấy, dạng phối hợp paracetamol + tramadol làm giảm đáng kể số cơn quặn đau so với lô chứng sinh học ở tất cả các thời điểm đánh giá ($p < 0,001$). Diclofenac có xu hướng làm giảm số cơn quặn đau so với lô chứng sinh học ở tất cả các thời điểm đánh giá, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy trong 15 phút đầu sau

khi tiêm màng bụng dung dịch acid acetic. Bại độc tán gia vị ở cả hai mức liều nghiên cứu thể hiện xu hướng làm giảm số cơn quặn đau so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ngay từ khoảng thời gian 5 phút đầu sau khi tiêm màng bụng acid acetic, và mức giảm đáng kể này tiếp tục được duy trì đến 15 phút sau khi tiêm màng bụng acid acetic ở các chuột uống Bại độc tán liều 72 g/kg.



PATRA: dạng phối hợp paracetamol + tramadol (Paratramadol); BĐT: Bại độc tán gia vị

Biểu đồ 2. Sự thay đổi số cơn quặn đau theo thời gian trong 30 phút



Kết quả được biểu thị dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị

PATRA: dạng phối hợp paracetamol + tramadol (Paratramadol); BĐT: Bại độc tán gia vị

* $p < 0,05$ so với lô chứng sinh học (Student's *t*-test); *** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học (Mann-Whitney *U* test)

Biểu đồ 3. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến tổng số cơn đau quặn trong 30 phút

Biểu đồ 3 biểu diễn tổng số cơn quặn đau được đếm trong 30 phút ở các lô nghiên cứu. Hình ảnh cho thấy các thuốc giảm đau đối

chứng dương (dạng phối hợp paracetamol + tramadol, và diclofenac) đều làm giảm có ý nghĩa thống kê tổng số cơn quặn đau so với

lô chứng sinh học. Bại độc tán gia vị ở cả hai mức liều nghiên cứu cũng thể hiện hiệu quả

làm giảm đáng kể tổng số cơn quặn đau so với lô chứng sinh học, sự khác biệt với $p < 0,05$.

3. Đánh giá tác dụng giảm đau do viêm

Bảng 3. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến lực chịu đau của chân phải bị gây viêm

Lực chịu đau (gam) ($\bar{x} \pm SD$)	Chứng sinh học (n = 10)	Diclofenac 10 mg/kg (n = 10)	Bại độc tán gia vị 42 g/kg (n = 10)	Bại độc tán gia vị 21 g/kg (n = 10)
Trước uống thuốc	156,27 $\pm$ 54,97	196,30 $\pm$ 49,58	141,46 $\pm$ 39,38	157,76 $\pm$ 55,66
<i>Sau uống thuốc lần cuối</i>				
Sau 30 phút	134,95 $\pm$ 42,42	189,90 $\pm$ 51,74*	138,12 $\pm$ 33,82	190,29 $\pm$ 83,29
Sau 60 phút	131,70 $\pm$ 47,81	206,38 $\pm$ 59,24**	243,15 $\pm$ 54,93***	175,58 $\pm$ 34,81*
Sau 90 phút	173,51 $\pm$ 50,39	281,02 $\pm$ 27,45***	187,70 $\pm$ 49,10	180,46 $\pm$ 37,53
Sau 120 phút	147,35 $\pm$ 35,37	193,24 $\pm$ 55,88*	173,38 $\pm$ 61,94	166,57 $\pm$ 63,69
Sau 180 phút	157,27 $\pm$ 56,35	172,31 $\pm$ 57,02	159,44 $\pm$ 50,52	156,13 $\pm$ 54,87

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

Số liệu ở Bảng 3 chỉ ra hiệu quả giảm đau đáng kể của diclofenac ở bàn chân phải bị gây viêm bằng carrageenin, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học (chuột chỉ được uống nước hàng ngày) được quan sát thấy tại các thời điểm sau khi uống thuốc 30,

60, 90, và 120 phút. Bại độc tán gia vị ở cả hai mức liều nghiên cứu đều thể hiện xu hướng làm tăng ngưỡng chịu đau ở bàn chân bị viêm so với lô đối chứng, tác dụng giảm đau thể hiện rõ rệt nhất tại thời điểm 60 phút sau khi uống thuốc thử.

Bảng 4. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến lực chịu đau của chân trái không gây viêm

Lực chịu đau (g) ($\bar{x} \pm SD$)	Chứng sinh học (n = 10)	Diclofenac 10 mg/kg (n = 10)	Bại độc tán gia vị 42 g/kg (n = 10)	Bại độc tán gia vị 21 g/kg (n = 10)
Trước uống thuốc	133,76 $\pm$ 42,79	160,38 $\pm$ 62,05	146,52 $\pm$ 68,24	130,73 $\pm$ 34,31
<i>Sau uống thuốc lần cuối</i>				
Sau 30 phút	150,41 $\pm$ 59,78	178,23 $\pm$ 62,81	165,49 $\pm$ 83,55	168,25 $\pm$ 61,56
Sau 60 phút	117,62 $\pm$ 42,39	123,51 $\pm$ 36,92	191,25 $\pm$ 65,32**	180,23 $\pm$ 57,71*
Sau 90 phút	146,39 $\pm$ 42,45	176,46 $\pm$ 44,79	222,37 $\pm$ 74,94*	169,48 $\pm$ 35,45
Sau 120 phút	133,81 $\pm$ 36,95	166,64 $\pm$ 53,82	164,75 $\pm$ 42,51	169,11 $\pm$ 55,26
Sau 180 phút	150,40 $\pm$ 41,52	183,12 $\pm$ 59,68	173,18 $\pm$ 52,04	168,62 $\pm$ 59,20

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

Số liệu ở Bảng 4 chỉ ra tác dụng giảm đau của Bại độc tán trên bàn chân trái không bị gây

viêm bằng carrageenin của chuột cống. Hiệu quả giảm đau đáng kể của Bại độc tán gia vị

được thể hiện ở cả hai mức liều tại thời điểm sau 60 phút uống thuốc thử lần cuối, tác dụng này tiếp tục được duy trì tới 90 phút sau khi uống thuốc thử ở lô chuột uống Bại độc tán liều cao (42 g/kg).

IV. BÀN LUẬN

Các mô hình động vật đóng vai trò quan trọng trong quá trình đánh giá hiệu quả của các thuốc hoặc can thiệp điều trị mới. Do cảm giác đau không thể đo lường trực tiếp, việc đánh giá tác dụng giảm đau thường được thực hiện gián tiếp thông qua các phản ứng của động vật đối với kích thích gây đau cụ thể. Ở nghiên cứu này, tác dụng của Bại độc tán gia vị được đánh giá qua ba mô hình gây đau dựa trên các loại tác nhân khác nhau: tác nhân nhiệt độ (mô hình mâm nóng), tác nhân hóa học (mô hình gây đau quận bằng acid acetic) và tác nhân cơ học (mô hình gây đau tại tổ chức viêm). Trong đó, mô hình mâm nóng được sử dụng để đánh giá tác dụng giảm đau theo cơ chế trung ương. Còn mô hình gây đau quận bằng acid acetic và mô hình gây đau tại tổ chức viêm được sử dụng để đánh giá tác dụng giảm đau theo cơ chế ngoại biên, phản ánh khả năng ức chế các đáp ứng viêm và cảm thụ ngoại vi.^{14,15}

Tác dụng giảm đau trên mô hình mâm nóng

Phương pháp mâm nóng là một trong những phương pháp thử nghiệm lâu đời nhất và được sử dụng rộng rãi nhất trong nghiên cứu tiền lâm sàng nhằm đánh giá cảm giác đau và hiệu quả của các hợp chất thử nghiệm trên chuột cống và chuột nhắt. Thử nghiệm này dùng tác nhân là nhiệt độ để gây đau, đánh giá tác dụng giảm đau trên nguyên tắc đo thời gian phản ứng với nhiệt độ ở chuột nhắt để đánh giá gián tiếp ngưỡng đau. Thông thường, nhiệt độ 52°C hoặc 56°C được sử dụng do đảm bảo độ nhạy của phản xạ và an toàn mô học, trong khi mức nhiệt 48°C ít phổ biến hơn do phản ứng

thường chậm và không đặc hiệu. Nhiệt độ cao hơn hiếm được sử dụng do nguy cơ cao gây tổn thương mô, đặc biệt là gây bỏng da ở chi sau động vật thử nghiệm.¹⁶ Khi kích thích bằng nhiệt, tín hiệu đau được dẫn truyền từ ngoại vi về tủy sống, sau đó tác động lên hệ thần kinh trung ương, chuột có phản xạ liếm hoặc nhấc chân sau, hành vi này của chuột phản ánh phản xạ thoát khỏi kích thích đau.¹⁷ Để xác định liệu một hợp chất thử nghiệm có đặc tính giảm đau hay không, người ta so sánh thời gian trễ phản ứng của động vật ở nhóm điều trị và nhóm đối chứng. Sự kéo dài thời gian phản ứng sau điều trị được xem là biểu hiện của tác dụng giảm đau. Mô hình được tiến hành bằng cách để chuột trên mâm được làm nóng đến 56°C. Thời gian phản ứng được xác định là khoảng thời gian từ khi chuột được đặt lên bề mặt đến khi xuất hiện hành vi liếm hoặc nhấc chân sau lên. Các phép đo được thực hiện trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc lần cuối 1 giờ. Để đảm bảo an toàn cho động vật, thời gian phản ứng tối đa được đặt làm giới hạn là 30 giây.¹⁶

Kết quả từ Bảng 1 cho thấy, ở lô sử dụng Paratamadol (paracetamol + tramadol) kéo dài thời gian phản ứng rõ rệt sau khi điều trị so với thời điểm trước khi dùng thuốc và so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$), khẳng định hiệu quả giảm đau trung ương của tramadol thông qua hoạt hóa thụ thể μ -opioid và ức chế tái hấp thu serotonin (5-hydroxytryptamine) và noradrenaline (norepinephrine) của tế bào thần kinh.¹⁸ Còn với lô được uống diclofenac không làm kéo dài có ý nghĩa thống kê thời gian xuất hiện đáp ứng đau so với lô chứng sinh học phù hợp với cơ chế tác động không qua thần kinh trung ương. Bại độc tán gia vị ở cả hai mức liều nghiên cứu đều không làm thay đổi đáng kể thời gian phản ứng nhiệt so với lô chứng sinh học, cho thấy không có tác dụng giảm đau trung ương rõ ràng trên mô hình này.

Tác dụng giảm đau trên mô hình gây quận đau bằng acid acetic

Nghiên cứu này được thực hiện theo phương pháp Koster dùng tác nhân gây đau là hóa chất (acid acetic), đây là phương pháp được nhiều nhà nghiên cứu thực nghiệm sử dụng để đánh giá tác dụng giảm đau tại chỗ, theo cơ chế tác dụng ngoại biên. Acid acetic khi được tiêm vào màng bụng của chuột sẽ kích thích trực tiếp lên sợi cảm giác C và dẫn đến phản ứng viêm với sự giải phóng các chất trung gian gây đau như bradykinin, serotonin, histamin và các prostaglandin...^{19,20} Trong khi các thuốc giảm đau trung ương như opioid có khả năng ức chế cả hai pha, còn thuốc tác động ngoại biên (thuốc giảm viêm steroid và không steroid) chỉ ức chế lên pha sau.²¹ Mặc dù, mô hình này không đặc hiệu về cơ chế nhưng có độ nhạy cao, đơn giản, dễ tiến hành và giúp phát hiện hiệu quả của các thuốc giảm đau tác dụng yếu nên vẫn được sử dụng một cách phổ biến để đánh giá tác dụng giảm đau của thuốc.²²

Kết quả cho thấy, Bại độc tán gia vị với cả 2 liều tuy chưa làm kéo dài thời gian khởi phát quận đau có ý nghĩa thống kê nhưng làm giảm tổng số cơn quận đau trong 30 phút, số cơn quận đau bắt đầu giảm ngay từ khoảng thời gian 5 phút đầu sau khi tiêm màng bụng acid acetic, và mức giảm đáng kể này tiếp tục được duy trì đến 15 phút sau khi tiêm màng bụng acid acetic ở lô Bại độc tán gia vị liều cao ($p < 0,05$).

Phương pháp đánh giá tác dụng giảm đau do viêm (Randall-Selitto paw-pressure test)

Phương pháp này dựa trên nguyên lý rằng phản ứng viêm làm tăng độ nhạy cảm với cảm giác đau và độ nhạy này dễ bị thay đổi bởi thuốc giảm đau. Trong mô hình này, carrageenan đóng vai trò là tác nhân gây viêm, dẫn đến tình trạng tăng cảm giác đau khi có tác động cơ học. Quá trình viêm gây tổn thương mô, kích thích giải phóng các chất trung gian gây viêm

làm giảm ngưỡng phản ứng đau do kích thích đầu tận cùng thần kinh cảm giác và làm tăng nhạy cảm của các receptor nhận cảm cảm giác với các tác nhân gây đau. Ngưỡng giảm đau thấp này dễ dàng tăng lên bằng thuốc giảm đau opioid và phi opioid. Nhóm nghiên cứu sử dụng chuột cống trắng trong thử nghiệm này bởi thực tế trong quá trình thực hiện cần phải dùng một lực mạnh để cố định chuột, trong khi chuột nhắt hiếm khi chịu được xử lý này.²³ Trong phương pháp này, áp dụng lực tăng tuyến tính vào bề mặt mu bàn chân chuột cho đến khi quan sát thấy phản xạ co lại của chi sau. Kiểm tra áp lực bàn chân của thí nghiệm này có thể phân biệt hoạt động trung tâm và ngoại biên bằng cách so sánh cơn đau do chèn ép ở bàn chân bị viêm và bàn chân không bị viêm. Cơn đau gây ra do đè lên bàn chân bị viêm là do sự giải phóng chất trung gian gây đau ở ngoại biên, nhưng cơn đau do đè lên bàn chân sau không bị viêm là do trung tâm và được cho là do sự kích thích trực tiếp của các sợi hướng tâm thụ thể đau.²⁴ Kết quả chỉ ra, Bại độc tán gia vị ở cả hai liều nghiên cứu đều làm tăng ngưỡng chịu đau ở cả chân viêm và không viêm so với lô chứng sinh học, cho thấy bài thuốc có thể tác dụng giảm đau theo cả hai cơ chế trung ương và ngoại biên. Trong khi đó, diclofenac là thuốc chứng dương có cơ chế tác dụng giảm đau ngoại biên chỉ làm tăng ngưỡng chịu đau ở chân bị viêm, mà không có tác dụng trên chân không viêm. Một điều đáng chú ý ở đây là mặc dù Bại độc tán gia vị không thể hiện tác dụng giảm đau trên mô hình mâm nóng vốn nhạy với các thuốc giảm đau trung ương nhưng lại thể hiện tác dụng trên mô hình Randall-Selitto, sự mâu thuẫn này có thể giải thích như sau. Mô hình mâm nóng có tính đặc hiệu cao để đánh giá các thuốc có tác dụng giảm đau trung ương mạnh như các opioid tác động trực tiếp lên hệ thần kinh trung ương. Do cường độ kích thích

cao và ngưỡng phản ứng rõ rệt, mô hình này thường không phát hiện được các tác động trung ương yếu hoặc gián tiếp. Trong khi đó, mô hình Randall–Selitto, mặc dù chủ yếu dùng để đánh giá tác dụng ngoại biên, lại có thể phản ánh cả tác động trung ương thông qua đo áp lực ở chân không viêm. Cường độ kích thích trong mô hình này được tăng dần và có ngưỡng phát hiện linh hoạt, do đó có thể ghi nhận các tác động trung ương nhẹ hoặc không đặc hiệu mà mô hình mâm nóng có thể bỏ sót.

Như vậy, bước đầu nghiên cứu tác dụng giảm đau của Bại độc tán gia vị cho thấy, Bại độc tán gia vị không thể hiện tác dụng giảm đau trên mô hình mâm nóng (Hot plate) nhưng lại thể hiện tác dụng giảm đau trên các mô hình gây quặn đau bằng acid acetic và mô hình Randall–Selitto. Mà đặc điểm chung của 2 mô hình này đều liên quan đến các chất trung gian gây viêm. Chúng tôi nhận định rằng, Bại độc tán gia vị giảm đau theo cơ chế ngoại biên thông qua khả năng ức chế các chất trung gian gây viêm. Mà khả năng này đến từ sự phối hợp hợp lý của các dược vị thành phần. Nhận định này phù hợp với kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm của Bại độc tán gia vị đã được công bố trước đó và tương đồng với các kết quả nghiên cứu của tác giả khác.²⁵ Khương hoạt thông qua chiết xuất methanol với liều lượng 3 g/kg thể hiện tác dụng giảm đau khi ức chế sự quặn quại ở tỷ lệ ức chế là 87% trên mô hình gây đau quặn bằng acid acetic.⁶ Độc hoạt thông qua chiết xuất methanol, chloroform, ethyl acetate làm giảm cơn đau một cách hiệu quả trên mô hình gây đau quặn bằng acid acetic, làm giảm tình trạng phù nề trên mô hình gây phù chân chuột.⁷ Sài hồ có tác dụng giảm đau đáng kể trong mô hình liếm chân gây ra bởi formalin (Formalin-induced paw licking) ($p < 0,01$) và trên mô hình gây đụng dập tủy sống cổ (Cervical spinal cord contusion) thông qua con đường L-arginine–

NO–cGMP–KATP cũng như tương tác với các thụ thể opioid, PPA, và cannabinoid để thực hiện hoạt động giảm đau.⁸ Cốt khí củ thông qua chiết xuất alcohol có thể ức chế tình trạng viêm và làm giảm đau, liên quan đến việc ức chế đường dẫn tín hiệu MAPK/ERK ở tủy sống.²⁶

V. KẾT LUẬN

Bại độc tán gia vị ở cả hai mức liều 36 g/kg và 72 g/kg làm giảm đáng kể tổng số cơn quặn ở mô hình gây đau bằng acid acetic ($p < 0,05$), tuy nhiên không thể hiện tác dụng giảm đau ở mô hình mâm nóng. Ở cả hai mức liều 21 g/kg và 42 g/kg, Bại độc tán gia vị đều làm tăng ngưỡng chịu đau ở bàn chân bị viêm trên mô hình gây đau tại tổ chức viêm ($p < 0,05$; $p < 0,001$). Như vậy, Bại độc tán gia vị có tác dụng giảm đau ngoại biên nhưng không có tác dụng giảm đau trung ương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hall JE. In: *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Jordanian Edition E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2016:1170.
2. Moriarty O, Ruane N, O’Gorman D, et al. Cognitive Impairment in Patients with Chronic Neuropathic or Radicular Pain: An Interaction of Pain and Age. *Front Behav Neurosci*. 2017;11. doi:10.3389/fnbeh.2017.00100
3. Günther T, Dasgupta P, Mann A, et al. Targeting multiple opioid receptors – improved analgesics with reduced side effects? *British Journal of Pharmacology*. 2018;175(14):2857–2868. doi:10.1111/bph.13809
4. Almohammed BA. Frequency and Knowledge of Analgesics Self-Use and Their Adverse Effects in the Eastern Province of Saudi Arabia. *Cureus*. Published online January 4, 2023. doi:10.7759/cureus.33344
5. Nguyễn Nhược Kim. Chương 2: Bài thuốc giải biểu. *Phương Tế Học*. Nhà xuất bản Y học;

2009;30-31.

6. Okuyama E, Nishimura S, Ohmori S, et al. Analgesic Component of Notopterygium incisum TING. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 1993;41(5):926-929. doi:10.1248/cpb.41.926

7. Chen YF, Tsai HY, Wu TS. Anti-Inflammatory and Analgesic Activities from Roots of Angelica pubescens. *Planta Medica*. 2007;61:2-8. doi:10.1055/s-2006-957987

8. Ahmadimoghaddam D, Zarei M, Mohammadi S, et al. *Bupleurum falcatum* L. alleviates nociceptive and neuropathic pain: Potential mechanisms of action. *Journal of Ethnopharmacology*. 2021;273:113990. doi:10.1016/j.jep.2021.113990

9. Baker AK, Hoffmann VLH, Meert TF. Dextromethorphan and ketamine potentiate the antinociceptive effects of μ - but not δ - or κ -opioid agonists in a mouse model of acute pain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2002;74(1):73-86. doi:10.1016/S0091-3057(02)00961-9

10. Gunn A, Bobeck EN, Weber C, et al. The Influence of Non-Nociceptive Factors on Hot-Plate Latency in Rats. *The Journal of Pain*. 2011;12(2):222-227. doi:10.1016/j.jpain.2010.06.011

11. KOSTER R. Acetic acid for analgesics screening. *Fed Proc*. 1959;18:412-417.

12. H.Gerhard Vogel. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. 3rd ed. Springer; 2008.

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

14. 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.

15. Franz Jakob Hock. Chapter H: Analgesic, anti-inflammatory, and anti-pyretic activity. In: *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. 4th ed. Springer; 2016:983-1116.

16. Inaltekin A, Kivrak Y. Evaluation of the effect of vortioxetine on pain threshold by hot-plate test in mice. *Archives of Neuropsychiatry*. Published online 2021. doi:10.29399/npa.27462

17. Barrot M. Tests and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience*. 2012;211:39-50. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.12.041

18. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;260(1):275-285.

19. Pavao-de-Souza GF, Zarpelon AC, Tedeschi GC, et al. Acetic acid- and phenyl-p-benzoquinone-induced overt pain-like behavior depends on spinal activation of MAP kinases, PI3K and microglia in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2012;101(3):320-328. doi:10.1016/j.pbb.2012.01.018

20. Satyanarayana PSV, Jain NK, Singh A, et al. Isobolographic analysis of interaction between cyclooxygenase inhibitors and tramadol in acetic acid-induced writhing in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2004;28(4):641-649. doi:10.1016/j.pnpbp.2004.01.015

21. García MD, Fernández MA, Alvarez A, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effect of the aqueous extract from leaves of *Pimenta racemosa* var. *ozua* (Mirtaceae). *Journal of Ethnopharmacology*. 2004;91(1):69-73. doi:10.1016/j.jep.2003.11.018

22. Ayanaw MA, Yesuf JS, Birru EM.

Evaluation of Analgesic and Anti-inflammatory Activities of Methanolic Leaf and Root Extracts of *Gomphocarpus purpurascens* A. Rich (Asclepiadaceae) in Mice. *J Exp Pharmacol*. 2023;15:1-11. doi:10.2147/JEP.S361194

23. Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:284. doi:10.3389/fnmol.2017.00284

24. Kayser V, Randall-Selitto Paw Pressure Test. In: Schmidt RF, Willis WD, eds. *Encyclopedia of Pain*. Springer; 2007:2091-

2093. doi:10.1007/978-3-540-29805-2_3726

25. Đặng Hồng Anh, Đỗ Linh Quyên, Vũ Đức Lợi. Tác dụng chống viêm của bài thuốc bại độc tán gia vị trên động vật thực nghiệm. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2024;183(10):320-330. doi:10.52852/tcncyh.v183i10.2770

26. Lan Y, Zheng, Yu-Kun, et al. Polygonum Cuspidatum Alcohol Extract Exerts Analgesic Effects via the MAPK/ERK Signaling Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*. 2023;17:3151-3167. doi:10.2147/DDDT.S420002

Summary

ANALGESIC EFFECT OF HERBAL REMEDY MODIFIED BAIDUSAN IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Modified BaiDuSan is developed based on the traditional formula BaiDuSan, with the addition of four medicinal herbs: *Caulis Tinospora sinensis* Merr., *Rhizoma Reynoutriae japonicae*, *Folium Ardisiae*, *Os Sepiae*. To evaluate its analgesic effect, several experimental pain models were employed, including the hot plate test and the acetic acid-induced writhing test in Swiss mice, and the Randall–Selitto test in *Wistar* rats with induced inflammatory pain. The results showed that at both doses of 36 g/kg and 72 g/kg, Modified BaiDuSan significantly reduced the total number of abdominal writhes induced by acetic acid, but did not show analgesic activity in the hot plate model. At doses of 21 g/kg and 42 g/kg, Modified BaiDuSan significantly increased the pain threshold in inflamed paws. These findings suggest that the Modified BaiDuSan exerts peripheral analgesic effects but does not affect central pain mechanisms.

Keywords: Modified BaiDuSan, experimental animals, analgesic effect.