

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM TRONG ĐIỀU TRỊ PHÌ ĐẠI LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT CỦA CỐM TAN TIỀN LIỆT THANH GIẢI TRÊN THỰC NGHIỆM

Nguyễn Thị Phương Quỳnh¹, Vũ Thị Ngọc Thanh², Nguyễn Thị Tân³

(1) Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

(2) Trường Đại học Y Hà Nội

(3) Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng chống viêm cấp và chống viêm mạn của cốm tan Tiền liệt thanh giải (TLTG) trên thực nghiệm. **Phương pháp:** Đánh giá tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm chân chuột cống bằng carragenin và mô hình gây viêm màng bụng. Đánh giá tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây u hạt thực nghiệm bằng amiant trên chuột nhắt trắng. **Kết quả:** Trên 2 mô hình đánh giá tác dụng chống viêm cấp, cốm tan TLTG không làm thay đổi các chỉ số nghiên cứu so với lô chứng. Trong mô hình đánh giá tác dụng chống viêm mạn, cốm tan TLTG liều 4,8g/kg/ngày và 9,6g/kg/ngày làm giảm rõ rệt trọng lượng khối u hạt trên chuột nhắt trắng so với lô mô hình (44,55% và 46,19%). **Kết luận:** Cốm tan TLTG không có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm chân chuột cống bằng carragenin và mô hình gây viêm màng bụng. Cốm tan TLTG liều 4,8g/kg/ngày và 9,6g/kg/ngày có tác dụng chống viêm mạn, làm giảm có ý nghĩa trọng lượng u hạt trên chuột nhắt trắng ($p < 0,001$).

Từ khóa: cốm tan Tiền liệt thanh giải, tác dụng chống viêm cấp, tác dụng chống viêm mạn.

Abstract

ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF

“TIEN LIET THANH GIAI” ON EXPERIMENTAL ANIMAL MODELS

Nguyen Thi Phuong Quynh¹, Vu Thi Ngoc Thanh², Nguyen Thi Tan³

(1) Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy

(2) Ha Noi Medical University

(3) Hue University of Medicine and Pharmacy

Objective: To evaluate acute and chronic anti-inflammatory effects of granules Tien liet thanh giai on experimental models. **Methods:** The acute anti-inflammatory effect on carragenin- induced rat paw edema model and peritoneal inflammatory model and the chronic anti-inflammatory effect on amiant-induced granuloma model were assessed. **Results:** In models to assess the acute anti-inflammatory effect, granules Tien liet thanh giai didn't change the test indicators compared to control group. In the chronic inflammation model in mice, granules Tien liet thanh giai at doses of 4.8g/kg/day and 9.6g/kg/day remarkably reduced granuloma weight (44.55% và 46.19%) compared to the model group. **Conclusion:** Granules Tien liet thanh giai does not has not acute anti-inflammatory effect on carragenin- induced rat paw edema model and peritoneal inflammatory model. Granules Tien liet thanh giai at doses of 4.8g/kg/day and 9.6g/kg/day in mice has chronic anti-inflammatory effect through significantly decreasing granuloma weight as compared with model group ($p < 0.001$).

Key words: granules of Tien liet thanh giai, acute anti-inflammatory eff

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phì đại lành tính tuyến tiền liệt (PĐLTTL) là một bệnh phổ biến và gây nhiều phiền toái ở nam giới cao tuổi do tuyến tiền liệt ngày càng lớn dần

và gây ra các rối loạn tiểu tiện. Bệnh có thể gây ra các biến chứng trầm trọng như bí tiểu cấp tính, nhiễm trùng đường niệu, sỏi bàng quang, tiểu máu và suy thận [1],[2].

- Địa chỉ liên hệ: Nguyễn Thị Tân, email: nguyenthitan_dhyk@yahoo.com.vn

DOI: 10.34071/jmp.2016.1.10

- Ngày nhận bài: 15/11/2015 *Ngày đồng ý đăng: 15/2/2016 * Ngày xuất bản: 7/3/2016

Bài thuốc “Tiền liệt thanh giải” (TLTG) xuất xứ từ bài cổ phương “Tứ diệu hoàn” gia thêm một số vị thuốc. “Tứ diệu hoàn” là bài thuốc đã được nhân dân ta sử dụng từ lâu để điều trị chứng rối loạn tiểu tiện [3].

Bài thuốc “Tiền liệt thanh giải” dạng cao lỏng đã được nghiên cứu sơ bộ về tính an toàn và tác dụng điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt trên thực nghiệm. Dạng cốm tan TLTG đã được dùng để điều trị cho một số bệnh nhân. Kết quả bước đầu cho thấy bài thuốc TLTG có độ an toàn cao và hiệu quả tương đối tốt đối với bệnh lý PDLTTTL. Tuy nhiên, các dạng thuốc này còn có những hạn chế như khối lượng thuốc người bệnh phải dùng nhiều, thể tích thuốc uống lớn, chưa phù hợp trong quá trình sử dụng; tá dược trong cốm là glucose nên một số bệnh nhân không sử dụng được (bệnh nhân tiểu đường). Thêm vào đó, tiêu chuẩn dược liệu trước đây áp dụng theo Dược điển Việt Nam 3, còn hiện nay tiêu chuẩn dược liệu đã được nâng cao theo Dược điển Việt Nam 4. Vì vậy các nhà Dược học đã tiến hành nghiên cứu và bào chế bài thuốc Tiền liệt thanh giải này thành dạng cốm tan tinh chế có chất lượng tốt, lượng thuốc uống phù hợp, người bệnh dễ dàng chấp nhận sử dụng trên lâm sàng. Và trước khi dạng cốm tan TLTG đã được tính chế này được đưa vào sử dụng rộng rãi cho người bệnh cần nghiên cứu một cách đầy đủ về tính an toàn và tác dụng của thuốc. Thực tế lâm sàng cho thấy, trong giai đoạn đầu của bệnh PDLTTTL, bệnh nhân thường trải qua các đợt viêm cấp tính do tình trạng ứ đọng nước tiểu. Hơn nữa trong những năm gần đây đã có nhiều nghiên cứu cũng cho thấy vai trò mật thiết của quá trình viêm mạn đối với quá trình tiến triển và mức độ nghiêm trọng của bệnh PDLTTTL [4], [5], [6]. Điều này cho thấy vai trò cần thiết của các thuốc chống viêm trong điều trị PDLTTTL. Vì vậy trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành đánh giá tác dụng chống viêm cấp và chống viêm mạn của cốm tan TLTG để làm rõ hơn cơ chế tác dụng của thuốc trong điều trị PDLTTTL.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Thuốc nghiên cứu

Cốm tan Tiền liệt thanh giải tinh chế được sản xuất tại Công ty cổ phần Dược phẩm Khang Minh, Tp Hồ Chí Minh.

2.1.2. Động vật nghiên cứu

Chuột nhắt trắng (*Mus musculus*) chủng Swiss, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 18 - 22g do Viện Vệ sinh dịch tễ cung cấp (Nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn).

Chuột cống trắng khỏe mạnh, cả hai giống, trọng lượng 150 - 180g (nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp).

Động vật thực nghiệm được nuôi 3 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho từng loại động vật (do Công ty liên doanh Guyomarc’h-VCN và Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương sản xuất).

2.1.3. Dụng cụ máy móc và hóa chất nghiên cứu

Caragenin 1%, formaldehyd, sợi amiant, ether mê, aspegic (DL - Lysin - Acetylsalicylat) gói 100mg (Sanofi aventis), methylprednisolon (Biệt dược Medrol) viên nén 4mg (Pfizer).

Máy đo thể tích Plethysmometer No 7250 của hãng Ugo-Basile (Italy).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Tác dụng chống viêm cấp

2.2.1.1. Tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm chân chuột bằng caragenin

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

- **Lô 1** (chứng sinh học): uống nước cất liều 2,0ml/100g.

- **Lô 2** (chứng dương): uống Aspegic liều 200 mg/kg.

- **Lô 3**: uống cốm tan TLTG liều 2,8g/kg/ngày.

- **Lô 4**: uống cốm tan TLTG liều 5,6g/kg/ngày.

Chuột được uống nước hoặc thuốc trong 5 ngày liền trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm bằng cách tiêm carragenin 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 (Plethysmometer) vào các thời điểm: trước khi gây viêm, sau khi gây viêm 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 24 giờ.

Kết quả được tính theo công thức của Fontaine [7].

- 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 : thể tích chân chuột trước khi gây viêm.

V_t : 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%).

$$I\% = \frac{\overline{\Delta V_c}\% - \overline{\Delta V_t}\%}{\overline{\Delta V_c}\%} \times 100$$

Trong đó: $\overline{\Delta V_c}\%$: trung bình độ tăng thể tích

chân chuột ở lô chứng (%).

$\overline{\Delta V_t}\%$: Trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô uống thuốc (%).

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

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô như trong thí nghiệm tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm chân chuột bằng carragenin.

Chuột được uống thuốc thử 5 ngày liền trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm màng bụng chuột bằng dung dịch carragenin 0,05g + formaldehyd 1,4 ml, 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.

2.2.2. Tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây u hạt thực nghiệm bằng amiant

Gây u hạt thực nghiệm theo phương pháp của Ducrot, Julou và cộng sự trên chuột nhắt trắng [8].

Amiant được viên thành hạt hình cầu nhỏ trọng lượng 6,0 mg, tiết khuẩn bằng nhiệt độ cao (160°C / 2 giờ) trước khi cấy vào cơ thể chuột nhắt.

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên làm 4 lô, mỗi lô 10 con:

- **Lô 1** (chứng sinh học): uống nước cất 1,0ml/100g

- **Lô 2** (chứng dương): uống methylprednisolon 16 mg/kg/ngày

- **Lô 3**: uống cốm tan TLTG liều 4,8g/kg/ngày.

- **Lô 4**: uống cốm tan TLTG liều 9,6g/kg/ngày.

Gây viêm mạn bằng cách cấy vào dưới da gáy của chuột viên amiant đã nhúng vào carrageenin 1%. Sau khi cấy amiant, chuột được uống thuốc trong 7 ngày liền. Ngày thứ 8, gây mê chuột bằng ether, bóc tách khối u hạt, sấy ở nhiệt độ 56°C/18 giờ.

So sánh trọng lượng trung bình của khối u hạt (đã trừ trọng lượng amiant) giữa các lô uống thuốc và lô chứng. Tác dụng chống viêm được biểu thị bằng tỉ lệ % giảm trọng lượng khối u.

2.3. 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 SPSS 16. 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 $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tác dụng chống viêm cấp của cốm tan Tiền liệt thanh giải

Đánh giá tác dụng chống viêm cấp của cốm tan TLTG trên 2 mô hình gây phù viêm chân chuột và gây viêm màng bụng chuột, kết quả như sau:

3.1.1. Tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carragenin

Bảng 1. Ảnh hưởng của cốm tan TLTG lên độ tăng thể tích chân chuột sau khi gây viêm

Lô chuột	n	Độ tăng thể tích chân chuột (%)			
		Sau 2 giờ	Sau 4 giờ	Sau 6 giờ	Sau 24 giờ
Lô 1 (Chứng)	10	60,82 ± 10,94	59,79 ± 8,12	51,34 ± 7,78	17,75 ± 6,78

Lô 2 (Aspegic 200mg/kg/ngày)	10	25,34 ± 6,86	38,25 ± 12,60	41,77 ± 8,13	16,99 ± 6,10
p so với chứng		***	***	*	>0,05
I%		58,33	36,02	18,64	4,29
Lô 3 (Cốm tan TLTG liều 2,8g/kg/ngày)	10	54,09 ± 8,76	57,43± 8,64	50,61 ± 9,07	17,57 ± 7,31
p so với chứng		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
p so với lô 2		***	**	*	> 0,05
Lô 4 (Cốm tan TLTG liều 5,6g/kg/ngày)	10	51,57 ± 13,27	56,77 ± 11,64	50,40 ± 8,48	17,46 ± 2,81
p so với chứng		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
p so với lô 2		***	**	*	> 0,05

Ghi chú: * : p < 0,05 **: p < 0,01 *** : p < 0,001

Kết quả ở Bảng 1 cho thấy:

- Aspégic liều 200mg/kg có tác dụng ức chế mạnh phản ứng phù chân chuột ở các thời điểm 2h, 4h, 6h sau khi gây viêm bằng carragenin (p so với lô chứng < 0,05 và < 0,001).

- Thể tích chân chuột ở cả 2 lô uống cốm tan Tiền liệt thanh giải liều 2,8g/kg/ngày và 5,6g/kg/ngày trong 5 ngày liên tục không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng (p > 0,05). Như vậy cốm tan TLTG không có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carragenin.

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

Bảng 2. Ảnh hưởng của cốm tan TLTG lên thể tích dịch rỉ viêm, số lượng bạch cầu và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm.

Lô chuột	n	Thể tích dịch rỉ viêm/100g thể trọng	Số lượng bạch cầu (G/l)	Hàm lượng protein (mg/dl)
Lô 1 (Chứng)	10	3,33 ± 1,02	6,75 ± 1,27	5,02 ± 0,64
Lô 2 (Aspegic 200mg/kg/ngày)	10	2,44 ± 0,63	4,84 ± 1,82	4,47 ± 0,42
p so với chứng		<0,05	<0,05	<0,05
Lô 3 (Cốm tan TLTG 2,8g/kg/ngày)	10	3,07 ± 1,06	5,71 ± 0,98	4,79 ± 0,88
p so với chứng		>0,05	>0,05	>0,05
p so với lô 2		>0,05	>0,05	>0,05
Lô 4 (Cốm tan TLTG 5,6g/kg/ngày)	10	2,83 ± 0,74	5,83 ± 1,16	4,70 ± 0,87
p so với chứng		>0,05	>0,05	>0,05
p so với lô 2		>0,05	>0,05	>0,05

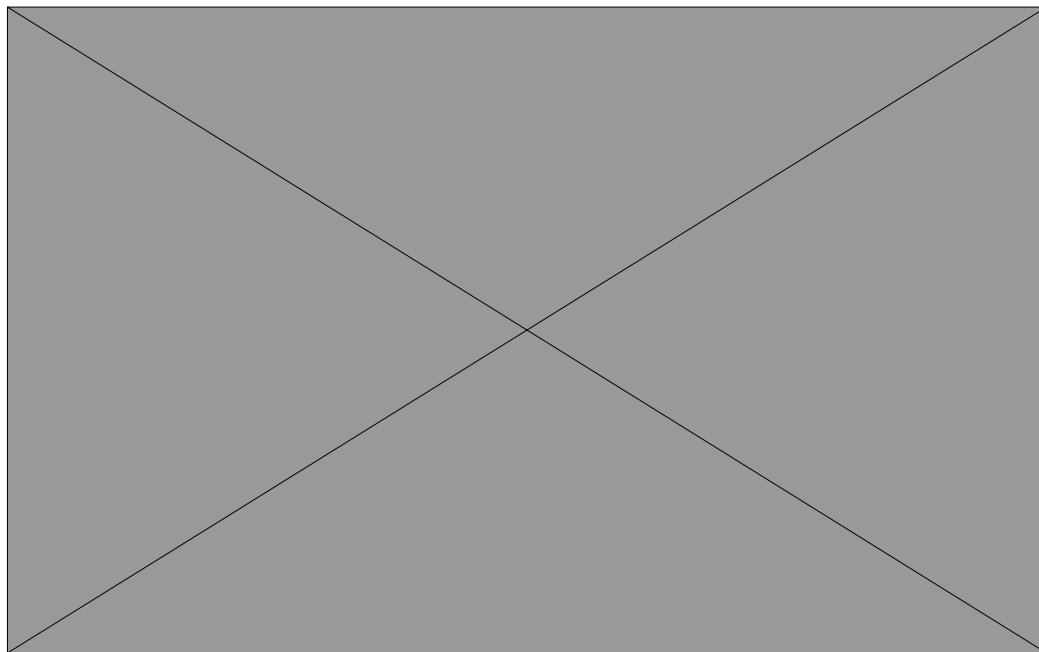
Kết quả ở Bảng 2 cho thấy:

- Aspegic liều 200mg/kg có tác dụng làm giảm rõ rệt thể tích dịch rỉ viêm, số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm so với lô chứng (p < 0,05).

- Cốm tan Tiền liệt thanh giải cả 2 liều 2,8g/kg/ngày và 5,6g/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục có xu hướng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm, giảm số lượng bạch cầu và giảm hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm so với lô chứng nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

3.2. Tác dụng chống viêm mạn của cốm tan Tiền liệt thanh giải

Gây u hạt thực nghiệm bằng cách cấy vào dưới da gáy của chuột viên amiant đã nhúng carragenin 1% theo phương pháp của Ducrot, Julou và cộng sự trên chuột nhắt trắng, kết quả thu được như sau:



Hình 1. Ảnh hưởng của cốm tan Tiền liệt thanh giải tới trọng lượng khối u hạt

Kết quả ở Hình 1 cho thấy:

- Cốm tan Tiền liệt thanh giải dùng đường uống với liều 4,8g/kg/ngày và 9,6g/kg/ngày đều có tác dụng làm giảm rõ rệt trọng lượng u hạt thực nghiệm trên chuột nhắt trắng với tỉ lệ giảm tương ứng là 44,55% và 46,19% so với nhóm chứng. Nhóm dùng methylprednisolon có trọng lượng khối u hạt giảm 59,83% so với nhóm chứng.

- Kết quả này cho thấy cốm tan TLTG có tác dụng chống viêm mạn rõ rệt ($p < 0,001$) và tác dụng chống viêm mạn giữa 2 liều 4,8g/kg/ngày và 9,6g/kg/ngày là tương đương nhau ($p > 0,05$). Tác dụng chống viêm mạn của cốm tan TLTG kém hơn so với methylprednisolon liều 16mg/kg/ngày ($p < 0,001$).

4. BÀN LUẬN

4.1. Tác dụng chống viêm cấp

Qua kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù viêm chân chuột bằng carragenin cho thấy cốm tan TLTG không làm giảm độ tăng thể tích chân chuột so với lô chứng,

chứng tỏ cốm tan TLTG không có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình này.

Trên mô hình gây tràn dịch màng bụng: cốm tan TLTG có xu hướng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm, giảm hàm lượng protein và giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm, nhưng sự khác biệt này cũng chưa có ý nghĩa thống kê.

Như vậy trên cả 2 mô hình gây viêm cấp, với 2 liều cốm tan TLTG đã dùng đều không thể hiện tác dụng chống viêm cấp.

4.2. Tác dụng chống viêm mạn

Nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn được tiến hành theo phương pháp của Ducrot, Julou và cộng sự [8]. Trong mô hình gây viêm mạn tính này, hạt amiant đã được nhúng vào dung dịch carragenin 0,1%. Amiant là một dị vật không có khả năng tiêu hủy trong cơ thể, carragenin có bản chất là một polysaccharid - một yếu tố gây viêm quan trọng. Khi cấy hạt amiant đã nhúng dung dịch carragenin vào dưới da chuột sẽ tạo ra phản ứng viêm mạn tính mạnh, từ đó cơ thể chuột sẽ huy động các tế bào viêm đến bao quanh tác nhân gây viêm. Các tế bào

được huy động đến chủ yếu là đại thực bào, các tế bào lympho, bạch cầu đa nhân trung tính,... . Nếu hạt amiant nhúng carragenin đóng vai trò là yếu tố khởi phát quá trình viêm thì sau đó phản ứng viêm sẽ được tăng cường bởi các chất trung gian hóa học được tạo ra trong quá trình viêm như các cytokin, các leucotrien,... từ đó làm phát triển khối u hạt bao quanh hạt amiant[9].

Thuốc có tác dụng chống viêm sẽ ức chế sự phát triển của u hạt. Điều này có thể xác định được bằng cách cân trọng lượng khối u hạt.

Kết quả gây u hạt thực nghiệm (Hình 3.1) theo phương pháp của Ducrot, Julou và cộng sự cho thấy cốm tan TLTG liều 4,8g/kg/ngày và 9,6g/kg/ngày uống liên tục trong 7 ngày đều có tác dụng ức chế sự phát triển u hạt, làm giảm rõ rệt trọng lượng u hạt (đã sấy khô) (45,9% và 47,3%) so với lô chứng ($p < 0,05$). Tuy nhiên tác dụng này kém hơn so với methylprednisolon 16mg/kg/ngày.

Kết quả cũng cho thấy tác dụng làm giảm trọng lượng u hạt giữa liều 4,8g/kg/ngày và 9,6g/kg/ngày không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

Một số tài liệu nghiên cứu cho thấy trong cốm tan TLTG có một số vị thuốc có tác dụng ức chế hoạt động của một số chất trung gian hóa học gây viêm:

- Đan sâm: trong thành phần của Đan sâm đã chiết xuất được các tanshinone - những chất có tác dụng điều trị khối u đồng thời có tác dụng ức chế tổng hợp interleukin 12 và interferon gamma [10].

- Bạch hoa xà thiệt thảo: trong thành phần của vị thuốc này đã chiết được acid oleanolic và acid ursolic. Đã có nhiều nghiên cứu chứng minh tác dụng chống viêm của 2 acid này, đặc biệt acid ursolic là chất có khả năng ức chế mạnh sự sinh sản của tế bào lympho T, đồng thời còn có tác dụng ức chế sự bài tiết của interleukin 1 β , interleukin 6 và TNF α (tumor necrosis factor). Đây là các cytokin đóng vai trò quan trọng trong quá trình viêm [11],

[12],[13].

- Ngưu tất: một số nghiên cứu cũng cho thấy vị thuốc này có tác dụng chống viêm rất tốt. Người ta cũng đã chiết xuất được thành phần acid oleanolic trong vị thuốc này. Acid oleanolic là chất đã được chứng minh có tác dụng chống viêm tốt [12], [14], [15], [16].

- Hoàng bá: trong thành phần của Hoàng bá có chứa berberin - một chất vừa có tác dụng kháng sinh vừa có tác dụng chống viêm do berberin ức chế sự tổng hợp các cytokin (interleukin 6 và interleukin 8) [17].

- Tác dụng chống viêm của Hồng hoa đã được nhắc đến trong tài liệu của WHO (2007) [18].

Đây là cơ sở khoa học để giải thích tác dụng chống viêm mạn của cốm tan TLTG. Nhờ đó đã góp phần giải thích tác dụng hạn chế mức độ phì đại TTL trong nghiên cứu này nói riêng và cơ sở của việc sử dụng bài thuốc TLTG trong điều trị PDLTTTL.

5. KẾT LUẬN

5.1. Tác dụng chống viêm cấp

- Cốm tan TLTG liều 2,8g/kg/ngày và 5,6g/kg/ngày không có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù viêm chân chuột cống bằng carragenin.

- Trên mô hình gây tràn dịch màng bụng: cốm tan TLTG có xu hướng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm, giảm hàm lượng protein và giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm, nhưng sự khác biệt này cũng chưa có ý nghĩa thống kê.

5.2. Tác dụng chống viêm mạn

Cốm tan TLTG cả 2 liều 4,8g/kg/ngày và 9,6g/kg/ngày đều làm giảm có ý nghĩa trọng lượng u hạt trên chuột nhắt trắng ($p < 0,001$). Tỷ lệ giảm trọng lượng khối u hạt tương ứng là 44,55% và 46,19%. Mức độ giảm trọng lượng u hạt giữa liều 4,8g/kg/ngày và 9,6g/kg/ngày không có sự khác biệt có ý nghĩa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lan Phương (2001), *Những điều cần biết về tuyến tiền liệt*, Biên dịch từ nguyên bản của tác giả Barrett D. M., Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. Culley Carson III, Roger Rittmaster (2003), "The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia", *Urology* 61 (suppl 4A), pp.2-7
3. Trần Văn Sáng (1996), "Bướu tiền liệt tuyến", *Những bệnh thường gặp trong nội u học*, Tập I, Nhà xuất bản Mũi Cà Mau, tr. 7 - 15.
4. Alberto Briganti, Umberto Capitanio, et al. (2009),

- “Benign prostatic hyperplasia and its aetiology”, *European urology supplements* 8, pp. 865-871.
5. Wang W, Bergh A (2004), “Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium”, *Prostate* 61, pp. 60-72.
 6. Cross N. A., Reid S. V., Harvey A. J. et al. (2006), “Opposing actions of TGFbeta1 and FGF2 on growth, differentiation and extracellular matrix accumulation in prostatic stromal cells”, *Growth Factors*, 24(4), pp. 233- 241.
 7. Đỗ Trung Đàm (1997), “Đánh giá mô hình gây phù thực nghiệm bằng cao lạnh và caragenin để nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp của thuốc”, *Tạp chí Dược học* số 12, tr 18 – 21.
 8. Ducrot R., Joulo et al. (1965), “Turner, screening methods in pharmacology”, *Academic press*, pp. 114-115.
 9. Carol A Feghli, Timothy M. Wright (1997), “Cytokines in acute and chronic inflammation”, *Frontiers in Bioscience* 2, pp.12-26.
 10. Lin and Hsieh (2010), “Pharmacological effects of *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) on cerebral infarction”, *Chinese Medicine*, vol 5, pp. 22.
 11. Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung, Bùi Xuân Chương,... (2006), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, tập 1, tr. 150-152.
 12. Liu J (1995), “Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid”, *J Ethnopharmacol* 49(2), pp. 57-68.
 13. Rahul Checker, Santosh K. Sandur, et al. (2012), “Potent anti-inflammatory activity of ursolic acid”, *Academic Journal* vol 7 issue 2, pp.1.
 14. Wonhwa Lee, Eun-Ju Yang, et el. (2013), “Anti - inflammatory effects of Oleanolic acid on LPS - induced inflammation in vitro and in vivo”, *Inflammation* volume 36, issue 1, pp. 94-102
 15. Hoàng Thị Mai (2009), “Nghiên cứu tác dụng chống viêm đa khớp của vị thuốc Ngưu tất”, *Tạp chí Dược liệu* tập 14, số 3, tr. 13-14
 16. Singh GB, et al. (1992), “Anti-inflammatory activity of oleanolic acid in rats and mice”, *J Pharm Pharmacol* 44 (5), pp. 456-458.
 17. WHO (2009), *Monographs on selected medicinal plants*, vol 4, pp. 244-249.
 18. WHO (2007), *Monographs on selected medicinal plants*, vol 3, pp. 114-121.