

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM CẤP CỦA THUỐC HOÀN KHỚP TRÊN MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM

Hoàng Thị Kim Mười¹, Phạm Xuân Phong¹, Đặng Hồng Hoa²

¹Viện Y học Cổ truyền Quân đội,

²Bệnh viện E

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng chống viêm của thuốc Hoàn khớp trên các mô hình viêm cấp. **Phương pháp:** Đánh giá tác dụng chống viêm cấp của Hoàn khớp trên 3 mô hình: gây phù chân chuột bằng carrageenin, gây viêm màng bụng bằng carrageenin + formaldehyde, mô hình tăng tính thấm thành mạch do acid acetic. **Kết quả:** Hoàn khớp có tác dụng giảm thể tích phù chân chuột liều 2,8g/kg (24,21%), liều 5,6g/kg (39,05%). Hoàn khớp làm giảm sự thâm nhiễm của bạch cầu, liều 2,8g/kg giảm 54,54%, liều 5,6g/kg giảm 58,92% ($p < 0,05$). Thể tích dịch rỉ viêm và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm cũng giảm so với nhóm chứng ($p < 0,05$). Hoàn khớp liều 2,8g/kg chưa thể hiện tác dụng ức chế tính thấm thành mạch trên mô hình gây viêm do acid acetic. **Kết luận:** Hoàn khớp có tác dụng chống viêm cấp, thể hiện qua tác dụng làm giảm phù viêm, giảm số lượng dịch rỉ viêm, giảm số lượng bạch cầu và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm so với lô uống nước cất.

Từ khóa: Hoàn khớp, chống viêm cấp

Abstract

Objectives: This study is to evaluate the anti-inflammatory effects of Hoan khop in acute inflammation models. **Methods:** evaluating anti-acute inflammatory effect of Hoan khop on three animal models: The carrageenin induced hind paw oedema, the carrageenin and formaldehyde-induced peritonitis model in rats and the acetic acid induced vascular permeability model. **Result:** Hoan khop reduced the volume of hind paw oedema in rats, dose of 2.8g/kg (31.57%) and 5.6g/kg (55.51%). Hoan khop reduced neutrophil infiltration, dose of 2.8g/kg (54.54%) dose of 5.6g/kg (58.92%) ($p < 0.05$). Inflammatory exudate volume and protein content in inflammatory exudate were also significantly reduced. Hoan khop dose of 2.8g/kg has not shown an inhibitory effect on vascular permeability in the model of acetic acid-induced inflammation. **Conclusion:** Hoan khop has acute anti-inflammatory effect, shown by reductions in oedema, neutrophil infiltration, exudate volumes and also the protein content in the inflammatory exudate compared to control group.

Keyword: Hoan khop, anti-acute inflamatory.

* Ngày nhận bài: 20/9/2021

* Ngày phản biện: 27/9/2021

* Ngày phê duyệt đăng bài: 25/10/2021

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm là một phản ứng có lợi, bảo vệ cơ thể chống lại các tác nhân gây bệnh hoặc tổn thương tế bào. Tuy nhiên, sự kéo dài của tình trạng viêm có thể có hại và góp phần vào cơ chế bệnh sinh của một số bệnh. Việc sử dụng các thuốc chống viêm Steroid và không steroid (NSAID) bị hạn chế do tác dụng phụ của thuốc khi dùng kéo dài, do tâm lý lo ngại của người bệnh. Chính vì vậy, ngày nay các nhà khoa học đã đi sâu nghiên cứu, tìm ra các thuốc chống viêm mới có nguồn gốc thảo dược ít tác dụng phụ hơn và có hiệu lực chống viêm tốt[1].

Dựa trên lý luận y học cổ truyền và kinh nghiệm thực tiễn, Viện Y học Cổ truyền Quân đội (YHCTQĐ) đã nghiên cứu và bào chế thuốc Hoàn khớp từ các thảo dược truyền thống như: Hy thiêm, Dây đau xương, Thương nhĩ tử, Cẩu tích, Ngũ gia bì... Thuốc có tác dụng khu phong, trừ thấp, mạnh gân cốt, điều trị viêm khớp cấp tính, viêm khớp mạn tính đợt tiến triển, chữa các chứng chân tay nhức mỏi, khớp sưng nóng, đỏ đau..... Để góp phần làm rõ tác dụng chống viêm của thuốc Hoàn khớp, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Đánh giá tác dụng chống viêm cấp của thuốc Hoàn khớp trên các mô hình thực nghiệm.

II. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

Thuốc Hoàn khớp được bào chế dưới dạng viên hoàn cứng, đóng gói 10g/gói x 20 gói/hộp; sản xuất tại Trung tâm nghiên cứu ứng dụng sản xuất thuốc Đông y/Viện YHCTQĐ.

Công thức cho 10g/gói thuốc Hoàn khớp:

Hy thiêm *Herba Siegesbeckiae* 0,52g; Dây đau xương *Caulis Tinosporae sinensis* 0,47g; Tang chi *Ramulus Mori albae* 0,49g; Thương nhĩ tử *Fuctus Xanthii strumarii* 0,49g; Ngũ gia bì *Cortex Schefflerae heptaphyllae* 0,93g; Vương tôn đằng *Radix et Caulis Gneti* 0,91g; Ngải cứu *Herba Artemisiae vulgaris* 0,49g; Bạc hà *Herba Menthae* 0,52g; Bò công anh *Herba Lactucae indicae* 0,50g; Thạch cao *Gypsum fibrosum* 0,64g; Cẩu tích *Rhizoma Cibotii Culi* 0,68g; Ngưu tất *Radix Achyranthis bidentatae* 0,26g; Tá dược vừa đủ *Excipients q.s* 10,00g

Trang thiết bị và hoá chất

Cân điện tử Sartorius TE214S, cân điện tử JWL Weighing Scale (Trung Quốc), máy đo thể tích phù chân chuột Plethysmometer (Mo 7140 – hãng Ugo Basile - Italy), máy xét nghiệm huyết học Swelab Alfa AutoSampler (Thụy Điển), máy đo mật độ quang UV Mini 1240 CE (SHIMADZU – Nhật Bản), máy ly tâm (Trung Quốc).

- Aspirin (biệt dược Aspegic gói bột 250mg) của hãng Sanofi - Synthelabo, dung dịch carrageenin 1% của hãng BDH biochemical sản xuất, dung dịch formaldehyd 40% của hãng Xilong Chemical sản xuất, nước cất.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Chuột cống trắng chủng Wistar, 8-10 tuần tuổi, không phân biệt giống, trọng lượng 180 ± 20 g, dùng để nghiên cứu trên mô hình gây phù chân chuột và gây viêm màng bụng bằng carragenin. Do Ban Chăn nuôi – Học viện Quân y cung cấp

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, 8-10 tuần tuổi, không phân biệt giống, trọng lượng 20 ± 2 g, dùng để nghiên cứu trên mô hình tăng tính thấm thành mạch do acid acetic. Do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột được nuôi tại Khoa Nghiên cứu thực nghiệm/Viện YHCTQĐ 5 ngày trước khi nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Đánh giá tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột

- 40 chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con: lô 1 (lô chứng) uống nước cất; lô 2 uống Aspirin liều 150mg/kg; lô 3 uống Hoàn khớp liều 2,8g/kg (tương đương liều dự

kiến trên lâm sàng); lô 4 uống Hoàn khớp liều 5,6g/kg (gấp đôi liều lô 3).

- Cho chuột uống thuốc liên tục trong 5 ngày, ngày thứ 5, sau uống thuốc 1 giờ, gây viêm bằng cách tiêm 0,1ml carrageenin 1% 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, sau khi gây viêm 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 24 giờ [2],[3],[4].

Xác định độ tăng thể tích chân chuột, khả năng ức chế phản ứng phù 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 tại thời điểm t sau khi gây viêm.

+ Tác dụng chống viêm của thuốc được đánh giá bằng khả năng ức chế phản

ứng phù (I%): $I\% =$

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

Trong đó: $\Delta \bar{V}_c\%$: Trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô chứng, $\Delta \bar{V}_t\%$: Trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô uống thuốc.

2.3.2. Đánh giá tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm màng bụng

- 40 chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con: lô 1 (lô chứng) uống nước cất, lô 2 uống Aspirin liều 150mg/kg, lô 3 uống Hoàn khớp liều 2,8g/kg/ (tương đương liều dự kiến lâm sàng), lô 4 uống Hoàn khớp liều 5,6g/kg/ngày (gấp đôi liều dự kiến trên lâm sàng).

- Cho chuột uống thuốc liên tục 5 ngày trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc 1h gây viêm màng bụng bằng cách tiêm vào khoang màng bụng 2ml/100g thể trọng chuột dung dịch carrageenin 0,05g + formaldehyd 1,4 ml, nước muối sinh lý vừa đủ 100 ml. Sau 24 giờ gây viêm, mở ổ bụng chuột hút toàn bộ dịch trong khoang phúc mạc. Đo thể tích và đếm số lượng bạch cầu/ml dịch rỉ viêm, định lượng protein trong dịch rỉ viêm [5],[6].

2.3.3. Đánh giá tác dụng chống viêm cấp trên mô hình ức chế tính thấm thành mạch

- 30 chuột nhắt trắng được chia thành 3 lô, mỗi lô 10 con: lô 1 uống nước muối sinh lý liều 0,1ml/10g chuột; lô 2 uống Aspirin liều

200mg/kg; lô 3 uống Hoàn khớp liều 4g/kg (tương đương liều dự kiến trên lâm sàng).

- Cho chuột uống thuốc liên tục trong 14 ngày. Ngày thứ 14, sau uống thuốc 10 phút, tiêm tĩnh mạch đuôi chuột dung dịch xanh methylen 0,2% liều 0,1ml/10g thể trọng chuột. Sau 5 phút, tiêm phúc mạc acid acetic 0,5% liều 1ml/10g chuột.

- Sau khi tiêm acid acetic 60 phút, mở ổ bụng chuột, hút toàn bộ dịch trong khoang phúc mạc. Dịch này được ly tâm và đo mật độ quang ở bước sóng 545nm để xác định nồng độ chất màu thoát ra khỏi lòng mạch [7],[8].

2.4. Xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được xử lý theo thuật toán thống kê y học sử dụng phần mềm SPSS 16.0, so sánh sự khác nhau về giá trị trung bình giữa 2 nhóm. Kết quả nghiên cứu có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột.

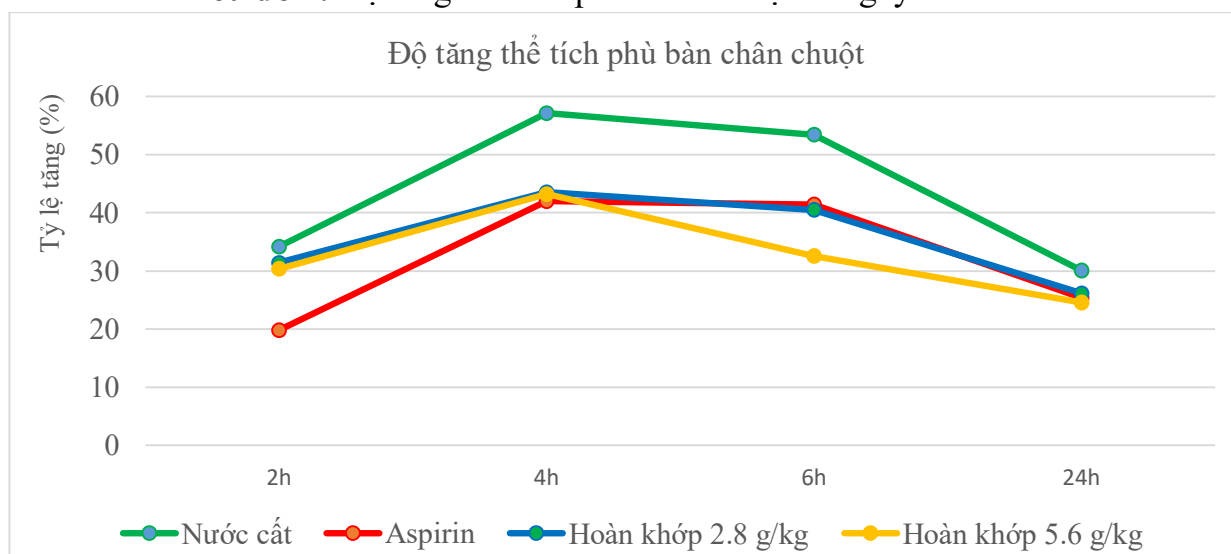
Bảng 1. Thể tích chân chuột tại các thời điểm nghiên cứu ($\bar{X} \pm SD$)

Lô chuột (n=10)	Thể tích chân chuột (ml)				
	V ₀	V ₂	V ₄	V ₆	V ₂₄
Lô 1 Nước cất 1ml/100g (1)	1,16 ± 0,13	1,55 ± 0,14	1,81 ± 0,15	1,76 ± 0,12	1,49 ± 0,10
Lô 2 Aspirin 150 mg/kg (2)	1,13 ± 0,10	1,35 ± 0,19	1,60 ± 0,16	1,59 ± 0,17	1,41 ± 0,10
Lô 3 Hoàn khớp 2,8 g/kg (3)	1,12 ± 0,12	1,46 ± 0,13	1,78 ± 0,18	1,58 ± 0,10	1,45 ± 0,15
Lô 4 Hoàn khớp 5,6 g/kg (4)	1,17 ± 0,15	1,51 ± 0,17	1,66 ± 0,13	1,53 ± 0,14	1,43 ± 0,11
p	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₁₋₄ , p ₂₋₃ , p ₂₋₄ , p ₃₋₄ >0,05	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ , p ₁₋₄ , p ₃₋₄ >0,05	p ₁₋₂ , p ₁₋₄ , p ₂₋₃ , p ₁₋₃ , p ₂₋₃ , p ₂₋₄ , p ₃₋₄ <0,05 >0,05	p ₁₋₂ , p ₁₋₄ , p ₁₋₃ , p ₂₋₄ , p ₂₋₃ , p ₃₋₄ <0,05 >0,05	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₁₋₄ , p ₂₋₃ , p ₂₋₄ , p ₃₋₄ >0,05

Nhận xét: thể tích phù chân chuột ở nhóm uống Hoàn khớp liều 2,8g/kg thấp hơn nhóm chứng tại thời điểm 6h sau gây viêm (p<0,05), liều 5,6g thấp

hơn nhóm chứng ở thời điểm 4h, 6h sau gây viêm, và tương đương với nhóm uống aspirin (p>0,05)

Biểu đồ 1. Độ tăng thể tích phù chân chuột sau gây viêm - ΔV%



Nhận xét: Độ tăng thể tích chân chuột ở 2 lô uống Hoàn khớp giảm hơn nhóm uống nước cất bắt đầu từ giờ thứ 4, mạnh nhất ở giờ thứ 6 sau gây viêm; lô uống aspirin giảm mạnh từ giờ thứ 2

đến giờ thứ 4, sau duy trì đến giờ thứ 6. Sau gây viêm 24h độ tăng thể tích phù chân chuột ở tất cả các lô tương đương nhau.

Bảng 2. Tỷ lệ giảm phù chân chuột so với chứng tại các thời điểm nghiên cứu - I%

Lô chuột (n=10)	I%			
	I ₂	I ₄	I ₆	I ₂₄
Lô 1: nước cất	-	-	-	-
Lô 2: Aspirin 150 mg/kg (2)	42,03	26,48	22,50	15,52
Lô 3: Hoàn khớp 2,8 g/kg (3)	8,14	23,79	24,21	13,11
Lô 4: Hoàn khớp 5,6 g/kg (4)	11,20	24,40	39,05	18,28

Nhận xét: Hoàn khớp cả 2 liều đều làm giảm phù chân chuột. Tác dụng ức chế viêm của Hoàn khớp mạnh nhất ở thời điểm 6h sau gây viêm, liều

2,8g/kg (24.21%), 5,6g/kg (47,26%).

3.2. Tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm màng bụng

Bảng 3. Ảnh hưởng của Hoàn khớp tới các chỉ tiêu xét nghiệm dịch rỉ viêm ($\bar{X} \pm SD$)

Lô chuột (n = 10)	Thể tích dịch rỉ viêm (ml)	Hàm lượng protein (g/l)	Số lượng bạch cầu (G/l)
Lô 1: nước cất 1ml/100g (1)	3,42 ± 1,54	44,31 ± 5,49	22,13 ± 13,91
Lô 2: Aspirin 150 mg/kg (2)	1,45 ± 0,97 (-57,60%)*	39,29 ± 3,37 (-11,33%)*	9,76 ± 3,50 (-55,90)*
Lô 3: Hoàn khớp 2,8 g/kg (3)	1,67 ± 1,07 (-51,17)*	42,67 ± 4,16 (-3,70)*	10,06 ± 3,28 (-54,54)*
Lô 4: Hoàn khớp 5,6 g/kg (4)	1,94 ± 1,45 (-43,27)*	39,44 ± 1,25 (-10,99)*	9,09 ± 2,58 (-58,92)*
p	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₃ , p ₂₋₄ , p ₃₋₄ >0,05	p ₁₋₂ , p ₁₋₄ <0,05 p ₁₋₃ , p ₂₋₃ , p ₂₋₄ , p ₃₋₄ >0,05	p ₁₋₂ , p ₁₋₃ , p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₃ , p ₂₋₄ , p ₃₋₄ >0,05

* Tỷ lệ ức chế so với lô chứng

Nhận xét: Hoàn khớp liều 5,6 g/kg làm giảm 43,27% thể tích dịch rỉ viêm, 10,99% hàm lượng protein và 58,92% số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm so với lô uống nước cất ($p < 0,05$), tương đương với lô chuột uống Aspirin 150mg/kg ($p > 0,05$). Hoàn khớp liều 2,8/kg giảm

lượng dịch rỉ viêm (51,17%), số lượng bạch cầu (54,54%) ($p < 0,05$), hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm giảm rất ít (3,7%).

3.3. Tác dụng chống viêm cấp trên mô hình ức chế tính thấm thành mạch

Bảng 4. Ảnh hưởng của Hoàn khớp tới nồng độ chất màu dịch ổ bụng ($\bar{X} \pm SD$)

Lô chuột (n=10)	Nồng độ chất màu	Tỷ lệ ức chế so với chứng (%)
Lô1: Uống nước cất 0,2ml/10g/ ngày (1)	0,13 ± 1,25	-
Lô 2: Uống Aspirin 200mg/kg/ ngày (2)	0,08 ± 0,24	38,46%
Lô 3: Uống hoàn khớp 4g/kg/ ngày (3)	0,12 ± 0,25	7,69%
p	P ₁₋₂ <0,05, P ₁₋₃ >,05, P ₂₋₃ <0,05	

Nhận xét: Hoàn khớp liều 2,8g/kg thể trọng chuột nhất trắng có tác dụng ức chế 7,69% lượng chất màu thoát khỏi lòng mạch so với lô đối chứng uống nước cất ($P > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Hoàn khớp là một thuốc thảo dược được nghiên cứu và bào chế dựa trên lý luận y học cổ truyền và kinh nghiệm thực tiễn, có tác dụng điều trị viêm khớp cấp tính, viêm khớp mạn tính đợt tiến triển, chữa các chứng chân tay nhức mỏi, khớp sưng nóng, đỏ đau... Để chứng minh cho tác dụng của Hoàn khớp, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá tác dụng chống viêm của thuốc Hoàn khớp trên các mô hình gây viêm cấp tính.

Trên mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin, Hoàn khớp ở 2 mức liều 2,8g/kg và 5,6g/kg đều làm giảm thể tích phù chân chuột, Tỷ lệ ức chế phù chân chuột của Hoàn khớp tăng theo liều thử của Hoàn khớp (biểu đồ 1, bảng 2). Tỷ lệ ức chế phù chân chuột của Hoàn khớp liều 5,6g/kg cao hơn liều 2,8g/kg ở tất cả các thời điểm (2h, 4h, 6h, 24h sau gây viêm). Tác dụng ức chế phản ứng phù chân chuột của Hoàn khớp mạnh nhất ở thời điểm 6h sau gây viêm, phần trăm ức chế phù chân chuột của Hoàn khớp so với chứng là: liều 2,8g/kg (24,21%), liều 5,6g/kg (39,05%) ($p < 0,05$). Tác dụng ức chế phù chân chuột của Hoàn khớp

tương đương tác dụng ức chế phù của aspirin liều 150mg/kg ($p>0,05$).

Trong thử nghiệm gây viêm màng bụng do carrageenin và formaldehyd (bảng 3), Hoàn khớp làm giảm thể tích dịch rỉ viêm, số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm liều 2,8g/kg (51,17%, 54,54%); liều 5,6g/kg (43,27%, 58,92%) so với nhóm chứng ($p<0,05$). Tác dụng này của Hoàn khớp tương đương với Aspirin liều 150mg/kg (57,60%, 55,90%) ($p>0,05$). Hàm lượng protein ở nhóm uống Hoàn khớp liều 2,8g/kg giảm rất ít so với nhóm chứng (3,70%), tuy nhiên ở nhóm uống Hoàn khớp liều 5,6g/kg tỷ lệ đạt được là 10,99% tương đương với nhóm uống aspirin (11,33%). Như vậy, kết quả này cho thấy Hoàn khớp có tác dụng ức chế phản ứng viêm do carrageenin + formaldehyd gây ra.

Trên mô hình gây viêm màng bụng, Carrageenan + formaldehyd gây ra tình trạng viêm cấp với biểu hiện: thoát mạch huyết tương, tăng tiết nước mô, protein huyết tương, và thâm nhiễm của bạch cầu trung tính do sự chuyển hóa của axit arachidonic[9]. Các thuốc chống viêm không steroid, ức chế phản ứng viêm bằng cách ức chế sự tổng hợp các prostaglandin do đó làm giảm lưu lượng máu, giảm sự thoát mạch huyết tương, giảm sự thâm nhiễm của bạch cầu đa nhân đến vị trí viêm. Trong thử nghiệm của chúng tôi Hoàn khớp liều 2,8g/kg và 5,6g/kg đều có tác dụng ức chế phản ứng viêm cấp, làm giảm thể tích dịch rỉ viêm, hàm lượng protein, số

lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm. Với kết quả này, có thể dự đoán cơ chế chống viêm của Hoàn khớp có thể liên quan đến việc ức chế cyclooxygenase, là tiền đề cho những nghiên cứu sâu hơn.

Tăng tính thấm thành mạch đóng một vai trò quan trọng trong phản ứng viêm, do đó để đánh giá tác dụng chống viêm cấp của Hoàn khớp chúng tôi đã sử dụng mô hình ức chế tính thấm thành mạch để nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu (bảng 4) cho thấy tỷ lệ ức chế đạt được ở chuột uống Aspirin liều 200mg/kg so với nhóm chứng là 38,46% ($p<0,05$), trong khi đó nhóm uống Hoàn khớp liều 2,8g/kg chỉ đạt được 7,69% và không có sự khác biệt so với nhóm chứng ($P>0,05$). Như vậy với kết quả này, chúng tôi nhận thấy Hoàn khớp với liều 2,8g/kg (tương đương liều dự kiến trên lâm sàng) chưa thể hiện tác dụng ức chế tính thấm thành mạch do acid acetic gây ra.

Khi gây viêm bằng axit axetic, sẽ kích hoạt giải phóng các chất trung gian gây viêm như serotonin và histamine trong dịch màng bụng, dẫn đến giãn mạch và tăng tính thấm thành mạch [10]. Trên mô hình gây viêm này, Hoàn khớp chưa thể hiện tác dụng ức chế tính thấm thành mạch, điều đó có thể nghĩ đến với liều 2,8g/kg Hoàn khớp chưa thể hiện tác dụng này hoặc do cơ chế chống viêm của Hoàn khớp không liên quan đến con đường ức chế sự giải phóng các

chất trung gian gây viêm như histamin, serotonin.

V. KẾT LUẬN

Qua các kết quả nghiên cứu thu được, chúng tôi rút ra kết luận

Hoàn khớp có tác dụng chống viêm cấp thể hiện qua tác dụng:

- Giảm phù chân chuột Hoàn khớp liều 2,8g/kg (24,21%), liều 5,6g/kg (39,05%) so với nhóm chứng ($p < 0,05$) và tương đương aspirin liều 150mg/kg ($p > 0,05$).

- Giảm lượng dịch rỉ viêm, số lượng bạch cầu, hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm so với chứng: Hoàn khớp liều 2,8g/kg tỷ lệ ức chế đạt được lần lượt là 51,17%, 54,54% và 3,7%; Hoàn khớp liều 5,6g/kg tỷ lệ đạt được là 43,27; 58,92% và 10,99%.

- Hoàn khớp liều 2,8g/kg chưa thể hiện tác dụng ức chế tính thấm thành mạch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dragos D, Gilca M, Gaman L et all (2017). Phytomedicine in Joint Disorders. *Nutrients*, 16, 9(1), 70.

2. Winter CA, Risley EA, Nuss GW(1962). Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 111(3), 544-547.

3. Viện Dược liệu - Bộ Y tế (2006).

Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật, Hà Nội.

4. Bùi Thị Quỳnh Nhung, Nguyễn Văn Sơn, Phạm Thị Vân Anh (2016).

Tác dụng chống viêm của Vismisco trên thực nghiệm. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 0, tr.15-22.

5. Guerra. AS, Malta. DJ, Laranjeira. LP et all (2011). Anti-inflammatory and antinociceptive activities of indoleimidazolidine derivatives. *Int Immunopharmacol*, 11(11), 1816-22.

6. Nông Thị Anh Thư, Nguyễn Trọng Thông, Phạm Thị Vân Anh (2018).

Tác dụng chống viêm cấp và mạn tính của cao chiết từ phần trên mặt đất cây Mũi mác. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam*, số 9B.

7. Anderson K.W (1964). Arch International pharmadyn. *Drug Reseach*, 29 (1), 5, (by knoll J., Gyires K, 766-733/cantor Ed), (152-379).

8. Vũ Mạnh Hùng (2005). Nghiên cứu tác dụng ức chế tính thấm thành mạch máu của cracetin. *Tạp chí Sinh lý học*, số 3, tr.17-21.

9. Eddouks M, Chattopadhyay D, Zeggwagh NA (2012). Animal models as tools to investigate antidiabetic and anti-inflammatory plants. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2012, 142087.

10. Nidavani R. B., Mahalakshmi A. M., Shalawadi M (2014). Vascular permeability and evans blue dye: A physiological and pharmacological approach. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 4 (11)106–113.