



ISSN 1859 - 4735

TẠP CHÍ DƯỢC LIỆU

JOURNAL OF MEDICINAL MATERIALS

SỐ 4 - TẬP 30
8/2025

VIỆN DƯỢC LIỆU
NATIONAL INSTITUTE OF MEDICINAL MATERIALS

3B Quang Trung, phường Cửa Nam, thành phố Hà Nội - Việt Nam
TEL: (+84-24) 38247058 FAX: (+84-24) 39348740
Email: tapchiduoclieu@nimm.org.vn; tapchiduoclieu@gmail.com

TẠP CHÍ DƯỢC LIỆU (Bản in và Bản điện tử)

BAN BIÊN TẬP (Nhiệm kỳ 2025-2030)

(Kèm theo Quyết định số 666/QĐ-VDL ngày 24/4/2025 của Viện trưởng Viện Dược liệu)

TỔNG BIÊN TẬP

PGS.TS. Đỗ Thị Hà

I. Tiểu ban Dược liệu - Dược học cổ truyền

- **PGS.TSKH. Nguyễn Minh Khởi - Trưởng Ban**

- PGS.TS. Nguyễn Thượng Dong - Ủy viên
- GS.TS. Nguyễn Minh Đức - Ủy viên
- GS.TS. Trần Công Luận - Ủy viên
- GS.TS. Won Keun Oh - Ủy viên
- PGS.TS. Trần Hùng - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Thị Bích Thu - Ủy viên
- PGS.TS. Phương Thiện Thương - Ủy viên
- PGS.TS. Phan Minh Giang - Ủy viên
- PGS.TS. Lê Nguyễn Thành - Ủy viên
- PGS.TS. Lê Việt Dũng - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Quốc Huy - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Thu Hằng - Ủy viên
- TS. Trần Minh Ngọc - Ủy viên
- TS. Nguyễn Văn Tài - Ủy viên
- PGS.TS. Lê Đình Chi - Ủy viên
- TS. Nguyễn Tuấn Hiệp - Ủy viên.

II. Tiểu ban Dược lý - Dược lâm sàng

- **PGS.TS. Phạm Thị Nguyệt Hằng - Trưởng Ban**

- PGS.TSKH. Đỗ Trung Đàm - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Thị Thu Hương - Ủy viên
- GS.TS. William R. Folk - Ủy viên
- PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Thùy Dương - Ủy viên
- PGS.TS. Lê Văn Minh - Ủy viên
- TS. Trần Thị Hiền - Ủy viên.

III. Tiểu ban Nông Sinh

- **TS. Nguyễn Văn Khiêm - Trưởng Ban**

- TS. Phan Thúy Hiền - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Văn Tập - Ủy viên
- PGS.TS. Phạm Thanh Huyền - Ủy viên
- GS.TS. Trần Thế Bách - Ủy viên.

IV. Tiểu ban Thư ký - Trị sự

- **PGS.TS. Lê Nguyễn Thành - Trưởng Ban**

- TS. Lê Thị Xoan - Thư ký chuyên môn
- CN. Nguyễn Thị Minh Lộc - Thư ký trị sự.

Trang	TỔNG QUAN	Page	REVIEW
227	Cây thuốc có berberin và vấn đề phát triển bền vững nguồn nguyên liệu chiết xuất hợp chất này ở Việt Nam hiện nay - Nguyễn Tập, Nguyễn Thị Vân Anh, Nguyễn Huy Văn, Nguyễn Thị Hà Ly, Nguyễn Ngọc Thanh, Vàng Quốc Tuấn, Phạm Ngọc Khánh, Võ Quang Trung, Đặng Ngọc Phái, Trịnh Thị Quỳnh, Huỳnh Minh Đạo	227	The Medicinal Plants Containing Berberine and the Matter of Sustainable Development of Material Sources for Its Extraction in Vietnam Today - Nguyễn Tập, Nguyễn Thị Vân Anh, Nguyễn Huy Văn, Nguyễn Thị Hà Ly, Nguyễn Ngọc Thanh, Vàng Quốc Tuấn, Phạm Ngọc Khánh, Võ Quang Trung, Đặng Ngọc Phái, Trịnh Thị Quỳnh, Huỳnh Minh Đạo
	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC		SCIENTIFIC RESEARCH
237	Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở vị thuốc cát căn sao vàng - Lê Thị Loan, Phan Thị Trang, Nguyễn Thị Phương, Trần Hữu Khanh Tân, Nguyễn Thế Chung, Nguyễn Minh Khôi, Đỗ Thị Hà, Nguyễn Văn Tài	237	Establishment of an In-House Standard for <i>Radix Puerariae thomsonii</i> <i>Præparata</i> (Yellow-Roasted) - Lê Thị Loan, Phan Thị Trang, Nguyễn Thị Phương, Trần Hữu Khanh Tân, Nguyễn Thế Chung, Nguyễn Minh Khôi, Đỗ Thị Hà, Nguyễn Văn Tài
246	Nghiên cứu xây dựng phương pháp định tính và định lượng α -spinasterol 3-O- β -D-glucopyranosid trong dược liệu đẳng sâm Việt Nam - Nguyễn Đình Quân, Nguyễn Thị Phương	246	Development of Qualitative and Quantitative Analysis Methods for α -Spinasterol 3-O- β -D-glucopyranoside in <i>Radix Codonopsis javanicæ</i> - Nguyễn Đình Quân, Nguyễn Thị Phương
254	Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở vị thuốc ba kích chích muối - Phan Thị Trang, Lê Thị Loan, Nguyễn Thị Thu Trang, Trần Hữu Khanh Tân, Nguyễn Thị Phương, Nguyễn Minh Khôi, Đỗ Thị Hà, Nguyễn Văn Tài	254	Establishment of an In-House Standard for <i>Radix Morindae officinalis</i> <i>Præparata</i> (Salt-Processed) - Phan Thị Trang, Lê Thị Loan, Nguyễn Thị Thu Trang, Trần Hữu Khanh Tân, Nguyễn Thị Phương, Nguyễn Minh Khôi, Đỗ Thị Hà, Nguyễn Văn Tài
268	Nghiên cứu tác dụng long đờm và giảm ho của cát cánh di thực trên thực nghiệm - Lê Thị Xoa, Nguyễn Thị Phương, Nguyễn Văn Hiệp, Phạm Thị Nguyệt Hằng, Nguyễn Văn Tài, Nguyễn Thị Thu Trang, Nguyễn Hùng Sơn, Đào Văn Núi	268	Study on the Expectorant and Antitussive Effects of <i>Platycodon grandiflorum</i> Cultivated in Vietnam in Experimental Models - Lê Thị Xoa, Nguyễn Thị Phương, Nguyễn Văn Hiệp, Phạm Thị Nguyệt Hằng, Nguyễn Văn Tài, Nguyễn Thị Thu Trang, Nguyễn Hùng Sơn, Đào Văn Núi
272	Đánh giá tác dụng hỗ trợ cải thiện thoái hóa khớp trên thực nghiệm của mạn kinh tử - Đỗ Thị Hồng Khanh, Phạm Thị Nguyệt Hằng, Bùi Thanh Tùng	272	Evaluation of the Effect of <i>Vitex trifolia</i> L. Fruits on Osteoarthritis Improvement in an Experimental Model - Đỗ Thị Hồng Khanh, Phạm Thị Nguyệt Hằng, Bùi Thanh Tùng
281	Tác dụng hạ acid uric máu của cao chiết phổi hợp hỷ thiêm, ké đầu ngựa và thổ phục linh trên thực nghiệm - Dương Thị Thanh Tâm, Nguyễn Thành Triết	281	Anti-Hyperuricemic Effect of the Extract Containing <i>Siegesbeckia orientalis</i> , <i>Xanthium strumarium</i> , and <i>Smilax glabra</i> - Dương Thị Thanh Tâm, Nguyễn Thành Triết
287	Nghiên cứu bào chế giảm vị đắng cao rau đắng biển bằng hệ phân tán rắn với chất mang eudragit E100 - Nguyễn Thị Lê, Xa Thị Phương Thảo, Lê Thị Kim Vân	287	Masking the Bitter Taste of <i>Bacopa</i> Extract by Solid Dispersion System with Eudragit E100 as Carrier - Nguyễn Thị Lê, Xa Thị Phương Thảo, Lê Thị Kim Vân
296	Ghi nhận bổ sung loài húng đơn cho hệ thực vật Việt Nam có giá trị làm thuốc - Huỳnh Minh Đạo, Nguyễn Hoàng Tuấn, Nguyễn Thị Thu, Nguyễn Thanh Tùng, Phạm Thu Hương, Võ Văn Sỹ	296	<i>Coleus monostachyus</i> (P.Beauv.) A.J.Paton - A Record of Medicinal Plant Species for the Flora of Vietnam - Huỳnh Minh Đạo, Nguyễn Hoàng Tuấn, Nguyễn Thị Thu, Nguyễn Thanh Tùng, Phạm Thu Hương, Võ Văn Sỹ
301	<i>Curculigo sinensis</i> S. C. Chen, ghi nhận bổ sung một loài cây thuốc cho Việt Nam - Đặng Việt Cường, Nguyễn Văn Hiếu, Tô Minh Tú, Trần Văn Lộc, Đặng Minh Tú, Phạm Ngọc Khánh, Nguyễn Hải Văn, Bùi Văn Thanh, Ngô Đức Phương, Nghiêm Đức Trọng, Hoàng Diệu Linh, Nguyễn Minh Khôi	301	<i>Curculigo sinensis</i> S. C. Chen, a New Record of Medicinal Plant Species for the Flora of Vietnam - Đặng Việt Cường, Nguyễn Văn Hiếu, Tô Minh Tú, Trần Văn Lộc, Đặng Minh Tú, Phạm Ngọc Khánh, Nguyễn Hải Văn, Bùi Văn Thanh, Ngô Đức Phương, Nghiêm Đức Trọng, Hoàng Diệu Linh, Nguyễn Minh Khôi

TÁC DỤNG HẠ ACID URIC MÁU CỦA CAO CHIẾT PHỐI HỢP HY THIÊM, KÉ ĐẦU NGỰA VÀ THỔ PHỤC LINH TRÊN THỰC NGHIỆM

Dương Thị Thanh Tâm, Nguyễn Thành Triết*

Khoa Y học cổ truyền - Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

*Email: nguyenthantriet1702@ump.edu.vn

Nhận bài: 05/6/2025

Chấp nhận đăng: 25/7/2025

Tóm tắt

Nghiên cứu này được tiến hành nhằm đánh giá tác dụng hạ acid uric của cao chiết ethanol 70% từ bài thuốc gồm hy thiêm, ké đầu ngựa và thổ phục linh (HKT) trên mô hình *in vitro* và *in vivo*. Cao chiết ethanol 70% từ ba vị thuốc trên được khảo sát hoạt tính ức chế enzym xanthine oxidase (XO) *in vitro* nhằm xác định hoạt tính sinh học. Sau đó, tác dụng hạ acid uric được đánh giá trên mô hình chuột gây tăng acid uric cấp tính thông qua tiêm phúc mạc kali oxonat. Kết quả *in vitro* cho thấy cao chiết ức chế XO với giá trị IC_{50} là 28,99 $\mu\text{g/mL}$. Trong nghiên cứu *in vivo*, cao chiết ethanol ở liều 0,588 g/kg và 1,177 g/kg làm giảm nồng độ acid uric với tỷ lệ ức chế tương ứng là 31,40% và 30,03% ($p < 0,05$) so với nhóm đối chứng bệnh lý. Như vậy, nghiên cứu đã chứng minh tiềm năng của cao HKT trong điều trị chứng tăng acid uric máu.

Từ khóa: Hy thiêm; Ké đầu ngựa; Thổ phục linh; Gút; Hoạt tính ức chế xanthine oxidase.

Summary

Anti-Hyperuricemic Effect of the Extract Containing *Siegesbeckia orientalis*, *Xanthium strumarium*, and *Smilax glabra*

This study was conducted to evaluate the anti-hyperuricemic effect of the 70% ethanol extract from a traditional formula containing *Siegesbeckia orientalis*, *Xanthium strumarium*, and *Smilax glabra* (HKT extract). The extract was screened for *in vitro* xanthine oxidase (XO) inhibitory activity to determine its biological effects. The anti-hyperuricemic effect in mice was then determined using a model of acute hyperuricemia induced by the intraperitoneal injection of potassium oxonate. The *in vitro* study showed that the combined extract possessed the potential XO inhibitory activity with the IC_{50} value of 28.99 $\mu\text{g/mL}$. The *in vivo* study demonstrated that the ethanol extract at the doses of 0.588 g/kg and 1.177g/kg reduced uric acid levels at the inhibitory percentage by 31.40% and 30.03%, respectively, compared to the pathological control group. These findings suggest the therapeutic potential of the HKT extract against hyperuricemia.

Keywords: *Siegesbeckia orientalis* L.; *Xanthium strumarium* L.; *Smilax glabra* Roxb; Gout; Xanthine oxidase inhibitory activity.

1. Đặt vấn đề

Tăng acid uric không chỉ là nguyên nhân trực tiếp gây ra viêm khớp gút mà còn liên quan đến những vấn đề sức khỏe khác như: tăng nguy cơ bệnh tim mạch, bệnh thận mạn, hội chứng chuyển hóa, tăng huyết áp, đái tháo đường... thậm chí là một số rối loạn tâm thần xác định khác [1],[2]. Allopurinol là thuốc được sử dụng phổ biến để ức chế acid uric, tuy nhiên một số tác dụng không mong muốn của nó đã được báo cáo có tỉ lệ dị ứng cao với người Châu Á và Việt Nam gây ra các biến chứng nguy hiểm, điển hình như hội chứng Stevens-Johnson... [3],[4].

Theo Y học cổ truyền (YHCT), có nhiều phương pháp được cho là có khả năng hỗ trợ điều trị gút, trong đó một số dược liệu và bài thuốc đã được nghiên cứu chứng minh có tác dụng hạ acid uric máu [5]. Trong tài liệu *Toa thuốc đông y cổ truyền Việt Nam* của bác sĩ Nguyễn Văn Hưởng đã tổng hợp, có bài thuốc được cho là có tác dụng

điều trị bệnh Thống phong (bệnh danh của bệnh gút theo YHCT) [6], được cấu tạo bởi 3 dược liệu, có tỷ lệ phối hợp 10:5:3 theo thứ tự bao gồm: Hy thiêm, ké đầu ngựa và thổ phục linh, đã được sử dụng trong điều trị, tuy nhiên cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu tác dụng dược lý hiện đại để chứng minh tác dụng của bài thuốc này. Với mong muốn góp phần làm sáng tỏ hiệu quả điều trị bệnh của những toa thuốc YHCT dưới góc nhìn của khoa học hiện đại, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu đánh giá tác dụng hạ acid uric máu của cao chiết phối hợp 3 vị thuốc này trên các nghiên cứu thực nghiệm *in vitro* và *in vivo*.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nguyên liệu: Cao chiết được chiết xuất bằng ethanol 70% từ công thức phối hợp toàn cây hy thiêm (*Siegesbeckia orientalis* L., họ Cúc), quả của cây ké đầu ngựa (*Xanthium strumarium* L.,

họ Cúc) và vị thuốc thổ phục linh hay thân rễ của cây khúc khắc (*Smilax glabra* Roxb, họ Khúc khắc - Smilacaceae), cung cấp bởi Viện Y dược học dân tộc thành phố Hồ Chí Minh (gọi là cao chiết HKT). Các dược liệu được xác nhận đạt tiêu chuẩn cơ sở của Viện dựa trên Dược điển Việt Nam V cũng như định tính các nhóm hoạt chất đặc trưng trước khi đưa vào nghiên cứu. Cao chiết ethanol 70% HKT có hiệu suất chiết là 19,7%, với một số chỉ tiêu về chất lượng cao như độ ẩm 9,13%, độ tro toàn phần 7,9%.

Động vật nghiên cứu: Chuột nhắt trắng đực (chủng *Swiss albino*), 6 tuần tuổi, có trọng lượng trung bình 25 ± 2 g, số lượng mỗi lồng 8 con, chuột được nuôi bằng thực phẩm viên, được cung cấp bởi Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế - Thành phố Nha Trang, nước uống đầy đủ trong điều kiện nhiệt độ phòng $28 \pm 2^\circ\text{C}$, độ ẩm tương đối 60-70%, ánh sáng đảm bảo 12 giờ tối và 12 giờ

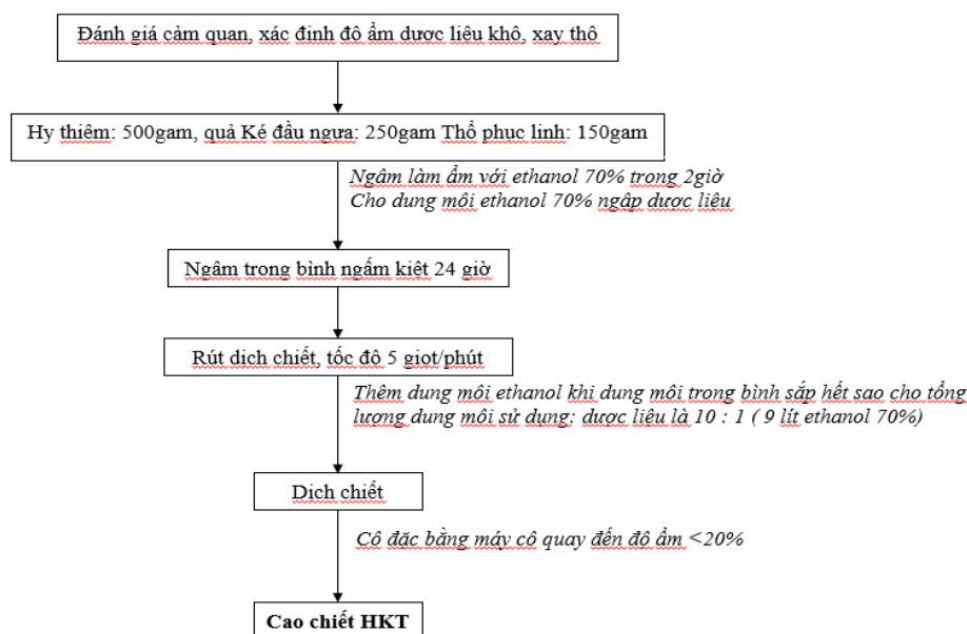
sáng. Chuột được nuôi ổn định một tuần trước khi thử nghiệm.

Hóa chất dùng trong thử nghiệm: Thuốc đối chiếu: allopurinol (Sigma); Hóa chất: xanthin, kali oxonat (Sigma); xanthin oxidase (Sigma); kit định lượng acid uric (Human, Đức) và các dung môi hóa chất khác dùng trong phòng thí nghiệm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp chiết xuất và bào chế cao

Theo các tài liệu nghiên cứu trước, flavonoid quyết định tác dụng hạ acid uric của các dược liệu. Nhóm hợp chất này tan tốt trong dung môi ethanol 70%, do đó ngoài dung môi nước theo cách sắc thuốc thường gặp trong YHCT như hướng dẫn của BS. Nguyễn Văn Hương, ethanol 70% là dung môi được lựa chọn cho việc chiết xuất theo phương pháp ngâm kiệt trong nghiên cứu này:



Sơ đồ 1. Quy trình chiết xuất cao ethanol 70% HKT

2.2.2. Phương pháp xác định hoạt tính ức chế xanthin oxidase *in vitro*:

Xanthin oxidase (XO) có tác dụng xúc tác phản ứng hình thành acid uric. Acid uric có bước sóng hấp thụ cực đại tại 290 nm. Nếu

mẫu thử có khả năng ức chế XO càng cao sẽ hạn chế sự hình acid uric, do đó sẽ làm giảm giá trị mật độ quang. Mẫu có chất thử được so sánh với mẫu không có chất thử để đánh giá tác dụng ức chế XO [7].

Quy trình thí nghiệm: Hỗn hợp phản ứng gồm: 100 μ L dung dịch mẫu thử, 300 μ L dung dịch đệm phosphat 50 mM (pH = 7,5), 100 μ L dung dịch enzym XO (0,2 U/mL) trong dung dịch đệm phosphat, 100 μ L nước cất. Hỗn hợp này được ủ ở 37°C trong 15 phút, sau đó thêm 200 μ L xanthin 0,15 mM trong dung dịch đệm rồi ủ tiếp 30 phút. Kết thúc phản ứng bằng cách thêm 200 μ L HCl 0,5 M. Hỗn hợp phản ứng được đem đo độ hấp thụ bằng máy đo quang phổ ở bước sóng 295 nm. Mẫu chứng được tiến hành tương tự nhưng dung dịch thử được thay bằng dung dịch đệm. Thí nghiệm được lặp lại 3 lần. Để có cơ sở đánh giá hoạt tính của những mẫu chất khảo sát đối với enzym XO, nghiên cứu sử dụng allopurinol làm đối chứng dương. Mẫu chứng trắng được tiến hành tương tự nhưng không cho enzym XO vào giếng và thay thế tích enzym bằng đệm. Đồng thời không ủ mẫu mà cho HCl vào để kết thúc phản ứng.

Hoạt tính ức chế hoạt động của enzym XO được tính theo công thức:

$$\%I = \left(1 - \frac{A_s}{A_c}\right) \times 100$$

Trong đó: Trong đó, A_c , A_s : giá trị mật độ quang theo thứ tự của mẫu chứng và mẫu thử sau khi đã trừ đi mật độ quang của mẫu trắng.

Sau khi có kết quả, cao chiết nào có hoạt tính ức chế xanthin oxidase cao hơn sẽ được lựa chọn sử dụng khảo sát tác dụng hạ acid uric *in vivo* [7].

2.2.3. Phương pháp khảo sát độc tính cấp của cao chiết HKT

Nghiên cứu độc tính cấp của mẫu thử trên động vật thí nghiệm, chủ yếu là xác định liều chết trung bình nếu có (liều làm chết 50% số con vật thí nghiệm, gọi là LD₅₀: lethal dose 50%) trong những điều kiện nhất định [8]. Sự đánh giá dựa vào phản ứng toàn ứng hay bất ứng (sống hay chết) nhận thấy ở mỗi chuột trong nhóm sau 72 giờ. Chuột được tiếp tục theo dõi sau 14 ngày uống để ghi nhận những triệu chứng bất thường (nếu có). Có 3 trường hợp có thể xảy ra [8]:

- *Trường hợp 1*: Số chuột trong lô thử nghiệm vẫn bảo toàn, xác định liều cao nhất có thể bơm qua kim mà không làm chết chuột. Liều này được ký hiệu là D_{max}.

- *Trường hợp 2*: Tỷ lệ tử vong là 100% thì đây là liều chết tuyệt đối - LD₁₀₀. Tính toán và gây lô thử nghiệm để tiếp tục xác định được liều không làm chết con vật nào - LD₀. Từ đó, suy ra liều LD₅₀ được tính theo công thức Behrens-Karber.

- *Trường hợp 3*: Phân suất tử vong thấp hơn 100%, không xác định được liều gây chết tuyệt đối. Đối với trường hợp này, không thể suy ra liều LD₅₀, nhưng có thể xác định được liều tối đa không gây chết chuột, gọi là liều dưới liều chết - LD₀.

2.2.4. Phương pháp nghiên cứu tác dụng hạ acid uric trên thực nghiệm:

Nghiên cứu tác dụng hạ acid uric dự phòng trên mô hình tăng acid uric cấp

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 8 con. Cho chuột uống nước cất hoặc mẫu nghiên cứu với thể tích 0,1 mL/10 g chuột:

- Lô chứng trắng (Lô C): Uống nước cất.
- Lô chứng bệnh lý (Lô B): Uống nước cất.
- Lô đối chiếu (Lô A): Uống Allopurinol 10 mg/kg thể trọng.
- Lô TN1: Uống cao chiết HKT theo liều thử 1 dựa trên LD₅₀ hoặc D_{max}.
- Lô TN2: Uống cao chiết HKT theo liều thử 2 dựa trên LD₅₀ hoặc D_{max}.

Áp dụng mô hình động vật thử nghiệm tăng acid uric máu cấp tính bằng kali oxonat theo mô tả của các nghiên cứu trước [9],[10]: Chuột ở lô chứng trắng được tiêm trong màng bụng với nước cất 0,1 mL/10 g thể trọng, các lô còn lại được tiêm kali oxonat 0,1 mL/10 g với liều 300 mg/kg thể trọng 1 giờ trước khi uống thuốc lần cuối. Sau khi uống thuốc 1 giờ, lấy máu đuôi chuột để định lượng nồng độ acid uric huyết tương.

2.2.5. Xử lý và phân tích số liệu:

Các số liệu được biểu thị bằng trị số trung bình: $M \pm SEM$ và xử lý thống kê dựa vào phép kiểm One-Way ANOVA và hậu kiểm bằng Student-Newman-Keuls test (phần mềm SigmaStat-3.5, USA).

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Tác dụng ức chế Xanthine oxidase *in vitro* của cao chiết HKT

Bảng 1. Kết quả thử hoạt tính ức chế XO của cao chiết HKT và allopurinol

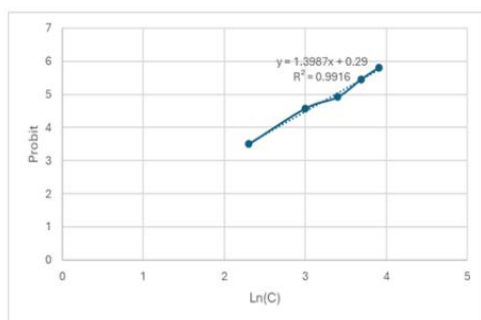
Chứng	Nồng độ phản ứng (µg/mL)	Tỷ lệ ức chế XO của cao chiết HKT (%)	Tỷ lệ ức chế XO của allopurinol (%)
	50	79,05	75,71
	40	67,29	64,12
	30	46,91	54,96
	20	33,37	42,89
	10	6,61	31,58
	IC₅₀ (µg/mL)	28,99	3,91

Từ Bảng 1 xây dựng được:

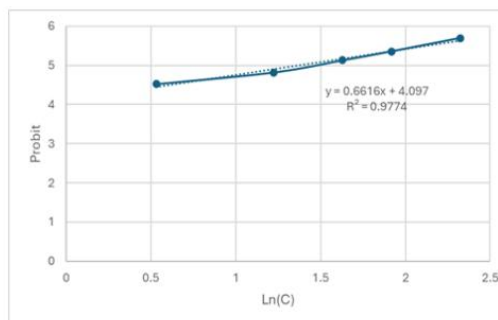
- Phương trình $y = 1,3987x + 0,29$; $r^2 = 0,9916$; tính được $IC_{50} = 28,99$ (µg/mL), cao chiết HKT thể hiện được tác dụng ức chế XO với $IC_{50} = 28,99$ µg/mL.

- Phương trình $y = 0,6616x + 4,097$; $r^2 = 0,9774$;

tính được $IC_{50} = 3,91$ (µg/mL), thuốc đối chiếu allopurinol có khả năng ức chế XO ở nồng độ rất thấp và cho kết quả $IC_{50} = 3,91$ µg/mL. Ta có đồ thị biểu diễn tương quan giữa Probit theo $\ln(C)$ khi thử hoạt tính ức chế XO của cao chiết HKT và allopurinol.



(a)



(b)

Hình 1. Tương quan giữa Probit theo $\ln(C)$ khi thử hoạt tính ức chế XO của cao chiết HKT (a) và allopurinol (b)

3.2. Kết quả khảo sát độc tính cấp của cao chiết HKT

Sau khi cho chuột uống cao thử nghiệm với liều cao nhất có thể bơm qua kim đầu tù là 23,55 g/kg thể trọng chuột, kết quả không làm chết chuột, xác định được liều $D_{max} = 23,55$ g/kg.

Theo dõi chuột trong vòng 72 giờ sau khi cho uống và theo dõi tiếp tục trong 14 ngày, nhận thấy chuột không có biểu hiện hành vi bất thường và sinh hoạt bình thường.

Như vậy, cao thử nghiệm không tìm thấy độc tính cấp trên đường uống ở liều đậm đặc tối đa có thể bơm qua kim đầu tù.

3.3. Kết quả đánh giá tác dụng hạ acid uric dự phòng trên mô hình tăng acid uric cấp

Từ kết quả khảo sát độc tính cấp của cao chiết HKT tính được liều $D_{max} = 23,55$ g/kg, chọn ra 2 liều thử nghiệm *in vivo* là 1,177 g/kg thể trọng chuột và 0,588 g/kg thể trọng chuột, tương đương $1/20 D_{max}$ và $1/40 D_{max}$.

Bảng 2. Kết quả thử hàm lượng acid uric của các lô thử nghiệm

Nhóm	Lô (n=8)	Nồng độ acid uric (mg/dL) (Trung bình $\pm$ SEM)	% giảm acid uric so với lô chứng bệnh lý
Bình thường	Chứng sinh lý	2,14 $\pm$ 0,09	
Bệnh (Tiêm kali oxonat liều 300 mg/kg, i.p.)	Chứng bệnh lý	2,93 $\pm$ 0,18*	*
	Cao chiết HKT liều 0,588 g/kg	2,01 $\pm$ 0,04 ^{##}	31,40%
	Cao chiết HKT liều 1,177 g/kg	2,05 $\pm$ 0,07 ^{##}	30,03%
	Allopurinol liều 10 mg/kg	1,86 $\pm$ 0,09 ^{##}	36,52%

(*) : $p < 0,01$ so với lô chứng sinh lý; (**) : $p < 0,05$ so với lô chứng bệnh lý; (###) : $p < 0,01$ so với lô chứng bệnh lý.

Theo Bảng 2 cho thấy lô chứng bệnh lý được tiêm kali oxonat liều 300 mg/kg có tỷ lệ acid uric máu tăng (36,92%) đạt ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng sinh lý ($p < 0,001$).

Lô đối chiếu cho uống allopurinol liều 10 mg/kg có tác dụng làm giảm hàm lượng acid uric máu (36,52%) đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý ($p < 0,001$), phục hồi về mức bình thường khi so sánh với chứng sinh lý.

Các lô cho uống cao chiết HKT liều 0,588 g/kg và 1,177 g/kg có mức độ giảm acid uric máu tương tự nhau, số liệu đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý lần lượt là 31,40% và 30,03%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$); tác dụng hạ acid uric tương tự như thuốc đối chiếu allopurinol ở liều 10 mg/kg (mức độ giảm acid uric máu 36,52%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) trên mô hình gây tăng acid uric bởi kali oxonat ở chuột, sử dụng phác đồ dự phòng cấp.

4. Bàn luận

4.1. Khả năng ức chế XO

Cao chiết ethanol 70% HKT có khả năng ức chế tốt XO. Khả năng này phù hợp với những báo cáo về các hoạt chất có hoạt tính sinh học liên quan đến ức chế XO của ba dược liệu thành phần, tan tốt trong dung môi cồn như flavonoid, các hợp chất phenolic của hy thiêm, flavonoid astilbin của thổ phục linh; sesquiterpen lacton và các acid phenolic trong ké đầu ngựa [9],[11],[12]. Tuy rằng hoạt tính ức chế XO của cao chiết HKT ($IC_{50} = 28,99 \mu\text{g/mL}$) yếu hơn nhiều so với allopurinol ($IC_{50} = 3,91 \mu\text{g/mL}$) nhưng tác dụng hạ acid uric máu của cao chiết HKT khi thực

th nghiệm trên chuột ở cả hai liều 0,588 g/kg và 1,177 g/kg lại không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với allopurinol liều 10 mg/kg. Vậy có thể nói, đối với tác dụng hạ acid uric máu của cao chiết phối hợp HKT ngoài khả năng ức chế XO, còn có thể tác dụng trên nhiều cơ chế khác nhau liên quan đến các triệu chứng của gút như tác dụng tăng thải acid uric hoặc làm tiêu acid uric.

4.2. Khảo sát độc tính cấp đường uống của cao chiết HKT

Sau khi chuột uống cao thử nghiệm với liều cao nhất có thể bơm qua qua kim đầu tù là 23,55 g/kg thể trọng chuột, tất cả số chuột đều không chết. Tương đương với liều sử dụng trên một người 50 kg là 98,13 g cao và tính ra được được liệu khô là 493,39 g. Chuột không có biểu hiện hành vi bất thường và sinh hoạt bình thường sau 72 giờ hay sau 14 ngày. Như vậy cao chiết phối hợp HKT không thể hiện độc tính cấp qua đường uống ở liều đậm đặc tối đa có thể bơm qua kim đầu tù. Bài thuốc khá an toàn vì liều dùng này đã rất cao so với liều bình thường dùng cho người (4-12 g) ở hầu hết các dược liệu thường sử dụng trong y học cổ truyền.

4.3. Tác dụng hạ acid uric máu của cao chiết HKT

Trong các nghiên cứu trước đã cho thấy, hy thiêm có tác dụng kháng viêm và hạ acid uric thông qua cơ chế ức chế xanthin oxidase, thành phần hoạt chất chịu trách nhiệm cho hoạt động sinh học được xác định là flavonoid và các hợp chất phenolic [9], hoạt chất astilbin trong thổ phục linh đóng vai trò quan trọng trong việc ngăn chặn hoạt động của acid uric, giúp tăng sản hoạt

dịch, giảm viêm, ngăn chặn xâm nhập tế bào vào màng hoạt dịch, giảm stress oxy hóa do tình trạng tăng acid uric máu [11]. Các acid phenolic trong ké đầu ngựa được xem là hoạt chất chống viêm, giảm đau chính trong điều trị các bệnh xương khớp [12]. Kết quả *in vitro* và *in vivo* ở nghiên cứu này cho thấy hoạt tính ức chế XO của cao chiết HKT yếu hơn nhiều so với allopurinol nhưng tác dụng hạ acid uric máu của cao chiết HKT khi thực nghiệm trên chuột ở cả hai liều thử nghiệm lại không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với allopurinol, điều này càng khẳng định thêm rằng việc kết hợp ba dược liệu này mang lại hiệu quả hơn trong việc hạ acid uric thông qua nhiều cơ chế, không chỉ qua cơ chế ức chế tổng hợp acid uric.

Mặt khác theo lý luận YHCT, trong ba vị thuốc, hy thiêm có tính hàn, ké đầu ngựa có tính ôn và thổ phục linh tính bình, chung quy lại bài thuốc có tính lương (mát), có khả năng khu phong, thanh nhiệt, trừ thấp gợi ý dùng trong trường hợp thực chứng ở thể bệnh phong thấp nhiệt. Phù hợp với tình trạng các biểu hiện triệu chứng của cơn gút cấp theo y học hiện đại.

Như vậy, kết quả cho thấy việc kết hợp ba dược liệu hy thiêm, ké đầu ngựa và thổ phục linh trong bài thuốc của BS. Nguyễn Văn Hương có tiềm năng trong việc góp phần làm giảm lượng acid uric máu. Các nghiên cứu tiếp theo về độc tính bán trường diễn, các hoạt chất có tác dụng chính và các cơ chế khác có liên quan đến gút cũng như việc tiêu chuẩn hóa và hiện đại hóa dạng bào chế của bài thuốc cần được tiến hành trong thời gian tới.

5. Kết luận

Cao chiết ethanol 70% HKT thể hiện khả năng ức chế xanthin oxidase với IC₅₀ là 28,99 µg/mL và không tìm được độc tính cấp qua đường uống ở liều đậm đặc tối đa có thể bơm qua kim đầu tù trong thử nghiệm trên chuột nhắt trắng. Cao chiết ethanol 70% HKT ở cả hai liều 0,588 g/kg và 1,177 g/kg thể trọng chuột theo phác đồ dự phòng đều có tác dụng hạ acid uric huyết tương tự như allopurinol liều 10 mg/kg trên mô hình chuột nhắt trắng bị gây tăng acid uric bởi kali oxonate.

Tài liệu tham khảo

1. Francesco B., Cristina C., Mario G. M., Massimo C., Giuseppe C. (2016), Uric acid levels in subjects with bipolar disorder: A comparative meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 81, 133-139.
2. Laura G. S., Bernardo R., Eric E. K., Takahiko N., Magdalena M., Dan I. F., Claudio B., Federica P., Gabriel C., Petter B., Miguel A. L., Richard J. J. (2020), Uric acid and hypertension: An update with recommendations, *American Journal of Hypertension*, 33(7), 583-594.
3. Nguyen T. N. L. (2015), *Bệnh học Cơ xương khớp nội khoa*, NXB giáo dục Việt Nam, Hà Nội, 187-210.
4. Nguyen V. D., Chu C. H., Christopher V., Richard B. F., Nguyen N. N., Do T. Q. N., Tran L. T., Nguyen N. T., Nguyen T. T. H., Chu H. H., Thuc T. T. H., Le T. M. H., Nunen V. S., Janet A., Suran L. F. (2021), Genetic susceptibilities and prediction modeling of carbamazepine and Allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in Vietnamese, *Pharmacogenomics*, 22(1), 1-12.
5. Wang Q., Liang Y. Y., Li K. W., Li Y., Niu F. J., Zhou S. J., Wei H. C., Zhou C. Z. (2021), *Herba Siegesbeckiae*: A review on its traditional uses, chemical constituents, pharmacological activities and clinical studies, *Journal of Ethnopharmacology*, 275.
6. Nguyen V. H. (2012), *Toa thuốc đông y cổ truyền Việt Nam*, NXB tổng hợp thành phố Hồ Chí Minh, thành phố Hồ Chí Minh, 292.
7. Tadatak N., Oda Y., Miyase T., Ueno A., Fukushima S. (1983), Inhibitors of xanthin oxidase from the flowers and buds of *Daphne genkwa*, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 31(11), 3984-3987.
8. Do T. D. (2014), *Phương Pháp xác định độc tính của thuốc*, NXB Y Học, Hà Nội.
9. Nguyen T. D., Thuong T. P., Nguyen A. H., Hwang I. H., Hoang K. H. T., Nguyen M. K., Na M. K. (2017), Anti-hyperuricemic, anti-inflammatory and analgesic effects of *Siegesbeckia orientalis* L. resulting from the fraction with high phenolic content, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(191), 6-8.
10. Nguyen P. D. (2010), Tác dụng hạ acid uric máu của cao chiết Diệp hạ châu và Nghệ trên chuột nhắt trắng tăng acid uric do oxonate, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 14(2), 82-86.
11. Hua S. Y., Zhang Y. W., Liu J. Y., Dong L., Huang J., Lin D. B., Fu X. Y. (2018), Ethnomedicine, Phytochemistry and Pharmacology of *Smilax glabra*: An important traditional Chinese medicine, *The American Journal of Chinese Medicine*, 46(02), 261-297.
12. Fan W. X., Fan L. H., Peng C. Y., Zhang Q., Wang L., Li L., Wang J. L., Zhang D. Y., Peng W., Wu C. J. (2019), Traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of *Xanthium strumarium* L.: A review, *Molecules*, 24(2), 359.