

# TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM CỦA TD0015 TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Nguyễn Thị Thanh Hà<sup>1,✉</sup>, Trần Quỳnh Trang<sup>1</sup>  
Phạm Thị Vân Anh<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Hương Liên<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Công ty cổ phần Sao Thái Dương

TD0015 là chế phẩm gồm nhiều dược liệu, theo kinh nghiệm dân gian có tác dụng chống viêm và giảm đau, hướng đến mục đích điều trị giảm triệu chứng trong các bệnh lý về xương khớp. Nghiên cứu được thực hiện trên động vật thực nghiệm nhằm đánh giá tác dụng chống viêm cấp và chống viêm mạn của TD0015. Các thuốc nghiên cứu gồm có: aspirin đường uống liều 200 mg/kg và TD0015 đường uống liều 1,2 g/kg và 3,6 g/kg trong thử nghiệm chống viêm cấp với mô hình gây viêm màng bụng và mô hình gây phù chân chuột trên chuột cống trắng chủng Wistar. Trong thử nghiệm chống viêm mạn, methylprednisolon đường uống liều 10 mg/kg, TD0015 đường uống liều 2,4 g/kg và 7,2 g/kg được dùng trên chuột nhắt trắng chủng Swiss với mô hình gây viêm mạn bằng u hạt amiant. Kết thúc nghiên cứu, TD0015 liều 1,2 g/kg và 3,6 g/kg có tác dụng chống viêm cấp trên cả hai mô hình thông qua làm giảm phù chân chuột, làm giảm thể tích dịch rỉ viêm, số lượng bạch cầu và protein. TD0015 liều 2,4 g/kg và 7,2 g/kg có tác dụng chống viêm mạn thông qua giảm trọng lượng u hạt, giảm xơ hóa và giảm số lượng tế bào viêm.

**Từ khóa:** chống viêm cấp, chống viêm mạn, TD0015, động vật thực nghiệm.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp hay các bệnh lý xương khớp thường gặp đều có biểu hiện chủ yếu là đau và viêm tại khớp, ảnh hưởng nhiều đến chức năng vận động của bệnh nhân. Việc điều trị hiện nay chủ yếu tập trung vào chống viêm, giảm đau trong đợt cấp và cải thiện chức năng vận động cho người bệnh. TD0015 là một chế phẩm phối hợp gồm nhiều vị dược liệu cổ truyền, có xuất xứ từ bài thuốc Độc hoạt ký sinh thang được dùng trong dân gian từ lâu đời. Nhiều vị dược liệu trong TD0015 cũng đã được chứng minh có tác dụng chống viêm giảm đau khi điều trị riêng rẽ, như Hoàng bá, Độc hoạt, Bạch thược, Tần giao...<sup>1-5</sup> Hướng tới mục đích điều trị triệu chứng của thoái hóa khớp và một số bệnh lý

xương khớp thường gặp, việc chứng minh tác dụng chống viêm, giảm đau của TD0015 là một tiêu chí thiết yếu. Để tạo cơ sở khoa học cho việc đánh giá hiệu quả của thuốc, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: Đánh giá tác dụng chống viêm cấp và mạn của TD0015 trên động vật thực nghiệm.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng nghiên cứu

**Thuốc nghiên cứu:** TD0015 dạng hoàn cứng (Công ty CP Sao Thái Dương), gồm: Hoàng bá 2,26g, Sinh địa 0,7g, Tri mẫu 0,31g, Bạch thược 0,77g, Quy bản 2,97g, Phục linh 0,47g, Đỗ trọng 0,47g, Cao xương hổn hợp 0,7g, Dương quy 0,34g, Đảng sâm 0,34g, Phòng phong 0,23g, Tang ký sinh 0,23g, Tần giao 0,23g, Ngưu tất 0,03g, Trần bì 0,22g, Xuyên khung 0,17g, Cam thảo 0,12g, Độc hoạt 0,17g, Quế chi 0,08g, Tế tân 0,08g. Liều dùng trên người dự kiến là 10g hoàn/ngày. Thuốc

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thanh Hà

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: ntthanhha@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 01/06/2022

Ngày được chấp nhận: 02/07/2022

được nghiền trong cối sứ, pha với nước cất trước khi cho động vật uống.

**Động vật nghiên cứu:** Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, khỏe mạnh, 2 giống, trọng lượng  $25 \pm 2g$  do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột cống trắng chủng *Wistar*, 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng  $200 \pm 20g$  do Học viện Quân y cung cấp. Động vật thực nghiệm được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn, nước uống tự do.

## 2. Dụng cụ máy móc và hóa chất nghiên cứu

### Hóa chất phục vụ nghiên cứu

- + Aspirin 100mg (Trophaco, Việt Nam).
- + Methylprednisolon 4mg (Pfizer, Ý).
- + Acid acetic (Guangdong Guanghua Sci-Tech Co., Ltd, Trung Quốc).
- + Carrageenin (BDH Chemicals Ltd., Anh).
- + Sợi amiant.
- + Nước cất.
- + Natri clorid 0,9% (Braun, Việt Nam).
- + Cồn 70 độ (HDPharma, Việt Nam).
- + Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

### Máy móc phục vụ nghiên cứu

- + Cân điện tử Precisa LX2200c (Thụy Sĩ).
- + Máy li tâm Hettich (Đức).
- + Kim chuyên dụng cho chuột nhắt/chuột cống uống thuốc.
- + Dụng cụ và vật liệu dùng cho phẫu thuật: kính lúp, dao mổ, kéo, panh, kim chỉ, bông, băng, gạc, bơm tiêm...

## 3. Phương pháp nghiên cứu

### Đánh giá tác dụng chống viêm cấp của TD0015 trên 2 mô hình

*Mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin*

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

- Lô 1: (đối chứng): uống nước cất, 1 ml/100g.

- Lô 2: uống aspirin liều 200 mg/kg.

- Lô 3: uống TD0015 liều 1,2 g/kg/ngày (tương đương lâm sàng, hệ số ngoại suy 6).

- Lô 4: uống TD0015 liều 3,6 g/kg/ngày (gấp 3 liều lâm sàng).

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 ( $V_0$ ); sau khi gây viêm 2 giờ ( $V_1$ ), 4 giờ ( $V_2$ ), 6 giờ ( $V_3$ ) và 24 giờ ( $V_4$ ).

Kết quả được tính theo công thức của Fontaine.<sup>6-7</sup>

+ 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 của thuốc được đánh giá bằng khả năng ức chế phản ứng phù (I%).

$$I\% = \frac{\Delta \bar{V}_c\% - \Delta \bar{V}_t\%}{\Delta \bar{V}_0\%} \times 100$$

Trong đó:

$\Delta \bar{V}_c\%$ : trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô đối chứng.

$\Delta \bar{V}_t\%$ : trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô uống thuốc.

### Mô hình gây viêm màng bụng chuột

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

Các lô chuột được uống nước, thuốc chứng dương hoặc thuốc thử tương tự như trong thí nghiệm đánh giá tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin. Chuột được uống nước hoặc thuốc 5 ngày

liên tục trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm màng bụng chuột bằng dung dịch carrageenin 0,05g + formaldehyd 1,5ml, pha vừa đủ trong 100ml nước muối sinh lý, với thể tích tiêm 1 ml/100g vào ổ bụng mỗi chuột. Sau 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.<sup>6-7</sup>

#### **Đánh giá tác dụng chống viêm mạn của TD0015 bằng phương pháp tạo u hạt amiant**

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

- Lô 1: (đối chứng): uống nước cất, 0,2 ml/10g.

- Lô 2: uống methylprednisolon liều 10 mg/kg.

- Lô 3: uống TD0015 liều 2,4 g/kg/ngày (tương đương liều lâm sàng, tính theo hệ số ngoại suy 12).

- Lô 4: uống TD0015 liều 7,2 g/kg/ngày (gấp 3 liều lâm sàng).

Gây viêm mạn bằng cách cấy viên amiant trọng lượng 6mg tiệt trùng (sấy 120°C trong 1 giờ) đã được tẩm carrageenin 1%, ở da gáy của mỗi chuột.

Sau khi cấy, các chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử liên tục trong 10 ngày. Ngày thứ 11 tiến hành giết chuột, bóc tách khối u hạt và cân tươi. Chọn ngẫu nhiên mỗi lô 3 khối u hạt để làm giải phẫu bệnh vi thể (kết quả đọc bởi PGS. TS. Lê Đình Roanh, Trung tâm Nghiên cứu phát hiện sớm Ung thư - Liên hiệp các Hội khoa học và kỹ thuật Việt Nam). Các khối u hạt còn lại được sấy khô ở nhiệt độ 56°C trong 18 giờ. Cân trọng lượng u hạt sau khi đã được sấy khô.<sup>6-7</sup>

**4. Xử lý số liệu:** Số liệu được nhập và xử lý bằng phương pháp và thuật toán thống kê y sinh học trên phần mềm Excel 2015. Số liệu được biểu diễn dưới dạng  $\bar{X} \pm SD$ . Kiểm định các giá trị bằng T-test Student hoặc test trước-sau (Avant - Apres). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

### III. KẾT QUẢ

#### 1. Tác dụng chống viêm cấp của TD0015

##### **Mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin**

**Bảng 1. Tác dụng chống viêm cấp của TD0015 trên mô hình gây phù chân chuột**

Lô (n = 10)	Sau 2 giờ (V <sub>1</sub> )	Sau 4 giờ (V <sub>2</sub> )	Sau 6 giờ (V <sub>3</sub> )	Sau 24 giờ (V <sub>4</sub> )
	Độ phù (%)	Độ phù (%)	Độ phù (%)	Độ phù (%)
Lô 1 (đối chứng)	34,74 ± 10,69	44,13 ± 8,85	44,45 ± 14,77	25,33 ± 9,42
Lô 2 (Aspirin 200 mg/kg)	16,00 ± 6,66***	35,00 ± 8,93*	43,00 ± 10,91	24,00 ± 6,96
% giảm phù so với chứng	52,80	21,76	3,90	7,03
Lô 3 (TD0015 1,2 g/kg)	34,33 ± 10,68	37,62 ± 11,13	38,11 ± 10,67	15,02 ± 6,07**
% giảm phù so với chứng	1,18	14,75	14,27	40,70
Lô 4 (TD0015 3,6 g/kg)	26,28 ± 5,61*	32,60 ± 13,43*	35,11 ± 8,15	15,12 ± 5,51**
% giảm phù so với chứng	24,33	26,14	21,00	40,30

\*Kiểm định giá trị trung bình của 2 nhóm độc lập bằng T-test Student. Chú thích: \*, \*\*, \*\*\*:  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ , p so với lô đối chứng

Kết quả bảng 1 cho thấy: Aspirin 200 mg/kg và TD0015 liều 3,6 g/kg có tác dụng chống viêm cấp tại các thời điểm nghiên cứu, rõ nhất vào thời điểm sau gây viêm 2 giờ và 4 giờ ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ). TD0015 liều 1,2 g/kg có xu hướng làm giảm phù chân chuột ở các thời

điểm sau gây viêm 2 giờ, 4 giờ và 6 giờ nhưng sự giảm chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Ở thời điểm sau gây viêm 24 giờ, TD0015 cả 2 liều 1,2 g/kg và 3,6 g/kg đều thể hiện tác dụng làm giảm phù chân chuột rất rõ ( $p < 0,01$ ).

### Mô hình gây viêm màng bụng chuột

**Bảng 2. Ảnh hưởng của TD0015 đến thể tích dịch rỉ viêm, số lượng bạch cầu, protein trong dịch rỉ viêm của chuột**

Lô (n = 10)	Thể tích dịch rỉ viêm (ml/100g)	Số lượng bạch cầu (g/l)	Hàm lượng protein (g/l)
Lô 1 (Đối chứng)	3,11 ± 0,73	8,28 ± 1,91	2,78 ± 0,21
Lô 2 (Aspirin 200 mg/kg)	2,00 ± 0,41** (↓35,7%)	5,00 ± 1,76** (↓39,6%)	2,51 ± 0,30* (↓9,7%)
Lô 3 (TD0015 1,2 g/kg)	2,00 ± 0,36** (↓35,7%)	5,95 ± 1,45** (↓28,1%)	2,47 ± 0,13** (↓11,1%)
Lô 4 (TD0015 3,6 g/kg)	2,02 ± 0,76** (↓35,0%)	5,49 ± 1,71** (↓33,7%)	2,45 ± 0,24** (↓11,9%)

\*Kiểm định giá trị trung bình của 2 nhóm độc lập bằng T-test Student. Chú thích: \*\*:  $p < 0,01$ , \* so với lô đối chứng

TD0015 cả 2 liều 1,2 g/kg và 3,6 g/kg và Aspirin liều 200 mg/kg đều làm giảm rõ thể tích dịch rỉ viêm, số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm và hàm lượng protein so với lô đối chứng ( $p < 0,01$ ). Không có sự khác biệt giữa các lô uống TD0015 so với lô uống aspirin liều 200 mg/kg.

## 2. Tác dụng chống viêm mạn của TD0015

**Bảng 3. Tác dụng của TD0015 lên trọng lượng u hạt**

Lô	Trọng lượng trước khi sấy khô (mg) (n = 10)	Tỷ lệ giảm so với nhóm chứng (%)	Trọng lượng sau khi sấy khô (mg) (n = 7)	Tỷ lệ giảm so với nhóm chứng (%)
Lô 1 (Đối chứng)	81,42 ± 18,95		13,61 ± 4,07	
Lô 2 (Methylprednisolon 10 mg/kg)	57,10 ± 20,09*	29,87	9,65 ± 2,17*	29,10
Lô 3 (TD0015 2,4 g/kg)	65,27 ± 13,29*	19,84	10,26 ± 1,37*	24,61

Lô	Trọng lượng trước khi sấy khô (mg) (n = 10)	Tỷ lệ giảm so với nhóm chứng (%)	Trọng lượng sau khi sấy khô (mg) (n = 7)	Tỷ lệ giảm so với nhóm chứng (%)
Lô 4 (TD0015 7,2 g/kg)	59,24 ± 14,36**	27,24	9,53 ± 3,91*	29,98

\*Kiểm định giá trị trung bình của 2 nhóm độc lập bằng T-test Student. Chú thích: \*, \*\*:  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p$  so với lô đối chứng

Methylprednisolon liều 10 mg/kg và TD0015 cả 2 liều đều làm giảm trọng lượng khối u hạt cả trước và sau sấy khô một cách rõ rệt so với lô đối chứng ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ). Tác dụng chống viêm của TD0015 liều 7,2 g/kg mạnh hơn so với liều 2,4 g/kg và tương đương với methylprednisolon liều 10 mg/kg ( $p > 0,05$ ), thể hiện qua tỷ lệ % giảm trọng lượng khối u hạt so với lô đối chứng.

**Bảng 4. Kết quả giải phẫu bệnh u hạt trong viêm mạn**

Lô	Kết quả giải phẫu bệnh
Lô 1 (Đối chứng)	Vùng hoại tử trung tâm rộng, nhiều bạch cầu đa nhân thoái hóa. Có vách xơ rõ, vùng vách xơ có các nguyên bào xơ và bạch cầu đa nhân, nhiều lympho bào.
Lô 2 (Methylprednisolon 10 mg/kg)	Vùng trung tâm có xâm nhập các bạch cầu đa nhân, vùng ngoại vi có ít lympho bào.
Lô 3 (TD0015 2,4 g/kg)	Vùng trung tâm có các tế bào xơ và ít bạch cầu đa nhân. Vùng ngoại vi có thêm ít lympho bào và bạch cầu đa nhân rải rác.
Lô 4 (TD0015 7,2 g/kg)	Vùng trung tâm có các tế bào xơ và ít bạch cầu đa nhân. Vùng ngoại vi có thêm ít lympho bào và bạch cầu đa nhân rải rác, nguyên bào xơ và huyết quản tân tạo.

#### IV. BÀN LUẬN

Viêm và đau là hai triệu chứng thường đi kèm trong các bệnh lý về xương khớp. Đau có thể do biến dạng khớp, hẹp khe khớp, tổn thương sụn, bao hoạt dịch... Các tổn thương này đều liên quan đến phản ứng viêm. Vì vậy, nếu thuốc có tác dụng chống viêm tốt thì triệu chứng đau cũng có thể cải thiện theo. Quá trình viêm gồm có viêm cấp tính và viêm mạn tính, hai kiểu viêm này đều xuất hiện trong bệnh lý về xương khớp nên nghiên cứu đánh giá tác dụng của TD0015 trên các mô hình kinh điển về viêm cấp và mạn.

##### Tác dụng chống viêm cấp của TD0015

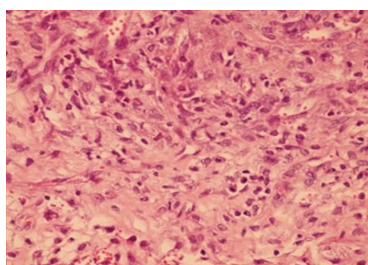
Mô hình gây viêm cấp bằng carrageenin

được nhiều nhà khoa học trên thế giới áp dụng vì carrageenin gây được các phản ứng viêm gần giống như cơ chế bệnh sinh của viêm.<sup>6</sup> Để so sánh tác dụng chống viêm của TD0015, nhóm nghiên cứu sử dụng chứng dương là Aspirin, thuốc chống viêm kinh điển thường được dùng trong các mô hình đánh giá tác dụng viêm cấp.

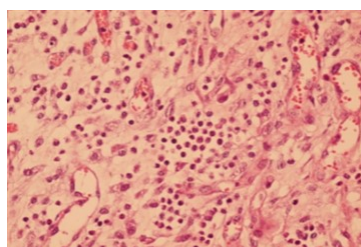
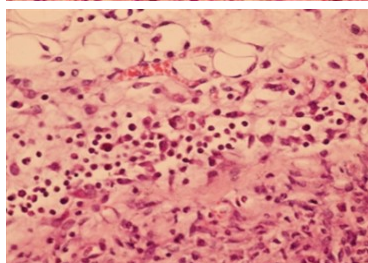
##### Trên mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin

Carrageenin là một polysaccharid, khi tiêm vào chân chuột, sẽ khởi động quá trình viêm cấp, bản chất của quá trình này là sự đáp ứng của các tế bào miễn dịch chủ yếu các bạch cầu đa nhân trung tính, gây giãn mạch, bạch cầu

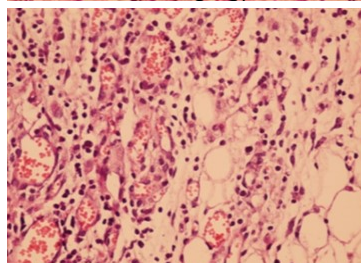


**Giải phẫu vi thể vùng ngoại vi u hạt (HE x 400)**

Lô 1 (đối chứng)

Lô 2 (methylprednisolon  
200mg/kg)

Lô 3 (TD0015 liều 2,4g/kg)



Lô 4 (TD0015 liều 7,2g/kg)

xuyên mạch, tăng tiết các chất trung gian hoá học như prostaglandin, histamin... Mặt khác, quá trình viêm do kháng nguyên polysaccharid còn có sự tham gia của đáp ứng miễn dịch dịch thể do các lympho bào B đảm nhận. Các kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức như polysaccharid khi vào cơ thể sẽ được các lympho bào B nhận diện và tự sản xuất kháng thể đặc hiệu mà không cần sự giúp đỡ của các lympho bào T.<sup>6,7</sup> Từ kết quả Bảng 1, có thể thấy TD0015 có tác dụng chống viêm cấp tốt hơn ở liều 3,6 g/kg với hiệu quả sớm và kéo dài trong khi liều 1,2 g/kg cho tác dụng chống viêm muộn hơn.

***Trên mô hình gây viêm màng bụng bằng formaldehyd và carrageenin***

Phương pháp gây viêm cấp màng bụng được thực hiện để nghiên cứu sâu hơn về tác dụng chống viêm của TD0015. Tác nhân gây viêm được dùng trong mô hình là hỗn hợp carrageenin và formaldehyd. Bản chất của quá trình là sự đáp ứng của các bạch cầu đa nhân trung tính nhưng do có thêm formaldehyd nên triệu chứng chủ yếu là tăng tiết dịch vào vị trí

gây viêm. Thông qua mô hình này đánh giá được thuốc nghiên cứu có tác dụng làm giảm tính thấm thành mạch, giảm sự xâm nhập bạch cầu vào ổ viêm hay không, từ đó góp phần làm giảm các triệu chứng sưng, nóng, đỏ, đau của phản ứng viêm.<sup>6</sup> TD0015 cả 2 liều trong nghiên cứu này có tác dụng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm, số lượng bạch cầu và protein rõ rệt, có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm màng bụng, với hiệu quả tương đương aspirin.

Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu về tác dụng chống viêm cấp của các vị dược liệu trong TD0015 đã được báo cáo như: Hoàng bá chứa nhiều berberin ức chế sự sản xuất các chất trung gian gây viêm NO, PGE2 và IL8, IL-12, chứa phellodendrin hạn chế sự di động của bạch cầu.<sup>2,8</sup> Bạch thược có tác dụng chống viêm thông qua ức chế đại thực bào, lympho bào, đồng thời làm giảm tiết các chất trung gian như PGE2, NO và các chất hóa ứng động bạch cầu đến ổ viêm.<sup>4,9</sup> Tần giao, Đương quy đều có tác dụng ức chế phù chân chuột thông qua cơ chế giảm PGE2, ức chế COX-2, và histamin và 5-hydroxytryptamin.<sup>5,10,11</sup> Như

vậy, TD0015 có tác dụng chống viêm cấp, tác dụng này thể hiện rõ rệt ngay khi sử dụng với liều lâm sàng và tăng lên với liều gấp 3 liều lâm sàng. Cơ chế chống viêm của TD0015 có thể do giảm tính thấm thành mạch, làm giảm dịch rỉ viêm và lượng protein trong dịch rỉ viêm, đồng thời hạn chế sự di chuyển của bạch cầu vào mô viêm thông qua việc ức chế sản xuất các chất trung gian hóa học gây viêm như NO, PG E2, IL8, IL-12 hay histamin và 5-hydroxytryptamin.

### Tác dụng chống viêm mạn của TD0015

Amiant là dị vật khó bị loại bỏ khi đưa vào cơ thể. Cây amiant đã tẩm carrageenin vào dưới da gây chuột sẽ kích thích quá trình viêm mạnh hơn khi cây amiant đơn thuần. Cơ thể sẽ phản ứng bằng cách tập trung nhiều tế bào, tạo ra mô bào lưới, nguyên bào sợi bao quanh vật lạ, tạo nên hình ảnh u hạt của mô hình viêm mạn trên thực nghiệm. Thuốc có tác dụng chống viêm mạn sẽ thể hiện bằng việc ức chế sự tạo thành u hạt, làm giảm khối lượng u hạt, giảm sự xơ hóa.<sup>6</sup> Methylprednisolon là thuốc chống viêm steroid điển hình được lựa chọn trong mô hình gây viêm mạn. TD0015 liều 2,4 g/kg/ngày và liều 7,2 g/kg/ngày đều làm giảm trọng lượng khối u hạt cả trước và sau khi sấy khô, tương đương tác dụng của methylprednisolon 10 mg/kg. Trên hình ảnh vi thể, sự xâm nhập viêm của các tế bào bạch cầu, lympho bào và hình thành vách xơ, huyết quản tân tạo tại khối u hạt, tăng sinh mô liên kết ở lô uống TD0015 cả 2 liều và methylprednisolon ít hơn so với lô đối chứng, cho thấy thuốc có khả năng chống viêm mạn. Kết quả thu được trên thực nghiệm phù hợp với các nghiên cứu về tác dụng chống viêm mạn của từng vị dược liệu có trong TD0015 như: Dịch chiết Độc hoạt liều 1,5 g/kg, chất JG tách chiết từ Tần giao với liều 250 và 500 mg/kg, dịch chiết cồn Ngưu tất liều 375 mg/kg, 500 mg/kg đều có tác dụng làm giảm rõ trọng lượng của u hạt hình thành.<sup>3,10,12</sup>

## V. KẾT LUẬN

Viên hoàn cứng TD0015 liều 1,2 g/kg và 3,6 g/kg có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột và mô hình gây viêm màng bụng chuột ở chuột cống trắng chủng *Wistar*, trong đó liều 3,6 g/kg thể hiện tác dụng chống viêm sớm và tốt hơn liều 1,2 g/kg trên mô hình gây phù chân chuột. Viên hoàn cứng TD0015 liều 2,4 g/kg/ngày và liều 7,2 g/kg/ngày có tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây viêm mạn ở chuột nhắt trắng chủng *Swiss* thông qua giảm trọng lượng u hạt, giảm xơ hóa và giảm số lượng tế bào viêm ở vùng ngoại vi khối u hạt.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sun, Yue, Lenon, et al. Phellodendri Cortex A phytochemical, pharmacological, and pharmacokinetic review. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2019;10:45. doi: 10.1155/2019/7621929.
2. Dai X, Ding M, Zhang W, et al. Anti-inflammatory effects of different elution fractions of Er-Miao-San on acute inflammation induced by Carrageenan in rat paw tissue. *Med Sci Monit*. 2019;25:7958-7965.
3. Li X, Wang J, Gao L. Anti-inflammatory and analgesic activity of R.A.P. (*Radix Angelicae Pubescentis*) ethanol extracts. *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines*. 2013;10(3):422-426.
4. Wang QS, Gao T, Cui YL, et al. Comparative studies of paeoniflorin and albiflorin from *Paeonia lactiflora* on anti-inflammatory activities. *Pharmaceutical Biology*. 2014;52(9):1189-1195.
5. Jia, Na, Li, Yuwen et al. Comparison of the anti-inflammatory and analgesic effects of *Gentiana macrophylla* Pall and *Gentiana straminea* Maxim. And identification of their active constituents. *Journal of ethnopharmacology*. 2012. doi: 144.10.1016/j.

jep.2012.10.004.

6. Đỗ Trung Đàm. Thuốc giảm đau chống viêm và các phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý. Nhà xuất bản Y học; 2017.335-526.

7. Franz Jakob Hock. Chapter H: Analgesic, anti-inflammatory, and anti-pyretic activity. *Drug discovery and evaluation: Pharmacological assays*. 4th edition. Springer. 2016;983-1116.

8. Sun, Yue, Lenon, et al. Phellodendri Cortex A phytochemical, pharmacological, and pharmacokinetic review. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2019;45. doi: 10.1155/2019/7621929.

9. He DY, Dai SM. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Paeonia Lactiflora* Pall, a Traditional Chinese Herbal Medicine.

*Frontiers in pharmacology*. 2011;2(10). doi: 10.3389/fphar.2011.00010.

10. Shikha P, Latha P, Suja SR, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of *Justicia gendarussa* Burm. f. leaves. *Indian Journal of Natural Products and Resources*. 2010;1(4):456-461.

11. Jian Li, Yongli Hua, Peng Ji, et al. Effects of volatile oils of *Angelica sinensis* on an acute inflammation rat model. *Pharmaceutical Biology*. 2016;54(9):1881-1890.

12. M Jegadeesan, T Vetrichelvan. Effect of alcoholic extract of *Achyranthes bidentata* blume on acute and sub acute inflammation. *Indian Journal of Pharmacology*. 2012;34:115-118.

## Summary

### ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF TD0015 IN EXPERIMENTAL ANIMALS

TD0015 consists of many components that have analgesic and anti-inflammatory effects, aimed at the purpose of symptomatic relief in musculoskeletal diseases. The research was performed on *Wistar* rats and *Swiss* mice to evaluate the acute and chronic anti-inflammatory effects of TD0015. Aspirin 200 mg/kg bw oral route and TD0015 at the doses of 1.2 g/kg, 3.6 g/kg bw oral route were used on *Carrageenin-induced rat paw edema model* and *Carrageenin-induced peritonitis model*. Methylprednisolon 10 mg/kg bw oral route and TD0015 at the doses of 2.4 g/kg, 7.2 g/kg bw oral route were used on *the chronic anti-inflammatory effect using asbestos-induced granuloma model*. At the end of the study, TD0015 at both doses had an acute anti-inflammatory effect on both models by reducing paw edema, the volume of inflammatory exudate, the number of white blood cells and the quantity of protein. TD0015 at both doses had chronic anti-inflammatory effects by inhibiting the formation of fibrosis, reducing the mass of granulomas and the number of inflammatory cells.

**Keywords:** acute anti-inflammatory, chronic anti-inflammatory, TD0015, experimental animals.