

Đánh giá tác dụng chống viêm, giảm ho và long đờm của cao lỏng Khái thấu - BT trên thực nghiệm

Phạm Quốc Bình^{1*}, Đinh Minh Mẫn²

¹Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam

²Bệnh viện Y học cổ truyền Bộ Công an

Ngày nhận bài 28/8/2017; ngày chuyển phản biện 31/8/2017; ngày nhận phản biện 4/10/2017; ngày chấp nhận đăng 18/10/2017

Tóm tắt:

Bài thuốc nam Khái thấu - BT điều trị kháng viêm cấp, giảm ho, long đờm là bài thuốc dân gian, thành phần bài thuốc hoàn toàn từ thuốc nam được áp dụng điều trị lâm sàng cho bệnh nhân từ năm 1998 được bào chế dưới dạng cao lỏng. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm đánh giá các tác dụng chống viêm cấp, giảm ho, long đờm của cao lỏng Khái thấu - BT trên thực nghiệm. Nghiên cứu tác dụng chống viêm được thực hiện bằng phương pháp dùng carrageenan gây phù chân chuột cống trắng. Việc đánh giá tác dụng long đờm và giảm ho được thực hiện trên 40 con chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên vào 4 lô, mỗi lô 10 con. Kết quả cho thấy, cao lỏng Khái thấu - BT liều 9,6 ml/kg/ngày có tác dụng chống viêm cấp ở thời điểm 6 giờ và 24 giờ, có tác dụng long đờm trên mô hình thực nghiệm, làm kéo dài thời gian tiềm tàng xuất hiện cơn ho trên chuột nhắt trắng gây ra do amoniac. Qua nghiên cứu, có thể kết luận: Bài thuốc Khái thấu - BT có tác dụng chống viêm trên chuột nhắt trắng ở liều 9,6 ml/kg; tác dụng giảm ho ở liều 7,2 ml/kg và 21,6 ml/kg. Tác dụng giảm ho của cao lỏng Khái thấu - BT tương đương với codein liều 20 mg/kg.

Từ khóa: Chống viêm, Khái thấu - BT.

Chỉ số phân loại: 3.4

Đặt vấn đề

Viêm cấp, ho, long đờm là triệu chứng của bệnh lý thuộc hệ hô hấp, phụ thuộc rất nhiều vào điều kiện khí hậu và môi trường, thường gặp vào mùa lạnh, do virus nên lây lan nhanh, các vi khuẩn chỉ là bội nhiễm thêm. Viêm cấp là viêm niêm mạc của các tổ chức [1], ho là cơ chế tự vệ sinh lý quan trọng để tống các dị vật ở phần trên đường hô hấp ra ngoài, đờm là sản phẩm của các chất tiết của hệ thống hô hấp trong quá trình viêm gây ra. Việc điều trị không đúng sẽ làm cho bệnh thành mạn tính ảnh hưởng đến sức khỏe của người bệnh. Ngoài ra, việc sử dụng kháng sinh không tuân thủ theo phác đồ đã làm cho sự kháng kháng sinh của một số chủng vi khuẩn ngày càng tăng, lạm dụng corticoid có nguy cơ gây nhiều tác dụng không mong muốn [2, 3]. Bài thuốc nam Khái thấu - BT là bài thuốc dân gian chuyên điều trị kháng viêm cấp, giảm ho, long đờm đã được sưu tầm từ năm 1998 bào chế dạng cao lỏng, nhưng chưa

có nghiên cứu nào về tác dụng dược lý của cao lỏng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu đánh giá tác dụng chống viêm cấp, giảm ho và long đờm của cao lỏng Khái thấu - BT trên thực nghiệm.

Chất liệu, đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Chất liệu nghiên cứu

Bài thuốc nam Khái thấu - BT với thành phần bào chế cho một đơn vị đóng gói lọ cao lỏng 100 ml gồm: cam thảo, lá hẹ, húng chanh, diếp cá, bách bộ, chanh đào, xạ can; được bào chế dưới dạng cao 1:1, đóng chai 100 ml, sản phẩm đạt TCCS.

Nghiên cứu được thực hiện tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

Đối tượng nghiên cứu

- Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 18-22 g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.

- Chuột cống trắng chủng Wistar, cả 2 giống do Học viện Quân y cung cấp.

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu tác dụng chống viêm: Theo phương pháp gây phù chân chuột cống trắng bằng carrageenin. Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô: Lô 1: (đối chứng): Uống nước cất 1 ml/100 g; lô 2: Uống aspirin liều 200 mg/kg; lô 3: Uống Khái thấu - BT liều 3,2 ml/kg (tính chuột cống hệ số 8); lô 4: Uống Khái thấu - BT liều 9,6 ml/kg. Chuột được uống thuốc 4 ngày liên tục trước khi gây viêm. Ngày thứ 4, gây viêm bằng carrageenin 1% pha trong nước muối sinh lý 0,1 ml/chuột tiêm vào gan bàn chân sau bên phải của chuột. Đánh giá kết quả vào các thời điểm: 6 giờ và 24 giờ. Kết quả được tính theo công thức của Fontaine [4].

Phương pháp nghiên cứu tác dụng long đờm: Tiến hành nghiên cứu trên

*Tác giả liên hệ: Email: phamquocbinh68@gmail.com

Evaluation of anti-inflammatory, cough relief and expectorant effects of Khai thau - BT extraction through practical experiments

Quoc Binh Pham^{1*}, Minh Man Dinh²

¹Vietnam University of Traditional Medicine

²Traditional Medicine Hospital, Ministry of Public Security

Received 28 August 2017; accepted 18 October 2017

Abstract:

Drug Khai thau - BT for treatment of acute inflammation, cough, sputum is a folk remedy, the composition of which is completely from the Vietnam traditional herbs has been applied in clinical treatment for patients since 1998. Objectives: To evaluate the anti-inflammatory, cough relief, and expectorant effects of Khai thau - BT extraction in the practical experiment. **Methods:** The anti-inflammatory effect was investigated using carrageenan on white rat carnivores. The cough relief and expectorant effects were evaluated on 40 white mice randomly divided into 4 plots, each with 10 mice. **Results:** The Khai thau - BT dose at 9.6 ml/kg/day had a high anti-inflammatory effect at the point of 6 hours and 24 hours and a good expectorant effect on the experimental model, and it helped to extend the duration between two coughing occurrences in mice caused by ammonia. **Conclusion:** Khai thau - BT extract has the anti-inflammatory effect in white mice at the dose of 9.6 ml/kg and the cough relief effect at 7.2 ml/kg and 21.6 ml/kg in white mice. Khai thau - BT extract's cough relief effect was equivalent to codeine at the dose of 20 mg/kg.

Keywords: Anti-inflammatory, Khai thau - BT.

Classification number: 3.4

chuột nhắt trắng được chia thành 4 lô, mỗi lô 10 con: Lô 1 (chứng): Uống nước cất với thể tích 20 ml/kg/ngày; lô 2 (đối chiếu): Uống dung dịch N-acetylcystein 120 mg/kg; lô 3: Uống cao lỏng Khái thấu - BT liều 7,2 ml/kg; lô 4: Uống cao lỏng Khái thấu - BT 21,6 ml/kg. Cho chuột uống thuốc thử với liều như trên trong 3 ngày. Ngày thứ 3, sau uống thuốc 1 giờ, tiêm màng bụng cho tất cả các chuột dung dịch phenol đỏ 0,25% với liều 25 ml/kg. Sau 30 phút tiêm nhắc lại một liều như vậy. Chờ 30 phút sau, giết chuột bằng gây ngạt hơi chloroform, bóc lộ khí quản và luồn vào đó một kim tù. Rửa khí quản bằng cách dùng bơm tiêm lấy 0,5 ml dung dịch NaHCO₃

5% bơm vào khí quản, hút nhẹ nhàng rồi chuyển vào trong một ống nghiệm đã được đánh dấu từ trước, làm như vậy 3 lần đối với mỗi con, tập trung dịch rửa của cùng một con trong một ống nghiệm (thể tích dịch rửa thu được của các chuột bằng nhau). Ly tâm dịch

rửa lấy dịch trong. Định lượng đồ phenol được tiết ra dịch tiết đường hô hấp của họng chuột có trong dịch rửa, đo độ hấp thụ quang (ABS) của dịch rửa ở bước sóng 265 nm, độ hấp thụ quang của dung dịch tương ứng với lượng phenol đỏ tiết ra trong dịch tiết khí quản chuột càng nhiều, độ hấp thụ quang càng lớn thì khả năng long đờm càng tốt. So sánh độ hấp thụ quang trung bình của các lô dùng thuốc so với lô chứng và đối chứng dương [4].

Phương pháp đánh giá tác dụng giảm ho: Tiến hành nghiên cứu trên chuột nhắt trắng được chia thành 4 lô, mỗi lô 10 con: Lô 1 (đối chứng): Uống nước cất, thể tích 0,2 ml/10 g; lô 2: Uống codein phosphate liều 20 mg/kg; lô 3: Uống cao lỏng Khái thấu - BT liều 7,2 ml/kg (12 là hệ số tương đương giữa người và chuột nhắt trắng); lô 4: Uống cao lỏng Khái thấu - BT 21,6 ml/kg. Chuột được uống thuốc thử liên tục trong 3 ngày vào các buổi sáng. Ngày thứ 3 sau khi uống thuốc thử 1 giờ, tiến hành gây ho cho cả 4 lô chuột bằng khí amoniac liều 0,5 ml/bình thủy tinh chuyên dụng. Xác định thời gian tiềm tàng (t) là thời gian tính từ khi thả chuột vào bình đến khi chuột xuất hiện cơn ho đầu tiên và đếm số cơn ho trong mỗi một phút cho đến hết phút thứ 10 [4].

Phương pháp xử lý số liệu: Các số liệu được xử lý thống kê theo phương pháp thuật toán t-test Student.

Kết quả nghiên cứu

Tác dụng chống viêm

Bảng 1. So sánh tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng - BT với nhóm chứng tại thời điểm 6 giờ.

Lô	Mức độ giảm phù sau 6 giờ (%)	p
Lô 1: Chứng	58,07±11,67	*
Lô 2: Aspirin	43,52±12,46	p<0,05
Lô 3: Khái thấu - BT liều 3,2 ml/kg	59,49±19,04	p>0,05
Lô 4: Khái thấu - BT liều 9,6 ml/kg	40,35±13,65	p<0,05

Bảng 1 cho thấy, cao lỏng Khái thấu - BT liều 9,6 ml/kg/ngày làm giảm mức độ phù chân chuột ở thời điểm 6 giờ so với nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 2 cho thấy, cao lỏng Khái thấu - BT liều 9,6 ml/kg/ngày làm giảm rõ rệt mức độ phù chân chuột ở thời điểm 24 giờ so với nhóm chứng. Sự khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 2. So sánh tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng BT tại thời điểm 24 giờ.

Lô	Mức độ giảm phù sau 24 giờ (%)	p
Lô 1: Chứng	24,83±9,06	
Lô 2: Aspirin liều 200 mg/kg	26,55±5,37	$p > 0,05$
Lô 3: Khái thấu - BT liều 3,2 ml/kg	25,86±10,37	$p > 0,05$
Lô 4: Khái thấu - BT liều 9,6 ml/kg	15,50±4,33	$p < 0,05$

Bảng 3. So sánh tác dụng long đờm của cao lỏng Khái thấu - BT với nhóm chứng.

Lô chuột	Định lượng đờ phenol (ml/kg)	p
Lô 1: Chứng	0,171±0,037	
Lô 2: Chứng dương (N-acetyl cystein liều 120 mg/kg)	0,335±0,071	$p < 0,05$
Lô 3: Cao lỏng Khái thấu - BT 7,2 ml/kg	0,200±0,045	$p > 0,05$
Lô 4: Cao lỏng Khái thấu - BT 21,6 ml/kg	0,147±0,024	$p > 0,05$

Bảng 4. So sánh tác dụng giảm ho của cao lỏng Khái thấu - BT với nhóm chứng.

Lô chuột	Thời gian tiềm tàng (giây)	p
Lô 1: Chứng	60,11±20,86	
Lô 2: Codein 20 mg/kg	79,70±16,94	$p < 0,05$
Lô 3: Cao lỏng Khái thấu - BT 7,2 ml/kg	100,70±35,71	$p < 0,05$
Lô 4: Cao lỏng Khái thấu - BT 21,6 ml/kg	94,10±36,41	$p < 0,05$

Bảng 5. So sánh tác dụng của cao lỏng Khái thấu - BT lên số cơn ho thời điểm 10 phút.

Lô chuột	Số cơn ho	p
Lô 1: Chứng	3,60±1,17	
Lô 2: Codein 20 mg/kg	1,60±1,17	$p < 0,01$
Lô 3: Cao lỏng Khái thấu - BT 7,2 ml/kg	3,30±2,91	$p > 0,05$
Lô 4: Cao lỏng Khái thấu - BT 21,6 ml/kg	3,00±1,33	$p > 0,05$

Tác dụng long đờm

Bảng 3 cho thấy, dịch rửa phế quản ở những lô chuột uống acetylcystein, cao lỏng Khái thấu - BT ở cả hai liều không làm tăng mức độ hấp phụ quang ở bước sóng 265 nm. Nồng độ đờ phenol tăng cao trong dịch tiết phế quản hay chính là tác dụng long đờm của thuốc thử được thể hiện gián tiếp thông qua mô hình thực nghiệm. Như vậy, cao lỏng Khái thấu - BT không thể hiện tác dụng long đờm trên mô hình thực nghiệm.

Tác dụng giảm ho

Bảng 4 cho thấy, cao lỏng Khái thấu - BT cả 2 liều làm kéo dài thời gian tiềm tàng xuất hiện cơn ho trên chuột nhắt trắng gây ra bởi amoniac, tác dụng này tương đương với codein liều 20 mg/kg.

Bảng 5 cho thấy, cao lỏng Khái thấu - BT liều 7,2 ml/kg/ngày và 21,6 ml/kg/ngày có xu hướng làm giảm số cơn ho ở thời điểm 10 phút, mức giảm tương ứng 8,33 và 16,17%. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ so với lô chứng.

Bàn luận

Tác dụng chống viêm

Dựa kết quả nghiên cứu cho thấy: Với liều 9,6 ml/kg, cao lỏng Khái thấu - BT có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột cống trắng. Đặc biệt tác dụng thể hiện rõ rệt ở thời điểm sau 6 giờ và 24 giờ, tác dụng này tương đương với aspirin liều 200 mg/kg.

- Tại thời điểm 6 giờ sau khi gây viêm cấp bằng carrageenin, mức độ giảm phù của cao lỏng Khái thấu - BT so với đối chứng là rõ rệt, giảm 30,52% so với thuốc đối chứng. Trong khi aspirin 200 mg/kg/ngày tại cùng thời điểm chỉ đạt 25,07%. Như vậy, tại thời điểm 6 giờ sau khi gây viêm thì cao lỏng Khái thấu - BT có xu hướng tác dụng kháng viêm cấp tốt hơn so với aspirin - một thuốc chống viêm loại không steroid điển hình.

- Tại thời điểm 24 giờ sau khi gây viêm, tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng Khái thấu - BT liều 9,6 ml/kg thể hiện rõ rệt trên mô hình gây phù chân chuột cống trắng, mức độ giảm phù 37,57% so với chứng. Trong khi aspirin 200 mg/kg/ngày tại cùng thời điểm chỉ đạt 6,93%. Như vậy, tại thời điểm 24 giờ sau khi gây viêm, thuốc aspirin không có tác dụng giảm viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột cống trắng mà ngược lại cao lỏng Khái thấu - BT có tác dụng kháng viêm cấp rõ rệt trên mô hình gây phù chân chuột cống trắng.

Tác dụng long đờm

Theo y học cổ truyền thì đờm do tân dịch ngưng tụ gây ra và ảnh hưởng đến ba tạng: Phế, tỷ, thận. Đờm mà ở phế thì gây ra ho, hen, suyễn. Ở tâm sinh ra hồi hộp, điên cuồng, mất trí. Đờm ở can thì gây ra đau tức hạ sườn, khó thở. Đờm ở đầu sinh ra chóng mặt hoa mắt, ở vùng sườn gây đau tức khó thở. Đờm có thể gây lao hạch...

Kết quả nghiên cứu cho thấy, cao lỏng Khái thấu - BT có xu hướng làm thay đổi mật độ quang ở bước sóng 265 nm nhưng chưa đủ làm tăng mức độ hấp thụ quang. Như vậy, cao lỏng Khái thấu - BT chưa có tác dụng long đờm (vì không làm tăng nồng độ đỏ phenol trong dịch rửa khí phế quản chuột nhắt trắng).

Hiệu quả long đờm của cao lỏng Khái thấu - BT liều 7,2 ml/kg/ngày và liều 21,6 ml/kg/ngày không có tác dụng long đờm (không tăng độ hấp thụ quang) so với thuốc xịt họng HL liều 6 g/kg/ngày; 15 g/kg/ngày và 30 g/kg/ngày có tác dụng long đờm (tăng độ hấp thụ quang) trên mô hình thực nghiệm. Do đó, cao lỏng Khái thấu - BT không có tác dụng long đờm bằng thuốc xịt họng HL [5].

Tác dụng giảm ho

Về tác dụng ức chế trực tiếp các cơn ho tại 10 thời điểm nghiên cứu, cao lỏng Khái thấu - BT cả 2 liều 7,2 ml/kg và 21,6 ml/kg đều thể hiện tác dụng tương đương codein liều 20 mg/kg. Thậm chí tại nhiều thời điểm nghiên cứu, tác dụng giảm ho của cao lỏng Khái thấu - BT liều 7,2 ml/kg và 21,6 ml/kg còn mạnh hơn codein rõ rệt, tại các thời điểm tác dụng vượt trội hơn là phút thứ 1, 2, 3, 4, 5, 7. Ở các thời điểm này, không những chỉ số $p < 0,05$ (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê) mà thời gian tiềm tàng xuất hiện cơn ho cũng cao hơn so với lô chứng (là lô chuột dùng thuốc codein 20 mg/kg cân nặng). Đây chính là ưu điểm của thuốc y học cổ truyền. Codein được coi là thuốc giảm ho mạnh trên lâm sàng, dùng rất tốt để giảm ho khan, nhất là ho do kích thích. Tuy nhiên, codein có nhiều nhược điểm như gây nghiện, gây táo bón, đặc biệt gây ức chế hô hấp.

Cao lỏng Khái thấu - BT được bào chế từ thuốc nam nhưng qua quá trình nghiên cứu tác dụng giảm ho trên thực nghiệm cho thấy thuốc có tác dụng tốt ngay ở thời điểm đầu cũng như tất cả các thời điểm và tác dụng này tương đương với codein liều 20 mg/kg. Cao lỏng Khái thấu - BT có các vị thuốc giảm ho: Lá hẹ, húng chanh, chanh đào, xạ can, bách bộ, cam thảo, mật ong, diếp cá. Trong bách bộ có chứa stetomin có tác dụng làm giảm tính hưng phấn của trung khu hô hấp, ức chế phản xạ ho, do đó có tác dụng chữa ho. Cam thảo có các hoạt chất saponin, đặc biệt là glycyrrhizin với hàm lượng 10-12% trong dược liệu khô đã chứng minh có tác dụng chữa ho (do glycyrrhizin có tác dụng kháng histamin, acetylcholin nên có tác dụng giảm ho). Tinh dầu húng chanh, lá hẹ có tác dụng rất tốt trên các ngọn dây thần kinh gây nên phản xạ ho.

So sánh hiệu quả giảm ho trên thực nghiệm của cao lỏng Khái thấu - BT (7,2 ml/kg/ngày x 1,25) cao hơn dung dịch thuốc xịt họng HL (9 g/kg/ngày) cho thấy tỷ lệ đáp ứng trên cùng một liều tương đương vì mức đáp ứng của cao lỏng Khái thấu - BT ở tất cả các thời điểm từ 2-9 phút sau khi gây ho, còn thuốc xịt họng HL chỉ có tác dụng ở thời điểm từ 3-6 phút. Nhưng với liều cao lỏng Khái thấu - BT 21,6 ml/kg/ngày thì có tác dụng giảm ho tương đương với thuốc xịt họng HL liều 18 g/kg/ngày rõ rệt trên các thời điểm sau khi gây ho [5].

Kết luận

Cao lỏng Khái thấu - BT có tác dụng chống viêm, giảm ho và long đờm trên thực nghiệm, cụ thể như sau:

- Cao lỏng Khái thấu - BT liều 9,6 ml/kg có tác dụng chống viêm cấp.

- Cao lỏng Khái thấu - BT cả 2 liều không có tác dụng long đờm trên chuột nhắt trắng.

- Cao lỏng Khái thấu - BT 7,2 ml/kg và 21,6 ml/kg có tác dụng giảm ho trên mô hình gây ho bằng khí amoniac ở chuột nhắt trắng. Tác dụng giảm ho của cao lỏng Khái thấu - BT tương đương với codein liều 20 mg/kg.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Học viện Quân y (2007), *Bệnh học Tai mũi họng*, Nxb Quân đội nhân dân, tr.157-159.
- [2] Trần Quy (2011), *Bệnh học Nội khoa*, Nxb Y học.
- [3] Ngô Ngọc Liên (2000), "Sinh lý niêm mạc đường hô hấp trên và ứng dụng", *Nội san Tai mũi họng*, số 1, tr.68-74.
- [4] Tạ Thanh Hà (2011) *Nghiên cứu thuốc xịt họng HL*, Luận văn thạc sỹ y học - Trường Đại học Y Hà Nội.
- [5] World Health Organization (2000), *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific.