

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

NGUYỄN THỊ BÍCH HỒNG

**ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH VÀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ
CỦA CAO LÔNG ÍCH GỎI KHANG TRÊN
BỆNH NHÂN THOÁI HÓA KHỚP GỎI**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 62.72.02.01

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Thị Thu Hà
2. PGS.TS. Nguyễn Trần Thị Giáng Hương

HÀ NỘI - 2020

LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình thực hiện luận án này, tôi đã nhận được rất nhiều sự giúp đỡ động viên quý báu từ các Thầy Cô giáo, các đồng nghiệp, gia đình và bạn bè.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo Sau đại học, Khoa Y học cổ truyền, Bộ môn Dược lý/Trường Đại học Y Hà Nội các Phòng Ban của trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt thời gian học tập và công tác.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới PGS. TS. Nguyễn Thị Thu Hà, Trưởng khoa Y học cổ truyền - Trường Đại học Y Hà Nội và PGS. TS. Nguyễn Trần Thị Giáng Hương, Nguyên Trưởng phòng Quản lý Đào tạo Đại học, Nguyên Phó trưởng Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội hai người thầy đã trực tiếp hướng dẫn, truyền dạy cho tôi các kiến thức, kinh nghiệm khoa học, luôn định hướng cho tôi trong nghiên cứu khoa học và cho tôi những lời khuyên quý giá.

Tôi xin trân trọng cảm ơn các Thầy, Cô trong Hội đồng thông qua đề cương, Hội đồng chấm chuyên đề và Hội đồng chấm luận án đã đóng góp những ý kiến quý báu để tôi hoàn thiện luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn các Thầy, Cô giáo của Khoa Y học cổ truyền đã giảng dạy, dìu dắt, giúp đỡ, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt thời gian học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban giám Đốc – Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương, Khoa Chăm cứu dưỡng sinh, Khoa Khám bệnh, Khoa Nội, Khoa Dược, Phòng Nghiên cứu khoa học, phòng Kế hoạch tổng hợp, phòng Tổ chức cán bộ – Bệnh viện Y học cổ truyền Trung Ương, đã luôn tạo mọi điều kiện thuận lợi và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin cảm ơn những bệnh nhân tham gia nghiên cứu, họ đã nhiệt tình, kiên trì và tuân thủ đầy đủ các nội quy của đề tài nhằm đảm bảo nghiên cứu tiến hành thuận lợi.

Tôi xin trân trọng cảm ơn các bạn đồng nghiệp đã đồng viên, khuyến khích tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Cuối cùng, con xin ghi nhớ công ơn sinh thành, nuôi dưỡng và tình yêu thương của Cha Mẹ cùng sự ủng hộ, đồng viên, thương yêu chăm sóc, khích lệ của Chồng, con, anh chị em trong gia đình và bạn bè, những người đã luôn ở bên tôi, là chỗ dựa vững chắc để tôi yên tâm học tập và hoàn thành luận án.

Hà Nội, ngày tháng năm 2020

Nguyễn Thị Bích Hồng

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Bích Hồng nghiên cứu sinh khóa 35, chuyên ngành Y học cổ truyền, Trường Đại học Y Hà Nội xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Nguyễn Thị Thu Hà và PGS.TS. Nguyễn Trần Thị Giáng Hương.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam đoan này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2020

Người viết cam đoan

Nguyễn Thị Bích Hồng

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ACR	: Hội khớp học Mỹ (American College of Rheumatology)
ALT	: Alanin transaminase
AST	: Aspartate transaminase
BMP	: Protein tạo hình xương (Bone morphogenetic protein)
BN	: Bệnh nhân
CLS	: Cận lâm sàng
COX	: Cyclo oxygenase
Cs	: Cộng sự
ĐC	: Đối chứng
ĐT	: Điều trị
ELISA	: Enzyme – linked immunosorbent assay
HA	: Hyaluronic acid
HGB	: Hemoglobin
IGF	: Yếu tố tăng trưởng giống Insulin (Insulin - like Growth Factor)
IGK	: Ích gói kháng
IL	: Interleukin
LS	: Lâm sàng
MIA	: Monosodium – iodocetate
MMP	: Enzym tiêu hủy cấu trúc nền (Matrix metalloproteinase)
MRI	: Cộng hưởng từ (Magnetic resonance imaging)
NC	: Nghiên cứu
NO	: Nitric oxid
NSAIDs	: Thuốc chống viêm giảm đau không steroid (Non-steroid anti-inflammation drugs)
PG	: Proteoglycan

PGE2	: Prostaglandin E2
PRP	: Huyết tương giàu tiểu cầu (Platelet Rich Plasma)
SÂ	: Siêu âm
SYSADOA	: Thuốc điều trị triệu chứng thoái hóa khớp tác dụng chậm (Symptomatic slow acting drugs for OA)
TGF	: Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng (Transforming Growth Factor)
THK	: Thoái hóa khớp
TL	: Tỷ lệ
TNF	: Yếu tố hoại tử u (Tumor necrosis factor)
TVĐ	: Tâm vận động
VAS	: Thang điểm VAS (Visual Analog Scale)
VEGF	: Yếu tố tăng trưởng nội mạch (Vascular endothelial growth factor)
WHO	: Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization)
XQ	: X quang
YHCT	: Y học cổ truyền
YHHĐ	: Y học hiện đại

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Bệnh thoái hóa khớp gối theo Y học hiện đại.....	3
1.1.1. Khái niệm.....	3
1.1.2. Giải phẫu và chức năng khớp gối	3
1.1.3. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của thoái hóa khớp gối	5
1.1.4. Triệu chứng của thoái hóa khớp gối	10
1.1.5. Chẩn đoán thoái hóa khớp gối	13
1.1.6. Các phương pháp điều trị thoái hóa khớp gối.....	15
1.2. Bệnh thoái hóa khớp gối theo quan niệm của Y học cổ truyền	22
1.2.1. Định nghĩa.....	22
1.2.2. Nguyên nhân	22
1.2.3. Cơ chế bệnh sinh thoái hóa khớp gối theo Y học cổ truyền.....	23
1.2.4. Điều trị	28
1.3. Một số nghiên cứu về điều trị thoái hóa khớp gối ở trên thế giới và Việt Nam.....	33
1.3.1. Các nghiên cứu của Y học hiện đại về bệnh thoái hóa khớp.....	33
1.3.2. Các nghiên cứu của Y học cổ truyền về bệnh thoái hóa khớp gối...	37
1.4. Tổng quan về cao lỏng Ích gối Khang.....	39
1.4.1. Xuất xứ của bài thuốc.	39
1.4.2. Thành phần tác dụng của các vị thuốc trong cao lỏng “Ích gối Khang”...	40
1.5. Mô hình thực nghiệm.....	41
CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU- ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	43
2.1. Chất liệu nghiên cứu	43
2.1.1. Thuốc nghiên cứu.....	43
2.1.2. Phương tiện và trang thiết bị nghiên cứu.....	45
2.2. Đối tượng nghiên cứu	46
2.2.1. Đối tượng nghiên cứu thực nghiệm	46

2.2.2. Đối tượng nghiên cứu lâm sàng	46
2.3. Phương pháp nghiên cứu.....	48
2.3.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm.....	48
2.3.2. Nghiên cứu trên lâm sàng	52
2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu	60
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	61
3.1. Kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm.....	61
3.1.1. Nghiên cứu độc tính.....	61
3.1.2. Nghiên cứu tác dụng điều trị thoái hóa khớp gối trên thực nghiệm...	70
3.2. Kết quả nghiên cứu lâm sàng	77
3.2.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	77
3.2.2. Hiệu quả điều trị.....	85
3.2.3. Tác dụng không mong muốn	99
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	101
4.1. Kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm.....	101
4.1.1. Độc tính cấp, bán trường diễn của cao lỏng Ích gối kang	101
4.1.2. Tác dụng của cao lỏng Ích gối kang trên chuột bị gây mô hình thoái hóa khớp gối	108
4.2. Kết quả nghiên cứu trên lâm sàng.....	116
4.2.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu	116
4.2.2. Bàn luận về hiệu quả điều trị	128
4.2.3. Bàn luận về tác dụng không mong muốn	139
4.3. Bàn luận về cao lỏng Ích gối kang.....	140
KẾT LUẬN	145
KIẾN NGHỊ.....	147
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1: CÁC VỊ THUỐC CÓ TRONG CAO LỎNG ÍCH GỐI KHANG

PHỤ LỤC 2: QUI TRÌNH BÀO CHẾ CAO LỎNG ÍCH GỐI KHANG

PHỤ LỤC 3: TIÊU CHUẨN CƠ SỞ CAO LỎNG ÍCH GỐI KHANG

PHỤ LỤC 4: THANG ĐIỂM WOWAC

PHỤ LỤC 5: THANG ĐIỂM VAS

PHỤ LỤC 6: ĐO TẦM VẬN ĐỘNG KHỚP GỐI

PHỤ LỤC 7: CHẾ ĐỘ TẬP LUYỆN CHO BỆNH NHÂN

PHỤ LỤC 8: BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

PHỤ LỤC 9: ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

PHỤ LỤC 10: CHỨNG NHẬN CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO

ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC

PHỤ LỤC 11: DANH SÁCH BỆNH NHÂN

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Đặc tính của một số thuốc giảm đau thông thường	17
Bảng 3.1:	Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của thuốc thử Ích gối kang ..	61
Bảng 3.2:	Ảnh hưởng của Ích gối kang đến thể trọng chuột	62
Bảng 3.3:	Ảnh hưởng của Ích gối kang đến số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố và tỷ lệ % hematocrit trong máu chuột.....	63
Bảng 3.4:	Ảnh hưởng của Ích gối kang đến một số chỉ số huyết học trong máu chuột.....	64
Bảng 3.5:	Ảnh hưởng của Ích gối kang đến hàm lượng albumin, cholesterol toàn phần, bilirubin trong máu chuột.....	65
Bảng 3.6:	Ảnh hưởng Ích gối kang đến hoạt độ AST, ALT trong máu chuột..	66
Bảng 3.7:	Ảnh hưởng của Ích gối kang đến nồng độ creatinin trong máu chuột.....	66
Bảng 3.8:	Ảnh hưởng của Ích gối kang lên lực gây đau trên máy đo ngưỡng đau sử dụng kim Vonfrey	72
Bảng 3.9:	Vị trí khớp bị tổn thương	79
Bảng 3.10:	Các triệu chứng lâm sàng trước nghiên cứu	80
Bảng 3.11:	TVĐ khớp gối của 2 nhóm trước điều trị	82
Bảng 3.12:	Đặc điểm siêu âm khớp gối	84
Bảng 3.13:	Điểm VAS trung bình của hai nhóm	85
Bảng 3.14:	Mức độ giảm đau khớp gối theo thang điểm VAS	86
Bảng 3.15:	Phân loại hiệu quả điều trị theo thang điểm VAS	87
Bảng 3.16:	Đánh giá hiệu quả điều trị trên thang điểm WOMAC đau.....	88
Bảng 3.17:	Đánh giá hiệu quả điều trị trên thang điểm WOMAC cứng khớp ..	89
Bảng 3.18:	Đánh giá hiệu quả điều trị trên thang điểm WOMAC chức năng...	90
Bảng 3.19:	Đánh giá hiệu quả điều trị trên thang điểm WOMAC chung.....	91

Bảng 3.20: Đánh giá hiệu quả điều trị trên thang điểm WOMAC chung trên nhóm bệnh nhân THK gối giai đoạn 2.....	93
Bảng 3.21: Đánh giá hiệu quả điều trị trên thang điểm WOMAC chung trên nhóm bệnh nhân THK gối giai đoạn 3.....	94
Bảng 3.22: Mức độ cải thiện TVĐ khớp gối tại các thời điểm theo dõi điều trị	95
Bảng 3.23: So sánh mức độ cải thiện TVĐ khớp gối.....	96
Bảng 3.24: So sánh hiệu quả tăng tầm vận động khớp gối sau điều trị	97
Bảng 3.25: Thay đổi chỉ số gót móng tại các thời điểm theo dõi điều trị	97
Bảng 3.26: Chu vi khớp gối tại các thời điểm theo dõi điều trị	98
Bảng 3.27: So sánh tốc độ máu lắng trung bình giữa 2 nhóm	99
Bảng 3.28: Thay đổi một số chỉ số huyết học và sinh hóa máu.....	100

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Độ tăng đường kính khớp gối theo thời gian.....	70
Biểu đồ 3.2:	Nồng độ cytokin ở các lô nghiên cứu.....	71
Biểu đồ 3.3:	Ảnh hưởng của IGK lên thời gian phản ứng với đau	73
Biểu đồ 3.4:	Lực gây đau tại khớp gối theo thời gian.....	74
Biểu đồ 3.5:	Phân bố về tuổi của 2 nhóm nghiên cứu.....	77
Biểu đồ 3.6:	Phân bố về giới của 2 nhóm nghiên cứu.....	78
Biểu đồ 3.7:	Phân bố về nghề nghiệp của 2 nhóm nghiên cứu	78
Biểu đồ 3.8:	Đặc điểm về chỉ số khối cơ thể BMI	79
Biểu đồ 3.9:	Mức độ đau theo thang điểm VAS trước điều trị	81
Biểu đồ 3.10:	Đánh giá chỉ số gót - mông của 2 nhóm trước điều trị.....	82
Biểu đồ 3.11:	Mức độ tổn thương khớp gối trên XQ theo Kellgren và Lawrence	83
Biểu đồ 3.12:	Biểu đồ mối liên quan giữa tuổi và điểm WOMAC chung....	92

DANH MỤC SƠ ĐỒ, HÌNH ẢNH

Sơ đồ 1.1:	Tóm tắt cơ chế bệnh sinh trong bệnh thoái hóa khớp gối	7
Sơ đồ 1.2:	Tóm tắt cơ chế bệnh sinh của thoái hóa khớp gối	9
Hình 1.1.	Hình ảnh khớp gối bình thường và bị thoái hóa	3
Hình 1.2.	Giải phẫu khớp gối.....	4
Hình 1.3.	Hình ảnh XQ 4 giai đoạn thoái hóa khớp gối theo Kellgren và Lawrence 1957	15
Hình 2.1.	Thang điểm VAS	55
Hình 2.2.	Đo độ gấp duỗi khớp gối Warren A.Katr (1997).....	56
Hình 3.1.	Hình thái vi thể gan chuột các lô chứng, lô trị 1 và lô trị 2	68
Hình 3.2.	Hình thái vi thể thận chuột các lô chứng, lô trị 1 và lô trị 2	69
Hình 3.3.	Hình ảnh mô bệnh học khớp gối.....	76

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp (THK) là một bệnh lý mạn tính bao gồm tổn thương sụn khớp là chủ yếu, kèm theo tổn thương xương dưới sụn, dây chằng, các cơ cạnh khớp và màng hoạt dịch. Đây là một bệnh được đặc trưng bởi các rối loạn cấu trúc và chức năng của một hoặc nhiều khớp (và/hoặc cột sống). Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của thoái hóa khớp vẫn còn chưa rõ ràng, tuy nhiên nhiều giả thuyết cho rằng vấn đề lão hóa do tuổi và tình trạng chịu áp lực quá tải kéo dài là những nguyên nhân chính dẫn tới thoái hóa khớp [1],[2].

THK là một bệnh khớp rất thường gặp ở mọi quốc gia trên thế giới. Có khoảng 18% nữ và 9,5% nam giới trên toàn cầu mắc bệnh THK nói chung, trong đó THK gối chiếm tới 15% dân số [1]. Ở Mỹ THK gối là nguyên nhân gây tàn tật cho người có tuổi đứng thứ hai sau bệnh tim mạch hàng năm có 21 triệu người mắc bệnh THK, với 4 triệu người phải nằm viện, khoảng 100.000 bệnh nhân không thể đi lại được do THK gối nặng [3]. Tại các nước Châu Âu chi phí trực tiếp cho điều trị THK khoảng 4.000 USD/bệnh nhân/năm [4]. Ở Việt Nam mỗi đợt điều trị nội khoa THK khoảng 2 – 4 triệu VNĐ, chưa kể đến chi phí cho các dịch vụ khác liên quan đến điều trị [5].

Tại Việt Nam, THK đứng hàng thứ ba (4,66%) trong các bệnh có tổn thương khớp, trong đó THK gối chiếm 56,5% tổng số các bệnh khớp do thoái hóa cần điều trị nội trú. Tỷ lệ thoái hóa khớp tại bệnh viện Bạch Mai từ 1991 – 2000 là 4,66% số bệnh nhân điều trị nội trú tại khoa Cơ xương khớp [6].

Chức năng chính của khớp gối là chịu sức nặng của cơ thể và là khớp hoạt động nhiều [7], khớp gối bị thoái hóa với các triệu chứng đau và hạn chế chức năng đi lại sinh hoạt của người bệnh. Vì vậy, THK gối không những làm ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống mà còn gây hạn chế giao tiếp, tổn hại kinh tế của người bệnh.

Mặc dù y học có những bước phát triển vượt bậc nhưng đến nay vẫn chưa có một loại thuốc nào điều trị khỏi hoàn toàn THK. Trong nhiều năm

qua, việc điều trị THK gối chủ yếu là dùng các nhóm thuốc giảm đau, chống viêm toàn thân hoặc tiêm trực tiếp vào khớp gối. Các nhóm thuốc này có tác dụng làm giảm đau, làm chậm quá trình THK, nhưng cũng có nhiều tác dụng phụ gây e ngại cho thầy thuốc cũng như bệnh nhân khi phải sử dụng trong thời gian kéo dài. Việc nghiên cứu tìm ra thuốc mới điều trị THK gối, đặc biệt là thuốc có nguồn gốc từ thiên nhiên, hạn chế tác dụng không mong muốn là rất ý nghĩa và cần thiết.

Theo Y học cổ truyền (YHCT), thoái hóa khớp gối thuộc phạm vi chứng Tý. Nguyên nhân do phong, hàn, thấp xâm phạm cùng với chính khí suy giảm mà gây nên bệnh. Việc điều trị bệnh thường kết hợp cả các phương pháp dùng thuốc và không dùng thuốc [8],[9]. Ở nước ta hiện nay, song song với điều trị thoái hóa khớp gối bằng Y học hiện đại, Y học cổ truyền ngày càng chứng minh được hiệu quả điều trị của mình. Cao lỏng Ích gối Khang thành phần bao gồm các vị thuốc trong bài Đào nhân quế chi thang, Ý dĩ nhân thang gia giảm kết hợp với các vị thuốc bổ can thận. Trong Y học cổ truyền Đào nhân quế chi thang có tác dụng hoạt huyết chỉ thống, Ý dĩ nhân thang có tác dụng trừ phong thấp, ngoài ra bệnh thoái hóa khớp gối là một bệnh mạn tính kéo dài nên can thận thường hư tổn. Như vậy, tác dụng bài thuốc là: Khu phong, trừ thấp, hành khí hoạt huyết, bổ can thận. Với mục đích nâng cao hiệu quả điều trị bệnh thoái hóa khớp gối, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đề tài **“Đánh giá độc tính và hiệu quả điều trị của cao lỏng Ích gối Khang trên bệnh nhân thoái hóa khớp gối”** với các mục tiêu sau:

1. *Đánh giá độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng của cao lỏng Ích gối Khang trên chuột gây thoái hóa khớp gối.*
2. *Đánh giá tác dụng điều trị và tác dụng không mong muốn của cao lỏng Ích gối Khang trên bệnh nhân thoái hóa khớp gối nguyên phát.*

CHƯƠNG 1

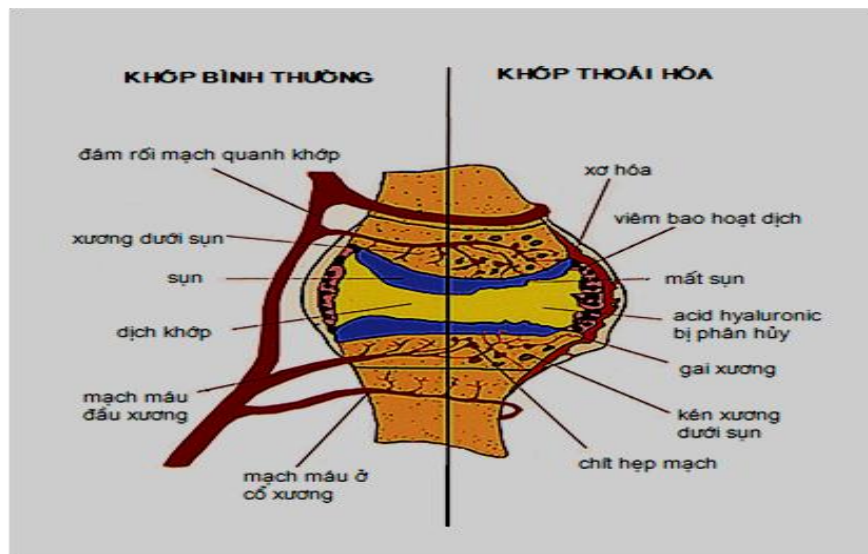
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Bệnh thoái hóa khớp gối theo Y học hiện đại

1.1.1. Khái niệm

Thoái hóa khớp gối do rất nhiều yếu tố gây nên như di truyền, chuyển hóa, hóa sinh, cơ học, cuối cùng là hiện tượng viêm thứ phát màng hoạt dịch. Quá trình thoái hóa khớp gối bao gồm đồng thời hiện tượng phá hủy và sửa chữa sụn, xương và màng hoạt dịch [1],[10].

Trước kia, thoái hóa khớp gối được coi là bệnh lý của riêng sụn khớp. Ngày nay, thoái hóa khớp gối là tổn thương của toàn bộ khớp, bao gồm tổn thương sụn là chủ yếu, kèm theo tổn thương xương dưới sụn, dây chằng, các cơ cạnh khớp và màng hoạt dịch [2],[11].



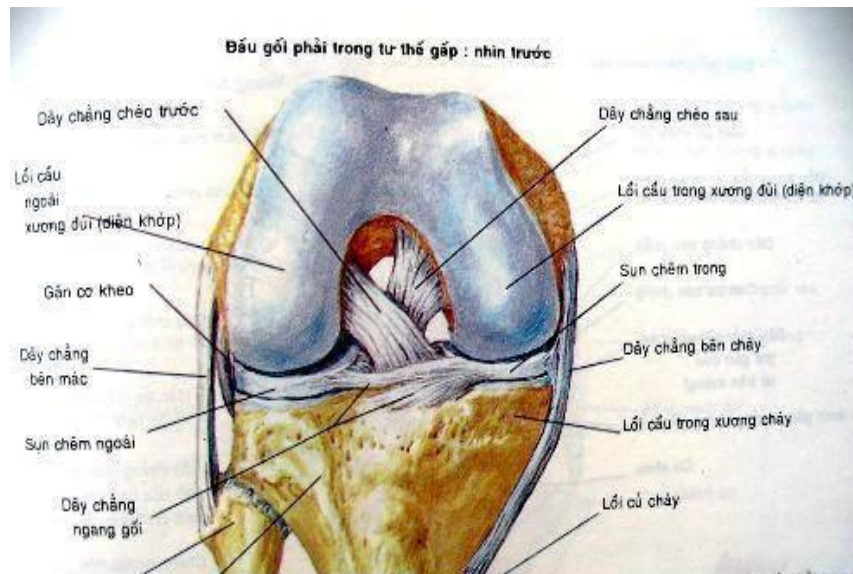
Hình 1.1. Hình ảnh khớp gối bình thường và bị thoái hóa [12]

1.1.2. Giải phẫu và chức năng khớp gối

Khớp gối là một khớp phức tạp gồm các thành phần: Đầu dưới xương đùi, đầu trên xương chày, xương bánh chè, sụn khớp, hệ thống dây chằng và bao khớp [13].

Khớp gối gồm hai khớp:

- Khớp đùi - chày (khớp lồi cầu).
- Khớp đùi bánh - chè (khớp phẳng).



Hình 1.2. Giải phẫu khớp gối [13]

1.1.2.1. *Màng hoạt dịch*

Màng hoạt dịch bao phủ toàn bộ mặt trong của khớp gối, có nhiệm vụ tiết ra dịch khớp. Dịch khớp có tác dụng bôi trơn ổ khớp, giảm ma sát khi cử động khớp, cung cấp dinh dưỡng cho sụn khớp [14].

1.1.2.2. *Cấu tạo và thành phần chính của sụn khớp gối*

Cấu tạo sụn khớp

Sụn khớp bình thường dày khoảng 4 - 6 mm, có tính chịu lực và đàn hồi cao. Sụn khớp bao bọc các đầu xương, đáp ứng chức năng sinh lý là bảo vệ đầu xương và dàn đều sức chịu lực lên toàn bộ bề mặt khớp [13].

Thành phần chính của sụn khớp

Thành phần chính của sụn khớp bao gồm chất căn bản và các tế bào sụn. Tế bào sụn có chức năng tổng hợp chất căn bản. Tế bào chứa nhiều proteoglycan, fibrin, sợi collagen. Các tế bào sụn sống trong môi trường kỵ khí. Tế bào sụn ở người trưởng thành nếu bị phá hủy chúng sẽ không thay

thể [15]. Chất căn bản của sụn có 3 thành phần trong đó nước chiếm 80%, các sợi collagen và proteoglycan chiếm 5 - 10% [14].

1.1.2.3. Chức năng khớp gối

Chức năng chính của khớp gối là chịu sức nặng của cơ thể ở tư thế thẳng và quy định sự chuyển động của cẳng chân. Động tác của khớp gối rất linh hoạt, trong đó động tác chủ yếu là gấp và duỗi, khớp gối gấp 135° - 140° , duỗi 0° [1].

1.1.3. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của thoái hóa khớp gối

1.1.3.1. Nguyên nhân

Thoái hóa khớp (THK) là tổn thương thoái hóa tiến triển chậm, tăng dần của sụn khớp. Quá trình thoái hóa tác động đến cả sụn, xương và màng hoạt dịch khớp trong đó tế bào sụn khớp là tế bào quan trọng nhất đáp ứng với sự thay đổi trong quá trình THK [16], [17].

Altman và cộng sự (1986) đưa ra cách phân loại bệnh THK gối nguyên phát và thứ phát dựa vào việc tìm được hay không tìm được các nguyên nhân và yếu tố nguy cơ. Ông cũng xây dựng tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh THK gối và khớp háng dựa vào triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm. Các tiêu chuẩn này được thông qua tại Hội thảo khớp học ở Mỹ năm 1986 [18] và sửa đổi năm 1991 [19] đến nay vẫn được áp dụng.

THK gối nguyên phát: Sự lão hóa là nguyên nhân chính, bệnh thường xuất hiện muộn ở người trên 60 tuổi, các tế bào sụn thời gian lâu sẽ già, khả năng tổng hợp các chất tạo nên sợi collagen và mucopolysacharid sẽ giảm sút và rối loạn, chất lượng sụn kém dần đặc biệt là tính đàn hồi và chịu lực, hơn nữa các tế bào sụn của người trưởng thành không có khả năng sinh sản và tái tạo.

THK gối thứ phát: Phần lớn do các nguyên nhân cơ giới, gặp ở mọi lứa tuổi (thường là dưới 40 tuổi), khu trú ở một vài vị trí. Có thể gặp:

- Sau chấn thương: Gãy xương gây lệch trục, can lệch, tổn thương sụn chêm sau chấn thương hoặc sau cắt sụn chêm, các vi chấn thương liên tiếp do nghề nghiệp.

- Sau các bệnh lý xương sụn: Hoại tử xương, hoại tử sụn do viêm, Viêm khớp dạng thấp, bệnh Goute...

- Các bệnh nội tiết (Đái tháo đường, to viển cực...), rối loạn đông máu (bệnh Hemophilie) cũng là nguyên nhân gây THK gối thứ phát.

1.1.3.2. Cơ chế bệnh sinh và các yếu tố liên quan đến quá trình phát triển thoái hóa khớp gối

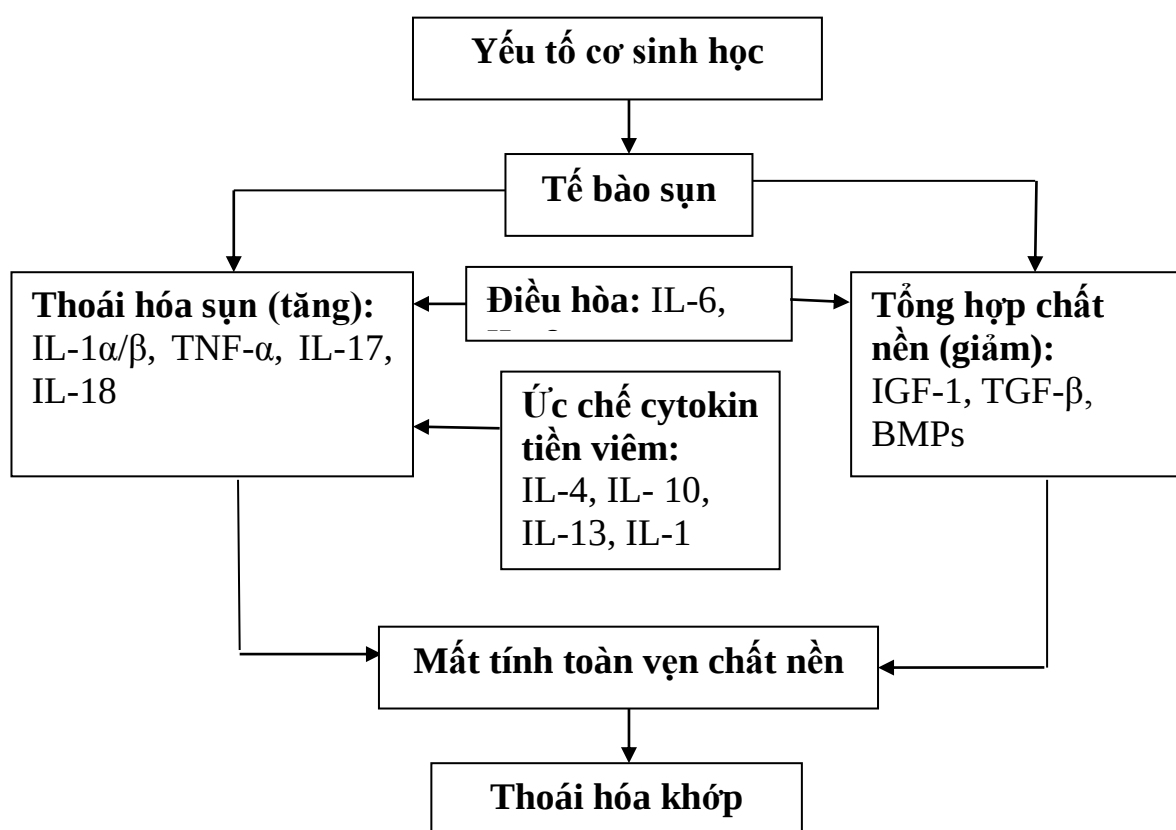
** Cơ chế bệnh sinh*

Thoái hóa khớp gối là tổn thương thoái hóa tiến triển chậm, tăng dần của sụn khớp, gây ra bởi rất nhiều yếu tố khác nhau như yếu tố gen, chuyển hóa, sinh hóa và cơ sinh học kèm theo các quá trình viêm xảy ra thứ phát. Quá trình thoái hóa tác động đến cả sụn, xương màng hoạt dịch khớp trong đó tế bào sụn khớp là tế bào quan trọng nhất đáp ứng với sự thay đổi trong quá trình thoái hóa khớp [16],[17]. Hiện nay, có nhiều nghiên cứu cho rằng có hai cơ chế chính làm khởi phát quá trình phát triển THK gối. Ở hầu hết các bệnh nhân, cơ chế đầu tiên là do tác động về cơ giới, có thể là một chấn thương dẫn đến các tế bào sụn giải phóng ra các enzyme phá hủy sụn. Cơ chế thứ hai là các tế bào sụn cứng lại do tăng áp lực, giải phóng các enzyme tiêu protein, hủy hoại dần các chất cơ bản là nguyên nhân dẫn đến THK.

Những thay đổi của sụn khớp và phần xương dưới sụn trong THK: Trong bệnh lý thoái hóa khớp gối, sụn khớp là tổ chức chính bị tổn thương. Sụn khớp khi bị thoái hóa sẽ chuyển sang màu vàng nhạt, mất tính đàn hồi, mỏng, khô và nứt nẻ. Phần rìa xương và sụn có tân tạo xương (gai xương).

**Cơ chế giải thích quá trình viêm trong THK gối:*

Trong THK gối bao gồm tập hợp của nhiều tổn thương trong đó tổn thương chính là ở phần sụn khớp với sự tham gia của nhiều yếu tố như quá tải khớp, vi chấn thương khớp... và các chất trung gian hóa học gây viêm: IL-1, TNF- α , IL-17, IL-18... Các yếu tố tăng trưởng IGF-1, TGF- β và BMPs tham gia vào quá trình tổng hợp chất căn bản của sụn khớp. Các cytokin như IL-4, IL-10, IL-13 và IL-1 có vai trò ức chế sản xuất hay hoạt tính của các cytokin tiền viêm trong khi các cytokin khác như IL-4, IL-6 điều hòa quá trình này [20]. Như vậy các thuốc hoặc các phương pháp điều trị tác dụng ức chế quá trình thoái hóa hoặc tăng tổng hợp chất nền sẽ có tác dụng điều trị bệnh THK.



Sơ đồ 1.1: Tóm tắt cơ chế bệnh sinh trong bệnh thoái hóa khớp gối
(theo Goldring [19])

** Cơ chế gây đau khớp trong THK gối*

Trong bệnh THK gối, đau là nguyên nhân đầu tiên khiến bệnh nhân đi khám. Do sụn khớp không có hệ thần kinh nên đau có thể do các cơ chế sau:

- Viêm màng hoạt dịch, các cơ bị co kéo.
- Xương dưới sụn có tổn thương rạn nứt nhỏ gây kích thích phản ứng đau.
- Gai xương gây căng các đầu mút thần kinh ở màng xương [2].

** Các yếu tố liên quan đến quá trình phát triển thoái hóa khớp gối*

THK gối là một quá trình của sự phá hủy sụn khớp, sự thay đổi collagen, proteoglycan, đầu xương, màng hoạt dịch. Có nhiều yếu tố liên quan dẫn đến THK:

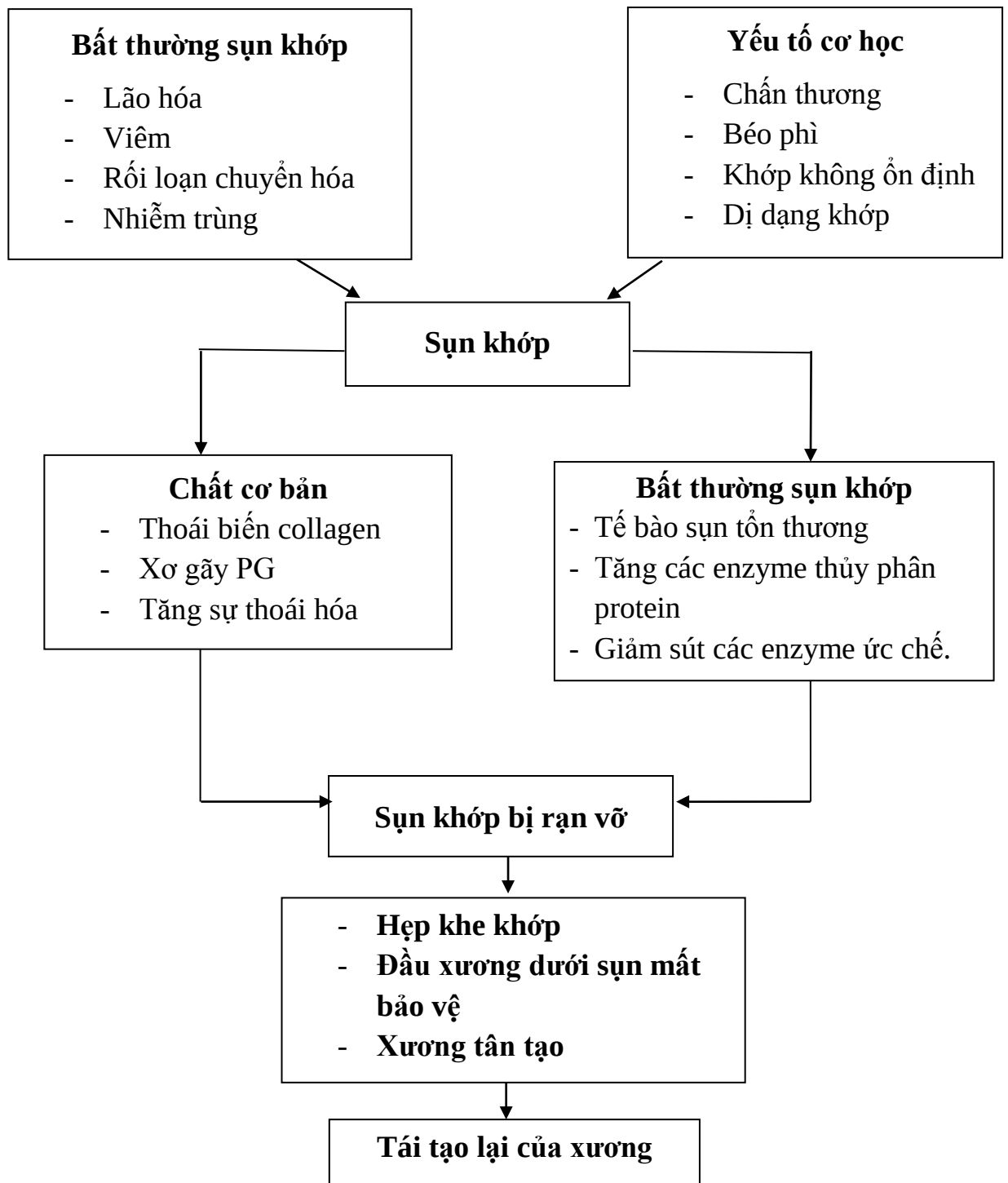
Tuổi: Tuổi là yếu tố quan trọng nhất trong THK, tần số THK tăng dần theo tuổi. Theo Brandt KD trên 80% những người trên 55 tuổi có dấu hiệu THK trên XQ, trong đó có 10 – 20% có sự hạn chế vận động do THK [21].

Cân nặng: Sự tăng khối lượng cơ thể có liên quan rõ ràng với THK, béo phì làm tăng tỷ lệ THK lên 1,9 lần ở nam và 3,2 lần ở nữ, điều này cho thấy béo phì đóng vai trò quan trọng trong việc làm nặng thêm THK gối. Theo Felson khi cân nặng cơ thể giảm tỷ lệ THK gối giảm từ 25- 30% và khớp háng 25% hoặc hơn nữa [22].

Giới: Dưới 55 tuổi tỷ lệ THK ở nam bằng nữ, sau 55 tuổi tỷ lệ THK ở nữ nhiều hơn nam. Sau mãn kinh lượng estrogen suy giảm là nguy cơ cao gây THK.

Yếu tố chấn thương và cơ học: Những chấn thương mạnh làm rạn nứt bề mặt sụn có thể là nguồn gốc gây THK. Theo Felson khi ngăn chặn chấn thương khớp gối có thể giảm tỷ lệ THK ở nam là 25%, ở nữ là 15% [22].

Yếu tố di truyền: Những yếu tố như hàm lượng collagen và khả năng tổng hợp proteoglycan của sụn được mang tính di truyền [23].



Sơ đồ 1.2: Tóm tắt cơ chế bệnh sinh của thoái hóa khớp gối (Howell 1988)

1.1.4. Triệu chứng của thoái hóa khớp gối

1.1.4.1. Triệu chứng lâm sàng của thoái hóa khớp gối

Bệnh nhân THK gối có một số triệu chứng chính sau:

- Đau: Đây là triệu chứng chủ đạo khiến bệnh nhân phải đi khám, đau tại vị trí khớp, ít lan xa. Đau kiểu cơ học tăng khi vận động (đi lại, lên xuống dốc, ngồi xổm...), đau giảm khi nghỉ ngơi, đau với tính chất âm ỉ, có thể đau nhiều về chiều (sau một ngày lao động). Đau diễn tiến thành từng đợt ngắn tùy trường hợp, hết đợt có thể đau, sau đó tái phát đợt khác [24].

- Dấu hiệu “phá vỡ khớp”: Là dấu hiệu cứng khớp buổi sáng kéo dài từ 15 đến 30 phút [25].

- Lao xạo xương: Lao xạo khi cử động xảy ra do bề mặt sụn khớp mất tính trơn nhẵn, đây là dấu hiệu khá phổ biến khi thăm khám khớp gối [26].

- Hạn chế vận động (khó khăn với một vài động tác), đi lại khó khăn, các động tác của khớp bước lên hoặc xuống cầu thang, đang ngồi ghé đứng dậy, ngồi xổm, đi bộ lâu xuất hiện cơn đau... Một số trường hợp đau trầm trọng có thể hạn chế vận động nhiều phải chống gậy nặng hoặc không đi lại được.

- Tiếng động bất thường tại khớp xuất hiện khi vận động: Nghe thấy tiếng “lắc rắc”, “lục cục” tại khớp khi đi lại.

- Dấu hiệu bào gỗ: Do tổn thương sụn khớp đùi chèn. Di động bánh chè trên ròng rọc như kiểu bào gỗ thấy tiếng lao xạo, gây đau tại khớp gối.

- Sờ thấy các “chồi xương” ở quanh khớp do hiện tượng tái tạo lại xương tạo gai xương ở vùng rìa ra các khớp.

- Một số bệnh nhân xuất hiện khớp sưng to do các gai xương và phì đại mỡ quanh khớp, hoặc do có tràn dịch khớp gối (dấu hiệu bập bênh xương bánh chè). Một số trường hợp có thoát vị bao hoạt dịch ở vùng khoeo (kén Baker) [2].

Triệu chứng tại khớp:

+ Có thể thấy các “Ụ xương” ở quanh khớp gối. Ụ xương là các gai xương trên X quang.

+ Khám khớp trong đợt tiến triển thường thấy sưng: do tràn dịch hay chồi xương.

+ Có thể thấy nóng tại khớp trong các đợt tiến triển, song triệu chứng viêm tại chỗ thường không rầm rộ. Có thể biến dạng khớp.

+ Tiếng lục khục khớp: các diện khớp cọ vào nhau khi cử động khớp gây ra tiếng lạo xạo, lục khục nghe thấy được hoặc cảm nhận được khi khám.

+ Khi cử động xương bánh chè khớp gối gây cọ sát các diện khớp với nhau có thể cảm thấy tiếng lạo xạo, đôi khi có thể nghe được (dấu hiệu “bào gỗ”).

1.1.4.2. Các phương pháp thăm dò trong chẩn đoán THK gối

- Các xét nghiệm

- Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi và sinh hóa: Hội chứng viêm sinh học (tốc độ máu lắng, số lượng bạch cầu, CRP) bình thường, có thể tăng nhẹ trong trường hợp thoái hóa khớp có phản ứng viêm.

- Dịch khớp: Dịch thường có màu vàng, độ nhớt bình thường hoặc giảm nhẹ, có < 1000 tế bào/mm³. Trong trường hợp thoái hóa khớp có phản ứng viêm, số lượng dịch khớp tăng, khoảng từ 5 - 20ml tùy mức độ, số lượng tế bào, số lượng bạch cầu chỉ biến đổi nhẹ so với dịch khớp bình thường, song độ nhớt giảm, tức là lượng mucin (acid hyaluronic) giảm rõ rệt. Nuôi cấy vi khuẩn âm tính [24].

- Một số xét nghiệm tìm các sản phẩm thoái hóa của sụn khớp trong dịch khớp, máu, các xét nghiệm xác định sự có mặt của IL-1, các sản phẩm dị hóa của tế bào sụn... Đây là những xét nghiệm khó thực hiện, đòi hỏi các phương tiện kỹ thuật hiện đại, giá thành cao.

- X - quang khớp gối thường quy: XQ là phương pháp chẩn đoán hình ảnh đầu tiên đã được ứng dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng. Mặc dù cùng với sự ra đời của nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác, tuy nhiên cho đến nay XQ khớp gối vẫn được coi là tiêu chuẩn để chẩn đoán xác định bệnh và đánh giá giai đoạn bệnh trong các nghiên cứu lâm sàng và dịch tễ học [27]. Các thay đổi cấu trúc trong thoái hóa khớp gối có thể phát hiện được trên XQ bao gồm: Có 3 dấu hiệu cơ bản

+ Hẹp khe khớp: Khe khớp là khoảng trống giữa xương đùi và xương chày. Trong thoái hóa khớp gối, thường hẹp không đồng đều, có thể gặp hẹp khe khớp đùi chày trong và đùi chày ngoài nhưng hẹp khe đùi chày trong hay gặp hơn. Ngoài ra có thể thấy hẹp khe khớp đùi chề.

+ Đặc xương dưới sụn: Phần đầu xương, hõm khớp có hình đậm đặc, cản quang nhiều, trong phần xương đặc thấy một số hốc nhỏ sáng hơn.

+ Gai xương: mọc thêm xương ở phần tiếp giáp giữa xương, sụn và màng hoạt dịch.

+ Có thể gặp khuyết xương dưới sụn trong thoái hóa khớp tiến triển nhanh, được tạo ra do sự phá hủy sụn khớp và xương dưới sụn.

Dựa vào sự có mặt của các thay đổi cấu trúc trên XQ, năm 1957 Kellgren và Lawrence đã đưa ra hệ thống phân loại thoái hóa khớp và được tổ chức Y tế thế giới chấp nhận từ năm 1961 như là tiêu chuẩn để chẩn đoán thoái hóa khớp gối trên XQ.

- Cộng hưởng từ khớp gối:

Trước đây người ta cho rằng chỉ cần dựa vào lâm sàng và X quang quy ước là đủ để chẩn đoán thoái hóa khớp gối, không cần thiết phải chụp cộng hưởng từ khớp gối. Tuy nhiên để quan sát được tổn thương trên XQ thì đã có khoảng hơn 10% thể tích sụn bị mất và chỉ phát hiện được khoảng trên 40% tổn thương sụn [28]. Hiện nay chụp cộng hưởng từ khớp gối ngày càng được nghiên cứu kỹ bởi cộng hưởng từ cho kết quả chi tiết về tổn thương của sụn khớp, xương dưới sụn, dây chằng.

Hình ảnh tổn thương thoái hóa khớp gối trên cộng hưởng từ: Ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối, cộng hưởng từ có khả năng phát hiện các tổn thương sụn khớp, xương dưới sụn, phù tủy xương và các cấu trúc phần mềm xung quanh như dây chằng, màng hoạt dịch, sụn chêm.

- Nội soi khớp gối:

Là phương pháp chẩn đoán tốt nhất vì thấy được trực tiếp vị trí và những tổn thương thoái hóa của sụn khớp ở các mức độ khác nhau. Nội soi còn có thể kết hợp với sinh thiết màng hoạt dịch làm xét nghiệm tế bào, nhằm chẩn đoán phân biệt với bệnh khác. Ngoài ra nội soi là một phương pháp điều trị THK gối [29].

- Siêu âm khớp gối

Siêu âm là phương pháp thăm khám hình ảnh bằng cách sử dụng sóng âm có tần số cao và sự phản hồi của sóng âm. Đây là một phương pháp an toàn, ít tốn kém, thời gian thăm khám khớp trên nhiều mặt phẳng, có thể thu được hình ảnh động trong một khoảng thời gian nhất định [30]. Tuy nhiên siêu âm cũng có một số hạn chế như: các cửa sổ siêu âm giới hạn, phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm của người làm, hạn chế khả năng thăm khám các cấu trúc ở sâu và xương dưới sụn [31].

Trong bệnh lý thoái hóa khớp gối, siêu âm có khả năng phát hiện và đánh giá các bất thường như sụn khớp, tình trạng viêm màng hoạt dịch, sụn chêm, bao khớp, gân và dây chằng, dị vật trong ổ khớp [32].

- Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác: ít sử dụng

- + Chụp cắt lớp vi tính khớp gối.

- + Chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ kết hợp tiêm thuốc cản quang nội khớp.

- + OCT (optical coherence tomography): là phương pháp chụp sụn khớp bằng tia hồng ngoại qua nội soi khớp.

- + Xạ hình xương.

1.1.5. Chẩn đoán thoái hóa khớp gối

**** Chẩn đoán xác định***

Chẩn đoán thoái hóa khớp là chẩn đoán loại trừ vì hình ảnh XQ thoái hóa khớp luôn tồn tại ở người lớn tuổi song triệu chứng đau lại có thể do

nguyên nhân khác. Hội Thấp khớp học Mỹ ACR đã đề ra một số tiêu chuẩn chẩn đoán đối với khớp gối.

Tiêu chuẩn chẩn đoán theo ACR 1991 (American College of Rheumatology) [33].

1. Đau khớp gối.
2. Gai xương ở rìa khớp trên Xquang.
3. Dịch khớp là dịch thoái hóa.
4. Tuổi ≥ 40 .
5. Cứng khớp buổi sáng dưới 30 phút.
6. Lạo xạo ở khớp khi cử động.

Chẩn đoán xác định khi có yếu tố 1, 2 hoặc 1, 3, 5, 6 hoặc 1, 4, 5, 6.

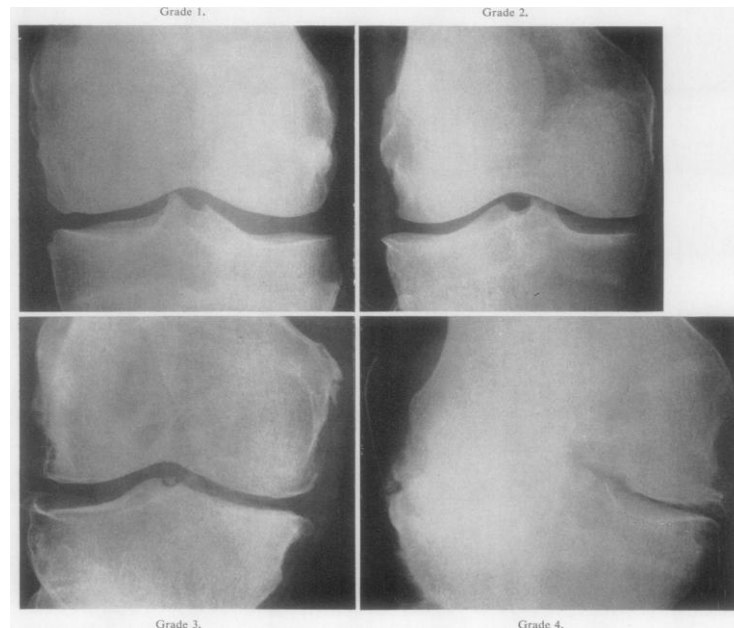
Tiêu chuẩn này có độ nhạy > 94%. Độ đặc hiệu > 88% và là tiêu chuẩn phù hợp nhất với điều kiện Việt Nam [34].

***Chẩn đoán giai đoạn**

Dựa vào sự có mặt của các thay đổi cấu trúc trên XQ, năm 1957 Kellgren và Lawrence đã đưa ra hệ thống phân loại thoái hóa khớp và được tổ chức Y tế thế giới chấp nhận từ năm 1961 như là tiêu chuẩn để chẩn đoán thoái hóa khớp gối trên XQ.

Tiêu chuẩn chẩn đoán thoái hóa khớp trên XQ của Kellgren và Lawrence [35]:

- Giai đoạn 0: Không có bất thường về khớp.
- Giai đoạn 1: Gai xương nhỏ hoặc nghi ngờ có gai xương.
- Giai đoạn 2: Có gai xương rõ, hẹp khe khớp nhẹ.
- Giai đoạn 3: Có nhiều gai xương kích thước vừa, hẹp khe khớp vừa, có thể có xơ xương dưới sụn.
- Giai đoạn 4: Có gai xương lớn, hẹp khe khớp nhiều kèm xơ xương dưới sụn rõ, biến dạng bề mặt khớp.



**Hình 1.3. Hình ảnh XQ 4 giai đoạn thoái hóa khớp gối
theo Kellgren và Lawrence 1957 [35]**

1.1.6. Các phương pháp điều trị thoái hóa khớp gối

1.1.6.1. Điều trị nội khoa thoái hóa khớp gối

****Các biện pháp dùng thuốc***

- Các thuốc giảm đau

Acetaminophen (paracetamol) là thuốc được sử dụng phổ biến trong điều trị giảm đau từ nhẹ đến trung bình. Theo nhiều khuyến cáo, trong đó có khuyến cáo của Hội Thấp khớp học Mỹ đã đề xuất acetaminophen là thuốc giảm đau đường uống được lựa chọn đầu tiên trong thoái hóa khớp gối [36]. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu phân tích gộp năm 2010 và một tổng quan hệ thống năm 2012 đã cho thấy hiệu quả giảm đau của acetaminophen trong thời gian ngắn nhưng đồng thời đưa ra bằng chứng cho thấy tăng nguy cơ xuất hiện các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa, suy đa phủ tạng [37]. Ngoài ra nghiên cứu của tác giả Sudano I (2010) còn cho thấy acetaminophen còn gây tăng huyết áp ở bệnh nhân có bệnh mạch vành [38]. Chính vì vậy, việc sử dụng acetaminophen trong điều trị bệnh thoái hóa khớp cần có sự kiểm soát của các nhà lâm sàng với liều dùng thấp nhất trong thời

gian ngắn nhất, đặc biệt lưu ý ở bệnh nhân có nguy cơ bệnh lý tim mạch, bệnh lý gan, nghiện rượu [38]. Trong lựa chọn thuốc giảm đau, chọn một trong các thuốc theo bậc thang giảm đau của Tổ chức Y tế Thế giới acetaminophen (paracetamol, Efferalgan), Efferalgan codein, morphin. Ví dụ dùng paracetamol viên 0,5g liều từ 1-3g/ngày. Tùy theo tình trạng đau mà chỉnh liều thuốc cho phù hợp [39].

- Thuốc chống viêm không steroid

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) có vai trò trong điều trị thoái hóa khớp ở những bệnh nhân không đáp ứng với paracetamol, đặc biệt trong những trường hợp có biểu hiện viêm màng hoạt dịch trên lâm sàng. Khi sử dụng NSAIDs cần lưu ý đến một số tác dụng không mong muốn, đặc biệt các biến cố trên đường tiêu hóa, tim mạch và thận [24]. Các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa có thể xảy ra khi sử dụng NSAIDs đã được ghi nhận bao gồm loét, thủng và xuất huyết. Các biến cố này tăng lên cùng với tuổi, dùng phối hợp nhiều thuốc và thời gian điều trị. Đây là một vấn đề cần lưu ý đối với bệnh nhân thoái hóa khớp vì bệnh nhân thoái hóa khớp thường lớn tuổi có nhiều bệnh kèm theo.

Thuốc chống viêm không steroid là một nhóm thuốc bao gồm các thuốc có hoạt tính chống viêm và không chứa nhân steroid [40].

Phân loại:

- Dẫn xuất acid salicylic: (aspirin)
- Dẫn xuất pyrazolon
- Dẫn xuất indol (indometacin, sulindac, etodolac)
- Dẫn xuất enolic acid: oxicam (piroxicam và tenoxicam)
- Dẫn xuất acid propionic: (ibuprofen, naproxen...)
- Dẫn xuất của acid phenylacetic (diclofenac)
- Thuốc chống viêm không steroid loại ức chế chọn lọc COX-2 (celecoxib...)
- Dẫn xuất para aminophenol (acetaminophen) [41].

Bảng 1.1: Đặc tính của một số thuốc giảm đau thông thường [42]

	Aspirin	Paracetamol	Indometacin	Ibuprofen	Celecoxib
Giảm đau	++	++	++	+	+
Chống viêm	+	-	+++	+	+
Hạ sốt	+	+	+	+	+
Xuất huyết dạ dày	+	-	+	Nguy cơ thấp	Nguy cơ thấp

Một số thuốc giảm đau chống viêm thường dùng trong điều trị thoái hóa khớp gối.

Celecoxib, naproxen, diclofenac (Votaren), piroxicam (Felden), meloxicam (Mobic), etoricoxib (Arcoxia) [42].

- Corticoid đường nội khớp

Theo Hội nghiên cứu thoái hóa khớp quốc tế (OARSI) năm 2008, tiêm corticoid nội khớp trong những trường hợp bệnh nhân đau khớp gối mức độ vừa đến nặng mà không đáp ứng hoàn toàn với thuốc chống viêm, giảm đau hoặc bệnh nhân có triệu chứng tràn dịch khớp hoặc các dấu hiệu khác của tình trạng viêm tại chỗ [43].

- Thuốc chống thoái hóa tác dụng chậm (SYSADOA)

SYSADOA là thuật ngữ dùng cho các thuốc chống thoái hóa tác dụng chậm bao gồm glucosamin sulphat, chondroitin sulphat, diacerin, các chất không xà phòng hóa từ quả bơ và đậu nành, hyaluronic acid. Nhóm thuốc này đặc trưng bởi hiệu quả giảm đau triệu chứng xuất hiện muộn (trung bình 1-2 tháng sau khi sử dụng) và được duy trì cả sau khi ngừng điều trị (sau vài tuần đến 2-3 tháng).

Glucosamin sulphat và chondroitin sulphat

Glucosamin sulphat và chondroitin sulphat đều là chất cấu thành nên proteoglycan của sụn khớp và được sử dụng rộng rãi để bổ sung dinh dưỡng cho sụn khớp ở bệnh nhân thoái hóa khớp. Đối với sụn bị thoái hóa,

glucosamin sulphat có khả năng làm giảm đáng kể sự phá hủy sụn do kích thích quá trình đồng hóa của sụn. Chất này còn ức chế các enzym hủy sụn khớp như collagenase và phospholipase A2, ức chế sinh ra các gốc superoxid hủy tế bào [24].

Diacerin

Thuốc ức chế các cytokin như Interleukin-1 thông qua giảm số lượng và giảm nhạy cảm của cơ quan thụ cảm của Interleukin-1 trên tế bào sụn khớp; giảm sản xuất các cytokin, NO, MNPs gây hủy hoại tế bào sụn [24]. Mặc dù trên thế giới có nhiều thử nghiệm lâm sàng với các kết quả khác nhau về hiệu quả của diacerein, nhưng năm 2010, một phân tích tổng hợp đã cho thấy hiệu quả cải thiện triệu chứng của diacerein ở mức độ thấp trong thời gian ngắn nhưng có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu này cũng chỉ ra nguy cơ tiêu chảy đáng kể ở những bệnh nhân sử dụng diacerein ($p < 0,001$). Liều lượng: Diacerin 50 mg uống 1-3 viên/ngày [39].

Piascledin (ASU avocado/soybean unsaponifiables)

Piascledin là hỗn hợp không xà phòng hóa được chiết xuất từ quả bơ và đậu nành trong đó 1/3 là dầu bơ và 2/3 là dầu đậu nành. ASU có tác dụng bảo vệ sụn khớp thông qua việc ức chế IL-1, PGE2, MMPs và tái tạo sụn khớp nhờ kích thích sản xuất các yếu tố tăng trưởng TGF-beta [44].

Theo khuyến cáo của hiệp hội nghiên cứu thoái hóa khớp quốc tế (OARSI) năm 2014, glucosamin, chondroitin và ASU không có giá trị chắc chắn trong việc giảm các triệu chứng của THK và không phù hợp trong vai trò làm cải thiện cấu trúc sụn khớp. Cũng tương tự như vậy, hội thấp khớp học Mỹ (ACR) năm 2012 và hội chấn thương chỉnh hình Mỹ (AAOS) năm 2013 không khuyến cáo sử dụng glucosamin và/hoặc chondroitin, diacerein trong điều trị THK gối có triệu chứng [45]. Hội thấp khớp học Châu Âu (EULAR) năm 2003 khuyến cáo sử dụng glucosamin sulphat và chondroitin sulphat (mức độ 1A), không khuyến cáo sử dụng các chế phẩm khác [46].

- Hyaluronic acid tiêm nội khớp

Hyaluronic acid (HA) có tác dụng bao phủ và bôi trơn bề mặt sụn khớp, ngăn cản sự mất proteoglycan, gián tiếp làm tăng cường tiết hyaluronic tự do, tự nhiên hoặc hyaluro hóa bởi các tế bào màng hoạt dịch. Theo Hội thấp khớp học Châu Âu (EULAR) năm 2003, khuyến cáo sử dụng HA trong điều trị thoái hóa khớp gối với hiệu quả giảm đau (mức độ 1B) và cải thiện chức năng (mức độ 1B). Mặc dù hiệu quả giảm đau có thể được duy trì trong vài tháng so với corticoid chỉ vài tuần nhưng khi sử dụng HA tiêm nội khớp cần phải lưu ý thuốc khởi phát tác dụng chậm, mỗi tuần tiêm 1 mũi và sau một đợt điều trị phải tiêm 3-5 mũi, chi phí cao, nguy cơ đau tăng và nhiễm khuẩn khớp sau tiêm [46].

Liều lượng: Tiêm khớp gối với liệu trình 1 ống/gối/tuần trong 3-5 tuần liên [39].

- Các thuốc điều trị thoái hóa khớp gối khác:

Thuốc chống sốt rét tổng hợp, duloxetine, collagen, strontium ranelat, kháng thể đơn dòng kháng IL-1.

- ***Huyết tương giàu tiểu cầu***

Liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân tiêm nội khớp là một biện pháp mới trong điều trị thoái hóa khớp [47]. Huyết tương giàu tiểu cầu đã được chứng minh là có chứa các yếu tố tăng trưởng, trong đó, yếu tố tăng trưởng chuyển dạng TGF- beta (Transforming growth-factor-beta) đóng vai trò quan trọng do làm tăng chất nền cho tế bào sụn phát triển, tăng sinh tế bào sụn, điều hòa tổng hợp proteoglycan [48]. Trong chuyên ngành cơ xương khớp từ 20 năm nay đã ứng dụng PRP rất nhiều trong các lĩnh vực chấn thương thể thao: viêm gân và các điểm bám tận như viêm lồi cầu ngoài - lồi cầu trong xương cánh tay, viêm lồi củ xương chày, viêm gân gan chân, viêm gân gót, bệnh lý rách gân bao xoay, đứt dây chằng chéo khớp gối; kích thích sự lành vết thương phần mềm cũng như làm nhanh liền xương trong phẫu thuật... Đặc biệt trong khoảng 5-7 năm trở lại đây, huyết tương giàu tiểu cầu tự thân đã được nghiên cứu sử dụng rất nhiều trong điều trị các bệnh lý có tổn thương sụn khớp nói chung và THK gối nói riêng cho kết quả khả quan cùng

rất ít tác dụng phụ. Một số nghiên cứu đã được nhiều tác giả như Chang [49], Laudy [50], Khoshbin [51], Kon [52], Sampson [53], Park [54] phân tích, đánh giá tổng hợp và kết luận cho thấy vai trò rõ ràng của huyết tương giàu tiểu cầu trong điều trị bệnh lý thoái hóa khớp gối nói riêng và bệnh lý sụn khớp nói chung. Nghiên cứu của tác giả Bùi Hồng Thiên Khanh và cs [55] đánh giá liệu pháp phối hợp tế bào gốc nguồn gốc mô mỡ với PRP, nghiên cứu của Bùi Hải Bình [56] cho thấy hiệu quả trong điều trị THK gối.

- ***Liệu pháp tế bào gốc mô mỡ trong điều trị thoái hóa khớp gối***

Tế bào gốc là những tế bào có khả năng phân chia và biệt hóa thành nhiều tế bào bình thường khác của cơ thể, chúng có thể bù đắp, thay thế các tế bào đã chết hoặc bị bệnh [57]. Các tế bào gốc của cơ thể có thể tự tái tạo và biệt hóa thành các tế bào chuyên biệt của cơ thể ví dụ tế bào sụn, tế bào xương, tế bào cơ tim... Bổ sung tế bào gốc sẽ giúp cơ thể phục hồi, hàn gắn tốt hơn [57].

1.1.6.2. Điều trị ngoại khoa

*** Nội soi khớp gối**

Điều trị thoái hóa khớp qua nội soi khớp bao gồm nội soi rửa khớp đơn thuần, nội soi cắt lọc tổ chức tổn thương, nội soi khớp có bao khớp thường được chỉ định khi không đáp ứng với điều trị nội khoa. Ngoài ra, qua nội soi khớp, có thể khoan các lỗ nhỏ qua bề mặt sụn thoái hóa sâu xuống vùng dưới xương để tăng tưới máu tại chỗ, nhờ vậy bề mặt sụn bị thoái hóa có thể được phủ bởi sụn mới tạo thành [58].

*** Cấy ghép sụn**

Cấy ghép sụn bao gồm cấy ghép sụn tự thân và cấy ghép sụn đồng loại qua nội soi. Tuy nhiên phương pháp này có một nhược điểm hay gặp là mảnh sụn được ghép dễ bị bong ra. Do đó, cấy ghép sụn không được áp dụng phổ biến trong điều trị thoái hóa khớp, thường chỉ định cho những bệnh nhân trẻ có tổn thương sụn do chấn thương [59].

*** *Phẫu thuật thay khớp gối***

Điều trị ngoại khoa được chỉ định với các trường hợp hạn chế chức năng nhiều, hoặc đau khớp không đáp ứng với các phương thức điều trị nội khoa và nội soi khớp. Thay khớp gối toàn bộ thường được chỉ định đối với các thoái hóa khớp tiến triển, thất bại với điều trị nội khoa, kể cả nội soi khớp đau dai dẳng đi kèm với tình trạng hạn chế vận động rõ rệt và các dấu hiệu hủy hoại khớp trên XQ [36]. Mặc dù mang lại kết quả vận động tốt nhưng cũng cần quan tâm tới những biến chứng nhiễm trùng, viêm tắc tĩnh mạch, tắc mạch phổi, gãy xương, tổn thương thần kinh. Đặc biệt việc cải thiện phục hồi chức năng khớp có thể mất nhiều tháng sau phẫu thuật, đa số bệnh nhân phải mất tới 1 năm mới đạt được hiệu quả tối đa và hiệu quả này duy trì trong ít nhất 3 năm [60].

Như vậy, các phương pháp điều trị hiện tại chưa giải quyết được tận gốc, bản chất của bệnh là tổn thương mất sụn khớp. Hơn nữa thoái hóa khớp gối hay gặp ở người cao tuổi nên thường có nhiều bệnh kèm theo dẫn đến việc chỉ định thuốc điều trị gặp khó khăn và nhiều tác dụng không mong muốn có thể xảy ra. Rõ ràng có một nhu cầu cấp thiết cần một kỹ thuật điều trị mới, thực sự tác động đến sự hồi phục sụn, phối hợp tốt với các phương pháp điều trị hiện tại, cải thiện các biến chứng, cũng như các mặt hạn chế của chúng.

*** *Các biện pháp không dùng thuốc***

Trong điều trị thoái hóa khớp gối, các biện pháp không dùng thuốc đóng vai trò rất quan trọng. Mỗi biện pháp điều trị cần phải cân nhắc đến cấu tạo giải phẫu khớp gối, giai đoạn bệnh và mức độ tiến triển của bệnh. Các bài tập vận động giúp làm giảm đau, tăng cường sức mạnh của cơ và biên độ vận động khớp cũng như sức bền của cơ thể. Nhiều nghiên cứu đã đưa ra các bằng chứng cho thấy giảm cân mang lại nhiều lợi ích, cho bệnh nhân thoái hóa khớp bị béo phì. Khung tập đi, nạng, đế giày, nẹp gối và băng cố định xương bánh chè là các dụng cụ hữu ích hỗ trợ trong thoái hóa khớp. Giáo dục bệnh

nhân và kiểm soát các hậu quả tâm lý xã hội là nhiệm vụ được ưu tiên. Các liệu pháp như chườm nóng, chườm lạnh, điện châm, châm cứu, siêu âm, liệu pháp hydro, xoa bóp được sử dụng rộng rãi nhưng hiệu quả và lợi ích mang lại không rõ ràng [61]. Đánh giá bệnh nhân một cách toàn diện sẽ giúp cho việc lập kế hoạch chăm sóc hiệu quả, đề ra các biện pháp điều trị không dùng thuốc hợp lý, từ đó sẽ làm giảm việc sử dụng thuốc cũng như khả năng phải tiến hành phẫu thuật cho người bệnh [62].

1.2. Bệnh thoái hóa khớp gối theo quan niệm của Y học cổ truyền (YHCT)

1.2.1. Định nghĩa

Theo YHCT, bệnh danh của bệnh THK gối là Hạc tất phong thuộc phạm vi Chứng tý của YHCT. Chứng Tý là chỉ tình trạng ngoại tà xâm nhập vào kinh mạch làm bế tắc dẫn đến khí huyết vận hành không thông với triệu chứng bì phu (da), cân cốt (gân xương), cơ nhục, khớp xương tê bì đau tức ê ẩm, sưng, co duỗi khó khăn [63],[64]. Khái niệm chứng Tý xuất hiện sớm nhất trong sách Hoàng đế nội kinh. Chủ yếu các ghi chép về chứng Tý được tìm thấy ở chương Tý luận [63],[65].

1.2.2. Nguyên nhân

Do ngoại nhân:

Về nguyên nhân gây bệnh, Hoàng đế nội kinh đã thể hiện quan niệm thiên nhân hợp nhất của YHCT, bao gồm hai yếu tố nội thương và ngoại nhân không ngừng ảnh hưởng đến nhau. Ngoại nhân chủ yếu là do phong hàn thấp gây ra chứng tý: “phong hàn thấp ba thứ khí kết hợp gây ra chứng tý” (Tổ Vần, chương Tý luận). Ngoài ra còn do lục khí bất thường trở thành lục dâm gây bệnh: “thời tiết thay đổi, ở nơi ẩm thấp làm cho người nặng nề, đau nhức các khớp” (Tổ Vần, chương Bản bệnh luận) [65].

Sách Nội kinh Tổ vắn cho rằng: “Bệnh do tà khí phong, hàn, thấp, cùng đến hợp thành gọi là bệnh Tý”. Về sau các sách gọi là Phong thấp, thấp Tý, Lịch tiết phong...[66].

Tuệ Tĩnh cho rằng: Ba khí phong hàn thấp xâm phạm vào kinh lạc trước rồi xâm phạm vào xương thì nặng nề, khó cử động, vào mạch thì huyết động không lưu thông, vào gân thì co duỗi không được, vào thịt thì tê dại cẩu không biết đau [67]. Phát bệnh buổi sáng là do khí trệ dương hư, phát bệnh buổi chiều là do huyết nhiệt âm tồn [68].

Do nội thương:

Nguyên nhân gây bệnh của chứng Tý là do vệ khí dinh huyết không điều hòa. Trong Tố Vấn, chương Tý luận có viết: “Vệ khí dinh huyết nghịch thì gây bệnh, khí thuận thì khỏi bệnh” [65].

Do nguyên khí suy yếu, hoặc có sẵn khí huyết hư suy, hoặc do ốm lâu tổn thương khí huyết hoặc tuổi già thiên quý suy ảnh hưởng làm cho Can Thận hư, tà khí nhân cơ hội xâm nhập gây bệnh. Như mục Chư Tý Môn sách Tế sinh phương viết: “Do thể trạng yếu, tẩu lý sơ hờ khiến cho nhiễm phải tà khí phong hàn thấp mà hình thành chứng Tý” [69].

Do bất nội ngoại nhân:

Theo y học cổ truyền, chứng Tý hay gặp ở những người làm việc hoặc sống ở nơi có thời tiết khí hậu lạnh ẩm. Sách Tố Vấn cho rằng ngoài nguyên nhân ngoại nhân và nội nhân thì ẩm thực, lao động, thói quen sinh hoạt không điều độ cũng là nguyên nhân gây ra chứng Tý [65].

Ngoài ra đàm trọc, ứ huyết cũng là nguyên nhân gây ra chứng Tý, do ăn uống không điều hòa, tỳ vị thất vận, tích trệ thấp, thấp sinh đàm hoặc bị chấn thương, dẫn đến ứ huyết, đàm ứ gây tắc trở khí huyết, cơ nhục, cân mạch không được nhu dưỡng, công năng phòng vệ kém, phong hàn tà thừa cơ xâm nhập sinh ra chứng Tý [70],[71].

1.2.3. Cơ chế bệnh sinh thoái hóa khớp gối theo Y học cổ truyền

Chứng Tý hình thành trên cơ sở cơ thể đã có sẵn khí huyết hư suy, hoặc do ốm lâu tổn thương khí huyết hoặc tuổi già thiên quý suy ảnh hưởng làm cho can thận hư, tà khí phong hàn thấp thừa cơ xâm nhập mà gây nên bệnh.

Hoặc là phong hàn thấp tà uất lâu hóa nhiệt, hoặc kinh lạc có tích nhiệt, lại có phong hàn thấp tà xâm nhập gặp nguyên khí hư suy mà sinh bệnh. Như sách Kim quỹ yếu lược viết: “Tạng phủ kinh lạc vốn bị tích nhiệt, lại bị tà khí phong hàn thấp ảm nấu, nhiệt bị hàn uất, khí không lưu thông lâu ngày, hàn uất cũng hóa nhiệt thì lại càng đau nhức âm ỉ khó chịu” [72].

1.2.3.1. Biện chứng theo nguyên nhân gây chứng Tý

Hàn tý (Thông tý): Do phong hàn thấp xâm nhập cơ thể, hàn có tính chất ngưng trệ và co rút, lưu ú ở kinh lạc làm khí huyết trệ tắc gây đau dữ dội các khớp co duỗi khó khăn. Hàn là âm tà có tính chất co rút làm cân mạch co gây đau dữ dội và khớp co duỗi khó khăn. Hàn là âm tà nên da tại chỗ khớp đau không bị nóng và sắc da không bị hồng. Chết lưỡi hồng nhợt, rêu lưỡi trắng mỏng nhợt, mạch huyền, huyền khẩn hay huyền trì là biểu hiện của chứng hàn thấp [67],[69].

Chứng Phong tý (Hành tý): Do phong hàn thấp xâm nhập cơ biểu, lưu trệ ở kinh lạc làm rối loạn vận hành khí huyết, bất thông tắc thông nên thấy đau nhức chân tay và các khớp. Do đau làm ảnh hưởng đến vận động khớp nên thấy co duỗi khớp khó khăn. Thể hành tý thì do phong thiên thịnh, phong có tính chất di chuyển và biến động nên thấy đau nhức các khớp cũng di chuyển lúc ở chi trên, lúc ở chi dưới. Ngoại tà bố ở biểu, doanh vệ bất hòa nên thấy biểu hiện sợ gió, hay sợ lạnh và sốt. Rêu lưỡi trắng, mạch phù là biểu hiện của ngoại tà xâm nhập phần biểu [69],[70].

Thấp tý (Trước tý): Cơ thể cảm thụ phong hàn thấp, trong đó chủ yếu là thấp tà gây nên. Thấp có tính nề trệ, lưu trệ kinh lạc và cơ khớp làm rối loạn vận hành khí huyết gây sưng nề khớp, tê buốt, nặng nề chân tay, đau cố định, hạn chế vận động các khớp. Do thấp trở trệ ở bì phu và kinh lạc làm rối loạn khí huyết vận hành, gây tê bì ở chân tay. Rêu lưỡi trắng dày nhớt, mạch nhu hoãn là biểu hiện của thấp tà [8],[66].

Nhiệt tý: Do phong thấp nhiệt xâm nhập cơ thể hoặc do phong hàn thấp xâm nhập và uất trệ hóa hỏa làm thấp nhiệt ủng trệ kinh lạc, ú ở các khớp, khí

huyết uất trệ gây nên đau, tại chỗ sưng, nóng, đỏ và co duỗi khớp khó khăn. Thấp nhiệt ung thịnh làm doanh vệ uất trệ bất hòa gây nên sợ gió, sốt. Thấp nhiệt ứ trệ lâu ngày làm hóa táo thương tân gây khát nước, nước tiểu màu vàng. Nhiệt tà nhiều loạn ở tâm gây bứt rứt, khó chịu. Chết lưỡi hồng, rêu lưỡi vàng nhớt, mạch hoạt sắc là biểu hiện của chứng thấp nhiệt ung thịnh [73].

Đàm ứ: Đàm ứ tức là huyết ứ cùng đàm thấp hồ kết mà thành, giao kết lưu lại làm trở kinh lạc, khớp, cơ nhục dẫn đến cơ, nhục, khớp sưng phù, kích thích đau. Đàm ứ lưu tại bì phu, nhìn thấy cục, hạt nổi lên, hoặc thấy ban ứ. Nếu sâu nhập vào gân, cốt dẫn đến cốt biến, gân co rút, lâu dẫn đến khớp cứng, biến dạng. Đàm ứ lâu ngày gây trở trệ, kinh mạch bì phu thất vinh (không được nuôi dưỡng) dẫn đến tê liệt. Sắc ám đen, chết lưỡi tím hoặc ứ, mạch huyền sáp là hiện tượng của ứ huyết. Mí mắt bị sưng phù, ngực đàm nhiều, mệt mỏi kém lực, chết lưỡi trắng nhầy là triệu chứng của đàm thấp [71].

Can thận hư: Thận tàng tinh, can tàng huyết chủ cân. Can thận hư, tủy không đầy đủ, cân cốt không được nuôi dưỡng, khí huyết không lưu hành, tỳ trở kinh lạc dẫn đến khớp đau, cứng khớp co duỗi khó khăn.

Thận dương bất túc, ôn ấm không được, sợ hàn, thích ẩm, chân tay lạnh, lưng là phủ của thận, thận dương bất túc, eo lưng gối mỏi, chi vô lực, kinh mạch của thận đi xuống chân, thận hư kinh mạch thất dưỡng, do đó chân đau mỏi. Can thận hư, tinh huyết bị mất cùng với không được nuôi dưỡng dẫn đến ham muốn giảm, kinh nguyệt lượng ít, kéo dài. Lưỡi bệu, rêu trắng trơn, mạch trầm huyền là hiện tượng của dương hư [71].

Can thận âm hư: Thận chủ cốt tàng chân âm, là nơi trú ngụ của nguyên dương lấy tiên thiên làm gốc. Can chủ cân, điều khiển toàn thân gân khớp, tỳ lâu thương âm dẫn đến thận thủy thiếu hụt. Thủy không dưỡng được mộc, làm can mộc phong hỏa thiêu đốt âm tinh, cân cốt khớp, mạch lạc không được nuôi dưỡng, làm khớp đau, tay chân tê bì, co duỗi hạn chế, vận động khó khăn. Lưng là phủ của thận, thận âm bất túc nên lưng mỏi, vô lực.

Can thận âm hư, mạch lạc không vinh nhuận, huyết mạch bất thông, khí huyết ngưng trệ, khớp sưng, biến dạng... Ban ngày là dương, ban đêm âm, chính tà tương tranh dẫn đến đau đêm nhiều, ngày nhẹ. Can thận âm hư tức sinh nội nhiệt dẫn đến tâm phiền nhiệt, gò má hồng, miệng khô táo,...Thận thủy hư tổn, thủy không dưỡng được mộc mà gây hoa mắt, chóng mặt, lưỡi hồng ít rêu, mạch tế sác hoặc huyền tế sác đều do âm hư có nhiệt [71].

1.2.3.2. Biện chứng hư thực của chứng Tý

Chứng Tý ở giai đoạn đầu phong, hàn, thấp xâm phạm vào cơ thể, khi chính khí cơ thể chưa suy yếu, với các triệu chứng sưng đau dữ dội, cự án, bệnh thuộc thực chứng. Bệnh tình không khỏi, thấp có tính đi xuống, từ phần eo lưng trở xuống bị bệnh thấp khớp tỳ thổ, tỳ thận lưỡng hư, nội ngoại thấp kết hợp làm công năng tạng phủ thất điều sinh đàm ú trở tại các khớp, gây phù, biến dạng khớp. Giai đoạn này hư thực tương kiêm. Giai đoạn sau bệnh kéo dài tổn thương khí huyết, can thận làm các khớp đau nhức, tê bì, co cứng, hạn chế vận động thuộc về hư chứng [70],[73].

1.2.3.3. Biện chứng vị trí nông sâu của chứng Tý

Ngoại tà xâm phạm từ nông vào sâu, tổn thương da, cơ, gân cốt, tạng phủ. Nếu xâm phạm vào bì phu, bệnh ở biểu, sẽ có triệu chứng sợ lạnh, khi vào cơ, vào gân co duỗi bất lợi. Khi bệnh tà vào xương sẽ có triệu chứng sợ lạnh, khi vào cơ và vào gân thì co duỗi bất lợi. Khi bệnh tà vào xương sẽ có triệu chứng nặng nề, không nhấc lên được, vào tạng phủ sẽ tổn thương chức năng các tạng tâm, can, tỳ, phế, thận, bệnh thuộc lý chứng [66],[70].

1.2.3.4. Biện chứng hàn nhiệt của chứng Tý

Chứng Tý phát sinh do phong hàn thấp tà bế trở khớp, kinh lạc sẽ có biểu hiện của biểu hàn. Thấp lâu ngày uất hóa nhiệt xuất hiện cơ nhức, khớp cục bộ và toàn thân có hiện tượng nhiệt. Nhưng triệu chứng của âm hàn còn tồn tại. Hoặc cơ thể dương khí thịnh, nhiều lần cảm hàn tà, dễ sinh ra hàn nhiệt thác tạp. Hàn nhiệt đồng thời tồn tại, khớp sưng nóng đỏ đau. Hàn chủ co rút, hàn tà bất tận dẫn đến gân mạch bị co rút, co duỗi bất lợi, nặng có thể

làm cho khớp co cứng, hoặc làm cho khớp co, sưng nóng đỏ đau, nhưng thích mát. Do hàn nhiệt đồng thời tồn tại lúc nặng lúc nhẹ. Lúc hàn nhẹ, nhiệt nặng, thì thấy hiện tượng các khớp sưng, nóng, đỏ, đau [71].

Do dương thịnh, âm hư sinh nội nhiệt ngoại tà lưu làm trệ kinh lạc cơ phu uất, hóa nhiệt hoặc cảm thụ nhiệt độc tà. Nhiệt là dương tà, nhiệt thịnh hóa hỏa, hỏa nhiệt lấy độc, nhiệt độc giao nhau cùng nhau bốc cháy, lưu lại cơ phu gây huyết mạch bít trở không thông, cơ nhục sưng, nóng, đỏ, đau kịch liệt, nhiệt thiêu đốt cân mạch khớp co duỗi khó khăn, nhiệt nhập dinh làm hao huyết, nhiệt mạnh làm khát, hôn mê nói nhảm [71].

1.2.3.5. Biện chứng về diễn biến bệnh

Theo sự khác nhau về thời tiết phát bệnh, bộ vị tà khí xâm phạm vào và chứng trạng mà chia ra các chứng gồm: Cân tý, Cốt tý, Nhục tý, Mạch tý và Bì tý [70] (Theo Nội kinh Tố vấn).

Mùa đông bị bệnh là Cốt tý, mùa xuân bị bệnh là Cân tý, mùa hạ bị bệnh là Mạch tý, mùa trưởng hạ bị bệnh là Nhục tý, mùa thu bị bệnh là Bì tý. Nếu Cốt tý không khỏi lại cảm phải phục tà thì sẽ vào thận. Nếu Cân tý không khỏi lại cảm phải phục tà thì sẽ vào can. Nếu Mạch tý không khỏi lại cảm phải phục tà thì sẽ vào tâm. Nếu Nhục tý không khỏi lại cảm phải phục tà thì sẽ vào tỳ. Nếu Bì tý không khỏi lại cảm phải phục tà thì sẽ vào phế. Phế tý thì phiền mãn, khó thở và mưa, tâm tý thì mạch không thông, phiền thì tâm hạ nổi lên, khí bạo thượng gây khó thở, ợ khan, quyết khí thượng lên thì sợ hãi. Can tý đêm ngủ giật mình, uống nhiều, đại nhiều, ở trên như có cục; Thận tý thì trướng, vùng cụt sưng, cột sống, đầu sưng; Tỳ tý thì chân tay rã rời, ho, nôn, ở trên rất lạnh. Nếu mắc bệnh lâu ngày ảnh hưởng đến can thận sẽ có chứng can thận hư [70]. Trong Y học cổ truyền, thoái hóa khớp gối thuộc thể cân tý, cốt tý. Theo lý luận của Y học cổ truyền người từ 56 tuổi trở lên ($7 \times 8 = 56$ tuổi) can khí suy, cân bất năng động, thiên quý thiếu, tạng thận suy, nên thoái hóa khớp gối thuộc thể cân tý, cốt tý Y học cổ truyền. Các khớp sưng đau, có cảm giác đau nhức trong xương, các khớp xương có thể bị biến dạng gọi là Cốt tý.

Nếu các khớp sưng, đau, mỏi, co duỗi khó khăn, vận động hạn chế, cân cơ yếu, thì tạng mắc bệnh chủ yếu là tạng Can và gọi là Cân tý [71].

1.2.3.6. Biện chứng về dự hậu của chứng Tý

Dự hậu của chứng Tý phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: tính chất của bệnh tà, vị trí xâm phạm của tà khí, như sách Tổ vấn, chương Tý luận viết: “chứng tý nếu xâm phạm vào tạng phủ thì chết, nếu ở cân cốt thì gây đau, nếu chỉ xâm phạm vào bì phu thì mau khỏi”[65].

Như vậy, tiên lượng bệnh chứng Tý phụ thuộc vào nguyên nhân và triệu chứng bệnh. Nếu chứng Tý biểu hiện bệnh ở phần biểu thì bệnh dễ chữa, nếu mắc bệnh tạng phủ thì bệnh lâu, khó chữa.

1.2.4. Điều trị

- Theo Hải Thượng Lãn Ông: “Chữa phong nên bổ huyết, chữa hàn nên bổ hỏa, chữa thấp nên kiện tỳ, tuy dùng thuốc trị phong thấp nhưng cần dùng bổ khí huyết để không chế bệnh tà không vào hai kinh Can Thận, bổ nguồn gốc của Tinh Huyết để tác dụng đến gân xương vì đó là bên trong hư mà gây nên” [68].

- Phép chữa bệnh ban đầu (sơ) thì phải chữa mạnh, vì khi mới mắc bệnh tà khí chưa vào sâu, nên dùng thuốc thông lợi để trừ khử ngay. Bệnh ở giai đoạn trung thì dùng hai loại thuốc vừa mạnh, vừa hòa hoãn để bổ trợ nhau, vừa nuôi dưỡng chính khí vừa đuổi tà khí. Bệnh ở thời kì cuối (mạt) thì phép tắc nên hòa hoãn, dùng thuốc có tính hòa hoãn để an dưỡng khí huyết [68].

- Theo Trung Y học khái luận, về mặt chữa bệnh, bệnh này do ba tà khí phong, hàn, thấp cùng xâm nhập mà phát ra cho nên phép chữa trị chủ yếu là khu phong, tán hàn, trừ thấp, nhưng lại cần xem xét thuộc về loại khí nào nặng hơn để chọn cách chữa khác nhau [66].

- + Nếu phong thắng pháp điều trị: khu phong, tán hàn, trừ thấp, thông lạc.
- + Nếu hàn thắng, pháp điều trị: ôn kinh, tán hàn, khu phong, trừ thấp.
- + Nếu thấp thắng, pháp điều trị: trừ thấp, thông lạc, khu phong, tán hàn.
- + Nếu nhiệt thắng, pháp điều trị: thanh nhiệt, thông lạc, khu phong trừ thấp.

Việc điều trị thoái hóa khớp gối theo YHCT dựa trên các thể bệnh để đưa ra các phương pháp điều trị và bài thuốc thích hợp. Thoái hóa khớp gối được phân thành các thể lâm sàng như sau:

1.2.4.1. Thể phong hàn thấp tý

Triệu chứng: Sau khi nhiễm ngoại tà (phong, hàn, thấp) xuất hiện đau, sưng nề, không nóng đỏ, hạn chế vận động khớp gối một hoặc hai bên, trời lạnh ẩm đau tăng, chườm ấm đỡ đau. Kèm sợ lạnh, sợ gió, không sốt, rêu lưỡi trắng nhớt, mạch phù hoãn [74],[75].

Chẩn đoán

- Chẩn đoán bát cương: Biểu, thực, hàn.
- Chẩn đoán tạng phủ/kinh lạc: Bệnh tại khớp, cân, cơ, kinh lạc.
- Chẩn đoán nguyên nhân: Ngoại nhân (phong, hàn, thấp) [76],[77].

Pháp: Khu phong, tán hàn, trừ thấp, chỉ thống.

Phương: Điều trị bằng thuốc

- Nếu phong thắng

Pháp điều trị: khu phong, tán hàn, ôn kinh, thông lạc.

Bài thuốc: Phòng phong thang (Tuyên minh luận phương)

Phòng phong	12g	Cát căn	10g
Hạnh nhân	10g	Quế chi	06g
Đương quy	12g	Ma hoàng	12g
Cam thảo	08g	Bạch linh	12g
Tần cửu	04g	Hoàng cầm	9g

+ Cách dùng: Tất cả các vị thuốc làm thành thang, sắc uống ngày 1 thang, uống chia 3 lần.

+ Gia giảm:

Nếu đau nhức các khớp phía trên thì gia Khương hoạt 10g, Uy linh tiên 10g, Khương hoàng 08g, Xuyên khung 12g để tăng cường khu phong, thông lạc, chỉ thống.

Nếu đau buốt ngang thắt lưng trở xuống là chính thì gia Đỗ trọng 12g, Tang kí sinh 12g, Tục đoạn 15g, Dâm dương hoắc 12g, Ba kích 12g để tăng cường bổ thận, cường gân cốt [78].

- Nếu thấp thắng dùng bài Ý dĩ nhân thang gia giảm (Loại chứng trị tài).

Ma hoàng	06g	Ý dĩ	30g
Phòng phong	08g	Thương truật	12g
Đương quy	12g	Quế chi	10g
Thiên niên kiện	16g	Sinh khương	06g
Tỳ giải	16g	Độc hoạt	12g
Cam thảo	04g		

Gia giảm: Nếu phong tà thiên thắng nên bội liều Độc hoạt, Phòng phong; Nếu hàn tà thiên thắng nên bội liều Quế chi, có thể gia thêm thuốc ôn kinh tán hàn như Tế tân, Phụ tử chế; Nếu thấp tà thiên thắng nên bội liều Ý dĩ nhân, Thương truật, hoặc gia thêm các vị thuốc thắng thấp thông lạc như Mộc qua, Thổ phục linh.

- Hàn tà thắng dùng bài Ô đầu thang (Kim quỹ yếu lược).

Xuyên ô chế	05g	Ma hoàng	06g
Bạch thược	15g	Hoàng kỳ	15g
Cam thảo	05g	Độc hoạt	12g
Ngưu tất	16g	Mật ong	30g

Điều trị không dùng thuốc

- Châm tả và cứu các huyệt tại chỗ: A thị huyệt, Lương khâu, Âm lăng tuyền, Độc ty, Huyết hải, Ủy trung, Tật nhãn, Dương lăng tuyền, Túc tam lý.

Thời gian 20-30 phút/lần/ngày, một liệu trình từ 10-15 lần điện châm.

- Xoa bóp bấm huyệt: thực hiện các thủ thuật xoa, xát, miết, bóp, vòn, vận động. Day, ấn các huyệt như trong công thức huyệt điện châm. Mỗi lần xoa bóp bấm huyệt 30 phút, ngày một lần, một liệu trình 10-15 lần xoa bóp bấm huyệt.

- Thủy châm: dùng thuốc theo y lệnh, có chỉ định tiêm bắp. Công thức huyết như trong công thức huyết điện châm. Mỗi lần thủy châm 2-3 huyết, mỗi huyết 1-2ml, mỗi ngày thủy châm một lần, một liệu trình 20-30 lần thủy châm.

- Cây chỉ: công thức huyết như trong công thức huyết điện châm. Mỗi lần cấy chỉ có tác dụng trong 7-14 ngày, sau thời gian tự tiêu của chỉ đến khám lại để có chỉ định thực hiện liệu trình tiếp theo.

- Laser châm: công thức huyết như trong công thức huyết điện châm. Liệu điều trị: A thị huyết 1-2 J/cm², các huyết khác 1-3 J/cm². Thời gian 15-30 phút cho một lần laser châm. Mỗi ngày một lần, một liệu trình từ 10-15 lần, có thể nhiều liệu trình.

- Điện nhĩ châm: châm tả bánh chè, cẳng chân (D2), châm bổ Thần môn. Thời gian 20 - 30 phút cho một lần điện nhĩ châm. Mỗi ngày châm một lần, một liệu trình từ 10 - 15 lần điện nhĩ châm.

1.2.4.2. Thễ phong hàn thấp tý kèm can thận hư

Triệu chứng:

Bệnh nhân đau mỗi khớp gối từ lâu, vận động co duỗi khó khăn, có thể có biến dạng khớp. Sau khi nhiễm thêm ngoại tà (phong, hàn, thấp) xuất hiện đau, sưng nề, không nóng đỏ, hạn chế vận động khớp gối một hoặc hai bên. Kèm đau mỗi lưng gối, ù tai, ngủ kém, rêu lưỡi trắng nhớt, mạch trầm hoãn [74],[75].

Chẩn đoán

- Chẩn đoán bát cương: Biểu lý tương kiêm, hư trung hiệp thực, hàn.
- Chẩn đoán tạng phủ/kinh lạc: Can thận hư/Bệnh tại khớp, cân, cơ, kinh lạc.
- Chẩn đoán nguyên nhân: Ngoại nhân (phong, hàn, thấp), nội thương. [76],[77].

Pháp: Khu phong, tán hàn, trừ thấp, chỉ thống, bổ can thận [79],[80].

Phương: Điều trị bằng thuốc

- Dùng bài Độc hoạt ký sinh thang (Thiên kim phương).

Tang ký sinh	16g	Độc hoạt	12g
--------------	-----	----------	-----

Phòng phong	12g	Tần giao	12g
Đương quy	12g	Quế chi	04g
Tế tân	06g	Phục linh	12g
Xuyên khung	08g	Xích thược	12g
Cam thảo	06g	Thục địa	12g
Ngưu tất	12g	Đỗ trọng	12g
Đẳng sâm	12g		

Sắc uống ngày 1 thang.

- Hoặc dùng bài Tam tý thang: là bài Độc hoạt ký sinh thang gia thêm Hoàng kỳ, Tục đoạn.

Điều trị không dùng thuốc

- Điện châm kết hợp với cứu.

+ Châm tả và cứu các huyết tại chỗ: như thể phong hàn thấp tý.

+ Châm bổ các huyết Thận du, Can du, Tam âm giao, Thái khê, Thái xung, để bổ can thận.

Thời gian 20 - 30 phút cho một lần điện châm, mỗi ngày điện châm 1 lần, một liệu trình từ 10 - 15 lần điện châm.

- Xoa bóp bấm huyết, thủy châm, điện mẫn châm, cấy chỉ: như thể phong hàn thấp tý. Kèm theo các huyết bổ can thận như Thận du, Tam âm giao, Can du, Thái xung, Thái khê.

- Điện nhĩ châm: châm tả bánh chè, cẳng chân (D2), châm bổ Thần môn, Can, Thận. Thời gian 20 - 30 phút cho một lần điện nhĩ châm. Mỗi ngày châm một lần, một liệu trình từ 10 - 15 lần điện nhĩ châm.

2.2.4.3. Thể phong thấp nhiệt tý kèm can thận hư

Triệu chứng: bệnh nhân đau mỗi khớp gối từ lâu, vận động co duỗi khó khăn, có thể có biến dạng khớp. Đợt này xuất hiện sưng, đau, nóng hoặc đỏ, một hoặc khớp gối hai bên, đau cự án. Thường kèm theo phát sốt, sợ gió,

miệng khô khát, phiền táo bứt rứt không yên. Tiểu vàng lượng ít, lưỡi đỏ, rêu vàng bẩn, mạch hoạt sắc [74],[75].

Chẩn đoán

- Chẩn đoán bát cương: Biểu lý tương kiêm, hư trung hiệp thực, nhiệt.
- Chẩn đoán tạng phủ/kinh lạc: Can thận hư/Bệnh tại khớp, cân, cơ, kinh lạc.
- Chẩn đoán nguyên nhân: Nội thương, ngoại nhân (phong, thấp, nhiệt) [76],[77].

Pháp: Thanh nhiệt, khu phong, trừ thấp, chỉ thống, bổ can thận [78].

Phương: Điều trị bằng thuốc

Dùng bài Bạch hồ quế chi thang gia giảm (Kim quỹ yếu lược)

Sinh thạch cao	30g	Ngạnh mễ	10g
Tri mẫu	10g	Cam thảo	06g
Quế chi	04g	Ý dĩ	16g

- Sau khi khớp gối hết nóng, đỏ thì có thể dùng các bài thuốc uống trong như thể phong hàn thấp tý kèm can thận hư.

Điều trị không dùng thuốc

- Châm: như thể phong hàn thấp tý kèm can thận hư nhưng chỉ châm, không nên cứu. Châm tả thêm huyết Đại chùy, Nội đình để thanh nhiệt.
- Điện nhĩ châm: như thể phong hàn thấp tý kèm can thận hư.
- Sau khi khớp hết nóng, đỏ thì áp dụng phác đồ xoa bóp bấm huyết, thủy châm, cấy chỉ như thể phong hàn thấp tý kèm can thận hư kèm theo các huyết thanh nhiệt như Đại chùy, Nội đình.

1.3. Một số nghiên cứu về điều trị thoái hóa khớp gối ở trên thế giới và Việt Nam

1.3.1. Các nghiên cứu của Y học hiện đại về bệnh thoái hóa gối

Bệnh THK đã được phát hiện từ rất lâu, khi kiểm tra các bộ xương người cổ người ta đã thấy các dấu hiệu của THK gối, khớp háng và cột sống [32]. Năm 1802, Heberden đã mô tả các hạt dưới da ở bàn tay mà sau nay gọi là hạt Heberden trong THK bàn tay. Năm 1952 Kellgren và Moore đã đặt tên bệnh

là thoái hóa nguyên phát khớp bàn tay và năm 1953 được Collins xếp vào nhóm bệnh khớp thoái hóa (degenerative joint disease) [81]. Năm 1957, Kellgren và Lawrence lần đầu tiên mở ra một kỷ nguyên mới về bệnh THK khi xác định các đặc điểm X quang cũng như phân loại mức độ tổn thương của bệnh [82].

Từ đó đến nay, trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về THK gối từ nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị. Bệnh THK có thể xảy ra ở tất cả các khớp động nhưng tỷ lệ THK gối và khớp háng cao hơn so với các khớp khác [81].

Các đặc điểm lâm sàng của bệnh cũng đã được nghiên cứu, bao gồm các triệu chứng đau kiểu cơ học, hạn chế vận động khớp, dấu hiệu phá vỡ khớp, lạo xạo khớp khi vận động, khớp có thể sưng, biến dạng hay mất ổn định, teo cơ quanh khớp... [83]. Liu (2014) khi nghiên cứu về đặc điểm đau trong bệnh THK gối nhận thấy 97% trường hợp từng ghi nhận có đau khớp gối xảy ra không liên tục và 46% trường hợp có đau khớp xảy ra liên tục trong một khoảng thời gian nhất định [84].

Có nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh về THK gối được nghiên cứu, đánh giá. Nhiều NC của các tác giả Spannow (2010), Kazam (2011) [85], Saarakkala (2012) [86], Patel (2013) [87] đã sử dụng siêu âm để đánh giá tình trạng THK gối như đo bề dày sụn khớp, nghiên cứu những thay đổi ở cấu trúc và bề mặt sụn khớp ở những BN có đau khớp gối [88]. Theo NC của Kazam và cộng sự không có sự khác biệt về chiều dày sụn khớp giữa người bình thường và BN có đau khớp gối ở tất cả các vị trí đo. Sự khác biệt này có thể là do đối tượng NC khác nhau [85]. Theo Spannow, siêu âm có thể phát hiện được những tổn thương sụn khớp ở các giai đoạn khác nhau trong THK [88]. Ở giai đoạn sớm là tình trạng mất ranh giới rõ nét của sụn khớp, giai đoạn muộn hơn là tình trạng mất cấu trúc của sụn khớp và mỏng sụn khớp. Nghiên cứu của Saarakkala (2012) [86] đã cho thấy mức độ tổn thương sụn

khớp được lượng hóa trên siêu âm có tương quan chặt chẽ với mức độ tổn thương sụn khớp quan sát được qua nội soi. Tác giả Hall M nghiên cứu đặc điểm siêu âm ở 243 người. Kết quả: tràn dịch khớp và dày màng hoạt dịch thường gặp ở cả 2 nhóm THK gối trên XQ không đau và có đau khớp gối, tuy nhiên tỷ lệ tràn dịch và dày màng hoạt dịch nặng gặp nhiều hơn ở nhóm có triệu chứng đau khớp [89].

Theo Kellgren và Lawrence khi NC về đặc điểm XQ khớp gối đã kết luận đây là tiêu chuẩn quan trọng để chẩn đoán cũng như đánh giá mức độ nặng của THK gối [90]. Nên chụp khớp ở tư thế đứng chịu lực để đánh giá chính xác mức độ THK gối. Có thể chọn tư thế Lyon Schuss: chụp khớp gối bình diện thẳng với tư thế khớp gối hơi gấp nhẹ 30 độ. Theo Vignon (2003), ở tư thế này sẽ tăng khả năng bộc lộ khe khớp, tăng độ nhạy khi phát hiện những thay đổi của tình trạng hẹp khe [91]. Nghiên cứu của Kellgren (1957) và Braun (2012) cho thấy khi chụp ở tư thế đứng chịu lực mới phản ánh đúng giai đoạn tổn thương của khớp, đặc biệt là tình trạng hẹp khe khớp [82],[92].

Có nhiều NC cũng đánh giá mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của BN THK gối. Theo Pavelka nghiên cứu trên 162 BN thoái hóa khớp gối mới mắc cho thấy có mối liên quan rất yếu (với $r = 0.196$, $p = 0.286$) giữa thang điểm Lequesne với mức độ nặng trên XQ [93]. Fukui và cộng sự trong NC kéo dài 3 năm ở 68 BN THK gối gồm 106 khớp đánh giá mối liên quan giữa các đặc điểm XQ (bề rộng khe khớp tối thiểu và gai xương) với LS (thang điểm JKOM- Japanese Knee Osteoarthritis Measure) [94]. Kết quả các tác giả nhận thấy chiều rộng khe khớp giảm trung bình $0,46 \pm 0,38$ mm/ năm ở 32% số khớp; 68% còn lại có khe khớp không hẹp thêm; chỉ số giảm trung bình là $0,13 \pm 0,14$ mm/ năm cho cả nhóm 106 khớp. Với những BN không thay đổi về XQ sau 3 năm theo dõi thì mức độ cải thiện triệu chứng LS tốt hơn so với nhóm có thay đổi về XQ.

Ở Việt Nam, bệnh THK đã được tập trung nghiên cứu trong nhiều năm trở lại đây. Một nhóm các tác giả tập trung NC về sinh bệnh học THK: Đoàn Văn Đệ (2004) viết bài tổng quan về cơ chế bệnh sinh của bệnh THK [95]. Nguyễn Ngọc Châu (2012) nghiên cứu về vai trò của IL-1 β và TNF- α trong cơ chế bệnh sinh THK [96].

Nguyễn Thị Mộng Trang (2004) trong 3 năm cho thấy: có 27,2% BN THK nằm điều trị nội trú, trong đó 63,5% là nữ, 35,5% là nam; tỷ lệ THK gối là 52,5%, khớp háng 1,8% [5]. Một nghiên cứu của tác giả Đinh Thị Diệu Hằng (2013) về thực trạng bệnh THK gối ở 2 xã của tỉnh Hải Dương trên một quần thể lớn cho thấy: trên 2153 người dân trên 40 tuổi có 27,1% đủ tiêu chuẩn chẩn đoán THK gối theo ACR 1991 [41]. Trong số được chẩn đoán THK gối có các đặc điểm lâm sàng: đau khi đứng lên khỏi ghế không vịn 92,8%, đau khớp ban đêm 71,9%, đau khi đi bộ 75,1%, đau khi lên xuống cầu thang 47,4%. Các đặc điểm trên XQ có 78,0% hẹp khe khớp, tỷ lệ gai xương 65%.

Đặng Hồng Hoa (1997) nghiên cứu các đặc điểm LS và CLS của 42 BN được chẩn đoán THK gối theo ACR 1986 cho kết quả: về các triệu chứng LS: 54,8% đau khớp xuất hiện cả 2 bên, đau khi vận động 95,2%, đau tăng khi đứng lâu: 78,6%, kẹt khớp 73,8%, phá vỡ khớp 61,9%, bào gổ 78,6%; về xét nghiệm viêm: không có sự khác biệt với người bình thường không bị THK; về đặc điểm hình ảnh XQ khớp gối: gai xương 85,7%, hẹp khe khớp 83,3%, xơ xương dưới sụn 78,6%, gai xương chày nhọn 64,3% và nang xương 35,7% [97]. Nguyễn Thị Ái (2006) cùng Nguyễn Thị Ngọc Lan và cộng sự (2007) nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của 116 bệnh nhân THK gối cho kết quả: đau khớp khi hoạt động 80,2%, lạo xạo khớp khi cử động chiếm 85,3%, dấu hiệu bào gổ 74,1%, phì đại xương 51,7%, dị dạng trục chân 37,1%; đặc điểm Xquang khớp gối: 73,3% ở giai đoạn 3, 4 theo Kellgren và Lawrence, gai xương khe đùi chày chiếm 82,7%, gai xương khe đùi chè

74,4%, hẹp khe khớp 73,3% [34]. Đồng thời khi so sánh vai trò của MRI so với XQ trong phát hiện các đặc điểm THK gối thấy MRI phát hiện gai xương tương tự XQ nhưng phát hiện tốt hơn về tổn thương phần mềm và khả năng phát hiện hẹp khe khớp sớm [98]. Nguyễn Vĩnh Ngọc và cộng sự (2007) khi so sánh các tiêu chuẩn chẩn đoán THK gối theo ACR 1991 với ACR 1986 và Lequesne 1984 đã kết luận: tiêu chuẩn chẩn đoán THK gối theo ACR 1991 không bỏ sót BN trẻ, là tiêu chuẩn có triệu chứng đơn giản hơn, độ nhạy cao hơn tiêu chuẩn ACR 1987 và nên được sử dụng [98].

1.3.2. Các nghiên cứu của Y học cổ truyền về bệnh thoái hóa khớp gối

Ở Việt Nam còn ít các nghiên cứu về THK gối

- Cầm Thị Hương (2008) nghiên cứu đánh giá hiệu quả của cồn đắp thuốc Boneal Cốt Thống Linh trong điều trị THK gối. Nghiên cứu cho thấy Boneal Cốt thống linh có hiệu quả giảm đau, chống viêm, phục hồi chức năng vận động tốt đối với THK gối ở mức độ nhẹ và vừa, hoặc đợt đau cấp tính, ít hiệu quả với mức độ nặng [12].

- Nguyễn Thị Quỳnh Trang (2009) nghiên cứu đề tài “Đánh giá tác dụng hỗ trợ giảm đau của Atapain cream trong điều trị thoái hóa khớp gối”. BN được chia thành hai nhóm, trong đó nhóm nghiên cứu là 32 BN được điều trị bằng thuốc Atapain (bôi ngoài) kết hợp với dùng bài thuốc cổ phương Độc hoạt ký sinh thang sắc uống, nhóm đối chứng gồm 32 BN dùng đơn thuần bài thuốc cổ phương Độc hoạt ký sinh thang sắc uống. Kết quả cho thấy, cả hai nhóm sau 7, 14 ngày điều trị đều có giảm điểm đau trung bình theo VAS. Sau 14 ngày điều trị, nhóm NC đã có xu hướng giảm điểm đau trung bình, hiệu suất giảm sau 14 ngày là $5,72 \pm 1,3$ (điểm) nhiều hơn nhóm đối chứng có hiệu suất giảm là $3,09 \pm 1,25$ (điểm) ($p < 0,05$). Ngoài ra, sau điều trị nhóm nghiên cứu có kết quả điều trị tốt (đánh giá theo thang điểm VAS) chiếm tỷ lệ 43,8% gấp 3

lần tỷ lệ bệnh nhân có cùng kết quả điều trị của nhóm đối chứng (15,6%) với ($p < 0,05$). Sau 14 ngày điều trị tâm vận động ở nhóm nghiên cứu tăng với mức $17,81 \pm 10,31$ cao gần như gấp đôi nhóm chứng $8,03 \pm 9,05$ [99].

- Đinh Thị Lam (2011) nghiên cứu trên 60 bệnh nhân thoái hóa khớp gối được điều trị bằng chế phẩm glucosamin kết hợp với thuốc uống Độc hoạt ký sinh thang, tỷ lệ bệnh nhân có mức độ tốt sau 60 ngày điều trị đánh giá theo thang điểm Lequesne ở nhóm nghiên cứu là 26,67% [100].

- Nguyễn Giang Thanh (2012) nghiên cứu đề tài “Đánh giá hiệu quả của điều trị Thoái hóa khớp gối bằng phương pháp cấy chỉ catgut kết hợp với bài thuốc Độc hoạt ký sinh thang”. Tại thời điểm D_0 , mức độ đau theo thang điểm VAS của hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tại thời điểm điều trị sau một tuần (D_7) điểm đau trung bình của nhóm NC giảm rõ rệt so với thời điểm D_0 với hiệu suất giảm là $-2,10 \pm 1,09$ (điểm), sự khác biệt này có nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Còn ở nhóm ĐC sau một tuần điều trị điểm đau trung bình giảm không đáng kể so với thời điểm (D_0) với hiệu suất giảm là $-0,47 \pm 0,68$ (điểm), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Ngoài ra sau điều trị 30 ngày (D_{30}) điểm đau trung bình cả hai nhóm đều giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Hiệu suất giảm của nhóm NC nhiều hơn nhóm ĐC trong đó hiệu suất giảm của nhóm NC là $-5,33 \pm 1,42$ (điểm) còn nhóm ĐC là $-2,60 \pm 1,10$ (điểm), sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Như vậy, sau điều trị 30 ngày mức độ đau ở hai nhóm đều được cải thiện với $p < 0,01$, trong đó ở nhóm NC mức độ đau cải thiện rõ rệt hơn, không còn bệnh nhân đau nặng, có 46,7% bệnh nhân hết đau. Còn ở nhóm ĐC không có bệnh nhân hết đau và 6,7% bệnh nhân đau nặng ($p < 0,01$) [101].

- Nguyễn Thu Thủy (2014) nghiên cứu đề tài “Đánh giá hiệu quả điều trị thoái hóa khớp gối bằng bài thuốc Tam tỷ thang kết hợp với điện xung”. Trong đó nhóm nghiên cứu gồm 30 bệnh nhân, được điều trị bằng thuốc uống

Tam tý thang dùng uống trong kết hợp với điện xung, nhóm đối chứng gồm 30 bệnh nhân được điều trị đơn thuần bằng bài thuốc Tam tý thang uống trong. Kết quả cho thấy sau 30 ngày điều trị hiệu suất giảm đau theo VAS của nhóm điều trị bằng thuốc Tam tý thang dùng uống trong kết hợp với điện xung là $-6,03 \pm 1,31$ điểm cao hơn nhóm được điều trị đơn thuần bằng bài thuốc Tam tý thang uống trong $-3,57 \pm 1,35$ điểm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Ngoài ra, sau 30 ngày điều trị mức độ đau ở hai nhóm đều được cải thiện ($p < 0,01$), trong đó nhóm nghiên cứu dùng thuốc kết hợp châm cứu mức độ đau cải thiện rõ rệt hơn, không còn bệnh nhân đau nặng, có 43,3% bệnh nhân hết đau. Sau điều trị tầm vận động khớp gối ở cả hai nhóm đều được cải thiện, trong đó nhóm NC cải thiện rõ rệt hơn nhóm ĐC, nhóm NC có 86,7% bệnh nhân có tầm vận động gấp khớp gối không bị hạn chế ở nhóm ĐC là 23,3%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ [102].

1.4. Tổng quan về cao lỏng Ích gối khang

1.4.1. Xuất xứ của bài thuốc: Bài thuốc “Đào nhân quế chi thang” của Trương Ngọc Bàn - Trung Quốc bao gồm các vị: *Đào nhân, Hồng hoa, Nhũ hương, Một dược, Đương quy, Tế tân, Khương hoạt, Độc hoạt, Uy linh tiên, Phòng phong, Thương truật, Mộc qua*; là một bài thuốc nghiên cứu và bào chế để điều trị bệnh trúng phải phong tà, thấp tà trên bệnh nhân có can thận hư trong điều trị các bệnh về xương khớp đặc biệt về thoái hóa khớp gối.

Trên thực tế lâm sàng, các thầy thuốc Y học cổ truyền đã sử dụng bài thuốc “Đào nhân quế chi thang” để điều trị các bệnh xương khớp và thu được kết quả tốt [103].

Thuốc nghiên cứu “Ích gối khang” được xây dựng trên cơ sở của bài thuốc Đào nhân quế chi thang kết hợp với bài Ý dĩ nhân thang gồm các vị Ma hoàng, Đương quy, Bạch truật, Ý dĩ, Quế chi, Bạch thược, Cam thảo. Gia thêm các vị bổ can thận như: Tang ký sinh, Đỗ trọng, Ngưu tất và các vị trừ

phong thấp như: Hy thiêm, Dây đau xương, Thiên niên kiện, Ngũ gia bì và có thay đổi liều lượng, gia giảm vị trí phối ngũ từng vị thuốc. Trong YHCT, thoái hóa khớp gôi thuộc phạm vi chứng tý của y học cổ truyền. Nguyên nhân do vệ khí của cơ thể không đầy đủ; phong, hàn, thấp nhiệt xâm phạm vào gân, cơ, khớp xương, kinh lạc làm sự vận hành của khí huyết tắc lại gây nên. Người già can thận bị hư, hoặc bệnh lâu ngày làm khí huyết giảm sút dẫn đến can thận hư, can huyết không nuôi dưỡng được gân làm khớp xương bị thoái hóa, biến dạng. Người bệnh thường đau mỗi khớp gôi, khí hậu nước ta đặc thù là ẩm thấp, khi thời tiết lạnh, mưa, ẩm, thấp, đau tăng lên hoặc tái phát, lâu ngày trở thành mạn tính. Hạc tất phong thể phong hàn thấp kèm can thận hư pháp điều trị là khu phong, trừ thấp, tán hàn, chỉ thống, bổ can thận. Bài thuốc Đào nhân quế chi thang có tác dụng hoạt huyết chỉ thống, khu phong tán hàn bổ can thận; Ý dĩ nhân thang có tác dụng trừ thấp. Vì vậy, việc kết hợp hai bài thuốc sẽ nâng cao hiệu quả điều trị và phù hợp với pháp điều trị của chứng này.

1.4.2. Thành phần tác dụng của các vị thuốc trong cao lỏng “Ích gôi khang”

* Thành phần bài thuốc:

Đào nhân	40g	Ngũ gia bì	50g
Hồng hoa	20g	Độc hoạt	40g
Tang kí sinh	50g	Thương truật	40g
Quế chi	20g	Hy thiêm	50g
Cam thảo	20g	Thiên niên kiện	40g
Nhũ hương	20g	Ngưu tất	50g
Đau xương	50g	Đỗ trọng	40g
Đương quy	40g	Ý dĩ	50g
Bạch thược	40g	Phòng phong	50g

* Phân tích bài thuốc:

Trong bài thuốc này bao gồm các vị hoạt huyết như: Đào nhân, Hồng hoa, Nhũ hương, Ngưu tất giúp giảm đau, chống viêm, tiêu sưng. Ngoài ra còn có các vị bổ thận như: Đỗ trọng, Ngưu tất, Tang kí sinh. Và các vị bổ can huyết như: Đương quy, Bạch thược. Các vị bổ thận và các vị bổ can huyết giúp cải thiện quá trình thoái hóa, chống lão hóa. Ngoài ra, các vị bổ huyết cũng làm cho tác dụng hoạt huyết được tốt hơn. Trong bài thuốc còn có các vị khu phong, trừ thấp như: Phòng phong, Hy thiêm, Thiên niên kiện, Thương truật, Ý dĩ, Ngũ gia bì, Đau xương, Độc hoạt, Tang kí sinh giúp phát tán phong thấp, giảm dịch khớp, giảm đau khớp. Quế chi giúp thông kinh lạc. Cam thảo giúp điều hòa các vị thuốc [104], [105]. Như vậy, tác dụng bài thuốc là: Khu phong, trừ thấp, hành khí hoạt huyết, bổ can thận.

1.5. Mô hình thực nghiệm

Mô hình gây thoái hóa các khớp trên động vật là loại mô hình thực nghiệm tương đối mới, khó thực hiện trong nghiên cứu. Hiện nay có hai mô hình gây thoái hóa khớp chính, là phương pháp phẫu thuật và phương pháp sử dụng hóa chất. Các hóa chất tiêm vào khớp gồm có: các enzym (papain, collagenase, trypsin, hyaluronidase, các cytokin (interleukin, TGF- β), và hóa chất như mono-iodoacetat (MIA). Phần lớn các tác nhân này gây ra tình trạng viêm cấp tính tại vị trí tiêm nên có thể không mô phỏng được chính xác hoàn toàn quá trình diễn biến tự nhiên của thoái hóa khớp giống như trên người [106]. Mô hình thực nghiệm được sử dụng phổ biến nhất là dùng chất ức chế chuyển hóa mono-iodoacetate (MIA) tiêm vào khớp gối của chuột cống. Hợp chất này ức chế hoạt tính của glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase ở sụn khớp, dẫn đến sự gián đoạn của quá trình chuyển hóa năng lượng từ thủy phân đường, các quá trình tổng hợp và thậm chí là gây chết tế bào, gây ra sự

tiến triển lặp đi lặp lại của sự tăng sản hoạt dịch và xâm nhập tế bào viêm, từ đó làm mất dần lớp sụn khớp và tổn thương cấu trúc xương dưới sụn, tạo ra tình trạng bệnh tương tự thoái hóa khớp trên lâm sàng [107]. Mô hình gây thoái hóa khớp bằng MIA được dùng rộng rãi trong các nghiên cứu liên quan đến phản xạ đau và các thuốc giảm đau, mô hình này có ưu điểm là dễ tiến hành và nhanh chóng cho kết quả như ý, mô phỏng tốt nhất mô bệnh học của khớp viêm và thoái hóa trên người. Mức độ nặng của khớp viêm phụ thuộc vào nồng độ và thời gian tiêm MIA [108].

CHƯƠNG 2

CHẤT LIỆU- ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

2.1.1. Thuốc nghiên cứu

2.1.1.1. Thuốc dùng cho nghiên cứu lâm sàng

Các vị thuốc được kiểm định theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V

- Thuốc nghiên cứu: Công thức cao lỏng Ích gối kang

STT	Tên vị thuốc	Tên Latin	Liều lượng
1	Đào nhân	<i>Semen Pruni</i>	40g
2	Hồng hoa	<i>Flos Carthami tinctorii</i>	20g
3	Tang ký sinh	<i>Herba Loranthe Gracifilolii</i>	50g
4	Quế chi	<i>Ramulus Cinnamomi</i>	20g
5	Cam thảo	<i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae</i>	20g
6	Nhũ hương	<i>Gummi resina Olibanum</i>	20g
7	Dây đau xương	<i>Caulis Tinosporae tomentosae</i>	50g
8	Đương quy	<i>Radix Angelicae sinensis</i>	40g
9	Bạch thược	<i>Radix Paeoniae lactiflorae</i>	40g
10	Ngũ gia bì	<i>Cortex Schefflerae heptaphyllae</i>	50g
11	Độc hoạt	<i>Radix Angelicae pubescentis</i>	40g
12	Thương truật	<i>Rhizoma Atractylodis</i>	40g
13	Hy thiêm	<i>Herba Siegesbeckiae</i>	50g
14	Thiên niên kiện	<i>Rhizoma Homalomenae occultae</i>	40g
15	Ngưu tất	<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>	50g
16	Đỗ trọng	<i>Cortex Eucommiae</i>	40g
17	Ý dĩ	<i>Semen Coicis</i>	50g
18	Phòng phong	<i>Radix Saposhnikoviae divaricatae</i>	50g

Chế thành cao lỏng đóng chai 250ml (Phụ lục 2)

Liều dùng: 50ml / ngày, chia sáng – chiều.

Tác dụng: Khu phong, trừ thấp, hành khí hoạt huyết, bổ can thận.

Nơi sản xuất: Khoa Dược - Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương

- Thuốc đối chứng: Bài thuốc Độc hoạt ký sinh thang

STT	Tên vị thuốc	Tên Latin	Liều lượng
1	Tần giao	<i>Radix Gentianae</i>	12g
2	Thục địa	<i>Radix Rehmanniae</i>	12g
3	Tang ký sinh	<i>Herba Loranthe Gracifilolii</i>	16g
4	Quế chi	<i>Ramulus Cinnamomi</i>	04g
5	Cam thảo	<i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae</i>	06g
6	Tế tân	<i>Herba Asari</i>	06g
7	Phục linh	<i>Poria</i>	12g
8	Đương quy	<i>Radix Angelicae sinensis</i>	12g
9	Xích thược	<i>Radix Paeoniae lactiflorae</i>	12g
10	Đẳng sâm	<i>Radix Codonopsis</i>	12g
11	Độc hoạt	<i>Radix Angelicae pubescentis</i>	12g
12	Xuyên khung	<i>Rhizoma Ligustici wallichii</i>	08g
13	Ngưu tất	<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>	12g
14	Đỗ trọng	<i>Cortex Eucommiae</i>	12g
15	Phòng phong	<i>Radix Saposhnikoviae divaricatae</i>	12g

Thuốc được sắc bằng máy theo quy trình khép kín tại Khoa Dược, Bệnh viện YHCT Trung ương. Thuốc sắc được đóng dưới dạng túi (200ml/túi), mỗi bệnh nhân uống 1 thang (02 túi) mỗi ngày chia sáng – chiều sau bữa ăn 30 phút.

Tác dụng: Trừ phong thấp, chỉ thống, dưỡng can thận, bổ khí huyết.

Nơi sản xuất: Khoa Dược - Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương.

- Thuốc chống viêm không steroid: Meloxicam

Dạng bào chế: Viên nén

Thành phần: Mỗi viên nén chứa 7,5mg meloxicam và tá dược vừa đủ.

Nơi sản xuất: Công ty cổ phần Dược phẩm Khánh Hòa.

Ngày sản xuất: 21/06/2019. Hạn dùng: 21/06/2022

Số đăng kí: VD - 31741 – 19. Số lô sản xuất: 400519

Liều dùng: 02 viên/ngày, chia s-c, sau ăn no (Khi VAS $\geq$ 7)

2.1.1.2. Thuốc dùng cho nghiên cứu thực nghiệm: Trong nghiên cứu thực nghiệm sử dụng Cao lỏng Ích gối kháng được cô đặc.

2.1.2. Phương tiện và trang thiết bị nghiên cứu

****Dụng cụ nghiên cứu***

- Bơm tiêm 0,3ml, bông gạc.
- Máy xét nghiệm huyết học trên động vật Vet abcTM Animal Blood Counter.
- Thước đo độ dày (Độ chính xác: 0,02mm): MC 555 của hãng Hangzhou tools and measuring tools Co., Ltd (China)
- Hệ thống xét nghiệm ELISA
- Máy đo ngưỡng đau Analgesy meter 7200 của hãng Ugo-Basile (Italy).
- Máy đo phản ứng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer 37450 của Ugo Basile (Italy)
- Máy xét nghiệm sinh hóa bán tự động XC – 55 chemistry analyzer (Trung Quốc).
- Cân phân tích của Nhật.

**** Hóa chất nghiên cứu***

- Monosodium-iodoacetate (MIA) lọ 25G do hãng Sigma Aldrich (Singapore) cung cấp
- Nước muối sinh lý
- Cồn 70 độ, dung dịch sát khuẩn betadin.
- KIT định lượng IL1, TNF α
- Dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX - Diagnostics, định lượng trên máy Vet abcTM Animal Blood Counter.
- Các hóa chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.
- Natri clorid 0,9% của công ty cổ phần Traphaco, Việt Nam.
- Kít định lượng các enzym và chất chuyển hóa trong máu: ALT (alanin aminotransferas), AST (aspartat aminotransferas), bilirubin toàn phần,

albumin, cholesterol toàn phần, creatinin của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo).

- Các dung dịch xét nghiệm máu của hãng Exigo, định lượng trên máy huyết học Exigo, Thụy Điển.
- Các hóa chất đủ tiêu chuẩn phòng thí nghiệm – Trường Đại học Y Hà Nội.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu thực nghiệm

Chuột nhắt chủng Swiss, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 20 ± 2 (g) do viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.

Chuột cống trắng chủng Wistar, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 220 - 250g, do Trung tâm chăn nuôi Động vật Đan Phượng, Hà Tây cung cấp.

Động vật được nuôi ba ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội.

2.2.2. Đối tượng nghiên cứu lâm sàng

- Bệnh nhân được chẩn đoán là thoái hóa khớp gối đến khám và điều trị tại khoa Châm cứu dưỡng sinh, khoa Nội, khoa Khám bệnh Bệnh viện YHCT Trung ương.

- Bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu đáp ứng tiêu chuẩn chọn bệnh nhân và tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu theo các tiêu chuẩn sau đây:

2.2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu

Nhận mọi bệnh nhân không phân biệt giới tính, nghề nghiệp thỏa mãn:

Theo Y học hiện đại

- Được chẩn đoán thoái hóa khớp gối theo tiêu chuẩn của Hội Thấp khớp học Mỹ (American College of Rheumatology – ACR) (1991).
- Được chẩn đoán Thoái hóa khớp gối giai đoạn II, III theo Kellgren và Lawrence (1987).

- Tự nguyện tham gia nghiên cứu.

* Tiêu chuẩn chẩn đoán thoái hóa khớp gối theo ACR – 1991. Có độ nhạy 94%, độ đặc hiệu 88%, gồm các tiêu chuẩn sau đây:

1. Đau khớp gối.
2. Mọc gai xương ở rìa khớp trên X quang.
3. Dịch khớp là dịch thoái hóa.
4. Tuổi ≥ 40 .
5. Cứng khớp buổi sáng dưới 30 phút khi cử động.
6. Lao xáo ở khớp khi cử động.

Chẩn đoán xác định khi có yếu tố 1, 2 hoặc 1,3,5,6 hoặc 1,4,5,6.

Theo Y học cổ truyền: Bệnh nhân THK gối thể phong hàn thấp tý kết hợp can thận hư:

	Phong hàn thấp tý - can thận hư
Vọng	Khớp không nóng, đỏ. Chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng dính nhớt.
Vấn	Hơi thở không hôi.
Vấn	Đau khớp gối, co duỗi khó khăn, hạn chế vận động khớp gối. Đau tăng khi vận động trời lạnh, mưa, ẩm thấp, giảm khi nghỉ ngơi. Người nặng nề, mệt mỏi, sợ gió, sợ lạnh, miệng nhạt. Đau lưng ù tai, hoa mắt. Tiểu đêm, tiểu tiện trong dài.
Thiết	Khớp có thể sưng, không nóng. Mạch trầm hoãn.

Tự nguyện tham gia nghiên cứu và tuân thủ các quy định của nghiên cứu.

2.2.2.2. Tiêu chuẩn loại bệnh nhân khỏi nghiên cứu

Các bệnh nhân có một trong những điểm dưới đây sẽ bị loại khỏi diện nghiên cứu.

- + Đã điều trị thuốc chống viêm không steroid trong vòng 3 ngày hoặc đã tiêm corticoid tại chỗ trong vòng 3 tháng gần đây.
- + Bỏ điều trị giữa chừng.
- + Đang bị xuất huyết tiêu hóa, loét dạ dày đang tiến triển.
- + Dị ứng với các thuốc chống viêm không steroid.
- + Nhiễm khuẩn tại khớp và /hoặc nhiễm khuẩn toàn thân.
- + Có kèm theo tổn thương nội tạng hoặc các bệnh mạn tính khác: Suy tim, suy thận, viêm gan cấp, xơ gan, bệnh lý ác tính.
- + Phụ nữ có thai.
- + Không thuộc thể phong hàn thấp tý kèm can thận hư.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm

2.3.1.1. Nghiên cứu độc tính

** Nghiên cứu độc tính cấp*

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của cao lỏng Ích gối kang trên chuột nhắt trắng theo đường uống [109], [110].

Áp dụng phương pháp Lichtfield – Wilcoxon: chuột nhắt trắng cả hai giống, được chia thành các lô, mỗi lô 10 con. Sau khi nhịn ăn 12 giờ (nước uống tự do), chuột được uống thuốc thử với liều tăng dần, từ liều cao nhất gây chết 0% đến liều thấp gây chết 100% [111].

Chuột được theo dõi tình trạng chung và tỷ lệ chuột chết trong 72 giờ sau khi uống thuốc, số chết được mô tả để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD₅₀ của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 14 sau khi uống Ích gối kang.

** Nghiên cứu độc tính bán trường diễn*

Các bước tiến hành: [109]

Chuột cống trắng được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con

- Lô chứng: uống nước cất 1,5ml/100g/ngày
- Lô trị 1: uống Ích gôi khang liều 17,04 g/kg/ngày (liều dự kiến trên lâm sàng).
- Lô trị 2: uống Ích gôi khang liều 51,12 g/kg/ngày (liều gấp 3 lần lô trị 1). Chuột được uống nước hoặc thuốc thử trong 2 tháng liên tục, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:

- Tình trạng chung, thể trọng của chuột.
- Đánh giá chức phận tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.
- Đánh giá chức năng gan thông qua định lượng chất chuyển hóa trong máu: bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol.
- Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan thông qua định lượng hoạt độ enzym trong máu: ALT, AST.
- Đánh giá chức năng lọc của cầu thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống thuốc, sau 4 tuần uống thuốc và sau 8 tuần uống thuốc.

- Mô bệnh học:

Sau 8 tuần uống thuốc, chuột được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan.

Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số chuột ở mỗi lô.

Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư (do PGS.TS. Lê Đình Roanh đọc kết quả vi thể).

2.3.1.2. Nghiên cứu tác dụng chống viêm giảm đau của cao lỏng Ích gôi khang trên mô hình thoái hóa khớp gôi thực nghiệm.

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

Lô 1 (chứng sinh học): tiêm vào khe khớp nước muối sinh lý, uống nước cất 1ml/100g chuột

Lô 2 (mô hình): gây thoái hóa khớp bằng tiêm vào khe khớp MIA 3mg/khớp, uống nước cất 1ml/100g chuột.

Lô 3 (chứng dương): gây thoái hóa khớp bằng tiêm vào khe khớp MIA 3mg/khớp, uống diclofenac 3mg/kg

Lô 4 (thuốc thử): gây thoái hóa khớp bằng tiêm vào khe khớp MIA 3mg/khớp, uống IGK liều 17,04g/kg/ngày (liều tương đương lâm sàng tính trên chuột cống hệ số 6)

Lô 5 (thuốc thử): gây thoái hóa khớp bằng tiêm vào khe khớp MIA 3mg/khớp, uống IGK liều 51,12g/kg/ngày (liều gấp 3 liều lâm sàng)

Chuột ở các lô được nuôi ổn định trong điều kiện phòng thí nghiệm 4 tuần trước khi đưa vào nghiên cứu.

Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, chuột ở lô 2 đến lô 5 được gây mô hình thoái hóa khớp thực nghiệm theo phương pháp của Kim và cộng sự bằng cách tiêm dung dịch MIA liều 3mg/khớp vào khớp gối phải của từng chuột [112],[113]. Riêng chuột lô chứng sinh học được tiêm nước muối sinh lý là dung môi pha thuốc vào khớp gối phải của từng chuột. Thể tích dung dịch tiêm vào khớp là 50 μ l/khớp.

Ngay sau khi gây mô hình bằng tiêm MIA 3mg/khớp, các lô 1 và 2 được uống nước, lô 3 uống diclofenac liều 3mg/kg, lô 4 và 5 được uống IGK liều 17,04g/kg/ngày và 51,12g/kg/ngày tương ứng. Các lô chuột uống thuốc và nước 1 lần/ngày trong 6 tuần liên tục.

Các chỉ số đánh giá

**** Đường kính khớp gối***

Đường kính khớp gối phải được đo bằng thước chuyên dụng, tính khoảng cách lớn nhất giữa 2 cạnh khớp gối. Đường kính khớp gối được đo bởi 1 nghiên cứu viên ở tất cả các thời điểm để đảm bảo sự thống nhất.

Đường kính khớp gối được đo vào các thời điểm: trước nghiên cứu, sau tiêm MIA và uống thuốc 3 ngày, 5 ngày, 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 4 tuần, 5 tuần và 6 tuần. Chỉ số đánh giá là độ tăng đường kính khớp gối ở mỗi thời điểm nghiên cứu so với trước nghiên cứu, đơn vị là milimet (mm) [114].

** Tác dụng giảm đau của IGK bằng máy đo ngưỡng đau*

Đo thời gian phản ứng với đau của chuột và lực gây đau đối với chuột (sử dụng máy Dynamic Plantar Aesthesiometer 37450 của Ugo Basile, thông qua thời gian và lực gây đau làm chuột nhấc chân khỏi kim Von Frey) tại vị trí gan chân sau, bên phải của chuột trước nghiên cứu, sau tiêm MIA và uống thuốc 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 4 tuần, 5 tuần và 6 tuần, so sánh giữa các lô chuột với nhau. Từ đó đánh giá tác dụng giảm đau và khả năng vận động khớp gối phải của chuột [115].

** Tác dụng giảm đau của IGK bằng máy đo ngưỡng đau theo phương pháp Randall Selitto*

Đo lực gây đau tại vị trí khớp gối chân sau, bên phải (được tiêm MIA) của chuột ở các lô, sử dụng máy Analgesy meter 7200 của Ugo Basile, theo phương pháp *Randall Selitto* ở các thời điểm trước nghiên cứu, sau tiêm MIA và uống thuốc 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 4 tuần, 5 tuần và 6 tuần, so sánh giữa các lô chuột với nhau [116].

** Các chỉ số Interleukin*

Các Interleukin 1β và $TNF\ \alpha$ là các chỉ số đặc hiệu, tăng cao trong thoái hóa khớp, khi giảm được các chỉ số này nghĩa là làm chậm quá trình thoái hóa, cải thiện cấu trúc của sụn khớp. Các chỉ số này được định lượng trong huyết thanh của chuột ở thời điểm sau 6 tuần tiêm MIA [112],[117]

** Đánh giá mô bệnh học khớp gối*

Đánh giá ngẫu nhiên trên 30% số chuột ở các lô sau 6 tuần tiêm MIA và uống thuốc, chuột được gây mê và phẫu thuật tách khớp gối phải ra khỏi cơ thể, bảo quản trong dung dịch formaldehyd 10%, được đánh giá mức độ thoái hóa dựa trên tiêu bản giải phẫu mô bệnh học.

Kết quả giải phẫu bệnh được đọc tại Bộ môn Giải phẫu bệnh – Trường Đại học Y Hà Nội.

2.3.2. Nghiên cứu trên lâm sàng

2.3.2.1. *Thiết kế nghiên cứu*: nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, có đối chứng, so sánh kết quả trước sau điều trị và so sánh với nhóm đối chứng.

2.3.2.2. *Cỡ mẫu nghiên cứu*

Công thức tính cỡ mẫu:

$$n_1 = n_2 = \frac{\left\{ \left[Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\alpha} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right] \right\}^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Trong đó:

n1: Cỡ mẫu nhóm nghiên cứu

n2: Cỡ mẫu nhóm đối chứng

$Z_{1-\alpha/2}$: Hệ số tin cậy 95% (=1,96); Z_{α} : Lực mẫu (=1,645)

p1: Tỷ lệ bệnh nhân nghiên cứu đạt tốt, ước lượng là 85% [21].

p2: Tỷ lệ bệnh nhân nhóm đối chứng đạt tốt, ước lượng là 65% [12].

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

Thay vào công thức tính:

$$p = \frac{0,85 + 0,65}{2} = 0,75$$

$$n_1 = n_2 = \frac{\left\{ \left[1,96^2 \sqrt{2 \times 0,75(1-0,75)} + 1,645 \sqrt{0,85(1-0,85) + 0,65(1-0,65)} \right] \right\}^2}{(0,85 - 0,65)^2} = 34$$

Kết quả tính toán cỡ mẫu $n_1 = n_2 = 34$ bệnh nhân và lấy tròn số mỗi nhóm 35 bệnh nhân. Trên thực tế chúng tôi lựa chọn 60 bệnh nhân mỗi nhóm. Tổng

cộng gồm 120 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là thoái hóa khớp gối theo đúng tiêu chuẩn chọn bệnh nhân và tiêu chuẩn loại trừ trên.

Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn sau khi tiến hành hỏi bệnh, khám lâm sàng, làm xét nghiệm theo một mẫu bệnh án thống nhất, các bệnh nhân được chia hai nhóm: nhóm nghiên cứu và nhóm chứng theo phương pháp ghép cặp, đảm bảo sự tương đồng về tuổi, giới, mức độ bệnh.

+ Nhóm nghiên cứu: 60 bệnh nhân dùng Cao lỏng Ích gối kang uống trong một tháng.

+ Nhóm chứng: 60 bệnh nhân dùng bài thuốc Độc hoạt ký sinh thang, mỗi ngày 1 thang uống trong một tháng.

Cả hai nhóm sẽ được dùng thuốc meloxicam 7,5mg x 2 viên/ngày, khi bệnh nhân có $VAS \geq 7$. Các bệnh nhân trong nghiên cứu không có bệnh nhân nào nằm trong nhóm chống chỉ định với meloxicam do tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân khi thiết kế nghiên cứu.

2.3.2.3. Quy trình theo dõi và đánh giá

Hỏi bệnh và khám lâm sàng:

- Tuổi, giới, nghề nghiệp, địa chỉ.
- Chỉ số khối cơ thể BMI (Bodymass Index) theo công thức :

$$BMI = \text{Cân nặng} / (\text{chiều cao})^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}$$

Phân loại BMI theo Hiệp hội Đái tháo đường Đông Nam Á:

- Thiếu cân: $BMI < 18,5$
- Bình thường: $18,5 \leq BMI \leq 22,9$
- Thừa cân: $23 \leq BMI < 24,9$
- Béo phì: $BMI \geq 25$

- Khai thác tiền sử bản thân về các bệnh đã mắc, các thuốc đã dùng gần đây, tiền sử chấn thương.

- Các triệu chứng cơ năng:

+ Mức độ đau khớp, giảm chức năng, cứng khớp gối được đánh giá theo các thang điểm VAS, WOMAC.

+ Dấu hiệu phá vỡ khớp: Khi bệnh nhân ngủ dậy hoặc sau khi ngồi lâu khớp gối bị cứng lại, nên phải dùng tay để kéo căng chân ra hoặc tự vận động nhẹ nhàng cho đến khi bệnh nhân cảm thấy khớp mềm ra hoặc vận động dễ dàng. Thời gian cứng khớp được tính bằng phút (dưới 30 phút).

+ Tiếng lục khục khi cử động khớp: khi BN vận động các diện khớp cọ vào nhau gây ra tiếng lạo xạo, lục khục nghe thấy được hoặc cảm nhận được khi khám. Đánh giá: có / không.

+ Dấu hiệu bào gỗ: Di động xương bánh chè trên ròng rọc như kiểu bào gỗ thấy tiếng lạo xạo, gây đau tại khớp gối.

+ Dấu hiệu lạo xạo khớp gối khi cử động.

+ Đo chiều cao, cân nặng, mạch, nhiệt độ, huyết áp.

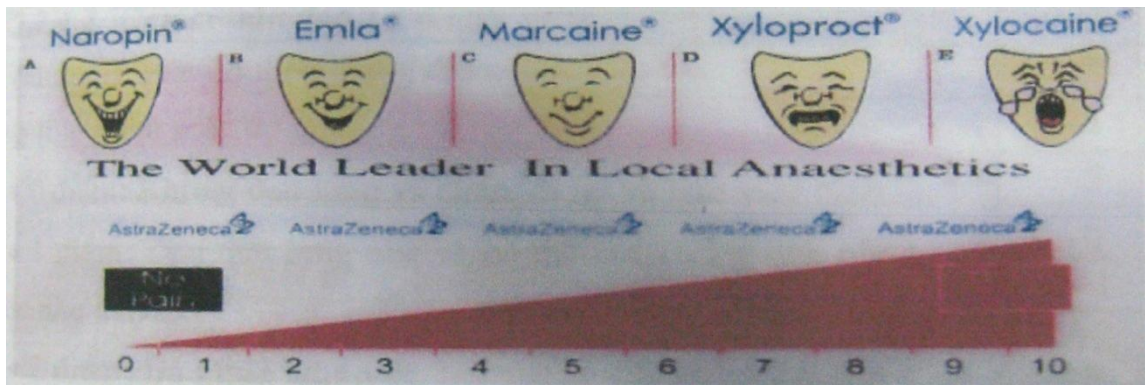
- Lượng giá mức độ đau.

* Lượng giá mức độ đau theo thang điểm VAS (Visual Analog Scale) [118].

Thước đo: Mức độ đau của bệnh nhân được đánh giá theo thang điểm VAS từ 1 đến 10 bằng thước đo của hãng Astra - Zeneca. Thang điểm đánh giá mức độ đau VAS là một thước có hai mặt:

Một mặt: Chia thành 11 vạch đều nhau từ 0 đến 10 điểm, trong đó mức độ đau tăng dần từ 0 cho đến 10 điểm, 10 điểm là đau nhất.

Một mặt: Có 5 hình tượng, có thể quy ước và mô tả ra các mức độ đau tăng dần.



Hình 2.1. Thang điểm VAS [118]

Đánh giá cường độ đau theo các mức sau:

Không đau:	0 điểm.	Đau ít:	1 - 3 điểm.
Đau vừa:	4 - 6 điểm	Đau nhiều:	7 - 10 điểm
Hiệu quả giảm đau được đánh giá:			
Tốt:	0 điểm	Khá:	1 - 3 điểm
Trung bình:	4 - 6 điểm	Kém:	≥ 7 điểm

- Đánh giá khả năng vận động khớp gối theo thang điểm WOMAC:

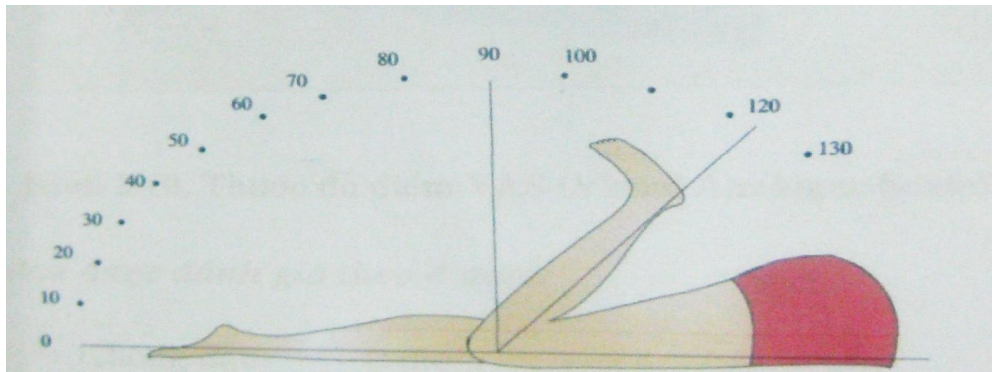
Thang điểm WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) gồm có 24 chỉ số đánh giá ở 3 mục: đau, cứng khớp và hạn chế vận động (theo phụ lục 2) [119]. Trong đó:

- + Điểm đau WOMAC tối thiểu: 0, điểm đau WOMAC tối đa: 20
- + Điểm cứng khớp WOMAC tối thiểu: 0, điểm cứng khớp WOMAC tối đa: 8
- + Điểm vận động WOMAC tối thiểu: 0, điểm vận động WOMAC tối đa: 68
- + Điểm WOMAC tổng tối thiểu: 0; điểm tổng tối đa: 96

- Đo tầm vận động khớp gối.

Cách đo: Độ gấp, duỗi của khớp gối được đo dựa trên phương pháp đo và ghi tầm vận động của khớp do Viện hàn lâm các nhà phẫu thuật chỉnh hình Mỹ tại Hội nghị Vancouver ở Canada thông qua năm 1964 và hiện được quốc tế thừa nhận là phương pháp tiêu chuẩn - “phương pháp Zero” - nghĩa là ở vị trí giải phẫu, mọi khớp được quy định là 0°.

Tư thế bệnh nhân nằm sấp duỗi chân (hình 2.3).



Hình 2.2. Đo độ gấp duỗi khớp gối Warren A.Katr (1997) [120]

Dụng cụ đo là thước đo chuyên dụng, có vạch đo góc chia độ từ (0^0 - 180^0).
 Biên độ gấp bình thường của khớp gối là: 135^0 - 140^0 , gấp tối đa: 150^0 .
 Biên độ duỗi bình thường của khớp gối là: 0^0 .

Đánh giá mức độ hạn chế vận động gấp khớp gối: Bảng đánh giá mức độ hạn chế vận động khớp gối.

Đánh giá	Độ gấp gối
Hạn chế nặng	$< 90^0$
Hạn chế trung bình	$90^0 - < 120^0$
Hạn chế nhẹ	$120^0 - 135^0$
Không hạn chế	$> 135^0$

Lượng giá mức độ cải thiện vận động khớp gối theo các tiêu chuẩn:

- + Cải thiện tốt: Độ gấp gối tăng trên 20^0 so với độ gấp ban đầu.
- + Cải thiện khá: Độ gấp gối tăng hơn từ $10^0 - 20^0$ so với độ gấp ban đầu.
- + Cải thiện trung bình: Độ gấp gối tăng nhỏ hơn 10^0
- + Cải thiện kém: Độ gấp gối không tăng, hoặc còn giảm đi.

- Đo chỉ số gót - mông:

Cách đo: Kéo căng chân sát vào mông, đo vị trí từ gót đến mông.

Lượng giá mức độ hạn chế vận động theo chỉ số gót – mông như sau:

- + Không hạn chế: Chỉ số gót - mông < 5 cm.

- + Hạn chế nặng: Chỉ số gót - hông 5 – 15 cm.
- + Hạn chế rất nặng: Chỉ số gót - hông > 15 cm.

Cận lâm sàng:

Siêu âm khớp gối: Được thực hiện tại khoa chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương. Có thể phát hiện được: Hẹp khe khớp, gai xương, tràn dịch khớp, dày màng hoạt dịch, mảnh xương sụn tự do trong ổ khớp. Siêu âm khớp gối bằng kỹ thuật theo hướng dẫn của EULAR [121],[122].

Xác định các đặc điểm sau:

- Dịch khớp gối đo ở tư thế nằm ngửa, duỗi thẳng chân: đặt nhẹ đầu dò tại vị trí ngay bờ trên xương bánh chè, song song với gân cơ tứ đầu đùi, đo lượng dịch là vùng giảm âm đồng nhất tại vị trí túi cùng dưới gân, chỗ dày nhất. Đơn vị tính: mm. Đánh giá mức độ tràn dịch trên siêu âm:

- + Độ 0: không tràn dịch khi bề dày < 4mm.
- + Độ I (ít - trung bình): tràn dịch vừa: từ $4 \leq$ - <10 mm.
- + Độ II (tràn dịch nhiều): ≥ 10 mm.

- Màng hoạt dịch khớp gối dày: đo ở tư thế chân gấp 45 độ, không dày khi bề dày nhất < 4 mm, có dày lan tỏa khi ≥ 4 mm và lan tỏa, dày khu trú khi chỉ có một vùng màng hoạt dịch dày ≥ 4 mm.

Các xét nghiệm được làm tại khoa Sinh hóa và Huyết học, Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương.

- + Công thức máu: Số lượng hồng cầu, bạch cầu, huyết sắc tố, tiểu cầu.
- + Máu lắng: Đo tốc độ máu lắng sau 1 giờ, sau 2 giờ, tốc độ máu lắng trung bình.

+ Sinh hóa máu: creatinin, ure, glucose, AST, ALT.

Các xét nghiệm huyết học và sinh hóa máu được làm ở 2 thời điểm D_0 và D_{30} .

+ Chụp X quang khớp gối: Thực hiện 1 lần trước điều trị. Tất cả bệnh nhân nghiên cứu đều được chụp X quang khớp gối ở 2 tư thế thẳng, nghiêng.

+ Lượng giá mức độ THK gối trên X quang theo Kellgren và Lawrence (1987) [123].

+ Siêu âm khớp gối.

2.3.2.4. Theo dõi và đánh giá kết quả điều trị

Mốc thời gian theo dõi, đánh giá và so sánh hiệu quả trước và sau điều trị của nhóm nghiên cứu như sau:

+ D_0 : Thời điểm đánh giá trước khi điều trị.

+ D_{15} : Thời điểm đánh giá sau 15 ngày điều trị.

+ D_{30} : Thời điểm đánh giá sau 30 ngày điều trị.

- Các thông tin đánh giá tại các thời điểm từ D_0 , D_{15} và D_{30} gồm:

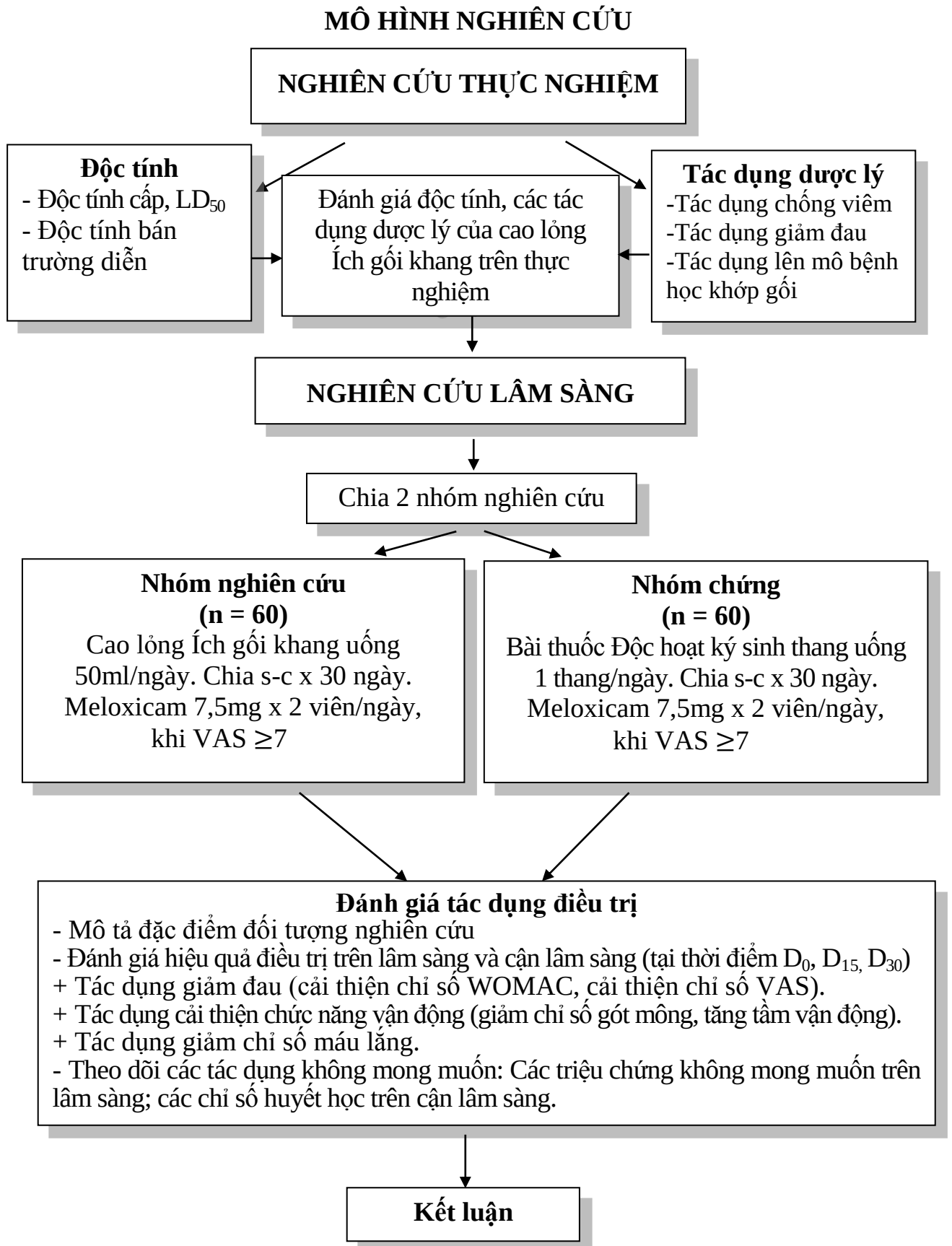
+ Mức độ đau theo thang điểm VAS, WOMAC: Chỉ số càng cao thì bệnh càng nặng.

+ Chức năng vận động khớp gối: Đánh giá qua tầm vận động khớp (gập khớp gối) và qua chỉ số gót - mông.

+ Đánh giá các chỉ số cận lâm sàng tại các thời điểm D_0 và D_{30} .

- So sánh các chỉ số ở các thời điểm trước và sau điều trị của mỗi nhóm, và so sánh hiệu quả điều trị của 2 nhóm ở các thời điểm khác nhau.

2.3.2.5. Theo dõi và đánh giá tác dụng không mong muốn



2.3.2.6. Phương pháp xử lý số liệu

Tất cả các số liệu nghiên cứu được xử lý theo phương pháp thống kê Y học bằng phần mềm SPSS 20.0

Kết quả được thể hiện dưới dạng: Giá trị trung bình và tỷ lệ phần trăm (%).

Sử dụng test χ^2 để so sánh sự khác nhau giữa hai tỷ lệ phần trăm.

Các số liệu được xử lý thống kê theo thuật toán thống kê T-test Student và test trước sau (Avant-après)

Số liệu tổn thương mô bệnh học khớp gối của chuột được xử lý theo test Mann – Whitney dành cho kiểm định phi tham số.

Kết quả nghiên cứu được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

- Đề tài được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức của trường Đại học Y Hà Nội và Hội đồng đạo đức của Bệnh viện YHCT Trung ương.

- Được sự tự nguyện hợp tác của đối tượng nghiên cứu, đối tượng nghiên cứu hoàn toàn có quyền từ chối tham gia chương trình nghiên cứu, có quyền dừng nghiên cứu với bất kỳ lý do gì.

- Các trường hợp điều trị không hiệu quả phải chuyển sang phương pháp điều trị khác.

- Trước khi thử lâm sàng, thuốc đã được nghiên cứu trên thực nghiệm về độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng dược lý theo quy định của Bộ Y tế.

- Nghiên cứu này chỉ nhằm bảo vệ và nâng cao sức khỏe cho cộng đồng mà không nhằm mục đích nào khác.

- Các thông tin cá nhân của đối tượng nghiên cứu được đảm bảo giữ bí mật.

- Khách quan trong đánh giá và phân loại, trung thực trong xử lý số liệu.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm

3.1.1. Nghiên cứu độc tính

3.1.1.1. Nghiên cứu độc tính cấp

Bảng 3.1: Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của thuốc thử Ích gói kang

Lô chuột	n	Liều (ml/kg)	Liều (gam/kg thể trọng)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	45	255,6	0	Không
Lô 2	10	60	340,8	0	Không
Lô 3	10	75	426,0	0	Không

Theo số liệu bảng 3.1, sau khi uống cao lỏng Ích gói kang ở liều từ 255,6 gam dược liệu/kg đến liều tối đa 426 gam dược liệu/kg không có biểu hiện bất thường: chuột ăn uống, vận động bình thường, lông mượt, niêm mạc hồng hào, mắt sáng, phân khô, nước tiểu bình thường. Theo dõi không thấy xuất hiện thêm các triệu chứng bất thường khác, không có chuột chết trong 72 giờ sau uống thuốc và trong suốt 7 ngày. Chưa xác định được độc tính cấp và LD₅₀ của thuốc.

3.1.1.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn

- *Tình trạng chung*

Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở lô chứng hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô.

Lô uống Ích gói kang cả 2 liều hoạt động chậm chạp hơn, kém nhanh nhẹn hơn so với lô chứng, mắt sáng, lô uống thuốc thử liều cao gấp 3 lần có biểu hiện tiêu chảy nhẹ.

- Sự thay đổi thể trọng chuột

Bảng 3.2: Ảnh hưởng của Ích gôi kháng đến thể trọng chuột

Thời gian	Lô		Trước uống thuốc	Sau 4 tuần uống thuốc	Sau 8 tuần uống thuốc
Trọng lượng (g)	Lô chứng	Trọng lượng (g)	234,00 ± 47,19	253,00 ± 40,36	232,00 ± 37,95
		% thay đổi trọng lượng		8,2	3,5
		p trước - sau		<0,05	>0,05
	Lô trị 1	Trọng lượng (g)	232,50 ± 26,27	260,00 ± 23,09	252,00 ± 29,36
		% thay đổi trọng lượng		11,8	8,6
		p trước - sau		<0,05	>0,05
	Lô trị 2	Trọng lượng (g)	220,00 ± 20,82	232,00 ± 21,88	238,00 ± 23,94
		% thay đổi trọng lượng		5,5	8,2
		p trước - sau		>0,05	>0,05
	p (t- test Student)		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Sau 4 tuần và 8 tuần uống Ích gôi kháng, trọng lượng chuột ở 2 lô trị đều tăng so với trước khi nghiên cứu, tuy nhiên mức tăng chỉ rõ rệt sau 4 tuần ($p < 0,05$), còn sau 8 tuần sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng chuột giữa lô chứng và các lô dùng thuốc thử ($p > 0,05$).

- *Đánh giá chức năng tạo máu*

Bảng 3.3: Ảnh hưởng của Ích gói kang đến số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố và tỷ lệ % hematocrit trong máu chuột

Chỉ số nghiên cứu	Thời điểm nghiên cứu	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1(n=10) (Liều 17,04g/kg)	Lô trị 2(n=10) (Liều 51,12g/kg)	p
Hồng cầu (T/l)	Trước uống	8,13 ± 1,27	8,01 ± 0,93	8,16 ± 1,47	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	8,06 ± 0,83	8,00 ± 1,01	8,26 ± 0,70	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	8,15 ± 0,67	8,36 ± 0,59	8,34 ± 0,46	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)	Trước uống	11,95 ± 1,22	11,92 ± 1,01	11,80 ± 1,30	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	11,52 ± 0,91	11,68 ± 1,04	11,49 ± 0,79	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	11,30 ± 0,27	11,77 ± 0,73	11,62 ± 0,58	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hematocrit (%)	Trước uống	39,08 ± 2,06	37,29 ± 3,60	38,46 ± 4,13	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	38,21 ± 2,76	37,55 ± 3,41	36,45 ± 2,27	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	37,33 ± 1,86	37,97 ± 2,42	37,39 ± 1,19	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 4 tuần và 8 tuần uống Ích gói kang, số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit ở cả lô trị 1 (uống Ích gói kang liều tương đương lâm sàng 17,04g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Ích gói kang liều gấp 3 lần lâm sàng 51,12g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$)

Bảng 3.4: Ảnh hưởng của Ích gói kháng đến một số chỉ số huyết học trong máu chuột

Chỉ số nghiên cứu	Thời điểm nghiên cứu	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1(n = 10) (Liều 17,04g/kg)	Lô trị 2(n = 10) (Liều 51,12g/kg)	P
Bạch cầu (G/l)	Trước uống	8,33 ± 2,03	8,13 ± 1,35	8,30 ± 0,74	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	9,34 ± 2,77	8,47 ± 2,18	7,43 ± 1,38	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	10,12 ± 1,48	5,82 ± 0,93	9,21 ± 1,20	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Bạch cầu trung tính (%)	Trước uống	9,90 ± 3,78	13,70 ± 3,66	12,30 ± 3,80	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	13,70 ± 5,03	12,40 ± 3,66	10,00 ± 3,40	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	10,30 ± 2,67	12,90 ± 3,25	10,00 ± 4,67	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Bạch cầu lympho (%)	Trước uống	90,10 ± 3,78	86,30 ± 6,24	87,70 ± 3,80	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	86,30 ± 5,03	87,60 ± 3,66	90,00 ± 3,40	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	89,70 ± 2,67	87,10 ± 3,25	90,00 ± 4,67	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Tiểu cầu (G/l)	Trước uống	596,90±62,83	607,90 ± 77,18	597,80 ± 106,76	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	616,40 ± 65,46	578,80 ± 78,61	581,90 ± 69,24	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	551,70±63,12	589,50 ± 108,07	535,80 ± 110,62	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 4 tuần và 8 tuần uống Ích gói kháng, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và tiểu cầu ở cả lô trị 1 (uống Ích gói kháng liều tương đương lâm sàng 17,04g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Ích gói kháng liều gấp 3 lần lâm sàng 51,12g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước với sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$)

- *Đánh giá chức năng gan*

Bảng 3.5: Ảnh hưởng của Ích gói kang đến hàm lượng albumin, cholesterol toàn phần, bilirubin trong máu chuột

Chỉ số nghiên cứu	Thời điểm nghiên cứu	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1(n = 10) (Liều 17,04g/kg)	Lô trị 2(n = 10) (Liều 51,12g/kg)	P
Albumin (g/dl)	Trước uống	3,05 ± 0,46	2,92 ± 0,31	2,88 ± 0,21	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	2,84 ± 0,47	2,83 ± 0,30	2,75 ± 0,40	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	2,68 ± 0,33	2,69 ± 0,23	2,75 ± 0,33	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Cholesterol (mmol/l)	Trước uống	1,41 ± 0,31	1,38 ± 0,26	1,37 ± 0,23	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	1,31 ± 0,21	1,46 ± 0,21	1,49 ± 0,20	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	1,35 ± 0,23	1,42 ± 0,21	1,43 ± 0,21	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Bilirubin (mmol/l)	Trước uống	13,60 ± 0,69	13,54 ± 0,66	13,03 ± 0,62	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	13,37 ± 0,62	13,36 ± 0,44	13,43 ± 0,63	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	13,16 ± 0,59	13,70 ± 0,71	13,20 ± 0,54	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 4 tuần và 8 tuần uống Ích gói kang, nồng độ cholesterol toàn phần, bilirubin, nồng độ albumin trong máu chuột, ở cả lô trị 1 (uống Ích gói kang liều tương đương lâm sàng 17,04g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Ích gói kang liều gấp 3 lần lâm sàng 51,12g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$)

Bảng 3.6: Ảnh hưởng Ích gôi kháng đến hoạt độ AST, ALT trong máu chuột

Chỉ số nghiên cứu	Thời điểm nghiên cứu	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1(n = 10) (Liều 17,04g/kg)	Lô trị 2(n = 10) (Liều 51,12g/kg)	P
AST (UI/l)	Trước uống	105,70 ± 21,20	98,30 ± 10,74	101,10 ± 16,50	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	92,10 ± 26,69	108,50 ± 18,22	101,20 ± 17,61	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	92,28 ± 10,56	91,66 ± 10,22	91,44 ± 14,34	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
ALT (UI/l)	Trước uống	61,90 ± 15,48	66,60 ± 14,25	60,50 ± 15,46	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	55,10 ± 10,86	65,50 ± 14,63	59,10 ± 13,91	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	58,80 ± 11,15	61,00 ± 14,66	61,70 ± 11,64	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Hoạt độ AST, ALT ở lô trị 1, lô trị 2 sau 4 và 8 tuần uống thuốc khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so với thời điểm trước uống thuốc trong cùng lô chuột ($p > 0,05$).

- *Đánh giá chức năng lọc của cầu thận*

Bảng 3.7: Ảnh hưởng của Ích gôi kháng đến nồng độ creatinin trong máu chuột

Chỉ số nghiên cứu	Thời điểm nghiên cứu	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1(n = 10) (Liều 17,04g/kg)	Lô trị 2(n = 10) (Liều 51,12g/kg)	P
Creatinin (mg/dl)	Trước uống	1,04 ± 0,08	1,07 ± 0,07	1,07 ± 0,05	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	1,06 ± 0,08	1,06 ± 0,08	1,07 ± 0,07	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	1,03 ± 0,09	1,08 ± 0,06	1,04 ± 0,08	> 0,05
	<i>p trước - sau</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 4 tuần và 8 tuần uống Ích gôi Khang, ở cả lô trị 1 (uống Ích gôi Khang liều tương đương lâm sàng 17,04g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Ích gôi Khang liều gấp 3 liều lâm sàng 51,12 g/kg/ngày), nồng độ creatinin trong máu chuột không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước với sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

3.1.1.3. Sự thay đổi về mô bệnh học sau 4 tuần uống thuốc

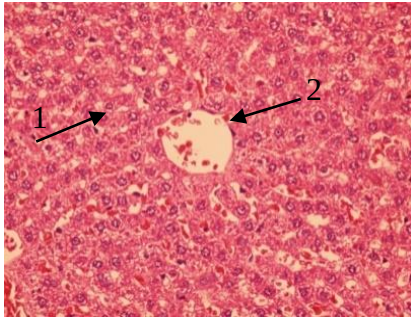
Hình ảnh đại thể:

Trên tất cả các chuột thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hóa của chuột.

Hình ảnh vi thể:

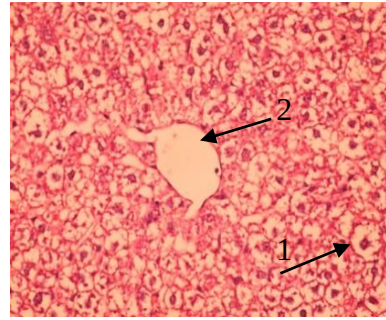
- Hình thái vi thể gan:

Lô chuột	Kết quả vi thể
Lô chứng sinh học	- 2/3 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh thoái hóa nhẹ, tế bào có ít hốc sáng nhỏ - 1/3 mẫu bệnh phẩm gan có cấu trúc thoái hóa vừa, bào tương tế bào có khá nhiều hốc sáng nhỏ
Lô trị 1 (uống Ích gôi Khang liều 17,04g/kg/ngày)	- 2/3 mẫu bệnh phẩm gan có hình ảnh thoái hóa nhẹ, tế bào gan có ít hốc sáng nhỏ - 1/3 mẫu bệnh phẩm gan có cấu trúc thoái hóa vừa, bào tương tế bào có khá nhiều hốc sáng nhỏ
Lô trị 2 (uống Ích gôi Khang liều 51,12g/kg/ngày)	- 2/3 mẫu bệnh phẩm gan có hình ảnh gan bình thường - 1/3 mẫu bệnh phẩm gan có hình ảnh thoái hóa vừa, tế bào gan có khá nhiều hốc sáng nhỏ



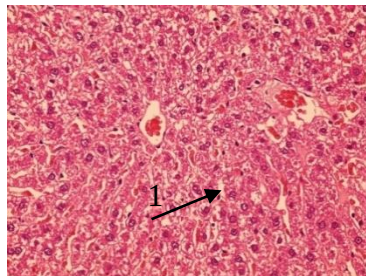
Ảnh 1: Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (chuột số 204) (HE x 400)

1. Tế bào gan 2. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thụ



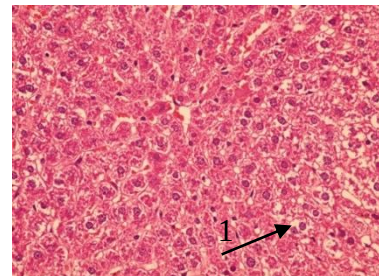
Ảnh 2: Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (chuột số 203) (HE x 400)

1. Hốc sáng 2. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thụ



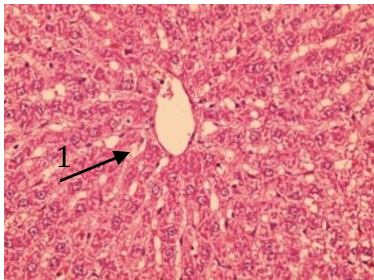
Ảnh 3: Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 (chuột số 229) (HE x 400)

1. Tế bào gan thoái hóa nhẹ



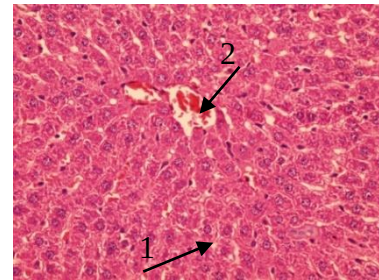
Ảnh 4: Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 (chuột số 232) (HE x 400)

1. Tế bào gan thoái hóa nhẹ



Ảnh 5: Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 (chuột số 212) (HE x 400)

1. Tế bào gan 2. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thụ



Ảnh 6: Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 (chuột số 218) (HE x 400)

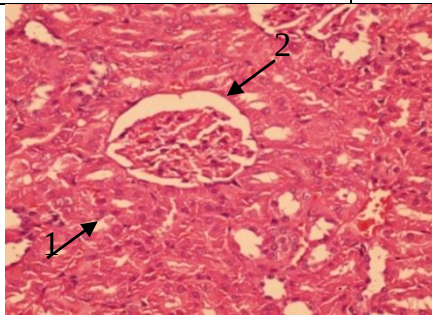
1. Tế bào gan 2. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thụ

Hình 3.1. Hình thái vi thể gan chuột các lô chứng, lô trị 1 và lô trị 2

Hình ảnh vi thể gan của chuột không thấy sự tổn thương rõ rệt ở các lô uống Ích gói kháng cả 2 liều so với lô chứng sinh học.

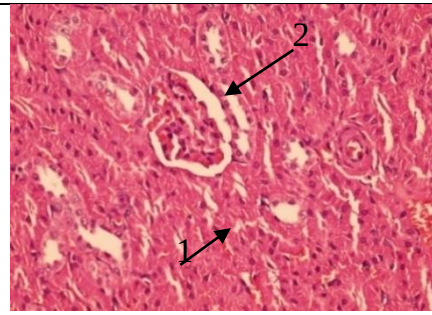
- Hình thái vi thể thận:

Lô chuột	Kết quả vi thể
Lô chứng sinh học	- 3/3 mẫu bệnh phẩm thận có cấu trúc bình thường
Lô trị 1 (uống Ích gói khang liều 17,04g/kg/ngày)	- 3/3 mẫu bệnh phẩm thận có cấu trúc bình thường
Lô trị 2 (uống Ích gói khang liều 51,12g/kg/ngày)	- 2/3 mẫu bệnh phẩm thận có cấu trúc bình thường - 1/3 mẫu bệnh phẩm thận có thoái hóa nhẹ tế bào ống lượn gần



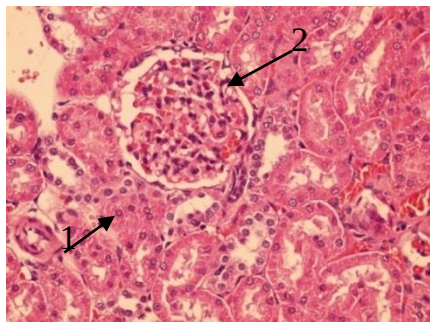
Ảnh 7: Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (chuột số 204) (HE x 400)

1. Tế bào thận 2. Cầu thận



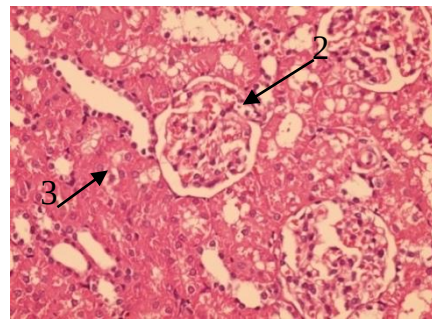
Ảnh 8: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 (chuột số 229) (HE x 400)

1. Tế bào thận 2. Cầu thận



Ảnh 9: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 (chuột số 218) (HE x 400)

1. Tế bào thận 2. Cầu thận



Ảnh 10: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 (chuột số 212) (HE x 400)

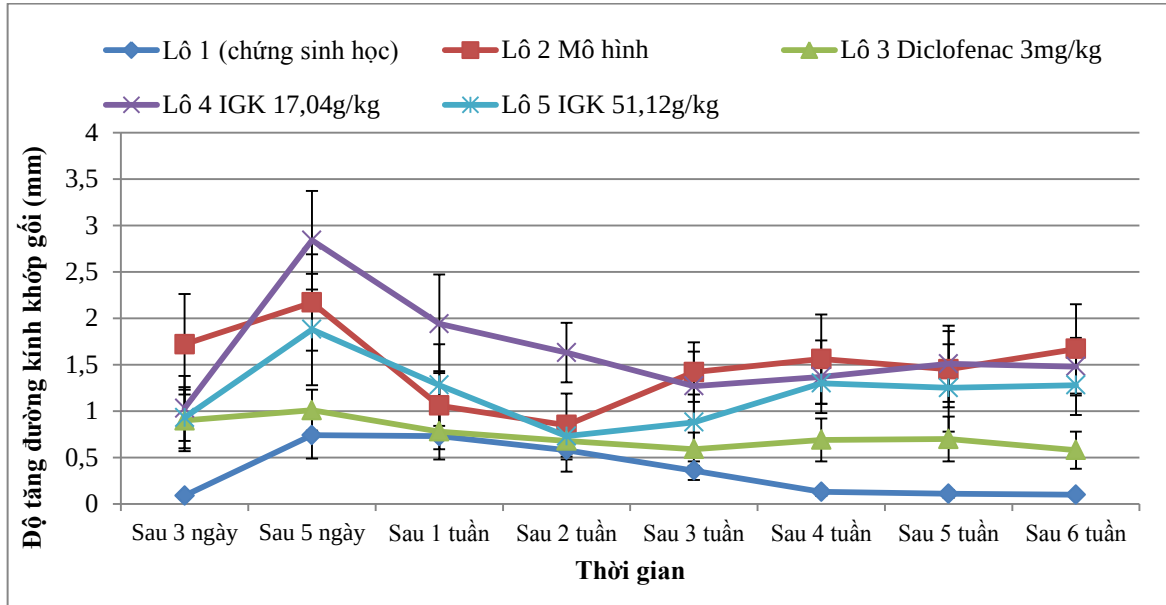
1. Tế bào thận 2. Cầu thận

Hình 3.2. Hình thái vi thể thận chuột các lô chứng, lô trị 1 và lô trị 2

Hình ảnh vi thể thận của chuột không thấy sự tổn thương lô uống Ích gói khang liều 17,04 g/kg/ngày so với lô chứng sinh học. Có sự tổn thương nhẹ mô bệnh học thận của chuột lô uống Ích gói khang liều 51,12 g/kg/ngày so với lô chứng sinh học nhưng trong giới hạn chấp nhận được.

3.1.2. Nghiên cứu tác dụng điều trị thoái hóa khớp gối trên thực nghiệm

3.1.2.1. Tác dụng lên đường kính khớp gối chuột cống trắng

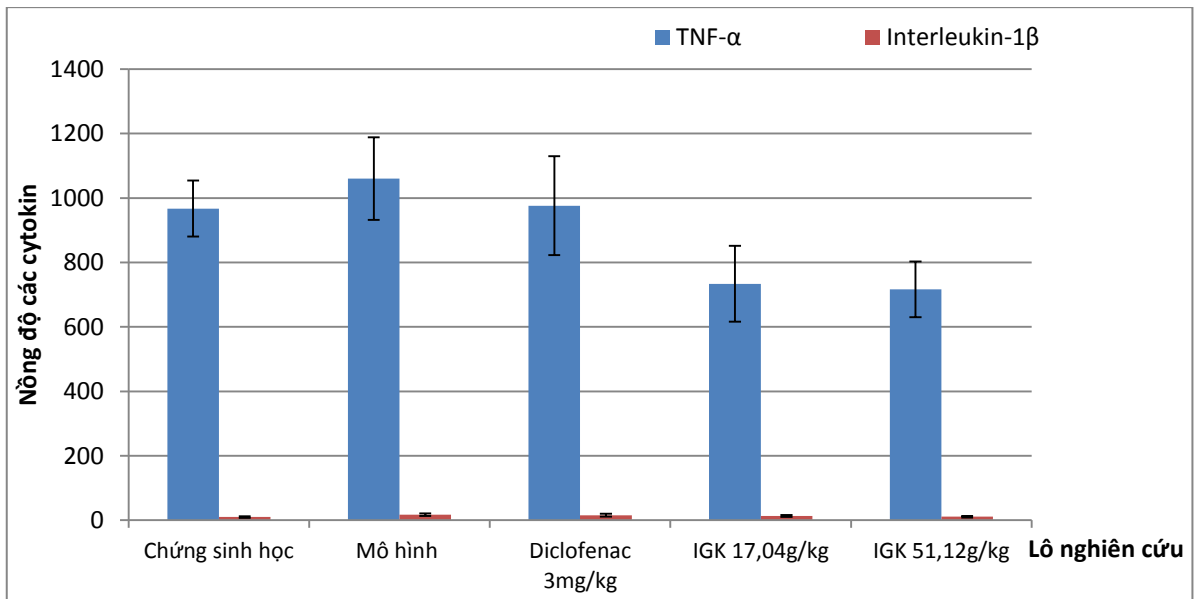


Biểu đồ 3.1: Độ tăng đường kính khớp gối theo thời gian

Độ tăng đường kính khớp gối của chuột ở các lô được tiêm MIA gây thoái hóa khớp tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học (chỉ tiêm nước muối sinh lý), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Biểu đồ 1 cho thấy, sự tăng đường kính khớp gối sau tiêm MIA đạt cao nhất vào các thời điểm sau 5 ngày, sau 4 tuần và sau 6 tuần. Ở lô uống diclofenac 3mg/kg, độ tăng đường kính khớp gối trên chuột giảm rõ rệt so với lô mô hình ở tất cả các thời điểm nghiên cứu ($p < 0,05$ và $p < 0,001$). Ở lô uống IGK liều 17,04g/kg, độ tăng đường kính khớp gối trên chuột giảm rõ so với lô mô hình ở thời điểm sau 3 ngày, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$), mức giảm này kém hơn so với diclofenac 3mg/kg. Độ tăng đường kính khớp gối có xu hướng giảm từ thời điểm sau 3 tuần, nhưng chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Ở lô uống IGK liều 51,12g/kg, độ tăng đường kính khớp gối trên chuột giảm rõ so với lô mô hình ở tất cả các thời điểm, sự giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$; $p < 0,01$ và $p < 0,001$), mức giảm này kém hơn so với diclofenac 3mg/kg ở hầu hết các thời điểm nghiên cứu ($p < 0,01$; $p < 0,001$).

3.1.2.2. Tác dụng của Ích gôi kháng lên chỉ số cytokin



Biểu đồ 3.2: Nồng độ cytokin ở các lô nghiên cứu

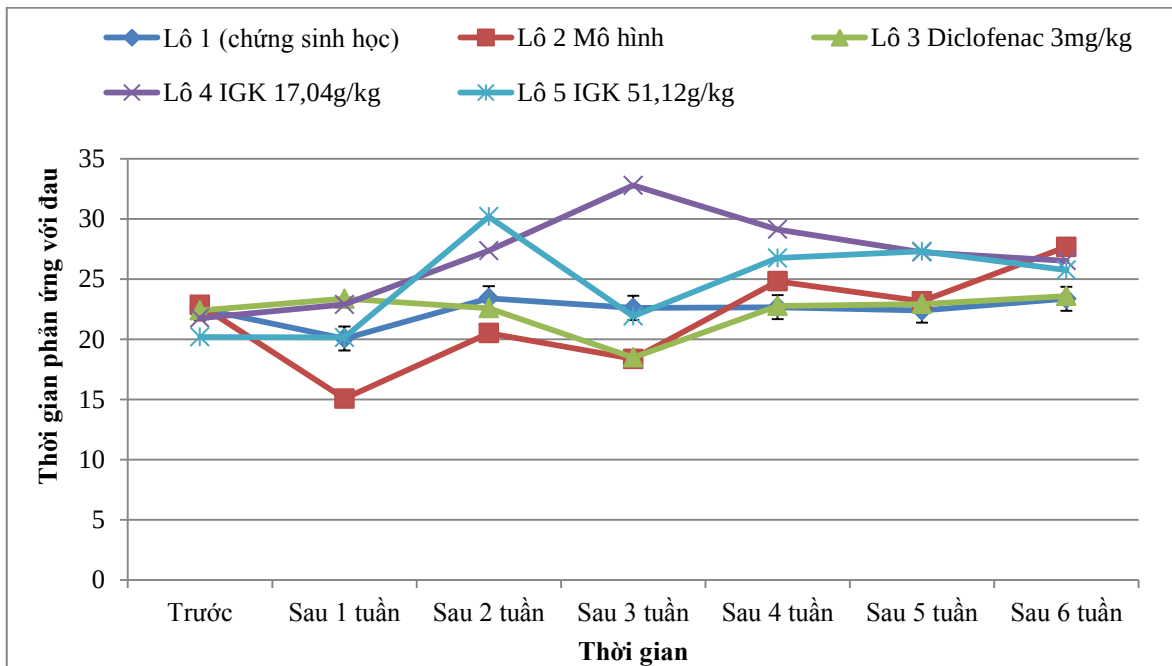
Sau 6 tuần tiêm MIA, ở lô mô hình, nồng độ IL-1 β và TNF- α tăng cao rõ rệt so với chứng sinh học ($p < 0,01$). Ở lô uống diclofenac 3mg/kg, nồng độ IL-1 β và TNF- α giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), nồng độ IL - 1 β có tăng so với chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Ở lô uống IGK liều 17,04g/kg và 51,12g/kg nồng độ IL -1 β giảm rõ so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Ở lô uống IGK liều 51,12g/kg, tác dụng giảm nồng độ IL -1 β mạnh hơn diclofenac 3mg/kg ($p < 0,05$), có xu hướng mạnh hơn liều 17,04g/kg nhưng sự khác biệt chưa rõ ($p > 0,05$). Ở lô uống IGK liều 17,04g/kg và 51,12g/kg, nồng độ TNF- α giảm rõ so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Tác dụng này mạnh hơn diclofenac 3mg/kg ($p < 0,01$). Hai liều có tác dụng tương đương và đều làm giảm nồng độ TNF- α so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$).

3.1.2.3. Đánh giá tác dụng giảm đau.

- Tác dụng giảm đau của Ích gôi khang trên mô hình sử dụng máy đo ngưỡng đau

Bảng 3.8: Ảnh hưởng của Ích gôi khang lên lực gây đau trên máy đo ngưỡng đau sử dụng kim Vonfrey

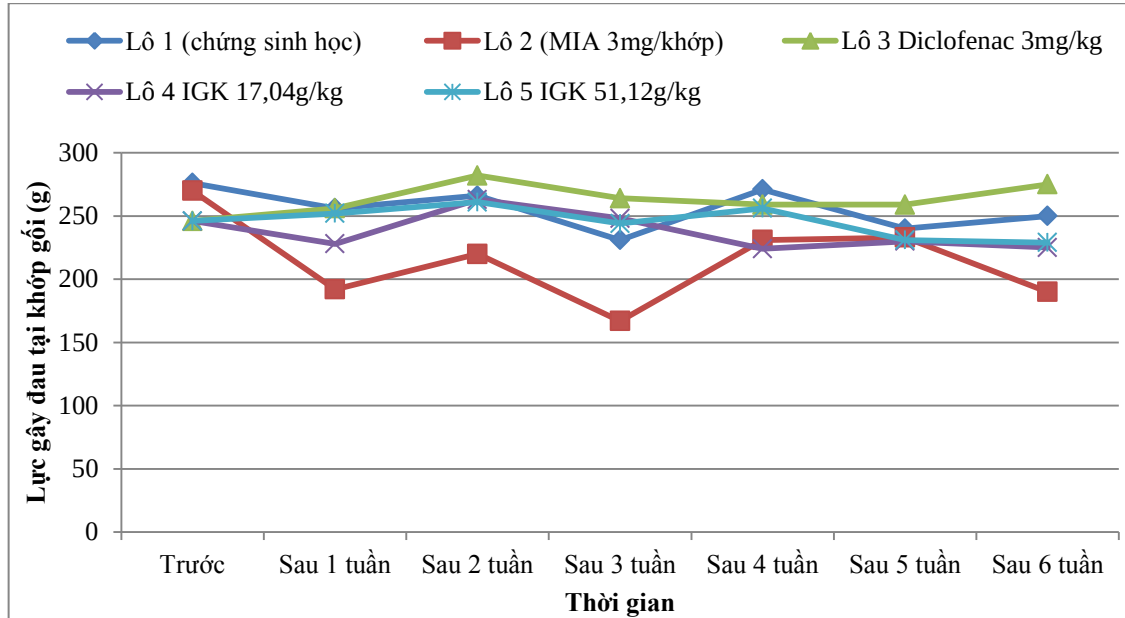
Lô chuột	n	Lực gây đau (g)						
		Trước	Sau 1 tuần	Sau 2 tuần	Sau 3 tuần	Sau 4 tuần	Sau 5 tuần	Sau 6 tuần
Lô 1 (chứng sinh học)	10	22,57 ± 3,60	20,06 ± 4,61	23,41 ± 7,58	22,61 ± 7,14	22,67 ± 6,39	22,39 ± 3,98	23,37 ± 3,67
Lô 2 (Mô hình)	10	22,85 ± 6,87	15,07 ± 3,64	20,51 ± 4,60	18,37 ± 6,72	24,83 ± 4,66	23,16 ± 4,95	27,68 ± 4,06*
Lô 3 (Diclofenac 3mg/kg)	10	22,41 ± 2,99	23,37 ± 3,47	22,59 ± 6,57	18,49 ± 5,20	22,77 ± 5,24	22,94 ± 5,78	23,60 ± 4,38
Lô 4 (IGK 17,04g/kg)	10	21,77 ± 5,35	22,89 ± 5,75	27,36 ± 7,00	32,79 ± 10,66	29,13 ± 7,62	27,25 ± 7,54	26,53 ± 8,89
Lô 5 (IGK 51,12g/kg)	10	20,19 ± 5,71	20,15 ± 2,71	30,20 ± 8,53	21,92 ± 6,60	26,76 ± 6,60	27,31 ± 9,62	25,75 ± 7,43
p		p _{1-2,3,4,5} ; p _{2-3,4,5} ; p _{3-4,5} ; p ₄₋₅ ; > 0,05	p ₁₋₂ ; p ₄₋₅ < 0,05 p _{1-3,4,5} ; p _{3-4,5} > 0,05 p ₂₋₃ ; < 0,001 p _{2-4,5} < 0,01	p _{1-2,3,4,5} ; p ₂₋₃ ; p _{3-4,5} > 0,05 p ₂₋₄ ; p ₄₋₅ < 0,05 p ₂₋₅ < 0,01	p _{1-2,3,5} ; p _{2-3,5} ; p ₃₋₅ > 0,05 p ₁₋₄ ; p ₃₋₄ ; p ₄₋₅ < 0,05 p ₂₋₄ < 0,01	p _{1-2,3,4,5} ; p _{2-3,4,5} ; p ₃₋₅ ; p ₄₋₅ > 0,05 p ₃₋₄ < 0,05	p _{1-2,3,4,5} ; p _{2-3,4,5} ; p _{3-4,5} ; p ₄₋₅ > 0,05	p _{1-2,3,4,5} ; p _{2-3,4,5} ; p _{3-4,5} ; p ₄₋₅ ; > 0,05; p ₂₋₃ < 0,05



Biểu đồ 3.3: Ảnh hưởng của IGK lên thời gian phản ứng với đau

Kết quả ở bảng 3.8 và biểu đồ 3.3 cho thấy: Ở lô chứng sinh học, thời gian và lực gây đau làm chuột nhắt chân khỏi kim Von Frey không có sự khác biệt tại tất cả các thời điểm so với trước nghiên cứu ($p > 0,05$). Ở lô mô hình sau tiêm MIA 1 tuần, lực gây đau và thời gian phản ứng với đau giảm rõ với trước nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), nhưng thời gian gây đau không khác biệt so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$). Từ thời điểm sau 3 tuần đến sau 5 tuần tiêm MIA, lực gây đau và thời gian phản ứng với đau tăng lên nhưng mức độ tăng chưa rõ. Đến thời điểm sau 6 tuần tiêm MIA, lực gây đau và thời gian phản ứng với đau tăng lên rõ rệt so với so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$). Ở lô uống diclofenac 3mg/kg, sau tiêm MIA 6 tuần, lực gây đau và thời gian phản ứng với đau giảm rõ rệt so với lô mô hình ($p < 0,05$). Ở lô uống IGK liều 17,04g/kg và 51,12g/kg, sau tiêm MIA 6 tuần, lực gây đau và thời gian phản ứng với đau có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

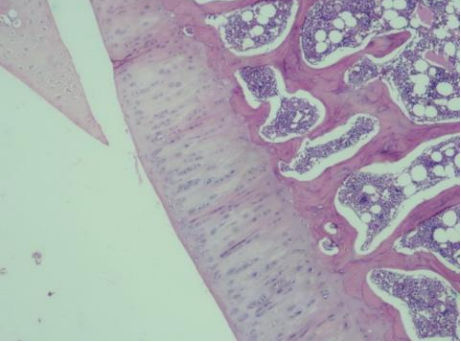
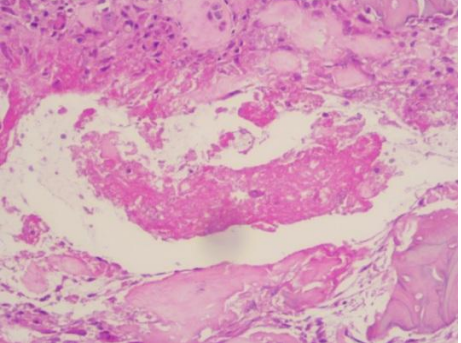
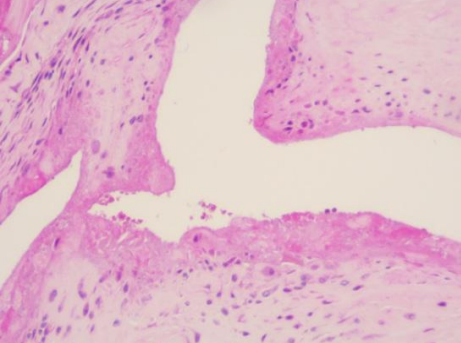
- Tác dụng giảm đau tại khớp bằng máy đo ngưỡng đau theo phương pháp của *Randall Selitto*

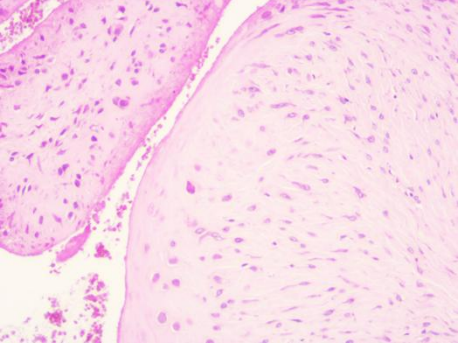
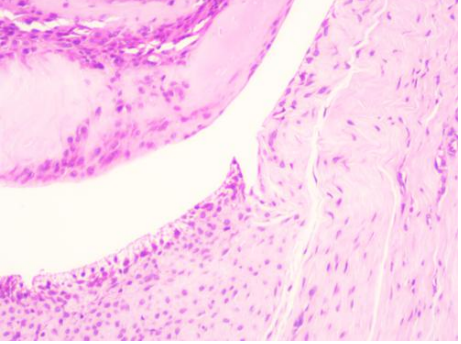


Biểu đồ 3.4: Lực gây đau tại khớp gối theo thời gian

Ở lô chứng sinh học, lực gây đau tại khớp gối của chuột không có sự khác biệt tại tất cả các thời điểm so với trước nghiên cứu ($p > 0,05$). Ở lô mô hình, ở tất cả các thời điểm sau khi tiêm MIA, lực gây đau tại khớp gối chuột đều giảm so với trước nghiên cứu và so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$ và $p < 0,01$). Ở lô uống diclofenac 3mg/kg, lực gây đau khớp gối tại tất cả các thời điểm sau tiêm MIA đều tăng rõ so với lô mô hình ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Ở lô uống IGK liều 17,04g/kg, lực gây đau khớp gối tăng so với lô mô hình ở hầu hết các thời điểm, đặc biệt là ở thời điểm sau 3 tuần ($p < 0,001$). Tác dụng này tương đương diclofenac 3mg/kg. Lô dùng IGK liều 51,12g/kg, lực gây đau khớp gối tăng rõ so với lô mô hình, đặc biệt là ở thời điểm sau 3 tuần và 6 tuần ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Tác dụng này tương đương so với liều 17,04g/kg và tương đương với diclofenac 3mg/kg ($p > 0,05$).

3.1.2.4. Tác dụng của Ích gôi kháng lên mô bệnh học khớp gối.

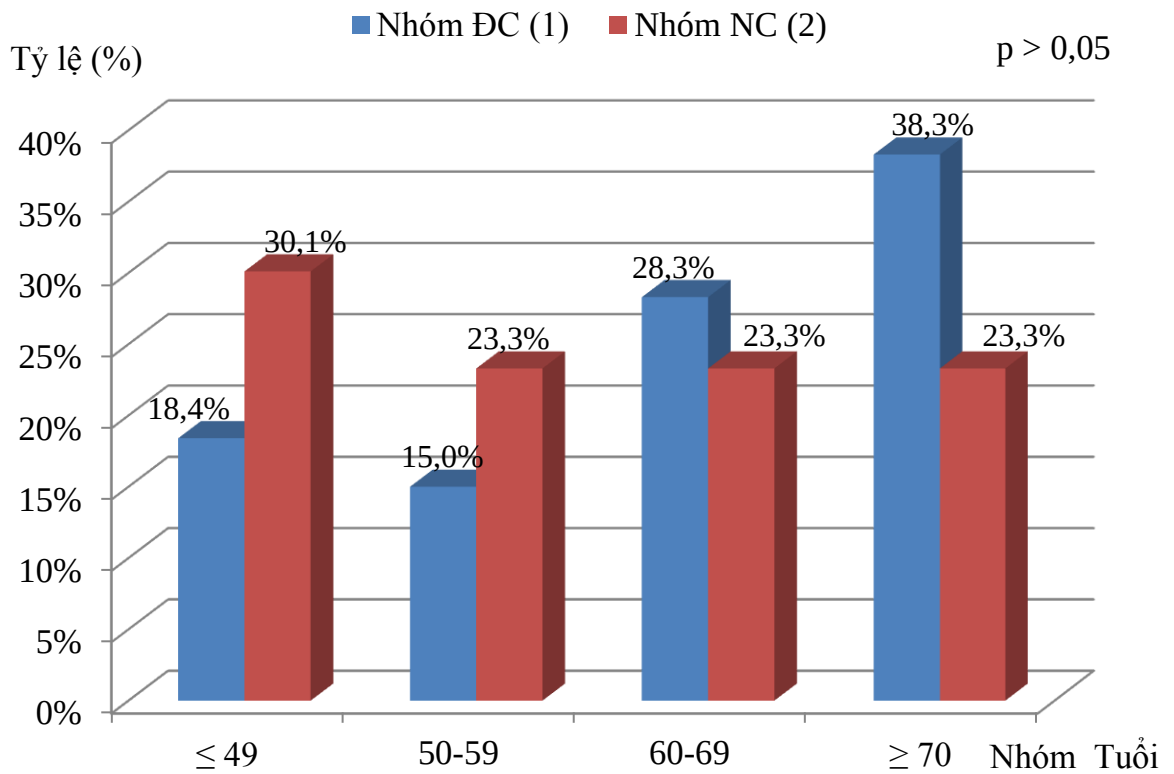
Lô nghiên cứu	Đặc điểm mô bệnh học	Hình ảnh mô bệnh học
Lô 1: Chứng sinh học	Hình ảnh sụn khớp thoái hóa nhẹ: Không có tổn thương dưới sụn, không mất lớp nhuộm proteoglycan, lớp tế bào màng hoạt dịch không có hiện tượng thoái hóa, hoại tử. Có ít tế bào thâm nhập viêm vùng mô hoạt dịch.	 (chuột số 6) (HE x 100)
Lô 2: Mô hình (MIA 3mg/khớp)	Hình ảnh sụn khớp thoái hóa mức độ nặng: Tổn thương xương dưới sụn ở mức độ vừa đến nặng, mất lớp nhuộm proteoglycan mức độ trung bình, tế bào màng hoạt dịch thoái hóa. Thâm nhiễm nhiều tế bào viêm trong mô hoạt dịch. Tổn thương sụn mức độ trung bình đến nặng. Có thoái hóa xơ huyết và thoái hóa kính. Hẹp khe khớp mức độ trung bình đến nặng. Có chồi xương và gai xương rõ.	 (chuột số 23) (HE x 100)
Lô 3: Diclofenac 3mg/kg	Hình ảnh sụn khớp thoái hóa mức độ trung bình: Tổn thương xương dưới sụn ở mức độ trung bình, mất nhẹ đến trung bình lớp nhuộm proteoglycan, tế bào màng hoạt dịch thoái hóa. Thâm nhiễm tế bào viêm trong mô hoạt dịch mức độ trung bình. Tổn thương sụn nhẹ đến trung bình. Hẹp khe khớp mức độ nhẹ đến trung bình. Có ít chồi xương, gai xương. Có tăng sinh xơ và tăng sinh tế bào sụn	 (chuột số 25) (HE x 100)

Lô nghiên cứu	Đặc điểm mô bệnh học	Hình ảnh mô bệnh học
Lô 4: IGK 17,04g/kg	Hình ảnh sụn khớp thoái hóa mức độ nhẹ: Tổn thương xương dưới sụn ở mức độ nhẹ, mất lớp nhuộm proteoglycan ở mức độ nhẹ. Tế bào màng hoạt dịch thoái hóa nhẹ, có tăng sinh, thâm nhiễm tế bào viêm trong mô hoạt dịch mức độ nhẹ. Khe khớp hẹp nhẹ. Có thoái hóa hoại tử bề mặt sụn và màng hoạt dịch nhẹ đến trung bình. Có ít chồi xương, gai xương.	 (chuột số 82) (HE x 100)
Lô 5: IGK 51,12g/kg	Hình ảnh sụn khớp thoái hóa mức độ nhẹ: Tổn thương xương dưới sụn ở mức độ nhẹ, mất lớp nhuộm proteoglycan ở mức độ nhẹ. Tế bào màng hoạt dịch thoái hóa nhẹ, tăng sinh mạnh, thâm nhiễm tế bào viêm trong mô hoạt dịch mức độ nhẹ. Khe khớp hẹp nhẹ. Có thoái hóa hoại tử bề mặt sụn và màng hoạt dịch mức độ nhẹ. Có ít chồi xương, gai xương.	 (chuột số 75) (HE x 100)

Hình 3.3. Hình ảnh mô bệnh học khớp gối

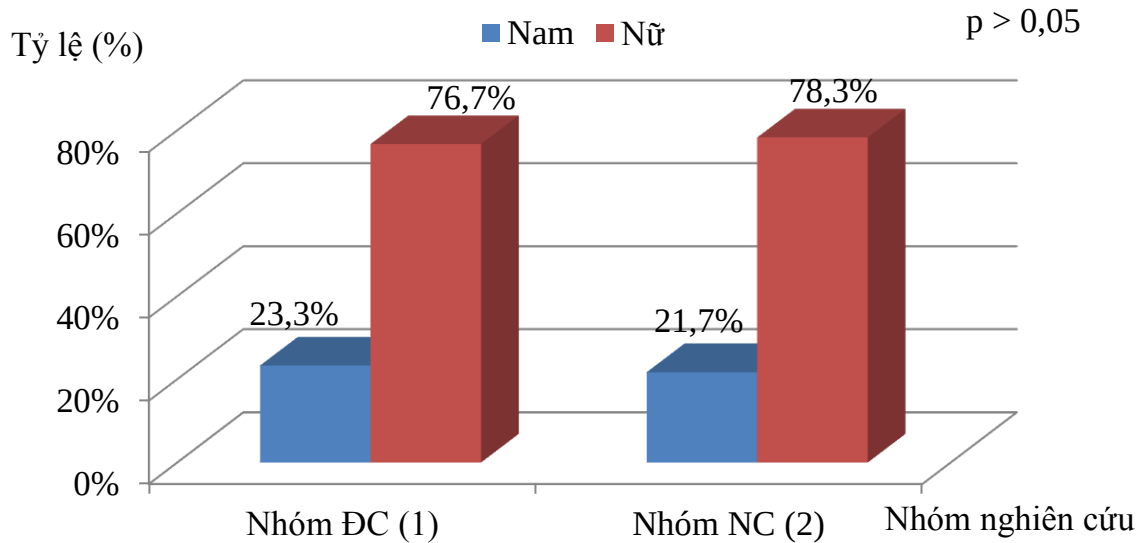
3.2. Kết quả nghiên cứu lâm sàng

3.2.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu



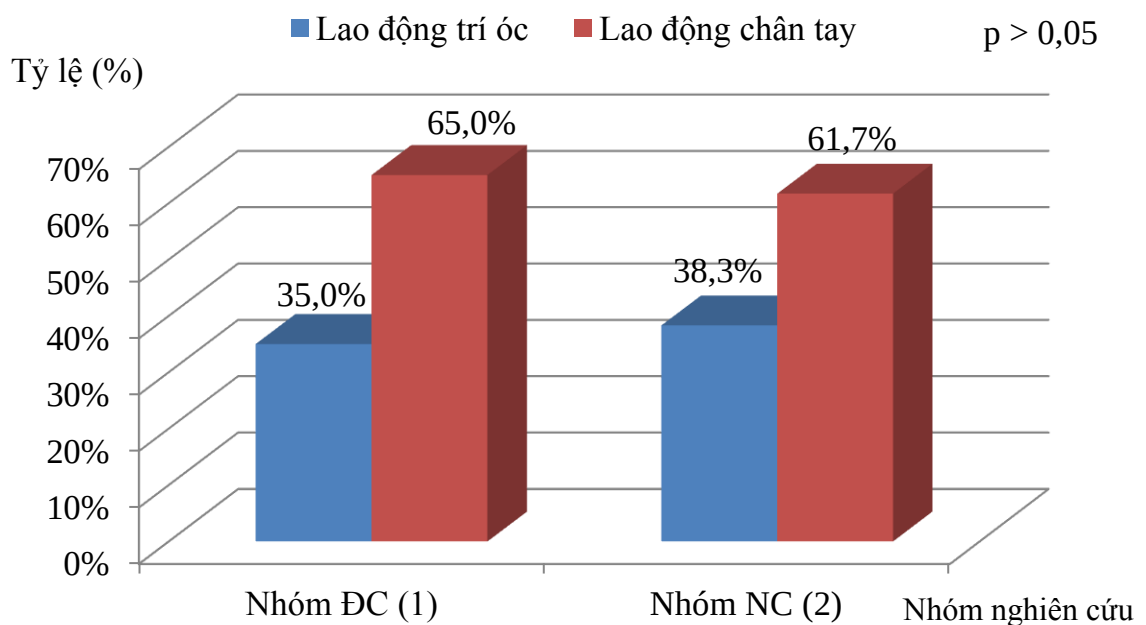
Biểu đồ 3.5: Phân bố về tuổi của 2 nhóm nghiên cứu

- Tuổi THK gói tập trung vào lứa tuổi trên 70. Giữa hai nhóm bệnh nhân có sự tương đồng về độ tuổi nghiên cứu ($p > 0,05$).
- Độ tuổi trung bình của BN là $60,51 \pm 12,93$ (tuổi), thấp nhất là 28, cao nhất 88.



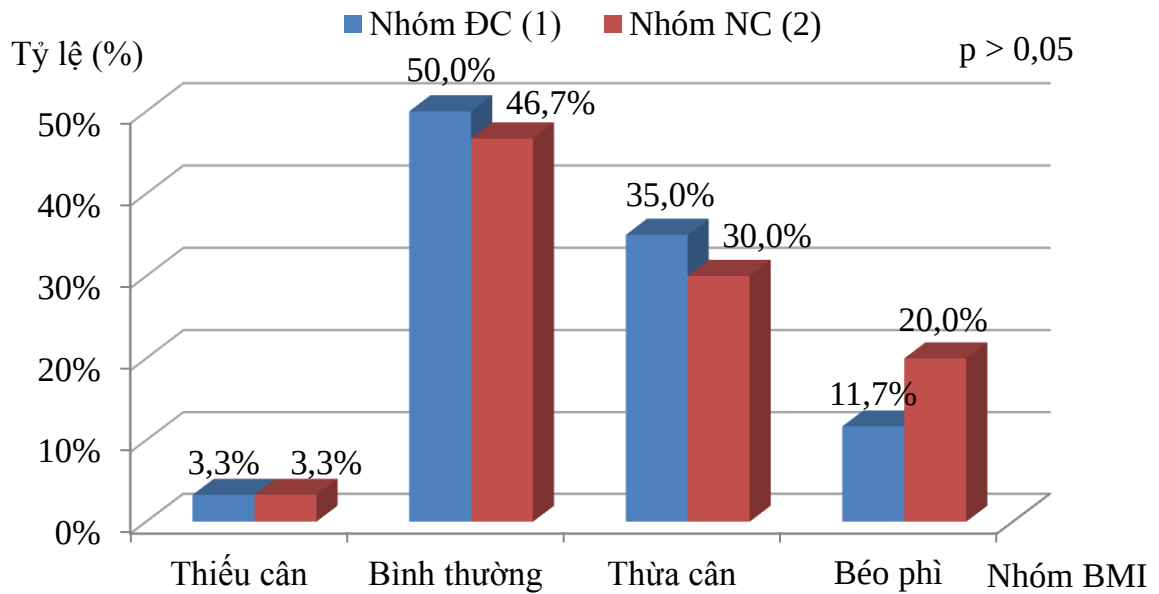
Biểu đồ 3.6: Phân bố về giới của 2 nhóm nghiên cứu

- Nhóm nữ tham gia vào nghiên cứu gấp khoảng 3 lần so với nam. Giữa hai nhóm bệnh nhân có sự tương đồng về giới tính ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.7: Phân bố về nghề nghiệp của 2 nhóm nghiên cứu

Chủ yếu bệnh nhân thuộc nhóm lao động chân tay trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ 63,3%, nhóm NC là 61,7% và nhóm ĐC là 65,0%. Không có sự khác biệt về nghề nghiệp giữa hai nhóm với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.8: Đặc điểm về chỉ số khối cơ thể BMI

Đa số các Bệnh nhân có BMI ở mức bình thường $18,5 \leq \text{BMI} \leq 22,9$ (48,4%); 32,5% ở trong tình trạng tiền béo phì ($23 \leq \text{BMI} \leq 24,9$). BMI trung bình của bệnh nhân nhóm ĐC là $22,56 \pm 2,55$, nhóm NC là $22,95 \pm 2,46$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm với $p > 0,05$.

Bảng 3.9: Vị trí khớp bị tổn thương

Vị trí khớp		Nhóm ĐC (1) (n=60)		Nhóm NC (2) (n=60)		Tổng (n = 120)	
		n	TL(%)	n	TL(%)	n	TL(%)
1 khớp	Trái	19	31,7	12	20	31	25,8
	Phải	18	30,0	13	21,7	31	25,8
Cả hai khớp		23	38,3	35	58,3	58	48,4
p ₁₋₂		p = 0,088 > 0,05					

Chủ yếu bệnh nhân bị chấn thương cả 2 khớp trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ 48,4%, nhóm NC là 58,3% và nhóm ĐC là 38,3%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm với $p > 0,05$.

Bảng 3.10: Các triệu chứng lâm sàng trước nghiên cứu

Triệu chứng		Nhóm ĐC (1) (n=60)		Nhóm NC (2) (n=60)		Tổng (n=120)	
		n	TL(%)	n	TL(%)	n	TL(%)
Đau khớp	Không	3	5,0	7	11,7	10	8,3
	Có	57	95,0	53	88,3	110	91,7
	p	= 0,524 > 0,05					
Phá vỡ khớp	Không	24	40	22	36,7	46	38,3
	Có	36	60	38	63,3	74	61,7
	p	= 0,707 > 0,05					
Lục cục tại khớp	Không	18	30	20	33,3	38	31,7
	Có	42	70	40	66,7	82	68,3
	p	= 0,695 > 0,05					
Dấu hiệu bào gồ	Không	24	40	17	28,3	41	34,2
	Có	36	60	43	71,7	79	65,8
	p	= 0,178 > 0,05					
Nóng da tại khớp	Không	55	91,7	49	81,7	104	86,7
	Có	5	8,3	11	18,3	16	13,3
	p	= 0,107 > 0,05					
Hạn chế gấp duỗi	Không	12	20	12	20	24	24
	Có	48	80	48	80	96	80
	p	= 1,00 > 0,05					

Kết quả đánh giá các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân trước nghiên cứu như sau:

- 91,7% bệnh nhân có triệu chứng đau khớp, trong đó nhóm ĐC là 95%, nhóm NC là 88,3%. Không có sự khác biệt về triệu chứng đau khớp giữa các nhóm với $p > 0,05$.

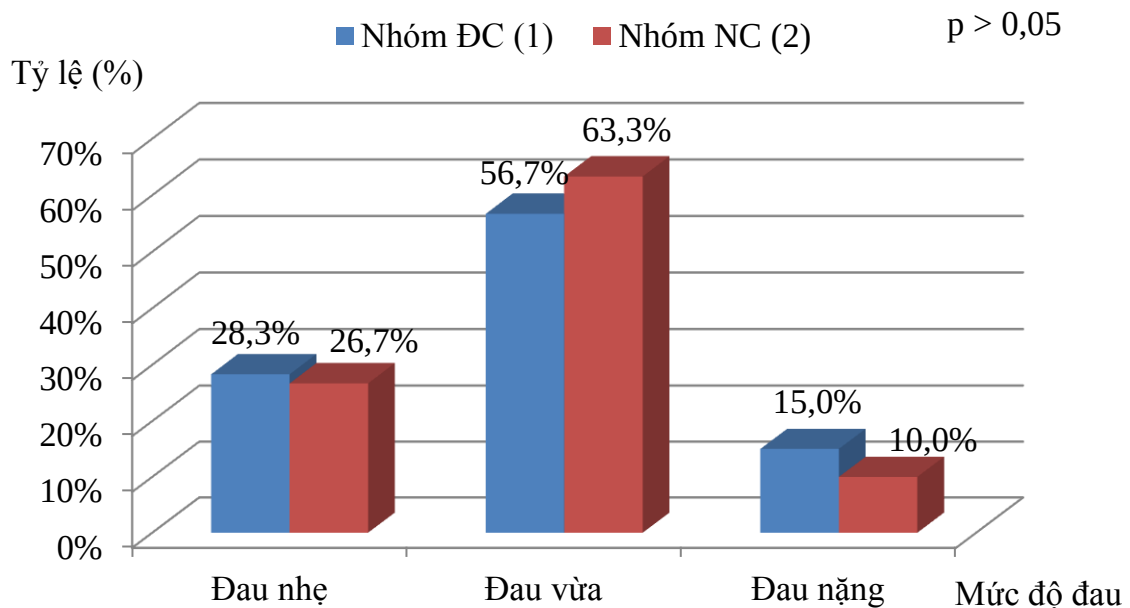
- 61,7% bệnh nhân có triệu chứng phá gĩ khớp. Không có sự khác biệt về triệu chứng phá gĩ khớp giữa các nhóm với $p > 0,05$.

- 68,3% bệnh nhân xuất hiện triệu chứng lực cục tại khớp, trong đó nhóm ĐC là 70 %, nhóm NC là 66,7%. Không có sự khác biệt về triệu chứng lực cục tại khớp giữa các nhóm với $p > 0,05$.

- 65,8 % bệnh nhân xuất hiện dấu hiệu bào gổ, trong đó nhóm NC cao hơn nhóm ĐC. Không có sự khác biệt về dấu hiệu bào gổ giữa các nhóm với $p > 0,05$.

- 13,3% bệnh nhân có biểu hiện nóng da tại khớp và không có sự khác biệt về biểu hiện này giữa các nhóm với $p > 0,05$.

- 80% bệnh nhân bị hạn chế trong gấp duỗi, trong đó nhóm ĐC cao hơn nhóm NC. Tuy nhiên không có sự khác biệt về dấu hiệu này giữa các nhóm với $p > 0,05$.



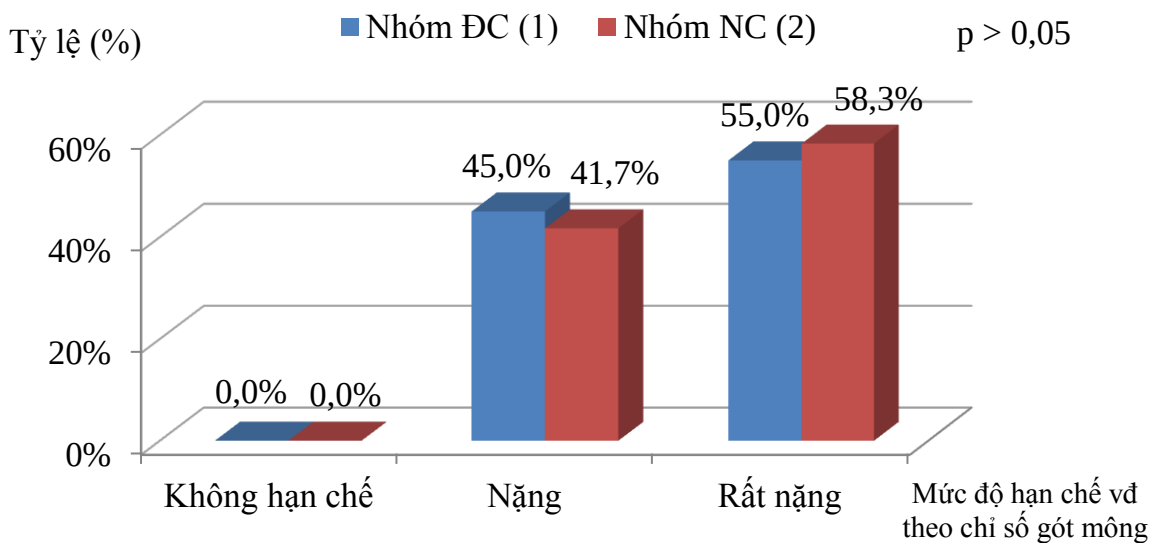
Biểu đồ 3.9: Mức độ đau theo thang điểm VAS trước điều trị

Trước điều trị, đa số các bệnh nhân bị đau ở mức vừa (60%), trong đó tỷ lệ đau vừa ở nhóm ĐC là 56,7%, nhóm NC là 63,3%. Tuy nhiên mức độ đau của 2 nhóm ĐC và NC không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

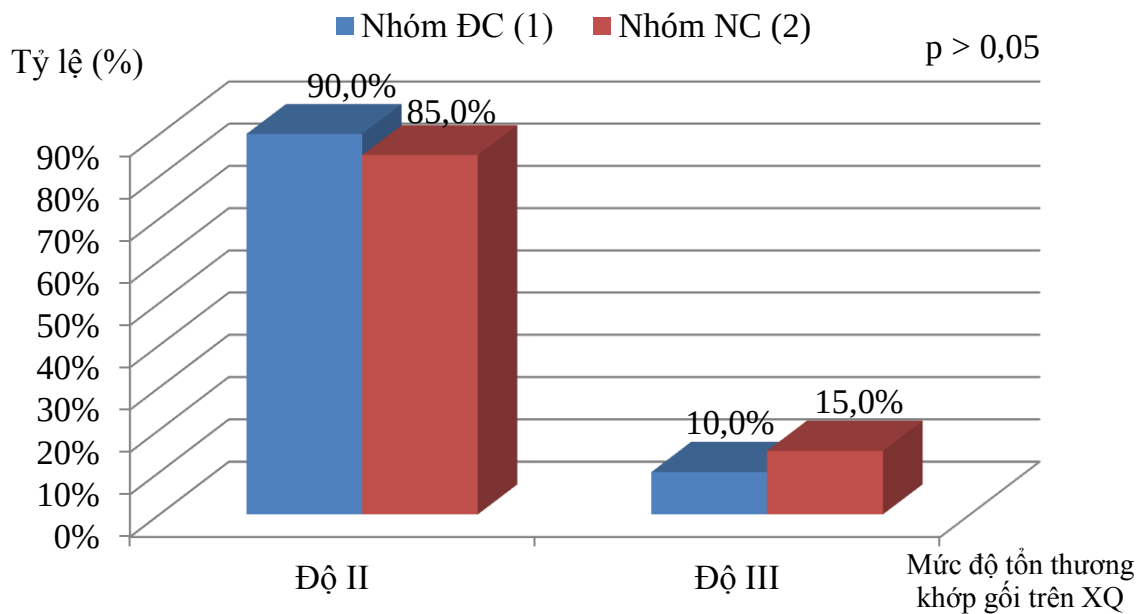
Bảng 3.11: TVĐ khớp gối của 2 nhóm trước điều trị

Mức độ hạn chế TVĐ	Nhóm ĐC (1)		Nhóm NC (2)		Tổng	
	n=60	TL (%)	n=60	TL (%)	n=120	TL (%)
Nặng ($< 90^0$)	3	5,0	4	6,7	7	5,8
Trung bình ($90 - < 120^0$)	39	65,0	39	65,0	78	65,0
Nhẹ ($120^0 - 135^0$)	18	30,0	17	28,3	35	29,2
Không hạn chế ($> 135^0$)	0	0	0	0	0	0
p_{1-2}	$=0,918 > 0,05$					

Đánh giá TVĐ khớp gối của 2 nhóm trước điều trị cho thấy: đa số các bệnh nhân có mức độ hạn chế TVĐ ở mức trung bình (65,0%). 29,2% bệnh nhân ở mức độ nhẹ và đặc biệt có 5,8% bệnh nhân có mức độ hạn chế TVĐ ở mức nặng. Không có sự khác biệt về hạn chế vận động giữa 2 nhóm với $p > 0,05$.

**Biểu đồ 3.10: Đánh giá chỉ số gót - mông của 2 nhóm trước điều trị**

100% bệnh nhân đều xuất hiện hạn chế gót – mông. Trong đó 56,7% bệnh nhân có mức độ hạn chế rất nặng (nhóm ĐC là 55,0% thấp hơn nhóm NC là 58,3%). 43,3% bệnh nhân có mức độ hạn chế nặng, trong đó nhóm ĐC là 45,0% cao hơn nhóm NC là 41,7%. Giữa 2 nhóm không có sự khác biệt về chỉ số gót – mông tại thời điểm trước nghiên cứu với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.11: Mức độ tổn thương khớp gối trên XQ theo Kellgren và Lawrence

- 100% bệnh nhân khi chụp khớp gối trên XQ đều bị tổn thương trong đó 87,5% bệnh nhân bị tổn thương ở giai đoạn II và 12,5% bệnh nhân bị tổn thương ở giai đoạn III.
- Mức độ tổn thương giai đoạn II ở nhóm ĐC là 90% cao hơn nhóm NC (85%).
- Mức độ tổn thương giai đoạn III ở nhóm ĐC là 10% thấp hơn nhóm NC (15%).
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm với $p > 0,05$.

Bảng 3.12: Đặc điểm siêu âm khớp gối

Đặc điểm	Nhóm ĐC (1)		Nhóm NC (2)		Tổng	
	(n = 60)		(n = 60)		(n = 120)	
	n	TL(%)	n	TL(%)	n	TL(%)
Độ 0: không tràn dịch khi bề dày < 4mm	42	70	47	78,4	89	74,2
Độ I (ít- trung bình): tràn dịch vừa: từ 4 ≤ - <10 mm	17	28,3	11	18,3	28	23,3
Độ II (tràn dịch nhiều): ≥ 10 mm	1	1,7	2	3,3	3	2,5
p ₁₋₂	0,387 > 0,05					

Đa số bệnh nhân không tràn dịch (độ 0). Không có sự khác biệt về mức độ tràn dịch giữa 2 nhóm ($p > 0,05$).

3.2.2. Hiệu quả điều trị

3.2.2.1. Đánh giá hiệu quả giảm đau sau điều trị theo thang điểm VAS

Bảng 3.13: Điểm VAS trung bình của hai nhóm

Thời gian		Điểm đau TB theo VAS (điểm) ($\bar{X} \pm SD$)		P
		Nhóm ĐC (1) (n= 60)	Nhóm NC (2) (n=60)	
D ₀		5,53 ± 1,87	5,52 ± 1,8	0,96
D ₁₅		4,33 ± 1,47	4,03 ± 1,5	0,27
D ₃₀		3,33 ± 1,39	2,63 ± 1,09	0,003
Hiệu suất giảm	D ₁₅ - D ₀	-1,2 ± 1,36	-1,48 ± 1,47	0,275
	D ₃₀ - D ₁₅	-1,00 ± 1,12	-1,4 ± 1,09	0,048
	D ₃₀ - D ₀	-2,2 ± 1,62	-2,88 ± 1,63	0,023

- Đánh giá mức độ giảm đau khớp gối theo thang điểm VAS cho thấy tại thời điểm D₀ và D₁₅ ở 2 nhóm không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

- Điểm đau TB của các bệnh nhân tại thời điểm D₃₀ của nhóm ĐC là $3,33 \pm 1,39$ (điểm) cao hơn nhóm NC ($2,63 \pm 1,09$ điểm). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Hiệu suất về điểm đau trung bình tại thời điểm D₁₅ - D₀ giữa 2 nhóm không có sự khác biệt.

- Hiệu suất điểm đau trung bình theo thang điểm VAS giữa 2 thời điểm D₃₀ và D₁₅ có sự khác biệt giữa hai nhóm ($p = 0,048 < 0,05$). Trong đó điểm đau trung bình của nhóm bệnh nhân đối chứng giảm $1,00 \pm 1,12$ điểm còn nhóm nghiên cứu giảm $-1,4 \pm 1,09$ điểm

- Hiệu suất điểm đau giữa hai thời điểm D₃₀ - D₀, hiệu suất điểm đau TB của các bệnh nhân nhóm ĐC là $-2,2 \pm 1,62$ điểm, nhóm NC là $-2,88 \pm 1,63$ điểm. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với $p < 0,05$.

Bảng 3.14: Mức độ giảm đau khớp gối theo thang điểm VAS

Mức độ đau theo VAS		Nhóm ĐC (1) (n = 60)		Nhóm NC (2) (n = 60)		Tổng (n = 120)	
		n	TL(%)	n	TL(%)	n	TL(%)
Trước điều trị D0	Đau nhẹ (1 - 3 điểm)	17	28,3	16	26,7	33	27,5
	Đau vừa (4 - 6 điểm)	34	56,7	38	63,3	72	60
	Đau nặng (7 - 10 điểm)	9	15	6	10	15	12,5
	p_{1-2}	0,653 > 0,05					
Sau điều trị D30	Đau nhẹ (1 - 3 điểm)	47	78,3	56	93,3	103	85,8
	Đau vừa (4 - 6 điểm)	13	21,7	4	6,7	17	14,2
	p_{1-2}	0,018 < 0,05					
P_{D30-D0}		< 0,001		< 0,001			

- Thời điểm trước điều trị, các bệnh nhân ở hai nhóm có mức độ đau theo VAS từ mức vừa trở lên, trong đó mức độ đau vừa chiếm phần lớn, 56,7% ở nhóm ĐC và 63,6% ở nhóm NC, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Sau điều trị 30 ngày mức độ đau ở hai nhóm đều được cải thiện ($p < 0,05$), trong đó ở nhóm NC mức độ đau cải thiện rõ rệt hơn, không còn bệnh nhân đau nặng, có 93,3% bệnh nhân đau nhẹ và 6,7% bệnh nhân đau vừa. Còn ở nhóm ĐC 78,3% bệnh nhân đau nhẹ và 21,7% bệnh nhân đau vừa. Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Ở nhóm ĐC có sự khác biệt về mức độ đau, sau 30 ngày điểm trung bình đau giảm 2,2 điểm.

- Ở nhóm NC có sự khác biệt về mức độ đau, sau 30 ngày điểm trung bình đau giảm 2,88 điểm.

Bảng 3.15: Phân loại hiệu quả điều trị theo thang điểm VAS

Hiệu quả điều trị theo thang điểm VAS	Nhóm ĐC (1) (n = 60)		Nhóm NC (2) (n = 60)		Tổng (n = 120)	
	n	TL(%)	n	TL(%)	n	TL(%)
Tốt (VAS = 0)	0	0	0	0	0	0
Khá ($1 \leq \text{VAS} \leq 3$)	47	78,3	56	93,3	103	85,8
Trung bình ($4 \leq \text{VAS} \leq 6$)	13	21,7	4	6,7	17	14,2
Kém ($\text{VAS} \geq 7$)	0	0	0	0	0	0
p_{1-2}	0,018 < 0,05					

Sau 30 ngày điều trị, nhóm NC có 93,3% bệnh nhân có kết quả khá, nhóm ĐC là 78,3% bệnh nhân có kết quả khá. Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.2.2. Đánh giá hiệu quả dựa trên thang điểm WOMAC

Bảng 3.16: Đánh giá hiệu quả điều trị trên thang điểm WOMAC đau

Thời điểm nghiên cứu	Điểm WOMAC đau ($\bar{X} \pm SD$)		p
	Nhóm ĐC (1) (n = 60)	Nhóm NC (2) (n = 60)	
D ₀	11,05 ± 3,32	10,95 ± 3,33	0,869 > 0,05
D ₁₅	9,12 ± 3,29	8,68 ± 3,16	0,463 > 0,05
D ₃₀	8,22 ± 2,63	5,63 ± 2,45	< 0,001
D ₃₀ - D ₀	-2,83 ± 1,78	-5,32 ± 2,14	< 0,001

– Ở thời điểm D₀ đến D₁₅, thang điểm WOMAC đau không có sự khác biệt ở 2 nhóm nghiên cứu và nhóm chứng; đến thời điểm D₃₀ điểm WOMAC đau của nhóm NC thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trung bình sự khác biệt là 2,58 điểm.

– Hiệu số điểm WOMAC đau giữa hai thời điểm D₃₀ và D₀ có sự khác biệt giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu với $p < 0,001$. Trung bình nhóm nghiên cứu giảm nhiều hơn nhóm chứng 2,49 điểm.

Bảng 3.17: Đánh giá hiệu quả điều trị trên thang điểm WOMAC cứng khớp

Thời điểm nghiên cứu	Điểm WOMAC cứng khớp ($\bar{X} \pm SD$)		p
	Nhóm ĐC (1) (n = 60)	Nhóm NC (2) (n = 60)	
D ₀	2,07 ± 1,18	2,27 ± 1,54	0,426 > 0,05
D ₁₅	1,88 ± 1,08	1,60 ± 1,24	0,183 > 0,05
D ₃₀	2,87 ± 1,11	1,53 ± 1,23	< 0,001
D ₃₀ - D ₀	0,80 ± 0,82	-0,73 ± 1,41	< 0,001

– Ở thời điểm D₀ và D₁₅ thang điểm WOMAC cứng khớp không có sự khác biệt ở 2 nhóm NC và nhóm chứng; ở thời điểm D₃₀ điểm WOMAC cứng khớp của nhóm NC thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trung bình sự khác biệt là 1,34 điểm.

– Hiệu số điểm WOMAC cứng khớp giữa hai thời điểm D₃₀ và D₀ có sự khác biệt giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu với $p < 0,001$. Trung bình nhóm nghiên cứu giảm nhiều hơn nhóm chứng 1,53 điểm.

Bảng 3.18: Đánh giá hiệu quả điều trị trên thang điểm WOMAC chức năng

Thời điểm nghiên cứu	Điểm WOMAC chức năng ($\bar{X} \pm SD$)		P ₁₋₂
	Nhóm ĐC (1) (n = 60)	Nhóm NC (2) (n = 60)	
D ₀	31,98 ± 9,24	31,93 ± 9,49	0,977 > 0,05
D ₁₅	27,05 ± 8,94	25,17 ± 8,58	0,242 > 0,05
D ₃₀	22,57 ± 6,81	17,78 ± 7,98	0,001 < 0,05
D ₃₀ - D ₀	-9,42 ± 5,72	-14,15 ± 6,79	< 0,001
P _{D0-D30}	<0,001	<0,001	

– Ở thời điểm D₀ đến D₁₅, thang điểm WOMAC chức năng không có sự khác biệt ở 2 nhóm NC và nhóm chứng; đến thời điểm D₃₀ điểm WOMAC chức năng của nhóm NC thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trung bình sự khác biệt là 4,79 điểm.

– Hiệu số điểm WOMAC chức năng khớp giữa hai thời điểm D₃₀ và D₀ có sự khác biệt giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu với $p < 0,001$. Trung bình nhóm nghiên cứu giảm nhiều hơn nhóm chứng 4,73 điểm.

– Có sự khác biệt về điểm WOMAC chức năng ở nhóm ĐC ($p < 0,001$), điểm WOMAC chức năng trung bình sau nghiên cứu của nhóm chứng giảm 9,42 điểm so với trước nghiên cứu.

– Có sự khác biệt về điểm WOMAC chức năng ở nhóm NC ($p < 0,001$), điểm WOMAC chức năng trung bình sau nghiên cứu của nhóm nghiên cứu giảm 14,15 điểm so với trước nghiên cứu.

Bảng 3.19: Đánh giá hiệu quả điều trị trên thang điểm WOMAC chung

Thời điểm nghiên cứu	Điểm WOMAC chung ($\bar{X} \pm SD$)		P ₁₋₂
	Nhóm ĐC (1) (n = 60)	Nhóm NC (2) (n = 60)	
D ₀	45,10 ± 12,62	45,15 ± 13,22	0,983 > 0,05
D ₁₅	38,05 ± 12,12	35,45 ± 12,00	0,240 > 0,05
D ₃₀	33,65 ± 9,76	24,95 ± 10,28	< 0,001
D ₃₀ - D ₀	-11,45 ± 6,56	-20,20 ± 8,45	< 0,001
P _{D30-D0}	<0,001	<0,001	

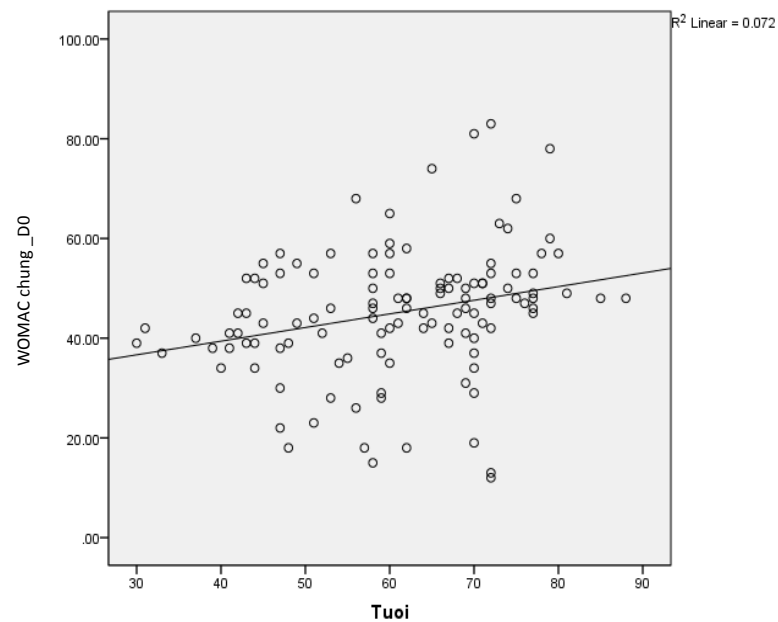
– Ở thời điểm D₀ đến D₁₅, thang điểm WOMAC chung không có sự khác biệt ở 2 nhóm NC và nhóm chứng; đến thời điểm D₃₀ điểm WOMAC chung của nhóm NC thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trung bình sự khác biệt là 8,7 điểm.

– Hiệu số điểm WOMAC chung giữa hai thời điểm D₃₀ và D₀ có sự khác biệt giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu với $p < 0,001$. Trung bình nhóm nghiên cứu giảm nhiều hơn nhóm chứng 8,75 điểm.

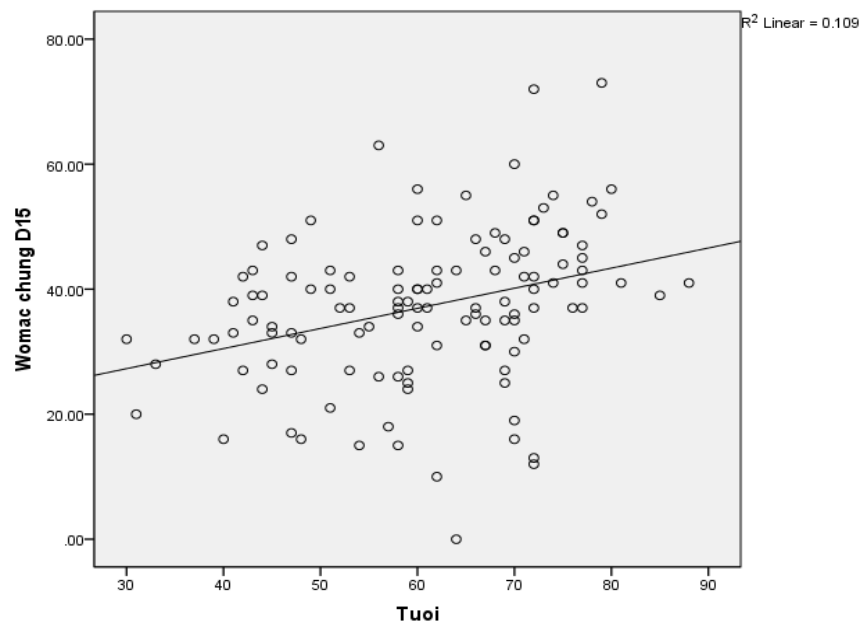
– Có sự khác biệt về điểm WOMAC chung ở nhóm ĐC ($p < 0,001$), điểm WOMAC chung giảm 11,45 điểm sau 30 ngày điều trị.

– Có sự khác biệt về điểm WOMAC chung ở nhóm NC ($p < 0,001$), điểm WOMAC chung giảm 20,2 điểm sau 30 ngày điều trị.

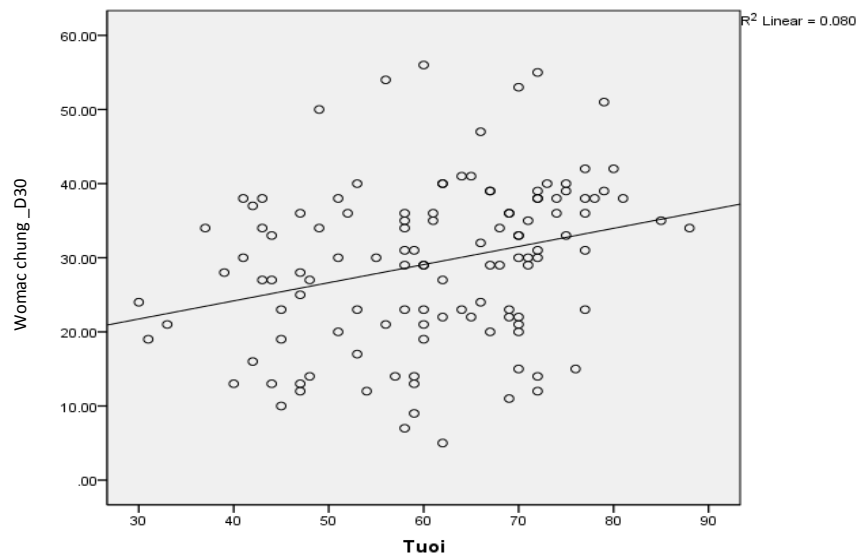
Biểu đồ 3.12: Biểu đồ mối liên quan giữa tuổi và điểm WOMAC chung



Ở thời điểm trước điều trị, thang điểm WOMAC chung có chiều hướng nhẹ ở nhóm ít tuổi



Ở thời điểm D₁₅, thang điểm WOMAC chung có chiều hướng nhẹ ở nhóm ít tuổi



Ở thời điểm D_{30} , thang điểm WOMAC chung có chiều hướng nhẹ ở nhóm ít tuổi

Bảng 3.20: Đánh giá hiệu quả điều trị trên thang điểm WOMAC chung trên nhóm bệnh nhân THK gối giai đoạn 2

Thời điểm nghiên cứu	Điểm WOMAC chung trên nhóm bệnh nhân THK gối giai đoạn 2 ($\bar{X} \pm SD$)		p_{1-2}
	Nhóm ĐC (1) (n = 54)	Nhóm NC (2) (n = 51)	
D_0	44,22 ± 12,21	42,94 ± 11,75	0,585 > 0,05
D_{15}	37,24 ± 11,82	32,84 ± 9,91	0,042 < 0,05
D_{30}	32,90 ± 9,75	22,90 ± 8,91	< 0,001
P_{D15-D0}	<0,001	<0,001	
P_{D30-D0}	<0,001	<0,001	
$P_{D30-D15}$	<0,001	<0,001	

Ở giai đoạn 2, thời điểm D_0 , thang điểm WOMAC chung không có sự khác biệt ở 2 nhóm NC và nhóm chứng, đến thời điểm D_{15} điểm WOMAC chung của nhóm NC thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p = 0,042 < 0,05$; trung bình sự khác biệt là 4,39 điểm. Đến thời điểm D_{30} điểm WOMAC chung của nhóm NC thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$; trung bình sự khác biệt là 8,7 điểm.

Trong nhóm ĐC: có sự khác biệt về điểm WOMAC chung trung bình trên nhóm bệnh nhân THK gối giai đoạn 2 giữa các thời điểm ($p < 0,001$). Cụ thể, điểm WOMAC chung giảm 6,98 điểm sau 15 ngày điều trị, giảm 11,26 điểm sau 30 ngày điều trị và từ ngày thứ 15 đến ngày thứ 30, điểm WOMAC chung giảm 4,28 điểm.

Trong nhóm NC: có sự khác biệt về điểm WOMAC chung trung bình trên nhóm bệnh nhân THK gối giai đoạn 2 giữa các thời điểm ($p < 0,001$). Cụ thể, điểm WOMAC chung giảm 10,1 điểm sau 15 ngày điều trị, giảm 20,04 điểm sau 30 ngày điều trị và từ ngày thứ 15 đến ngày thứ 30, điểm WOMAC chung giảm 9,94 điểm.

Bảng 3.21: Đánh giá hiệu quả điều trị trên thang điểm WOMAC chung trên nhóm bệnh nhân THK gối giai đoạn 3

Thời điểm nghiên cứu	Điểm WOMAC chung trên nhóm bệnh nhân THK gối giai đoạn 3 ($\bar{X} \pm SD$)		P_{1-2}
	Nhóm ĐC (1) (n = 6)	Nhóm NC (2) (n = 9)	
D_0	53,00 $\pm$ 14,72	57,67 $\pm$ 14,76	0,559 > 0,05
D_{15}	45,33 $\pm$ 13,41	50,22 $\pm$ 12,61	0,486 > 0,05
D_{30}	39,80 $\pm$ 8,08	36,56 $\pm$ 10,24	0,523 > 0,05

Ở giai đoạn 3, thời điểm D_0 đến D_{30} , thang điểm WOMAC chung không có sự khác biệt ở 2 nhóm NC và nhóm chứng.

3.2.2.3. Đánh giá hiệu quả phục hồi chức năng vận động khớp gối

Bảng 3.22: Mức độ cải thiện TVĐ khớp gối tại các thời điểm theo dõi điều trị

Thời gian		Độ gấp khớp gối TB ($^{\circ}$) ($\bar{X} \pm SD$)		p ₁₋₂
		Nhóm ĐC (n = 60)	Nhóm NC (n = 60)	
D ₀		115,42 ± 16,96	115,67 ± 18,56	0,939
D ₁₅		124,28 ± 13,59	122,75 ± 14,45	0,551
D ₃₀		128,42 ± 9,46	133,08 ± 7,34	0,003
Hiệu suất tăng	D ₁₅ - D ₀	8,87 ± 10,46	7,08 ± 21,06	0,558
	D ₃₀ - D ₁₅	4,13 ± 7,92	10,33 ± 12,03	0,001
	D ₃₀ - D ₀	13,00 ± 13,28	17,42 ± 19,42	0,149

Mức độ cải thiện độ gấp khớp gối trung bình tại các thời điểm D₀, D₁₅ ở 2 nhóm không có sự khác biệt. Độ gấp khớp gối trung bình của nhóm NC cao hơn nhóm ĐC tại thời điểm D₃₀, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,05$). Hiệu suất về độ gấp khớp gối tại thời điểm D₁₅ - D₀ và D₃₀ - D₀ giữa 2 nhóm không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Hiệu suất về độ gấp khớp gối tại thời điểm D₃₀ - D₁₅ giữa 2 nhóm có sự khác biệt với ($p < 0,05$), nhóm NC hiệu suất tăng là 10,33 ± 12,03 cao hơn nhóm ĐC là 4,13 ± 7,92

Bảng 3.23: So sánh mức độ cải thiện TVĐ khớp gối

Mức độ cải thiện TVĐ khớp gối		Nhóm ĐC (1) (n = 60)		Nhóm NC (2) (n = 60)		Tổng (n = 120)	
		n	TL(%)	n	TL(%)	n	TL(%)
Trước điều trị D0	Nặng	3	5,0	4	6,7	7	5,8
	Trung bình	39	65,0	39	65,0	78	65,0
	Nhẹ	18	30,0	17	28,3	35	29,2
	Không hạn chế	0	0	0	0	0	0
	p ₁₋₂	=0,918 > 0,05					
Sau điều trị D30	Nặng	0	0	0	0	0	0
	Trung bình	16	26,6	5	8,3	21	17,5
	Nhẹ	40	66,7	45	75,0	85	70,8
	Không hạn chế	4	6,7	10	16,7	14	11,7
	p ₁₋₂	0,013 < 0,05					

- Thời điểm trước điều trị TVĐ gấp khớp gối mức độ nặng và trung bình của nhóm NC là 71,7%, ở nhóm ĐC 70%. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

- Sau điều trị TVĐ gấp khớp gối ở cả hai nhóm đều được cải thiện, trong đó nhóm NC cải thiện rõ rệt hơn nhóm ĐC, nhóm NC có 91,7% bệnh nhân có TVĐ gấp khớp gối nhẹ hoặc không bị hạn chế cao hơn ở nhóm ĐC là 73,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.24: So sánh hiệu quả tăng tầm vận động khớp gối sau điều trị

Hiệu quả điều trị TVĐ khớp gối	Nhóm ĐC (1) (n = 60)		Nhóm NC (2) (n = 60)		Tổng (n = 120)	
	n	TL(%)	n	TL(%)	n	TL(%)
Tốt	9	15,0	13	21,7	22	18,3
Khá	15	25,0	20	33,3	35	29,2
Trung bình	26	43,3	24	40,0	50	41,7
Kém	10	16,7	3	5,0	13	10,8
p_{1-2}	0,152 > 0,05					

Sau điều trị, cả hai nhóm đều có cải thiện TVĐ khớp gối ở mức trung bình. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.25: Thay đổi chỉ số gót - mông tại các thời điểm theo dõi điều trị

Thời gian		Chỉ số gót - mông TB (cm) ($\bar{X} \pm SD$)		p_{1-2}
		Nhóm ĐC (n = 60)	Nhóm NC (n = 60)	
D_0		19,58 $\pm$ 9,27	18,88 $\pm$ 7,38	0,648
D_{15}		16,77 $\pm$ 7,04	15,38 $\pm$ 5,63	0,237
D_{30}		14,95 $\pm$ 5,87	12,43 $\pm$ 4,00	0,007
Hiệu suất giảm	$D_{15} - D_0$	-2,82 $\pm$ 4,37	-3,50 $\pm$ 4,70	0,411
	$D_{30} - D_{15}$	-1,82 $\pm$ 2,73	-2,95 $\pm$ 3,18	0,038
	$D_{30} - D_0$	-4,63 $\pm$ 5,24	-6,45 $\pm$ 5,65	0,07

Đánh giá chỉ số gót - mông tại thời điểm D_0 , D_{15} ở 2 nhóm cho thấy không có sự khác biệt và ở thời điểm D_{30} có sự khác biệt về chỉ số gót mông giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng ($p = 0,007 < 0,05$). Hiệu suất về sự thay đổi chỉ số gót - mông giữa thời điểm $D_{30} - D_{15}$ ở nhóm NC -2,95 $\pm$ 3,18 giảm nhiều hơn so với nhóm ĐC là -1,82 $\pm$ 2,73, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.26: Chu vi khớp gối tại các thời điểm theo dõi điều trị

Thời gian		Chu vi khớp gối TB (cm) ($\bar{X} \pm SD$)		P ₁₋₂
		Nhóm I (n = 60)	Nhóm II (n = 60)	
D₀		34,95 ± 2,55	35,07 ± 2,2	0,804
D₁₅		34,48 ± 2,23	34,50 ± 2,11	0,95
D₃₀		34,25 ± 2,22	34,24 ± 2,20	0,98
Hiệu suất giảm	D ₁₅ - D ₀	-0,48 ± 0,79	-0,57 ± 0,9	0,591
	D ₃₀ - D ₁₅	-0,23 ± 0,58	-0,26 ± 0,79	0,784
	D ₃₀ - D ₀	-0,71 ± 0,99	-0,83 ± 0,97	0,509

Chu vi khớp gối trung bình tại thời điểm D₀, D₁₅, D₃₀ ở 2 nhóm không có sự khác biệt. Hiệu suất về sự thay đổi chu vi khớp gối giữa thời điểm D₁₅ - D₀, D₃₀ - D₁₅, D₃₀ - D₀ giữa 2 nhóm không có sự khác biệt với (p > 0,05).

3.2.2.4. Kết quả nghiên cứu trên chỉ số cận lâm sàng

*** Thay đổi tốc độ máu lắng trung bình trước và sau điều trị,**

Bảng 3.27: So sánh tốc độ máu lắng trung bình giữa 2 nhóm

Thời điểm nghiên cứu	Tốc độ máu lắng trung bình (mm/h) ($\bar{X} \pm SD$)		P ₁₋₂
	Nhóm ĐC (1) (n = 60)	Nhóm NC (2) (n = 60)	
D ₀	30,60 ± 21,85	28,02 ± 20,02	0,501
D ₃₀	23,22 ± 16,50	15,49 ± 12,5	0,005
Hiệu số D ₃₀₋₀	-7,38 ± 16,05	-12,50 ± 21,06	0,135
P _{D30-D0}	0,001 < 0,05	0,001 < 0,05	

Không có sự khác biệt về tốc độ máu lắng trung bình giữa hai nhóm ở thời điểm trước điều trị với $p > 0,05$. Có sự khác biệt về tốc độ máu lắng trung bình giữa hai nhóm ở thời điểm sau điều trị với $p < 0,05$. Hiệu số tốc độ máu lắng trung bình sau 30 ngày điều trị cả hai nhóm đều có xu hướng giảm so với thời điểm trước điều trị, tuy nhiên không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Có sự khác biệt về tốc độ lắng máu trung bình của 60 bệnh nhân nhóm ĐC giữa các thời điểm. Tốc độ lắng máu trung bình giảm 7,38 mm/h sau 30 ngày điều trị.

Có sự khác biệt về tốc độ lắng máu trung bình của 60 bệnh nhân nhóm NC tại các thời điểm. Tốc độ lắng máu trung bình giảm 12,5 mm/h sau 30 ngày điều trị.

3.2.3. Tác dụng không mong muốn

3.2.3.1. Trên một số chỉ số lâm sàng

Trong 30 ngày điều trị, tất cả các bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu đều không xuất hiện bất kì một tác dụng phụ nào như mẩn ngứa, chóng mặt, đau đầu, đau bụng hay buồn nôn, tiêu chảy.

3.2.3.2. Trên một số chỉ số cận lâm sàng

Bảng 3.28: Thay đổi một số chỉ số huyết học và sinh hóa máu

Chỉ số	Nhóm DC ($\bar{X} \pm SD$) (n=60)		Nhóm NC ($\bar{X} \pm SD$) (n=60)	
	Trước ĐT	Sau ĐT	Trước ĐT	Sau ĐT
Hồng cầu (T/l)	4,35 $\pm$ 0,48	4,44 $\pm$ 0,44	4,47 $\pm$ 0,44	4,55 $\pm$ 0,53
	$P_{\text{trước-sau}} = 0,085 > 0,05$		$P_{\text{trước-sau}} = 0,263 > 0,05$	
Bạch cầu (G/l)	7,10 $\pm$ 1,63	7,31 $\pm$ 1,65	7,06 $\pm$ 2,08	6,95 $\pm$ 1,91
	$P_{\text{trước-sau}} = 0,347 > 0,05$		$P_{\text{trước-sau}} = 0,735 > 0,05$	
Tiểu cầu (G/l)	250,42 $\pm$ 58,33	257,03 $\pm$ 57,55	240,15 $\pm$ 62,25	241,50 $\pm$ 47,00
	$P_{\text{trước-sau}} = 0,216 > 0,05$		$P_{\text{trước-sau}} = 0,866 > 0,05$	
HGB (g/l)	13,05 $\pm$ 1,22	13,17 $\pm$ 1,29	13,18 $\pm$ 1,16	13,05 $\pm$ 0,97
	$P_{\text{trước-sau}} = 0,28 > 0,05$		$P_{\text{trước-sau}} = 0,457 > 0,05$	
Ure (mmol/l)	5,87 $\pm$ 1,70	5,47 $\pm$ 1,39	4,61 $\pm$ 1,15	4,85 $\pm$ 1,16
	$P_{\text{trước-sau}} = 0,070 > 0,05$		$P_{\text{trước-sau}} = 0,169 > 0,05$	
Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)	74,52 $\pm$ 14,02	75,83 $\pm$ 16,50	73,33 $\pm$ 16,68	70,60 $\pm$ 14,40
	$P_{\text{trước-sau}} = 0,391 > 0,05$		$P_{\text{trước-sau}} = 0,159 > 0,05$	
Glucose (mmol/l)	5,30 $\pm$ 0,79	5,45 $\pm$ 1,14	5,24 $\pm$ 0,84	5,04 $\pm$ 0,60
	$P_{\text{trước-sau}} = 0,255 > 0,05$		$P_{\text{trước-sau}} = 0,064 > 0,05$	
AST (U/I)	24,63 $\pm$ 14,44	25,64 $\pm$ 10,00	22,09 $\pm$ 5,38	23,55 $\pm$ 6,53
	$P_{\text{trước-sau}} = 0,494 > 0,05$		$P_{\text{trước-sau}} = 0,125 > 0,05$	
ALT (U/I)	42,75 $\pm$ 19,09	45,63 $\pm$ 16,07	40,71 $\pm$ 11,43	40,87 $\pm$ 8,58
	$P_{\text{trước-sau}} = 0,139 > 0,05$		$P_{\text{trước-sau}} = 0,909 > 0,05$	

Các chỉ số huyết học và sinh hóa máu trước và sau điều trị ở cả hai nhóm thay đổi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm

4.1.1. *Độc tính cấp, bán trường diễn của cao lỏng Ích gối kang*

Cao lỏng Ích gối kang có xuất xứ từ bài thuốc Đào nhân quế chi thang của Trương Ngọc Bàn – Trung Quốc. Đây là một bài thuốc nghiên cứu và bào chế điều trị bệnh trúng phải phong tà, thấp tà trên bệnh nhân có can thận hư trong điều trị các bệnh về xương khớp đặc biệt về thoái hóa khớp gối. Thành phần bài thuốc có sự gia giảm, thay đổi liều lượng và chuyển dạng bào chế, nên cao lỏng Ích gối kang cần được xác định độc tính để đảm bảo an toàn cho việc thử nghiệm giai đoạn tiếp theo.

4.1.1.1. *Độc tính cấp*

Một loại thuốc mới, dược liệu mới hay phối hợp dược liệu rất cần được xác định độc tính cấp, nhằm cung cấp các thông tin về triệu chứng ngộ độc, thời gian ngộ độc, từ đó ước tính được mức độ gây độc của thuốc thử sau khi uống. Trong nghiên cứu độc tính cấp đường dùng tốt nhất là thử nghiệm theo đường dùng dự kiến trên lâm sàng. Các chỉ số cần xác định cho phép thử độc tính cấp bao gồm: liều an toàn, liều dung nạp tối đa, liều gây ra độc tính có thể quan sát được, liều thấp nhất có thể gây chết động vật thí nghiệm (nếu có), liều LD₅₀ (liều gây chết 50% số động vật thực nghiệm) gần đúng (nếu có thể xác định được), và những tác dụng không mong muốn điển hình có thể quan sát được trên động vật cũng như khả năng phục hồi nếu có. Động vật sử dụng trong nghiên cứu độc tính cấp tốt nhất gồm hai loài: loài gặm nhấm và loài không phải gặm nhấm, thường dùng nhất là chuột cống hoặc chuột nhắt. Động vật giống cái nhạy cảm với độc tính của thuốc hơn nên là lựa chọn thích

hợp để xác định các biểu hiện độc tính cấp. Cao lỏng Ích gôi khang nhắm đến đích điều trị là thoái hóa khớp, vì vậy đối tượng sử dụng bao gồm cả hai giới. Động vật thí nghiệm được sử dụng trong phép thử độc tính cấp trong luận án này là chuột nhắt trưởng thành cả hai giống với phương pháp tiến hành được lựa chọn thực hiện theo mô hình Litchfield - Wilcoxon [124].

Kết quả bảng 3.1 cho thấy lô liều cao nhất chuột đã uống đến 426g/kg (gấp 12,5 lần liều dùng dự kiến trên lâm sàng), là liều pha đặc nhất hút được bằng kim chuyên dụng cho chuột nhắt uống. Thể tích mỗi lần cho chuột uống 0,25ml/10g chuột, ngày uống 3 lần, cách nhau 3 giờ. Liều 426g/kg là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống để đánh giá độc tính cấp của thuốc thử Ích gôi khang. Theo dõi thấy không có chuột chết trong vòng 72 giờ đầu và trong suốt 7 ngày. Những chuột ở các lô uống liều 255,6g/kg và 340,8g/kg đều không có biểu hiện bất thường trong suốt 7 ngày: Chuột ăn uống, vận động, bình thường, lông mượt, niêm mạc hồng hào, mắt sáng, phân khô, nước tiểu bình thường. Vì vậy, chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng theo đường uống. Theo hướng dẫn của WHO, cao lỏng Ích gôi khang được sử dụng với liều dùng trên lâm sàng là an toàn [111].

4.1.1.2. Độc tính bán trường diễn

Khi sử dụng các dược liệu kéo dài trên lâm sàng, việc nghiên cứu độc tính dài ngày là hoàn toàn cần thiết và để đảm bảo đạo đức trong nghiên cứu do phần lớn các dược liệu phải dùng thời gian dài mới biểu hiện tác dụng không mong muốn.

Theo quy định của WHO, thời gian nghiên cứu độc tính bán trường diễn của thuốc tối thiểu gấp đôi thời gian dùng trên lâm sàng [111]. Cao lỏng Ích gôi khang được chỉ định dùng trên lâm sàng 1 tháng, nên chúng tôi theo dõi độc tính bán trường diễn trong 2 tháng nhằm đảm bảo sự chặt chẽ của nghiên cứu.

Để xác định liều dùng của thuốc trên động vật thực nghiệm, chúng tôi dựa vào nguyên tắc ngoại suy liều với hệ số ngoại suy trên chuột cống trắng là 6. Như vậy, với liều dùng trên lâm sàng là 2,84 g/kg (142g/50kg) cân nặng, liều ngoại suy trên chuột cống trắng sẽ là 17,04 g/kg chuột.

Trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn, chuột được chia thành 3 lô, lô uống nước cất liều 1,5ml/100g chuột/ngày; lô trị 1 uống cao lỏng Ích gói kháng liều 17,04 g/kg/ngày (tương đương liều dùng trên lâm sàng); lô trị 2 uống cao lỏng Ích gói kháng liều 51,12 g/kg/ngày (gấp 3 lần liều dùng trên lâm sàng). Chuột được theo dõi trong 8 tuần liên tục và được đánh giá tình trạng chung, thể trọng, chỉ số huyết học và sinh hóa máu sau 4 tuần, 8 tuần, nhằm dự đoán ảnh hưởng của thuốc tới cơ thể và khả năng gây độc tới cơ quan tạo máu, chức năng gan, thận.

- *Tình trạng chung và thể trọng chuột*

Trong nghiên cứu thực nghiệm, đánh giá tình trạng chung của động vật nghiên cứu sau khi sử dụng thuốc là rất cần thiết, để phản ánh ảnh hưởng của thuốc lên toàn trạng của động vật bao gồm thói quen ăn uống, lượng thức ăn tiêu thụ, tình trạng bài tiết phân và nước tiểu, khả năng vận động.

Bảng 3.2 cho thấy, tình trạng chung của chuột ở tất cả các lô sau 4 và 8 tuần uống thuốc đều bình thường. Trọng lượng chuột ở 3 lô sau 8 tuần đều tăng so với trước khi nghiên cứu, sự gia tăng trọng lượng không có sự khác biệt giữa các lô. Điều này cho thấy, chuột tăng cân đều do đang ở độ tuổi trưởng thành. Ở lô uống thuốc thử liều cao gấp 3 lần có biểu hiện tiêu chảy nhẹ. Triệu chứng này có thể do trong bài thuốc Ích gói kháng có Ngưu tất, ngoài chứa những thành phần hóa học chính như saponin, betaine, achyrathine, amino acid, β -ecdysone, stigmasterol, acid linoleic..., còn có chất nhầy [125]. Chất nhầy là một carbohydrat có nguồn gốc thực vật, không hấp thu qua niêm mạc đường tiêu hóa và gây nhuận tràng, nên có thể gây tiêu chảy khi sử dụng ở liều cao.

Ở lô chuột có hiện tượng tiêu chảy, chuột đã uống lượng thuốc gấp 3 lần liều sử dụng trên lâm sàng nên gây hiện tượng tiêu chảy. Đây là một trong những triệu chứng chúng tôi quan tâm theo dõi trên độc tính bán trường diễn và lâm sàng, qua đó đánh giá tác dụng không mong muốn của cao lỏng Ích gói kang.

Ngoài triệu chứng tiêu chảy, tất cả các chuột không có thêm biểu hiện bất thường khác khi uống thuốc. Cao lỏng Ích gói kang không làm ảnh hưởng tới tình trạng chung và thể trọng chuột.

- *Ảnh hưởng tới cơ quan tạo máu*

Đánh giá ảnh hưởng của thuốc tới cơ quan tạo máu thực sự quan trọng do đây là những tế bào có khả năng nhiễm độc tính sớm nhất do sự nhân lên nhanh chóng của chúng trong cơ thể. Vì vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành định lượng các thành phần máu bao gồm: số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

Hematocrit là tỉ lệ phần trăm giữa khối hồng cầu và máu toàn phần. Thể tích trung bình hồng cầu (MCV) là tỷ lệ giữa hematocrit và số lượng hồng cầu. Huyết sắc tố trong hồng cầu đảm nhận nhiệm vụ vận chuyển oxy tới cơ quan trong cơ thể và lấy CO_2 tại các tế bào khi qua các mao mạch thải qua phổi. Định lượng huyết sắc tố sẽ biết được chức năng của hồng cầu. Nếu thuốc làm giảm số lượng hồng cầu, huyết sắc tố, hematocrit sẽ gây nên tình trạng thiếu máu. Ở bảng 3.3, số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, chỉ số hematocrit ở lô uống Ích gói kang liều 17,04g/kg/ngày và lô uống Ích gói kang liều 51,12g/kg/ngày đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu cho phép đánh giá chức năng của hệ tạo máu cũng như hoạt động của hệ miễn dịch bảo vệ cơ thể. Tiểu cầu có nhiệm vụ chính tham gia vào cơ chế đông – cầm máu. Đánh giá số lượng tiểu cầu sau dùng thuốc là gián tiếp đánh giá sự ảnh hưởng của thuốc lên quá trình đông máu và cầm máu của cơ thể. Trong bảng 3.4, số lượng bạch cầu, tiểu cầu và tỷ lệ % các loại bạch cầu thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so với trước khi uống thuốc. Như vậy, cao lỏng Ích gôi khang không ảnh hưởng đến chức năng tạo máu của chuột cống trắng.

- *Ảnh hưởng tới chức năng gan*

Gan, với hệ thống các enzym chuyển hóa phong phú, đóng vai trò quan trọng trong cơ thể. Thuốc vào cơ thể, khi chuyển hóa tại gan có thể gây độc cho gan, làm ảnh hưởng đến chức năng gan. Vì vậy, khi đánh giá độc tính của thuốc, việc theo dõi ảnh hưởng của thuốc tới chức năng gan là cần thiết [126].

Bảng 3.5 thể hiện kết quả theo dõi ảnh hưởng của cao lỏng Ích gôi khang tới sự thay đổi hàm lượng albumin, cholesterol toàn phần và bilirubin của chuột cống. Tế bào gan tạo ra mật, bài tiết mật để tham gia vào quá trình tiêu hóa thức ăn. Bilirubin là sản phẩm giáng hóa hemoglobin trong hồng cầu, là thành phần chính trong sắc tố mật. Nồng độ bilirubin trong máu phản ánh chức năng bài tiết và chuyển hóa mật của gan. Bilirubin toàn phần huyết thanh gồm bilirubin gián tiếp và bilirubin trực tiếp. Bilirubin trực tiếp còn gọi là bilirubin liên hợp, liên quan đến chức năng gan và độc tính của thuốc trên tế bào gan [127]. Cholesterol là một thành phần của mật, được gan tổng hợp, ester hóa và thải ra ngoài. Vì vậy, xét nghiệm định lượng nồng độ cholesterol toàn phần trong máu có thể được sử dụng để đánh giá chức năng chuyển hóa lipid của gan. Với quá trình chuyển hóa protein, gan tổng hợp phần lớn protein trong huyết thanh: albumin, globulin và một số yếu tố đông máu.

Albumin chỉ được tổng hợp tại gan nên nồng độ albumin trong máu sẽ phản ánh được một phần chức năng chuyển hóa protein của gan, thậm chí có giá trị hơn xét nghiệm protein toàn phần. Albumin còn là protein đóng vai trò quan trọng trong duy trì áp lực thẩm thấu keo của mạch máu.

Kết quả sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc, nồng độ cholesterol toàn phần, bilirubin, albumin trong máu chuột cống ở 2 lô uống cao lỏng Ích gói kang khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi uống thuốc ($p > 0,05$).

Để đánh giá mức độ tổn thương của tế bào gan, cần định lượng nồng độ các enzym có nguồn gốc tại gan trong máu. Sự tăng nồng độ các enzym gắn liền với độc tính của thuốc do sự hủy hoại tế bào gan. ALT và AST là hai enzym có nhiều trong bào tương, ty thể của tế bào gan. Khi tổn thương, tế bào gan giải phóng enzym vào trong huyết thanh, do vậy nồng độ ALT, AST tăng cao [127].

Ở bảng 3.6, hoạt độ ALT, AST trong máu chuột ở 2 lô uống cao lỏng Ích gói kang khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước - sau khi uống thuốc. Kết quả này cho thấy, cao lỏng Ích gói kang không gây tổn thương tế bào gan chuột. Như vậy, cao lỏng Ích gói kang an toàn khi sử dụng liều 17,04g/kg chuột trong thời gian dài.

- *Ảnh hưởng tới chức năng lọc cầu thận*

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể. Nhu mô thận rất dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh [126],[127]. Thận dễ bị ngộ độc hơn các mô khác trong cơ thể vì thận là nơi có nhiều máu đi qua nhất. Vì vậy, khi đưa thuốc vào cơ thể, phần lớn thuốc sẽ được đào thải qua thận, thuốc có thể gây độc, làm tổn thương thận, từ đó làm ảnh hưởng đến chức năng thận. Để đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến thận, xét nghiệm thường dùng là định lượng creatinin và urê máu. Hiện nay, xét nghiệm creatinin được dùng phổ biến hơn

để đánh giá, theo dõi chức năng thận vì urê thường thay đổi theo chế độ ăn. Khác với ure, creatinin là chất chuyển hóa cuối cùng do quá trình hoạt động của cơ bắp tiết ra. Creatinin được bài tiết qua thận nhờ quá trình lọc cầu thận và không được tái hấp thu ở ống thận. Creatinin là thành phần đậm trong máu ổn định, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý, chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Vì vậy, định lượng creatinin máu là chỉ số đáng tin cậy hơn để đánh giá chức năng lọc của cầu thận.

Kết quả ở bảng 3.7 cho thấy, sau 4 và 8 tuần uống cao lỏng Ích gôi khang, nồng độ creatinin trong máu chuột cống ở 2 lô trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước, sau khi uống thuốc. Như vậy, cao lỏng Ích gôi khang không ảnh hưởng tới chức năng lọc của cầu thận.

- *Ảnh hưởng trên cấu trúc đại thể và vi thể của gan, thận*

Kết quả giải phẫu đại thể và vi thể gan, thận cung cấp những luận cứ để đánh giá tổn thương của gan, thận. Theo hướng dẫn của WHO, đây là bước bắt buộc khi đánh giá độc tính bán trường diễn của thuốc.

Kết quả giải phẫu đại thể chuột cống ở tất cả các lô trong nghiên cứu cho thấy, không có sự thay đổi bệnh lý về mặt đại thể của các cơ quan tuần hoàn, hô hấp, tiêu hóa. Trên hình ảnh giải phẫu vi thể gan chuột tại hình 3.1 cho thấy, sau 8 tuần uống thuốc, cấu trúc gan ở các lô đều bình thường, không thấy hình ảnh hoại tử, tổn thương tế bào gan. Tuy nhiên ở cả 3 lô (lô chứng, lô trị 1, lô trị 2), trên hình ảnh vi thể gan đều có hình ảnh thoái hóa nhẹ, có thể là do mẫu lấy trên chuột có tổn thương từ trước... Hình ảnh vi thể thận chuột, không thấy sự tổn thương của chuột lô uống Ích gôi khang liều 17,04g/kg/ngày so với lô chứng sinh học. Có sự tổn thương nhẹ mô bệnh học thận của chuột lô uống Ích gôi khang liều 51,12g/kg/ngày so với lô chứng sinh học nhưng trong giới hạn chấp nhận được (hình 3.2). Như vậy, cao lỏng Ích gôi khang không gây tổn

thương cấu trúc gan và thận của chuột cống trắng. Kết quả này tạo cơ sở để tiếp tục nghiên cứu những tác dụng được lý tiếp theo.

4.1.2. Tác dụng của cao lỏng Ích gối khang trên chuột bị gây mô hình thoái hóa khớp gối

Mô hình gây THK gối thực nghiệm bằng MIA (monosodium – iodoacetate) lần đầu được tiến hành tại Việt Nam, dùng chất chuyển hóa MIA tiêm vào khớp gối của chuột có tác dụng ức chế hoạt tính của glyceraldehyde – 3 – phosphatedehydrogenase ở sụn khớp, dẫn đến sự gián đoạn quá trình chuyển hóa năng lượng từ thủy phân đường, các quá trình tổng hợp và thậm chí là sự chết tế bào, gây ra sự tăng sinh hoạt dịch và xâm nhập tế bào viêm lặp đi lặp lại nhiều lần, từ đó làm mất dần lớp sụn khớp và tổn thương cấu trúc dưới sụn, tạo ra tình trạng bệnh tương tự thoái hóa khớp trên lâm sàng [107]. Mức độ nặng của khớp viêm phụ thuộc vào nồng độ và thời gian tiêm MIA, nhiều nghiên cứu đã chứng minh MIA liều 3mg/khớp tiêm 1 lần có hiệu quả nhất trong việc gây mô hình thoái hóa khớp để tiến hành các thử nghiệm [108]. Trong nghiên cứu này đã sử dụng chuột cống trắng làm đối tượng gây thoái hóa khớp gối, nghiên cứu đánh giá chủ yếu dựa vào các yếu tố sau:

- Đánh giá triệu chứng viêm, đau, hạn chế vận động.
- Định lượng các cytokin đặc hiệu trong thoái hóa khớp.
- Đánh giá tổn thương giải phẫu bệnh khớp là tiêu chuẩn vàng trên mô hình thoái hóa khớp thực nghiệm, có giá trị chẩn đoán xác định và đánh giá mức độ, mà không thể thực hiện được trên bệnh nhân.

4.1.2.1. Tác dụng chống viêm

Các nghiên cứu trước đây khi đánh giá tác dụng của thuốc về điều trị bệnh lý xương khớp là chưa gây được mô hình thoái hóa khớp thực nghiệm, do vậy khi đánh giá mới chỉ dừng lại ở tác dụng chống viêm, giảm đau trên

động vật bình thường. Luận án này với mô hình gây thoái hóa khớp gối trên thực nghiệm đầu tiên tại Việt Nam giúp làm phong phú thêm kho tàng nghiên cứu cũng như phát triển các thuốc mới trong điều trị bệnh.

Chỉ số viêm trong mô hình thoái hóa khớp gối được đánh giá thông qua đường kính khớp gối của chuột và các cytokin gây viêm.

Mặc dù là quá trình thoái hóa, song trong THK vẫn có hiện tượng viêm diễn biến thành từng đợt, biểu hiện bằng đau và giảm chức năng vận động của khớp tổn thương, tăng số lượng tế bào trong dịch khớp kèm theo viêm màng hoạt dịch kín đáo về tổ chức học. Nguyên nhân có thể do phản ứng của màng hoạt dịch với các sản phẩm thoái hóa sụn, các mảnh sụn, hoặc xương bị long ra. Điều hòa sinh tổng hợp chất căn bản của sụn khớp là các polypeptid trung gian, ví dụ như yếu tố tăng trưởng giống insulin 1 (IGF-1: insulin-like growth factor 1) và yếu tố tăng trưởng chuyển dạng β (TGF- β : transforming growth factor β). Các yếu tố tăng trưởng này cùng với các protein tạo hình thái xương (BMPs- bone morphogenetics) được xếp vào nhóm tăng đồng hóa sụn (anabolic cartilage) [19]. Chúng có tác dụng kích thích sự tổng hợp chất căn bản sụn gồm chất kết dính và chất tạo keo. Sự thiếu hụt TGF- β góp phần gây thoái hóa, ngược lại TGF- β ức chế các cytokin dị hóa và do đó tham gia ức chế quá trình thoái hóa khớp. Vì vậy, người ta đã nghiên cứu sử dụng TGF- β để chống THK và ngăn chặn hủy hoại sụn khớp [20]. IGF-1 có tác dụng làm giảm thoái hóa và kích thích sinh tổng hợp proteoglycan của chất nền sụn khớp [128].

Quá trình dị hóa sụn (catabolic cartilage): các quá trình liên quan tới sự giáng hóa của các proteoglycan đều được xúc tiến qua trung gian của các enzym tự tiêu, chúng có nguồn gốc chủ yếu từ các tiêu thể (lysosome), bao gồm các protease acid, các glycosidase và các sulfatase. Quá trình các tế bào sụn giải phóng ra các enzym collagenase và protease giáng hóa proteoglycan

có thể được xúc tiến qua trung gian bởi IL-1 (là cytokin- protein trọng lượng phân tử thấp do các tế bào một nhân chế tiết ra, kể cả các tế bào một nhân ở trong bao hoạt dịch, và bởi chính cả các tế bào sụn). IL-1 kích thích tổng hợp prostromelysin (tiền stromelysin) và procollagenase (tiền collagenase). Khi có mặt một yếu tố làm giải phóng ra metalloproteinase, có thể là một aggrecanase, thì các chất tiền stromelysin và tiền collagenase sẽ chuyển đổi sang dạng hoạt động là stromelysin và collagenase, và dạng này cộng thêm với plasmin (hoặc được sản xuất ra tại chỗ hoặc từ nguồn toàn thân) sẽ gây phá hủy mô sụn. Yếu tố hoại tử u (TNF) cũng có tác dụng tương tự với IL-1 nhưng hiệu quả của yếu tố này trên các tế bào sụn yếu hơn nhiều so với hiệu quả của IL-1. Các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* đã chứng minh IL-1 và TNF- α là các cytokine di hóa nổi trội tham gia vào quá trình phá hủy sụn khớp trong bệnh thoái hóa khớp. Ngoài hiệu quả cảm ứng các tế bào sụn tăng tổng hợp các enzym proteinase khác ra, IL-1 và TNF- α còn làm tăng quá trình tổng hợp các cytokin tiền viêm khác nữa, ví dụ như cytokin IL-17 và IL-18, và đến lượt mình các cytokin này lại tham gia vào quá trình tăng thoái hóa khớp [19].

IL-1 β và TNF- α là các cytokin chính tham gia vào quá trình phá hủy sụn khớp trong THK, có tác dụng kích thích các tế bào sụn tăng tổng hợp enzym proteinase, tăng quá trình tổng hợp các cytokine tiền viêm như IL-17 và IL-18 cùng tham gia gây thoái hóa khớp [129]. Trong mô hình này, IL-1 β và TNF- α đều tăng rõ so với chứng sinh học, góp phần khẳng định cơ chế bệnh sinh THK có liên quan chặt chẽ đến các cytokin trong cơ thể.

Diclofenac là thuốc NSAIDs được dùng rộng rãi trong phác đồ điều trị THK, ức chế tổng hợp các prostaglandin, từ đó giảm triệu chứng đau và viêm hiệu quả trong THK. Hiệu quả tác dụng của diclofenac 3mg/kg được thể hiện rõ trong nghiên cứu này, tác dụng xuất hiện sớm, ngay từ những tuần đầu

dùng thuốc. Tuy nhiên, tác dụng trên cấu trúc sụn khớp lại không thật sự hiệu quả, chỉ giảm viêm màng hoạt dịch và tổn thương cấu trúc proteoglycan.

Ích gôi khang cả liều 17,04g/kg và 51,12g/kg uống liên tục trong 6 tuần từ lúc tiêm MIA đều thể hiện tác dụng bảo vệ khớp gôi trong THK tương đối rõ. Trong đó, Ích gôi khang liều 51,12g/kg có tác dụng tốt hơn, làm giảm hạn chế hoạt động khớp gôi của chuột, giảm tổn thương khớp gôi, giảm chỉ số interleukin (biểu đồ 3.2) và cải thiện cấu trúc sụn khớp trên vi thể. Có thể cho rằng, cơ chế tác dụng của Ích gôi khang liên quan đến giảm các chất trung gian hóa học do trong thành phần của thuốc có các vị đã được chứng minh có tác dụng giảm đau chống viêm và chống thoái hóa khớp trên thực nghiệm. CML – 1 chiết từ Đỗ trọng, Quế chi, Cam thảo, Bạch thược có tác dụng chống viêm và giảm đau tốt trên chuột cống [130]. Weng đã công bố tác dụng điều trị thoái hóa khớp của polysaccarid trong Ngưu tất trên chuột cống SD thông qua tăng sinh sụn và tăng biểu hiện collagen typ II ở sụn [131]. Tác dụng điều trị thoái hóa khớp của Độc hoạt và Tế tân được Xu Y báo cáo năm 2014 cho thấy khả năng ức chế phá hủy sụn khớp và phản ứng viêm hoạt dịch, ức chế sự chết theo chương trình của các tế bào sụn và sự giải phóng các IL-1 β và TNF- α [132],[133].

Chỉ số viêm trong mô hình thoái hóa khớp gôi được đánh giá thông qua đường kính khớp gôi của chuột [114]. Đường kính khớp gôi phải được đo bằng thước chuyên dụng, tính khoảng cách lớn nhất giữa 2 cạnh khớp gôi. Đường kính khớp gôi được đo bởi 1 nghiên cứu viên ở tất cả các thời điểm để đảm bảo sự thống nhất.

Sau khi tiêm MIA chỉ số đường kính khớp gôi tăng thể hiện khớp gôi bị tổn thương như vậy việc gây mô hình đã thành công. Ở lô uống IGK liều 17,04g/kg, độ tăng đường kính khớp gôi trên chuột giảm rõ so với lô mô hình

ở thời điểm sau 3 ngày, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$), mức giảm này kém hơn so với diclofenac 3mg/kg (biểu đồ 3.1). Độ tăng đường kính khớp gối có xu hướng giảm từ thời điểm sau 3 tuần, nhưng chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Ở lô uống IGK liều 51,12g/kg, độ tăng đường kính khớp gối trên chuột giảm rõ so với lô mô hình ở tất cả các thời điểm, sự giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$; $p < 0,01$ và $p < 0,001$), mức giảm này kém hơn so với diclofenac 3mg/kg ở hầu hết các thời điểm nghiên cứu ($p < 0,01$; $p < 0,001$). Những kết quả này phù hợp với giả thuyết của chúng tôi về tác dụng chống viêm, giảm đau của cao lỏng Ích gối Khang.

4.1.2.2. Tác dụng giảm đau của cao lỏng Ích gối Khang

Đau là triệu chứng của thoái hóa khớp gối. Triệu chứng đau gây ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, do vậy giảm đau là một trong những mục tiêu điều trị bệnh thoái hóa khớp gối.

Trong mô hình thoái hóa khớp gối, đau được lượng giá ngay tại khớp gối tiêm MIA, thông qua phương pháp Randall Selito. Trong nghiên cứu, để đánh giá tác dụng giảm đau của thuốc sử dụng máy đo ngưỡng đau để đo.

- *Tác dụng giảm đau của cao lỏng Ích gối Khang trên mô hình sử dụng máy đo ngưỡng đau.*

Đo thời gian phản ứng với đau của chuột và lực gây đau đối với chuột, thông qua thời gian và lực gây đau làm chuột nhấc chân khỏi kim Von Frey tại vị trí gan chân sau, bên phải của chuột. Từ đó đánh giá tác dụng giảm đau và khả năng vận động khớp gối phải của chuột.

Bảng 3.8 và biểu đồ 3.3 cho thấy, lô chuột uống cao lỏng Ích gối Khang liều 17,04g/kg và 51,12g/kg lực gây đau và thời gian phản ứng với đau có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Lực gây đau và thời gian phản ứng với đau giảm thể hiện tác dụng giảm đau của thuốc. Tác dụng này có thể do hoạt chất β -eudesmol trong Thương truật và một số chất khác trong rễ Ngưu tất. β -eudesmol có tác dụng giảm đau trên mô hình mâm nóng và mô hình gây đau quặn bằng acid acetic [134]. Một số thành phần trong Ngưu tất đã được chứng minh có tác dụng làm giảm hàm lượng serotonin ở não chuột cống trắng và giảm đau, hạ sốt, chống rỉ dịch theo cơ chế phân tử [135].

- *Tác dụng giảm đau của cao lỏng Ích gối khang được đánh giá bằng máy đo ngưỡng đau theo phương pháp Randall Selitto*

Phương pháp đánh giá tác dụng giảm đau bằng máy đo ngưỡng đau được tiến hành theo phương pháp của Randall & Selitto [136]. Mô hình được xây dựng dựa trên kích thích gây đau bằng cơ học, khi đặt bàn chân phải của chuột trên máy đo ngưỡng đau và từ từ gây áp lực tăng dần đến khi đạt ngưỡng đau, chuột phản ứng bằng co rút bàn chân khỏi vị trí gây đau.

Kết quả tại biểu đồ 3.4 cho thấy cao lỏng Ích gối khang liều 17,04g/kg và liều 51,12g/kg đều làm tăng khả năng chịu đựng lực gây đau và tăng thời gian đáp ứng với cảm giác đau của chuột, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Cao lỏng Ích gối khang liều 51,12g/kg có tác dụng làm tăng khả năng chịu đựng lực gây đau, tăng thời gian đáp ứng với cảm giác đau tương đương với liều 17,04g/kg và tương đương với diclofenac 3mg/kg ($p > 0,05$).

4.1.2.4. Thay đổi về giải phẫu bệnh

Sụn khớp có tính chịu lực và đàn hồi cao. Sụn khớp bao bọc các đầu xương, đáp ứng chức năng sinh lý là bảo vệ đầu xương và dàn đều sức chịu lực lên toàn bộ bề mặt khớp. Sụn khớp được dinh dưỡng từ tổ chức dưới sụn thấm qua các proteoglycan và từ các mạch máu của màng hoạt dịch thấm qua dịch khớp [13]. Thành phần chính của sụn khớp bao gồm chất căn bản và các

tế bào sụn. Tế bào sụn có chức năng tổng hợp chất căn bản. Tế bào sụn là một trong các thành phần cơ bản tạo nên sụn, chứa nhiều proteoglycan, fibrin, sợi collagen [15]. Chất căn bản của sụn có 3 thành phần trong đó nước chiếm 80%, các sợi collagen và proteoglycan chiếm 5 - 10% [14]. Sợi collagen: Bản chất là các phân tử acid amin. Kiểm soát khả năng chịu đựng sức co giãn của sụn. Sợi collagen bị phân hủy bởi enzym collagenase. Hoạt động của collagenase chỉ xảy ra trong sụn khớp bị thoái hóa. Proteoglycan (PG): Là chất có khả năng chịu sức ép lên sụn và giữ lại một lượng lớn dung môi. Chúng được tạo thành từ một protein với các dải bên glycosaminoglycan rất giàu tế bào sụn và keratin sunfat. Càng ở dưới đáy sụn, lượng PG càng tăng.

Quan sát hình ảnh giải phẫu bệnh ổ viêm giúp chúng ta nhận thấy diễn biến quá trình viêm cụ thể và sinh động hơn.

Hình ảnh giải phẫu bệnh khớp gối của lô chứng (hình 3.3) cho thấy lớp sụn thoái hóa nhẹ, không có tổn thương dưới sụn, không mất lớp nhuộm proteoglycan, lớp tế bào màng hoạt dịch không có hiện tượng thoái hóa, hoại tử. Có ít tế bào thâm nhập viêm vùng mô hoạt dịch. Những hình ảnh này cho thấy, quá trình viêm chưa diễn ra nên có rất ít tế bào viêm. Lớp cấu trúc của sụn khớp bình thường nên trên hình ảnh mô bệnh học của lô chứng không thấy có tổn thương dưới sụn, không mất lớp nhuộm proteoglycan, lớp tế bào màng hoạt dịch không có hiện tượng thoái hóa, hoại tử.

Ở lô mô hình (hình 3.3), hình ảnh sụn khớp thoái hóa mức độ nặng, tổn thương xương dưới sụn ở mức độ vừa đến nặng, mất lớp nhuộm proteoglycan mức độ trung bình, tế bào màng hoạt dịch thoái hóa. Thâm nhiễm nhiều tế bào viêm trong mô hoạt dịch. Tổn thương sụn mức độ trung bình đến nặng. Có thoái hóa tơ huyết và thoái hóa kính. Hẹp khe khớp mức độ trung bình đến nặng. Có chồi xương và gai xương rõ. Những hình ảnh này cho thấy, sau khi

tiêm MIA vào khớp đã gây ra hiện tượng tương tự như thoái hóa khớp trên lâm sàng đó là các hình ảnh: mất lớp nhuộm proteoglycan, tổn thương xương dưới sụn, thâm nhiễm tế bào viêm, hẹp khe khớp có chồi xương và gai xương rõ. Như vậy, mô hình đã được xây dựng thành công.

Ở lô dùng Diclofenac 3mg/kg có hình ảnh sụn khớp thoái hóa mức độ trung bình, tổn thương xương dưới sụn ở mức độ trung bình, mất nhẹ đến trung bình lớp nhuộm proteoglycan, tế bào màng hoạt dịch thoái hóa. Thâm nhiễm tế bào viêm trong mô hoạt dịch mức độ trung bình. Hẹp khe khớp mức độ nhẹ đến trung bình. Có ít chồi xương, gai xương. Hình ảnh trên cho thấy sau khi có sử dụng thuốc diclofenac mức độ thoái hóa đã được cải thiện, các tế bào viêm trong màng hoạt dịch có giảm bớt. Sở dĩ như vậy vì thuốc Diclofenac là thuốc chống viêm thuộc nhóm NSAIDs ức chế tổng hợp các prostaglandin, từ đó giảm triệu chứng đau và viêm hiệu quả trong THK.

Trong khi đó, ở lô uống Ích gối khang, thấy hình ảnh sụn khớp thoái hóa mức độ nhẹ, mất lớp nhuộm proteoglycan ở mức độ nhẹ, tăng sinh, thâm nhiễm tế bào viêm ở mức độ nhẹ. Khe khớp hẹp nhẹ, có ít chồi xương và gai xương. Những hình ảnh này cho thấy, Ích gối khang có tác dụng ức chế sự lan rộng của chuỗi phản ứng viêm.

Như vậy, từ kết quả này, sơ bộ có thể khẳng định Ích gối khang có tác dụng bảo vệ sụn khớp không chỉ thông qua việc ức chế các cytokin tiền viêm như IL-1 β và TNF- α , hay các cơ chế liên quan đến quá trình viêm như giảm tính thấm mạch, bởi diclofenac cũng thể hiện hiệu quả này rất rõ nhưng lại không làm biến đổi sụn khớp. Có thể chất saponin trong Ngưu tất, polysaccharide trong Thương truật đã tham gia vào quá trình ức chế phản ứng viêm khớp do thoái hóa khớp gối theo các cơ chế khác nhau. Saponin trong rễ Ngưu tất có tác dụng ức chế các cytokine gây viêm, giúp làm giảm sưng và

viêm khớp, nâng cao ngưỡng chịu đau của chuột, làm chậm sự tiến triển của quá trình hủy xương [137],[138]. Nguru tất có tác dụng ức chế sự hoạt hóa các enzym Scr và Syk kinase, từ đó ức chế sản sinh NF- κ B đồng thời ức chế kích hoạt yếu tố gây viêm IL-1 β , COX 2 [139]. Tác dụng điều trị thoái hóa khớp của polysaccharid trong Nguru tất trên chuột cống SD thông qua hoạt hóa con đường truyền tin Wnt/ β - catenin ở sụn, từ đó tăng sinh sụn và tăng biểu hiện collagen typ II ở sụn [140].

4.2. Kết quả nghiên cứu trên lâm sàng

4.2.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

4.2.1.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân ở 2 nhóm nghiên cứu

Đặc điểm về độ tuổi

Đặc điểm phân bố về tuổi của hai nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều đồng nhất (biểu đồ 3.5), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Theo kết quả nghiên cứu (biểu đồ 3.5), sự phân bố tỷ lệ mắc bệnh theo lứa tuổi thấy đa số bệnh nhân mắc bệnh ở tuổi trên 70. Tỷ lệ BN trên 70 tuổi ở nhóm NC chiếm 23,3%, nhóm ĐC chiếm 38,3%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với $p > 0,05$.

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi là $60,51 \pm 12,93$ (tuổi), thấp nhất là 28, cao nhất là 88. Bệnh nhân thoái hóa khớp gối trong nghiên cứu từ 50 tuổi trở lên chiếm tới 75,8%.

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với các bệnh nhân trong các nghiên cứu của các tác giả trong nước về bệnh thoái hóa khớp gối. Tuổi trung bình ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối trong nghiên cứu của tác giả Đinh Thị Lam (2011) trên 60 bệnh nhân là $65,6 \pm 9,69$ (tuổi) [100], tác giả Nguyễn Thị Ái (2006) trên 116 bệnh nhân là $62 \pm 10,0$ (tuổi)

[34], tác giả Nguyễn Văn Pho (2007) trên 151 bệnh nhân là $63,2 \pm 10$ (tuổi) [141], và tác giả Cẩm Thị Hương (2008) trên 206 bệnh nhân là $58,57 \pm 10,85$ (tuổi) [12]. Tác giả Đặng Hồng Hoa (2001) nghiên cứu tình hình THK ở bệnh viện Bạch Mai có tỷ lệ THK gối 78,6% ở người trên 50 [142]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Giang Thanh (2012) độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $60,17 \pm 11,33$ (tuổi). Bệnh nhân thoái hóa khớp gối trong nghiên cứu từ 50 tuổi trở lên chiếm tới 90% [101] Độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của Hồ Nhật Minh (2019) là $67,67 \pm 10,01$ [143]. Các nghiên cứu ngoài nước cũng cho kết quả tương tự. Một nghiên cứu tại Thái Lan trên 40 bệnh nhân, được bổ sung dịch nhầy bằng tiêm GO-ON khớp gối có tuổi trung bình là $62,40 \pm 3,0$ (tuổi) [144]. Các bệnh nhân thoái hóa khớp gối tại các nước Âu, Mỹ cũng có tuổi trung bình trên dưới 60 tuổi. Công trình nghiên cứu của Brand và cộng sự tại Thụy Điển cho thấy độ tuổi trung bình là $65 \pm 8,4$ (tuổi) [145] và Manek NJ et al cho thấy tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả tại Mỹ là $58,80 \pm 8,40$ (tuổi) [146].

Vấn đề tuổi cũng là một trong các yếu tố thuận lợi của THK nguyên phát. Chính vì vậy mà một trong các yếu tố thuộc tiêu chuẩn chẩn đoán THK gối của Hội thấp khớp học Mỹ (ACR 1991) là tuổi của BN trên 40 tuổi [33]. Ngoài ra, một số nghiên cứu còn cho thấy kết quả điều trị có mối tương quan chặt chẽ với độ tuổi [34],[142],[147], Fidelix Conaghan (2006) trong một nghiên cứu hình thái sụn, đo lường hàng năm chiều cao sụn xương chày đã nhận thấy chiều cao trung bình của xương chày giảm 5% mỗi năm [148]. Bellamy N (2005) cũng khẳng định rằng tuổi cao là yếu tố nguy cơ cao nhất của thoái hóa khớp gối [149].

Như vậy tuổi là yếu tố quan trọng nhất với bệnh thoái hóa khớp gối. Tỷ lệ thoái hóa khớp cao ở lứa tuổi trên 50, có thể nói ở lứa tuổi này sự lão hóa

của sụn khớp đã trở nên rõ ràng. Theo quy luật tự nhiên, tuổi càng cao thì các tế bào sụn càng già đi, khả năng tổng hợp collagen và mucopolysaccharid bị giảm sút và rối loạn, chất lượng sụn sẽ kém, giảm khả năng đàn hồi và chịu lực. Thêm vào đó, dưới tác dụng của các yếu tố cơ học như lao động chân tay, tăng tải trọng do nghề nghiệp càng làm cho bệnh thoái hóa khớp gối phát triển. Vì thế, có thể thấy rõ tuổi càng cao là yếu tố nguy cơ cao nhất của thoái hóa khớp [1].

Đặc điểm về giới tính

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam, nữ ở hai nhóm là tương đồng với nhau và sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (biểu đồ 3.6). Trong 120 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm tới 77,5%, trong đó nhóm uống Độc hoạt ký sinh thang có 76,7% bệnh nhân là nữ, còn nhóm uống cao lỏng Ích gối khang có 78,3% .

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như các kết quả nghiên cứu của các tác giả ở trong nước và trên thế giới về thoái hóa khớp gối đều cho thấy nữ giới mắc bệnh với tỷ lệ cao hơn nam. Nghiên cứu của Đặng Hồng Hoa (1997) thực hiện trên bệnh nhân thoái hóa khớp gối tại khoa Cơ Xương Khớp bệnh viện Bạch Mai, tỷ lệ bệnh nhân thoái hóa khớp gối là nữ chiếm 69% [142]. Tỷ lệ này còn cao hơn: 89,7% trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Ái (2006) [34]; Theo kết quả nghiên cứu của Cẩm Thị Hương (2008) trên 206 bệnh nhân thoái hóa khớp gối thì tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm 75,72% [12]. Còn trong nghiên cứu của tác giả Đinh Thị Lam (2011) [100], tỷ lệ nữ chiếm 80%. Nghiên cứu của Nguyễn Giang Thanh (2012) [101], tỷ lệ nữ chiếm tới 86,67%. Trong nghiên cứu của Phạm Thị Thuý (2019), tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm 73,3 % ở nhóm nghiên cứu và 76,7 % ở nhóm đối chứng [150]

Nhìn chung dù các nghiên cứu trong hay ngoài nước, mỗi tác giả có tỷ lệ phân bố theo giới tính khác nhau nhưng đều có điểm giống nhau là bệnh hay gặp ở nữ giới hơn nam giới. Lý do tỷ lệ nữ mắc bệnh thoái hóa khớp cao hơn nam cho đến nay vẫn chưa được giải thích thỏa đáng nhưng có nhiều tác giả cho rằng nữ dễ bị thoái hóa khớp hơn nam là do sự thay đổi hormone. Hay gặp xung quanh giai đoạn mãn kinh, sự giảm hormone sinh dục nữ làm giảm tế bào sụn. Sau mãn kinh lượng estrogen suy giảm là nguy cơ cao gây thoái hóa khớp. Những người sử dụng hormone thay thế được giảm tỷ lệ thoái hóa khớp gối và khớp háng so với những người không dùng [151]. Nghiên cứu trên invitro bằng nuôi cấy sụn khớp thấy thụ thể estrogen trên bề mặt tạo cốt bào gợi ý là hormone nữ làm thay đổi tế bào sụn trong điều kiện nuôi cấy. Những nghiên cứu dịch tễ học sử dụng hormone thay thế sau mãn kinh làm thoái hóa khớp tiến triển chậm.

Đặc điểm về nghề nghiệp

Bệnh nhân thuộc nhóm lao động chân tay trong nhóm nghiên cứu chiếm tỷ lệ 61,7%, lao động trí óc 38,3% (biểu đồ 3.7). Nhận xét của chúng tôi cũng tương tự với kết luận của tác giả Nguyễn Thị Ái (2006) bệnh nhân thuộc nhóm nghề lao động chân tay chiếm tỷ lệ 61,2% [34], của tác giả Trần Thanh Luận (2009) tỷ lệ nhóm bệnh nhân lao động chân tay chiếm 60,9% [152], của tác giả Đinh Thị Lam (2011) tỷ lệ bệnh nhân nhóm lao động chân tay chiếm 60% [100]. Nghiên cứu của Nguyễn Giang Thanh (2013) bệnh nhân thuộc nhóm lao động chân tay trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ 75%, lao động trí óc 25% [101]. Tương tự bệnh nhân thuộc nhóm lao động chân tay trong nghiên cứu của Hồ Nhật Minh chiếm tỷ lệ 70%, nhóm lao động trí óc chiếm 30% [143].

Yếu tố nghề nghiệp đã được chứng minh là một trong các yếu tố nguy cơ gây bệnh thoái hóa khớp gối [5],[153]. Nhiều tác giả thống nhất rằng những công việc nặng nhọc kéo dài hoặc lặp đi lặp lại nhiều lần như: Làm ruộng, gánh nặng, bưng bê, khuân vác nặng, đi nhiều, đứng nhiều... làm tăng sức nặng tỳ đè lên bề mặt khớp, làm quá sức chịu đựng của sụn gây ra các vi chấn thương liên tiếp cho sụn khớp. Sự tích tụ các vi chấn thương liên tiếp này làm rạn nứt bề mặt sụn và các nứt gãy ở đầu xương dưới sụn, dần dần làm mất sụn, xơ hóa đầu xương và dẫn tới thoái hóa sụn, thoái hóa khớp [146].

Đặc điểm về chỉ số khối cơ thể (BMI).

Cùng với tuổi và yếu tố nghề nghiệp, chỉ số khối lượng cơ thể cũng là yếu tố thúc đẩy thoái hóa khớp, đặc biệt là các khớp chịu lực như khớp gối, khớp háng. Theo cơ chế bệnh sinh thoái hóa khớp thì yếu tố cơ học (trong đó có béo phì) góp phần khởi phát cũng như làm gia tăng tốc độ thoái hóa của sụn khớp [16],[154],[155]. Nhóm nghiên cứu của chúng tôi có BMI ≥ 23 (thừa cân) chiếm 50% (biểu đồ 3.8), nghiên cứu trên 42 BN của Đặng Hồng Hoa có BMI thừa cân chiếm 52,4% [97]. Nghiên cứu của Bùi Hải Bình (2016) BMI ≥ 23 chiếm 60,7% [56].

Các nghiên cứu của nhiều tác giả đều nhận thấy vai trò của chỉ số khối lượng cơ thể ảnh hưởng đến thoái hóa khớp, đặc biệt là khớp gối. Theo Hồ Phạm Thục Lan và cs, tỷ lệ THK gối ở nhóm có BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ cao gấp 2 lần so với nhóm có BMI dưới $18,5 \text{ kg/m}^2$, và cứ tăng mỗi đơn vị BMI thì nguy cơ THK gối tăng 14 % [156]. Theo nghiên cứu của Niu và cs trên 2,623 người (5,159 khớp gối) cho thấy người béo phì (BMI từ 30- $<35 \text{ kg/m}^2$) và rất béo phì ($\geq 35 \text{ kg/m}^2$) có nguy cơ THK gối trên X quang tăng cao gấp 2,4 và 3,2 lần người có BMI bình thường ($< 25 \text{ kg/m}^2$) [157]. Cơ thể béo phì gây thoái hóa khớp sớm hơn và tình trạng thoái hóa khớp nặng hơn, việc tăng cân

quá mức tỉ lệ thuận với sự tăng các triệu chứng của bệnh. Ngược lại, việc giảm cân làm giảm nguy cơ THK: theo nghiên cứu Framingham, những phụ nữ giảm 5 kg trong vòng 10 năm sẽ giảm nguy cơ thoái hóa khớp gối xuống còn 50% [158].

4.2.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân trước điều trị

Vị trí tổn thương khớp gối của hai nhóm nghiên cứu

Vị trí tổn thương khớp gối giữa hai nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Trong 120 BN nghiên cứu, chủ yếu bệnh nhân bị thoái hóa cả 2 khớp chiếm 48,3%, nhóm NC là 58,3%. (bảng 3.9)

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết luận của một số nghiên cứu của các tác giả như: Tác giả Trần Thanh Luận nghiên cứu trên 60 bệnh nhân thoái hóa khớp gối, tỷ lệ bệnh nhân bị thoái hóa cả hai khớp chiếm 67,2% [152]. Cầm Thị Hương (2008) nghiên cứu trên 206 bệnh nhân thoái hóa khớp gối, tỷ lệ bệnh nhân thoái hóa cả hai khớp chiếm 42,23% cao hơn số bệnh nhân thoái hóa khớp gối phải (31,06%), khớp gối trái (26,69%) [12]. Nguyễn Giang Thanh (2012) trong nghiên cứu trong 60 bệnh nhân thì số bệnh nhân thoái hóa cả hai khớp gối chiếm tỷ lệ cao nhất 75%, thoái hóa một khớp là 25%, trong đó tỷ lệ thoái hóa khớp gối phải là 11,7%, khớp gối trái là 13,3% [101]. Theo nghiên cứu của Hồ Nhật Minh (2019), trong 60 bệnh nhân, số bệnh nhân thoái hóa cả hai khớp gối chiếm tỷ lệ cao nhất 56,7%, thoái hóa một khớp là 43,3%, trong đó tỷ lệ thoái hóa khớp gối phải là 26,6%, khớp gối trái là 16,7% [143].

Khớp gối là khớp chịu lực, có góc vận động lớn, nhiều chức năng nên trở thành một trong những vị trí khớp dễ bị thoái hóa. Ở giai đoạn sớm, bệnh

nhân thường đau một bên khớp, sau đó bệnh tiến triển sẽ dẫn đến thoái hóa cả hai bên. Là một bệnh tiến triển mạn tính nên thời điểm bệnh nhân đến khám thường là bị tổn thương cả hai khớp.

Một số triệu chứng lâm sàng trước điều trị

Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều có các triệu chứng lâm sàng của thoái hóa khớp gối: Đau khớp gối, dấu hiệu phá vỡ khớp, lục cục tại khớp gối, hạn chế vận động khớp, dấu hiệu bào mòn dương tính. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu ($p > 0,05$). (bảng 3.10)

Trong đó, triệu chứng lâm sàng hay gặp chủ yếu ở hai nhóm là: Đau khớp gối (91,7%), dấu hiệu phá vỡ khớp (61,7%), dấu hiệu bào mòn (71,7% ở nhóm NC và 60% ở nhóm ĐC), hạn chế gấp duỗi (96%), lục cục tại khớp (66,7% ở nhóm NC, 70% ở nhóm ĐC). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội thập khớp học Mỹ (ACR) năm 1991 [33] và cũng tương đồng với kết quả của tác giả Đinh Thị Lam (2011) nghiên cứu trên 60 bệnh nhân thoái hóa khớp gối thì: Đau khớp (100%), dấu hiệu phá vỡ khớp (100%), tiếng lục khục trong khớp (100%), hạn chế gấp duỗi (100%) và dấu hiệu bào mòn (80% ở nhóm NC và 76,67% ở nhóm ĐC) [100]. Nguyễn Thị Quỳnh Trang (2009) nghiên cứu trên 60 bệnh nhân: Đau khớp (100%), dấu hiệu phá vỡ khớp (93,75%), tiếng lục khục trong khớp (89,05%) [99]. Tác giả Nguyễn Giang Thanh, đau khớp chiếm 100%, hạn chế gấp duỗi chiếm 100%, tiếng lục cục tại khớp gối ở nhóm NC là 86,67% [101]. Tương tự nghiên cứu của Hồ Nhật Minh, đau khớp gối (100%), dấu hiệu phá vỡ khớp (46,7%), dấu hiệu bào mòn (86,7%), hạn chế gấp duỗi (83,3%), lục cục tại khớp (71,2%)[143].

Mức độ đau khớp gối theo thang điểm VAS trước điều trị

Thoái hóa khớp là một bệnh có diễn biến từ từ, tiến triển qua nhiều năm. Đau khớp thường là triệu chứng đầu tiên của thoái hóa khớp biểu hiện trên lâm sàng và đây cũng chính là triệu chứng khiến bệnh nhân phải đến bệnh viện điều trị.

Triệu chứng đau khớp thường tiến triển nặng dần theo thời gian, theo mức độ bệnh. Thang điểm VAS là thang điểm đánh giá mức độ đau dựa trên cảm nhận chủ quan của người bệnh. Thang điểm VAS được biểu diễn thông qua một thước đo chia vạch từ 0 tới 10 điểm. Đây là thang điểm đánh giá mức độ đau được sử dụng khá phổ biến trong các nghiên cứu. Trước điều trị, các bệnh nhân của hai nhóm được phân loại mức độ đau theo thang điểm VAS ở 3 mức: Không đau (0 điểm), đau nhẹ (1 - 3 điểm), đau vừa (4 - 6 điểm), đau nặng (7 - 10 điểm).

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi (biểu đồ 3.9), mức độ đau khớp gối trước điều trị ở cả hai nhóm theo thang điểm VAS chủ yếu đau từ mức độ đau vừa, trong đó nhóm dùng thuốc uống Độc hoạt tang ký sinh là 56,7%, của nhóm NC là 63,3%. Sự khác biệt giữa hai nhóm là không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của tác giả Hồ Nhật Minh (2019): Bệnh nhân trước điều trị chủ yếu ở mức độ đau vừa, của nhóm I là 53,1%, nhóm II là 56,3% [143].

Mức độ tổn thương thoái hóa khớp gối theo thang điểm WOMAC trước điều trị

Chỉ số WOMAC được đánh giá với tiêu chí là WOMAC đau, WOMAC cứng khớp, WOMAC vận động trong đó mỗi tiêu chí được cho điểm với mức độ tăng dần từ 1 đến 4 điểm như sau:

WOMAC đau bao gồm: đi bộ trên mặt phẳng, leo lên xuống cầu thang, khi ngủ tối, khi nghỉ ngơi (ngồi hoặc nằm). Điểm của mục này tối thiểu là 0 điểm và tối đa là 20 điểm.

WOMAC cứng khớp bao gồm: cứng khớp buổi sáng khi mới ngủ dậy, cứng khớp muộn trong ngày khi nằm, ngồi, nghỉ ngơi. Điểm của mục này tối thiểu là 0 điểm và tối đa là 8 điểm.

WOMAC vận động bao gồm: xuống cầu thang, lên cầu thang, đang ngồi đứng lên, đứng, cúi người, đi trên mặt bằng, bước vào hay ra khỏi ô tô, đi chợ, đeo tất, dậy khỏi giường, cởi tất, nằm trên giường, ra khỏi bồn tắm hoặc bậc cao 40 – 50cm, ngồi xổm, vào hoặc ra khỏi nhà vệ sinh, làm việc nặng (cuốn tấm bạt lớn, túi xách nặng), làm việc nhẹ (quét phòng, lau dọn, nấu ăn). Điểm tối thiểu của mục này là 0 và điểm tối đa là 68.

Thang điểm WOMAC là một thang điểm được nhiều nghiên cứu sử dụng trong đánh giá hiệu quả điều trị bệnh THK gối. Ưu điểm của thang điểm WOMAC so với thang điểm VAS ở chỗ ngoài đánh giá cảm giác đau còn đánh giá mức độ cứng khớp và chức năng vận động của khớp. Theo NC của chúng tôi (bảng 3.16; 3.17; 3.18; 3.19), kết quả trước điều trị điểm WOMAC đau trong nhóm ĐC là $11,05 \pm 3,32$; WOMAC cứng khớp là $2,07 \pm 1,18$, WOMAC chức năng vận động $31,98 \pm 9,24$ và tổng điểm WOMAC là $45,10 \pm 12,62$. Các số liệu tương ứng của nhóm NC là WOMAC đau $10,95 \pm 3,33$, WOMAC cứng khớp $2,27 \pm 1,54$, WOMAC chức năng vận động $31,93 \pm 9,49$ và WOMAC tổng $45,15 \pm 13,22$. Tại thời điểm trước điều trị, thang điểm WOMAC tổng và 3 thang điểm WOMAC thành phần (đau, cứng khớp, vận động) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ĐC và nhóm NC. Tương tự với nghiên cứu của Phạm Thị Thuý (2019) Điểm WOMAC chung trung bình của nhóm nghiên cứu là $58,33 \pm 8,01$ (điểm) so với nhóm

chúng là $58,63 \pm 7,31$ (điểm) [150]. Nghiên cứu của Bùi Hải Bình (2016) kết quả trước điều trị điểm WOMAC đau trong nhóm PRP là $7,2 \pm 2,47$; WOMAC cứng khớp là $2,1 \pm 1,43$, WOMAC chức năng vận động $28,3 \pm 7,09$ và tổng điểm WOMAC là $37,6 \pm 9,81$. Các số liệu tương ứng của nhóm điều trị HA là WOMAC đau $6,6 \pm 2,28$, WOMAC cứng khớp $2,3 \pm 1,76$, WOMAC chức năng vận động $25,8 \pm 8,27$ và WOMAC tổng $34,8 \pm 11,50$ [56].

Chức năng vận động khớp gối theo tầm vận động trước điều trị

Tại thời điểm đánh giá bệnh nhân trước khi điều trị, các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều bị hạn chế tầm vận động từ mức nhẹ đến nặng. Trong đó chủ yếu bệnh nhân hạn chế tầm vận động mức độ trung bình, chiếm 65% trong tổng số 120 bệnh nhân nghiên cứu. Số bệnh nhân bị hạn chế mức độ nặng chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ, nhóm NC chiếm 6,7%, nhóm ĐC là 5%. Sự khác biệt về mức độ hạn chế tầm vận động giữa hai nhóm bệnh nhân trước điều trị không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (bảng 3.11).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của tác giả Đinh Thị Lam (2011), nghiên cứu trên 60 bệnh nhân thoái hóa khớp gối. Phần lớn là bệnh nhân bị hạn chế tầm vận động mức độ nhẹ và trung bình, tỷ lệ bệnh nhân bị hạn chế tầm vận động mức độ nhẹ và trung bình ở nhóm I chiếm 83,3%, còn ở nhóm II chiếm 86,67% [100]. Nghiên cứu của Nguyễn Giang Thanh (2013) cũng tương tự chủ yếu bệnh nhân hạn chế tầm vận động mức độ nhẹ và trung bình, nhóm NC chiếm 90%, nhóm ĐC chiếm 93,3%. Số bệnh nhân bị hạn chế mức độ nặng chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ, nhóm NC chiếm 10%, nhóm ĐC là 6,7% [101]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thu Thủy (2014), trên 60 bệnh nhân thoái hóa khớp gối, phần lớn bệnh nhân bị hạn chế tầm vận động mức độ nhẹ và trung bình, tỷ lệ bệnh nhân bị hạn chế tầm vận động mức độ nhẹ và trung bình ở nhóm NC chiếm 93,3%, nhóm ĐC chiếm 90% [102].

Kết quả trên cho thấy, hạn chế tầm vận động là một triệu chứng hay gặp trong bệnh thoái hóa khớp gối. Hạn chế tầm vận động khớp là do đau, sưng khớp, tràn dịch khớp, kén Baker, teo cơ, yếu cơ... đó là nguyên nhân dẫn đến tàn phế cho bệnh nhân. Vì vậy, phát hiện và quản lý tốt các bệnh nhân thoái hóa khớp gối tránh biến chứng này sẽ giúp giảm bớt gánh nặng cho bệnh nhân, gia đình bệnh nhân và xã hội.

Chức năng vận động khớp gối theo chỉ số gót móng trước điều trị

Tại thời điểm đánh giá bệnh nhân trước điều trị (biểu đồ 3.10), các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có chỉ số gót móng đều tập trung ở mức độ nặng và rất nặng, sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Đặc điểm tổn thương khớp gối trên hình ảnh X quang

Hiện nay mặc dù đã có nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh mới được ứng dụng vào chẩn đoán và đánh giá mức độ thoái hóa khớp gối, nhưng chụp X quang thường quy khớp gối là một phương pháp chính thường được chỉ định để chẩn đoán bệnh và đánh giá mức độ tổn thương thoái hóa khớp. Và đây là một phương pháp đơn giản, dễ thực hiện. Tổn thương thoái hóa khớp trên phim X quang thường được đặc trưng bởi sự mất sụn khớp và hoạt động tái tạo của xương dưới sụn, biểu hiện bởi sự hẹp khe khớp, có gai xương, đặc xương dưới sụn, đôi khi có hốc ở đầu xương dưới sụn, cuối cùng dẫn đến biến dạng khớp, lệch trục khớp. Hình ảnh thoái hóa khớp gối trên phim X quang cũng là một trong những tiêu chuẩn chẩn đoán thoái hóa khớp gối theo tiêu chuẩn của Hội khớp học Hoa Kỳ (1991).

Mức độ tổn thương thoái hóa khớp gối trên X quang theo phân loại của Kellgren và Lawrence được chia làm 4 giai đoạn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, biểu đồ 3.11 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân thoái hóa khớp gối trên hình

ảnh X quang theo phân loại của Kellgren và Lawrence ở giai đoạn II chiếm đa số, với tổng số là 120 BN có 87,5% bệnh nhân thoái hóa giai đoạn II. Trong đó nhóm NC có 85%, nhóm ĐC có 90% bệnh nhân thoái hóa giai đoạn II. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ tổn thương khớp gối trên phim X quang giữa hai nhóm ($p > 0,05$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Đinh Thị Lam (2011), tỷ lệ bệnh nhân có mức độ tổn thương khớp gối trên X quang giai đoạn II chiếm đa số, trong đó nhóm I chiếm 73,33%, nhóm II chiếm 66,67% [100]. Tương tự nghiên cứu của Hồ Nhật Minh (2019), tỷ lệ BN có hình ảnh XQ tập trung chủ yếu ở giai đoạn II chiếm 90,6% [143]. Nghiên cứu của Nguyễn Giang Thanh (2012), tỷ lệ bệnh nhân có mức độ tổn thương khớp gối trên X quang ở giai đoạn II chiếm cao nhất, nhóm NC có 73,3%, còn nhóm ĐC chiếm 66,7% [101]. Nghiên cứu của Phạm Thị Thuý (2019) cũng tương tự giai đoạn II chiếm đa số với 73,3% ở nhóm nghiên cứu và 70% ở nhóm đối chứng [150].

Đặc điểm về chu vi khớp gối trước điều trị

Tại thời điểm đánh giá bệnh nhân trước điều trị (bảng 3.26), các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có chu vi khớp gối trung bình nhóm ĐC là $34,95 \pm 2,55$ (cm), trong đó nhóm NC có chu vi khớp gối trung bình là $35,07 \pm 2,2$ (cm), sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Sau 30 ngày điều trị chu vi khớp gối của nhóm NC là $34,24 \pm 2,2$ (cm), của nhóm ĐC là $34,25 \pm 2,22$ (cm) sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Hồ Nhật Minh đặc điểm về chu vi khớp gối trước điều trị của các bệnh nhân trong nghiên cứu có chu vi khớp gối trung bình là $37,09 \pm 2,84$ (cm), trong đó nhóm NC có chu vi khớp gối trung bình là $36,50 \pm 2,69$ (cm), ở nhóm ĐC là $37,67 \pm 2,91$ (cm), sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ [143].

Đặc điểm siêu âm

Trong bệnh lý thoái hóa khớp, SÂ có khả năng phát hiện và đánh giá một loạt các bất thường như sụn trong (hyaline cartilage), dịch, màng hoạt dịch, sụn chêm, bao khớp và các túi hoạt dịch [31].

Trong NC của chúng tôi các thành phần tổn thương khớp trên SÂ bao gồm: không tràn dịch khớp chiếm 74,2%, tỷ lệ tràn dịch ít - trung bình là 23,3%, tràn dịch nhiều 2,5% (bảng 3.12).

Theo nghiên cứu của Lê Thị Liễu [159] “Nghiên cứu vai trò của siêu âm khớp trong chẩn đoán bệnh thoái hóa khớp gối” trên 65 BN được chẩn đoán THK gối tuổi trung bình 60 ± 8 cho thấy các tổn thương trên SÂ có tràn dịch khớp gối chiếm 57,7%. Nghiên cứu của Bùi Hải Bình (2016) cũng cho kết quả tương tự, tràn dịch khớp 20,5% với tỷ lệ tràn dịch ít - trung bình là 19,7%, tràn dịch nhiều 0,8% [56].

* Như vậy, đặc điểm của hai nhóm nghiên cứu trước khi can thiệp điều trị có sự tương đồng và đảm bảo đánh giá được kết quả chính xác khi so sánh giữa nhóm đối chứng các bệnh nhân dùng thuốc uống Độc hoạt tang ký sinh với nhóm nghiên cứu dùng cao lỏng Ích gối khang .

4.2.2. Bàn luận về hiệu quả điều trị

4.2.2.1. Đánh giá hiệu quả điều trị theo thang điểm VAS

Chỉ số VAS trung bình

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.13), điểm đau trung bình trước điều trị của nhóm NC là $5,52 \pm 1,8$ (điểm) và của nhóm ĐC là $5,53 \pm 1,87$ (điểm), sự khác biệt về chỉ số VAS trung bình trước điều trị giữa hai nhóm là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Từ khi bắt đầu điều trị, điểm đau trung bình VAS của hai nhóm bệnh nhân được cải thiện dần theo thời gian. Sau 15 ngày, điểm đau trung bình VAS cả hai nhóm bệnh nhân đều bắt

đầu giảm so với thời điểm trước điều trị, trong đó ở nhóm NC điểm VAS trung bình là $4,03 \pm 1,5$ (điểm), ở nhóm ĐC là $4,33 \pm 1,47$ (điểm). Như vậy, sau 15 ngày điều trị chỉ số VAS trung bình ở nhóm dùng thuốc uống Cao lỏng Ích gối khang có chỉ số VAS trung bình giảm hơn so với nhóm dùng thuốc uống Độc hoạt tang ký sinh đơn thuần nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

Đến cuối đợt điều trị, tại thời điểm đánh giá (D_{30}), điểm đau VAS trung bình của nhóm NC là $2,63 \pm 1,09$ (điểm) thấp hơn so với nhóm ĐC là $3,33 \pm 1,39$ (điểm). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với $p < 0,05$.

Hiệu suất giảm chỉ số VAS ở thời điểm D_{30} đánh giá sau điều trị so với thời điểm trước điều trị có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa hai nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu, trong đó ở nhóm NC có hiệu suất giảm trong mỗi thời điểm đều cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ so với nhóm ĐC. Sau 30 ngày điều trị nhóm NC có hiệu suất giảm so với trước điều trị là $-2,88 \pm 1,63$ (điểm) còn ở nhóm ĐC là $-2,2 \pm 1,62$ (điểm).

Như vậy, xét về hiệu quả điều trị theo chỉ số VAS trung bình thì nhóm NC điều trị bằng cao lỏng Ích gối khang có hiệu quả giảm đau nhanh và mạnh hơn so với nhóm ĐC điều trị bằng thuốc uống trong Độc hoạt tang ký sinh.

Tỷ lệ bệnh nhân ở các mức độ đau theo thang điểm VAS

Tại thời điểm trước nghiên cứu (bảng 3.14), các bệnh nhân ở hai nhóm đều tập trung chủ yếu đau ở mức độ vừa đến đau nặng theo VAS, trong đó nhóm NC có 73,6% bệnh nhân đau khớp gối mức độ vừa đến nặng, còn nhóm ĐC có 71,7% bệnh nhân đau khớp gối từ vừa đến nặng. Sự khác biệt giữa hai nhóm là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Sau 30 ngày điều trị, mức độ đau khớp gối theo VAS của hai nhóm đều được cải thiện ($p < 0,01$), trong đó nhóm NC có sự cải thiện rõ rệt hơn ở nhóm ĐC. Đó là nhóm NC sau 30 ngày

điều trị bằng phương pháp uống cao lỏng Ích gối kang thì có 93,3% bệnh nhân còn đau nhẹ, 6,7% bệnh nhân còn đau vừa, không có bệnh nhân nào còn đau nặng. Trong khi đó ở nhóm ĐC là nhóm dùng thuốc uống Độc hoạt ký sinh thang thì sau 30 ngày điều trị, số bệnh nhân còn đau nhẹ là 78,3% giảm ít hơn nhóm NC. Sự khác biệt về kết quả phân loại mức độ đau theo VAS sau điều trị giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Đánh giá kết quả điều trị theo thang điểm VAS

Sau 30 ngày điều trị cả hai nhóm đều có cải thiện về hiệu quả giảm đau đánh giá theo thang điểm VAS (bảng 3.15), tuy nhiên có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về hiệu quả điều trị giữa hai nhóm ($p < 0,05$), trong đó nhóm NC sau điều trị có hiệu quả giảm đau đánh giá ở mức độ khá chiếm 93,3%, và không có bệnh nhân có kết quả kém. Trong khi đó, sau 30 ngày điều trị nhóm ĐC bệnh nhân đạt kết quả khá 78,3%, bệnh nhân đạt kết quả trung bình 21,7% và không có bệnh nhân nào có kết quả điều trị kém.

Thông qua hiệu quả điều trị giảm đau theo thang điểm VAS trên các bệnh nhân nhóm ĐC (điều trị bằng thuốc uống Độc hoạt ký sinh thang) trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bài thuốc cổ phương Độc hoạt ký sinh thang thực sự có tác dụng giảm đau trên bệnh nhân thoái hóa khớp gối, tuy rằng mức độ giảm đau chậm hơn nhóm bệnh nhân NC điều trị bằng phương pháp uống Cao lỏng Ích gối kang ($p < 0,01$).

4.2.2.2. Dựa vào thang điểm WOMAC

Chức năng chính của khớp gối là vận động, đi lại và tham gia các hoạt động sinh hoạt bình thường. Sử dụng chỉ số Womac nhằm đánh giá mức độ phục hồi chức năng khớp gối, và đây là chỉ số được dùng rất rộng rãi trong các nghiên cứu ở trong và ngoài nước. Thang điểm WOMAC là một thang

điểm được nhiều nghiên cứu sử dụng trong đánh giá hiệu quả điều trị bệnh THK gối. Ưu điểm của thang điểm WOMAC so với thang điểm VAS là ngoài đánh giá cảm giác đau bằng thang điểm WOMAC đau thì còn đánh giá mức độ cứng khớp và chức năng vận động của khớp.

Ở thời điểm trước sau điều trị, thang điểm WOMAC chung có chiều hướng nặng ở nhóm cao tuổi.

Chỉ số WOMAC đau trung bình (bảng 3.16) cho thấy tại thời điểm đánh giá trước điều trị hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Sau 15 ngày điều trị, chỉ số WOMAC của hai nhóm đều có xu hướng giảm. Sau 30 ngày điều trị hiệu suất giảm đau của nhóm NC là $-5,32 \pm 2,14$ (điểm) nhóm ĐC $-2,83 \pm 1,78$ (điểm) với $p < 0,01$.

Đánh giá chỉ số WOMAC cứng khớp (bảng 3.17). Ở D_0 , D_{15} , D_{30} ta thấy tại các thời điểm chức năng của hai nhóm đều có xu hướng giảm trong đó D_{30} nhóm nghiên cứu từ $2,27 \pm 1,54$ (điểm) giảm còn $1,53 \pm 1,23$ (điểm). Hiệu suất giảm của nhóm NC là $-0,73 \pm 1,41$ (điểm), giảm nhiều hơn so với nhóm ĐC là $-0,80 \pm 0,82$ (điểm) với $p < 0,01$.

Đánh giá chỉ số WOMAC chức năng (bảng 3.18) tại các thời điểm thấy rằng: Trước nghiên cứu hai nhóm đều có chỉ số WOMAC chức năng là tương đương, không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Sau 15 ngày điều trị chỉ số WOMAC chức năng trung bình của hai nhóm đều có cải thiện rõ rệt. Sau 30 ngày điều trị nhóm NC giảm còn $17,78 \pm 7,98$ (điểm) trong khi nhóm ĐC là $22,57 \pm 6,81$ (điểm) với $p < 0,01$. Và hiệu suất của nhóm NC là $-14,15 \pm 6,79$ (điểm) nhóm ĐC là $-9,42 \pm 5,72$ (điểm) ($p < 0,01$)

Nhóm nghiên cứu: trước điều trị điểm WOMAC chung trung bình là $45,15 \pm 13,22$ (điểm), sau điều trị 15 ngày là $35,45 \pm 12,00$ (điểm) và sau điều

trị 30 ngày là $24,95 \pm 10,28$ (điểm). Sự khác biệt kết quả trước điều trị và sau điều trị 30 ngày có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Nhóm chứng: trước điều trị điểm WOMAC chung trung bình là $45,10 \pm 12,62$ (điểm), sau điều trị 15 ngày là $38,05 \pm 12,12$ (điểm) và sau điều trị 30 ngày là $33,65 \pm 9,76$ (điểm). Sự khác biệt kết quả trước sau 30 ngày điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Trước điều trị điểm WOMAC chung (bảng 3.19) giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nhưng sau 30 ngày điều trị chỉ số này ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Kết quả điều trị ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đánh giá bằng thang điểm WOMAC chung theo giai đoạn XQ cho thấy ở giai đoạn 2, sau 30 ngày điều trị điểm trung bình WOMAC chung có sự cải thiện rõ ràng so với trước điều trị, giá trị trung bình ở thời điểm trước điều trị là $32,9 \pm 9,75$ (điểm) sau 30 ngày giảm còn $22,9 \pm 8,91$ (điểm), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (bảng 3.20). Ở giai đoạn 3, điểm trung bình WOMAC ở thời điểm D₃₀ có xu hướng giảm nhưng chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (bảng 3.21). Như vậy, bệnh thoái hóa khớp sẽ được điều trị hiệu quả bằng cao lỏng Ích gối khang khi bệnh được sớm phát hiện và ở giai đoạn nhẹ hơn.

Điểm WOMAC được đánh giá bằng tình trạng đau, cứng khớp, hạn chế vận động. Vì vậy, các biện pháp can thiệp có thể giúp giảm đau, tăng tầm vận động, giảm tình trạng cứng khớp nên cũng làm giảm điểm WOMAC chung.

Kết quả điều trị cho thấy nhóm nghiên cứu cải thiện tốt hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng dùng Độc hoạt ký sinh thang có tác dụng giảm đau, làm tăng hiệu quả điều trị.

4.2.2.3. Hiệu quả phục hồi chức năng vận động khớp gối

Hiệu quả phục hồi chức năng vận động khớp gối đánh giá theo tầm vận động.

Đau và hạn chế vận động trong thoái hóa khớp gối là hai triệu chứng thường gặp và cũng là vấn đề làm cho bệnh nhân phải điều trị. Hạn chế vận động trong thoái hóa khớp gối thường do nhiều nguyên nhân kết hợp như đau, phản ứng viêm của màng hoạt dịch, tổn thương sụn, hẹp khe khớp, xuất hiện gai xương... Đánh giá tầm vận động của khớp gối chúng tôi đánh giá thêm chức năng vận động khớp gối ở trạng thái tự do, không chịu tác động của trọng lượng cơ thể biểu hiện bằng đo độ gấp khớp gối. Biên độ vận động bình thường của khớp gối gấp tối đa là 150° .

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.22) cho thấy, tại thời điểm đánh giá trước điều trị (D_0), không có sự khác biệt về độ gấp gối trung bình giữa hai nhóm với $p > 0,05$. Thời điểm đánh giá sau hai tuần điều trị (D_{15}), tầm vận động gấp gối của hai nhóm được cải thiện, nhóm NC có độ gấp gối trung bình là $122,75 \pm 14,45$ còn nhóm ĐC là $124,28 \pm 13,59$. Sau 30 ngày điều trị, giá trị trung bình tầm vận động khớp gối nhóm NC là $133,08 \pm 7,34$ cao hơn nhóm ĐC là $128,42 \pm 9,46$. Như vậy nhóm NC có tầm vận động khớp gối tăng hơn so với nhóm đối chứng và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Hiệu suất tăng tầm vận động khớp gối ở thời điểm D_{30} so với thời điểm D_{15} là $10,33 \pm 12,03 (^{\circ})$ lớn gần gấp đôi so với nhóm ĐC có hiệu suất tăng là $4,13 \pm 7,92 (^{\circ})$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Biểu đồ 3.23 cho thấy thời điểm trước nghiên cứu hầu hết bệnh nhân ở hai nhóm đều hạn chế tầm vận động gấp khớp gối mức độ nặng và trung bình, nhóm NC là 71,7%, nhóm ĐC là 70% và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với $p > 0,05$. Sau điều trị cả hai nhóm đều có sự cải thiện về vận động gấp khớp gối trong đó mức độ cải thiện của nhóm NC tốt hơn so với nhóm ĐC, có 91,7% bệnh nhân có TVĐ gấp khớp gối nhẹ hoặc

không bị hạn chế cao hơn nhóm ĐC là 73,4%. Sau 30 ngày điều trị số bệnh nhân không bị hạn chế ở nhóm NC là 16,7% cao hơn nhóm ĐC là 6,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Đánh giá hiệu quả tăng tầm vận động khớp gối, bảng 3.24 cho thấy sau điều trị nhóm NC có 21,7% bệnh nhân có cải thiện tầm vận động gấp gối mức độ tốt, còn nhóm ĐC là 15%. Như vậy sau điều trị bệnh nhân nhóm NC có xu hướng cải thiện TVĐ khớp gối cao hơn so với nhóm NC, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Như vậy, cả hai nhóm bệnh nhân mặc dù điều trị bằng 2 phác đồ khác nhau nhưng sau điều trị đều có cải thiện tăng tầm vận động, tuy nhiên nhóm NC điều trị bằng phương pháp dùng bài thuốc Cao lỏng Ích gối kang cải thiện tầm vận động gấp gối tốt hơn nhóm ĐC điều trị bằng Độc hoạt ký sinh thang.

Hiệu quả phục hồi chức năng vận động khớp gối đánh giá theo chỉ số gót móng.

Bảng 3.25 cho thấy tại thời điểm trước nghiên cứu chỉ số gót móng trung bình ở hai nhóm bệnh nhân không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Sau 15 ngày điều trị cả hai nhóm đều có cải thiện mặc dù không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số gót móng trung bình giữa hai nhóm trong hai tuần điều trị đầu tiên, tuy nhiên hiệu suất giảm chỉ số gót móng của nhóm NC là $-2,95 \pm 3,18$ (cm) mức giảm nhiều hơn so với nhóm ĐC có hiệu suất giảm là $-1,82 \pm 2,73$ (cm). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. So với thời điểm trước điều trị thì tại các thời điểm đánh giá D_{15} , D_{30} ở nhóm NC có hiệu suất giảm chỉ số gót móng nhiều hơn nhóm ĐC với mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Sau 30 ngày điều trị nhóm NC có chỉ số gót móng trung bình là $12,43 \pm 4,00$ (cm) ở nhóm ĐC $14,95 \pm 5,87$ (cm) ($p < 0,05$). Hiệu suất giảm chỉ số gót móng của nhóm NC $-6,45 \pm 5,65$ (cm) nhiều hơn nhóm ĐC $-4,63 \pm 5,24$ (cm). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

4.2.2.4. Các chỉ số cận lâm sàng

Chỉ số máu lắng

Bảng 3.34 cho thấy ở cả hai nhóm bệnh nhân có tốc độ máu lắng có xu hướng giảm sau điều trị so với thời điểm trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Giữa hai nhóm có sự khác biệt về tốc độ máu lắng ở thời điểm sau điều trị, nhóm NC giá trị máu lắng trung bình là $15,49 \pm 12,5$ giảm hơn so với nhóm ĐC là $23,22 \pm 16,50$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy dù điều trị bằng 2 phác đồ khác nhau nhưng sau điều trị nhóm dùng cao lỏng Ích gôi kháng chỉ số máu lắng giảm hơn so với nhóm dùng bài thuốc Độc hoạt tang kí sinh.

Siêu âm khớp

Mặc dù là quá trình thoái hóa, song trong THK vẫn có hiện tượng viêm diễn biến thành từng đợt, biểu hiện bằng đau và giảm chức năng vận động của khớp tổn thương, tăng số lượng tế bào trong dịch khớp kèm theo viêm màng hoạt dịch kín đáo về tổ chức học dẫn đến tràn dịch khớp. Nguyên nhân có thể do phản ứng của màng hoạt dịch với các sản phẩm thoái hóa sụn, các mảnh sụn, hoặc xương bị long ra.

Để đánh giá mức độ giảm sưng khớp gối, chúng tôi đánh giá theo chỉ số chu vi khớp gối và đo độ dày màng hoạt dịch khớp gối trên siêu âm khớp tại các thời điểm nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.26) cho thấy, tại thời điểm đánh giá trước điều trị (D_0), chu vi khớp gối trung bình của nhóm NC là $35,07 \pm 2,2$ (cm), của nhóm ĐC là $34,95 \pm 2,55$ (cm), không có sự khác biệt về chu vi khớp gối trung bình giữa hai nhóm với $p > 0,05$. Sau 30 ngày điều trị tại thời điểm D_{30} , cả hai nhóm đều giảm chu vi khớp gối trung bình. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả này phù hợp với bảng 3.12 đa số bệnh nhân có mức độ tràn dịch là độ 0 và độ I chiếm 97,5% do bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu là không tràn dịch khớp gối.

4.2.2.5. Tác dụng điều trị bệnh thoái hóa khớp gối của cao lỏng Ích gối kang.

Tác dụng chống viêm của cao lỏng Ích gối kang

Một thuốc có tác dụng chống viêm khớp trên lâm sàng được đánh giá ở nhiều chỉ số, như tác dụng giảm sưng khớp, giảm chu vi khớp sưng, cải thiện chỉ số viêm trên cận lâm sàng...

Tác dụng chống viêm của cao lỏng Ích gối kang được đánh giá qua chỉ số máu lắng. Kết quả tại bảng 3.27 cho thấy, tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều giảm tốc độ máu lắng trung bình, tại thời điểm D₃₀, tốc độ máu lắng trung bình của nhóm dùng cao lỏng Ích gối kang giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Như vậy, cao lỏng Ích gối kang có tác dụng chống viêm trên lâm sàng.

Tác dụng chống viêm của cao lỏng Ích gối kang đã được chứng minh trên mô hình thực nghiệm, đặc biệt trên mô hình gây viêm khớp gối bằng MIA. Có thể do chất saponin trong Ngưu tất, β -eudesmol, polysaccharide trong Thương truật đã tham gia vào quá trình ức chế phản ứng viêm khớp theo những cơ chế khác nhau. Saponin trong rễ Ngưu tất có tác dụng ức chế các cytokine gây viêm, giúp làm giảm sưng và viêm khớp, nâng cao ngưỡng chịu đau của chuột, làm chậm sự tiến triển của quá trình hủy xương [137],[138]. Ngưu tất còn có tác dụng ức chế sự hoạt hóa các enzym Scr và Syk kinase, từ đó ức chế sản sinh NF- κ B đồng thời ức chế kích hoạt yếu tố gây viêm IL-1 β , COX 2 [139]. β -eudesmol trong Thương truật có tác dụng chống viêm do ức chế IL6 và NF- κ B [160]. Tác dụng chống viêm, giảm đau của Bạch thược (tinh chất JCICM-6) cũng đã được nghiên cứu và cho kết quả tốt [161]. Bạch thược có tác dụng chống viêm chủ yếu qua trung gian tế bào thông qua ức chế đại thực bào, lympho bào, đồng thời làm giảm tiết các chất trung gian

của phản ứng viêm như PGE2, LTB4, NO và các chất hóa ứng động bạch cầu đến ổ viêm [162],[163]. Đương quy cũng thể hiện tác dụng chống viêm tương đương với aspirin liều 200mg/kg. Cụ thể dịch chiết Đương quy với liều 0,176mL/kg có khả năng ức chế 53, 85% phản ứng phù chân chuột. Nghiên cứu cũng chỉ ra cơ chế tác dụng của Đương quy thông qua làm giảm nồng độ histamin và 5-hydroxytryptamin, có vai trò quan trọng trong phản ứng phù viêm [164]. Bên cạnh đó, nhóm hydroxyl tự do ở vị trí số 2 trên khung benzoxazinon trong dịch chiết hạt Ý dĩ cũng có tác dụng chống viêm, do ức chế sự tăng sinh tế bào của nitric oxide và PGE2 bằng cách làm giảm sản xuất enzym nitric oxide synthetase và cyclooxygenase [165].

Như vậy, Ích gối kang có tác dụng chống viêm, tác dụng này có thể do giảm tính thấm thành mạch, làm giảm dịch rỉ viêm và lượng protein trong dịch rỉ viêm, đồng thời hạn chế bạch cầu đến ổ viêm thông qua việc ức chế sản xuất các chất trung gian hóa học gây viêm.

Theo YHCT, sưng nề là do thấp, nhiệt, đàm ứ trệ tại cân, cơ, khớp. Thấp nhiệt ứ lại trong khớp dẫn đến khí trệ, huyết ứ, phù nề khớp. Đàm thấp ứ đọng lâu ngày hóa hỏa, sinh nhiệt, gây viêm.

Trong 120 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, bệnh nhân thuộc chứng phong hàn thấp, triệu chứng điển hình là đau gối, đi lại vận động khó khăn. Thành phần cao lỏng Ích gối kang có Thương truật tính tân, tán, khô tảo có công dụng tảo thấp, kiện tỳ, trừ đàm; Ngưu tất bổ can thận, hoạt huyết điều kinh; Ý dĩ vị cam, đạm, lương, kiện tỳ, thẩm thấp, lợi niệu. Các vị thuốc khi được phối ngũ có tác dụng bài trọc, trừ thấp, hoạt huyết, giúp giảm đau, cứng ở khớp [166].

Tác dụng giảm đau của cao lỏng Ích gối kang

Triệu chứng chính khiến hầu hết bệnh nhân thoái hóa khớp gối nhập viện là đau. Tính chất đau có thể dữ dội, âm ỉ hoặc đau buốt, chói khiến bệnh nhân mệt mỏi, gây hạn chế tầm vận động của khớp.

Tác dụng giảm đau của cao lỏng Ích gối kang được đánh giá dựa vào sự thay đổi mức độ đau trên thang điểm VAS, thang điểm Womac. Sự thay đổi mức độ đau cũng thể hiện qua sự cải thiện tầm vận động của khớp gối. Từ các kết quả trên cho thấy cao lỏng Ích gối kang có hiệu quả trong điều trị giảm đau cũng như cải thiện tầm vận động của khớp gối trên bệnh nhân thoái hóa khớp gối.

Có thể tác dụng giảm đau của Ích gối kang, là do một số dược liệu có trong bài thuốc đã được chứng minh có tác dụng giảm đau. Tác dụng giảm đau của cao lỏng Ích gối kang được cho là có liên quan tới hoạt chất β -eudesmol trong Thương truật và một số chất khác trong rễ Ngưu tất. β -eudesmol có tác dụng giảm đau trên mô hình mâm nóng và mô hình gây đau quận bằng acid acetic [134]. Một số thành phần trong Ngưu tất đã được chứng minh có tác dụng làm giảm hàm lượng serotonin ở não chuột cống trắng và giảm đau, hạ sốt, chống rỉ dịch theo cơ chế phân tử [135]. Tác dụng điều trị thoái hóa khớp gối của Ngưu tất, Đương quy cũng được báo cáo trong nghiên cứu của Liu J [167]. Nghiên cứu của Lee Bomi và cộng sự đã chứng minh Bạch thược có tác dụng làm giảm 39% số cơn đau quận của chuột khi gây đau bằng tiêm acid acetic vào màng bụng chuột [168]. Paeoniflorin có trong Bạch thược có tác dụng giảm đau trung ương thông qua kappa opioid và alpha 2 adrenoceptor. Dịch chiết Độc hoạt, trong nghiên cứu của Xiaorong Li và cộng sự, nồng độ 60% với liều 1,5g/kg làm giảm 57,4% số cơn đau trong 15 phút

của chuột ($p < 0,05$) [169]. Nghiên cứu của Liu Qing Wu và cs cho thấy POG và chất chuyển hóa của nó là cimifugin có trong phòng phòng có tác dụng giảm đau do giảm biểu hiện của COX-2 [170]. Chen YF và cs nghiên cứu trên mô hình mâm nóng, đau quặn bụng cho thấy dịch chiết methanol, chloroform, ethyl acetat của Đương quy có hiệu quả trong giảm đau, trong khi dịch chiết nước không thể hiện tác dụng này [171].

Theo YHCT, chứng đau nhức vùng chân xuất hiện khi thời tiết thay đổi, có liên quan tới yếu tố phong thấp ú trệ. Do phong kết hợp với thấp thâm dần vào bì phu, ú trệ ở kinh mạch mà thành chứng Tý. Ý dĩ kiện tỳ, lợi thấp. Ngưu tất dẫn thuốc, dẫn huyết đồng thời lợi niệu thông lâm, hoạt huyết, hóa ú. Ngưu tất hỗ trợ Ý dĩ trong việc lợi niệu, thâm thấp, chữa chứng tê bì, đau nhức khớp, cân cơ khó vận động. Thương truật kiện tỳ, táo thấp, giúp tăng tác dụng kiện tỳ, thâm thấp của Ý dĩ, từ đó không sinh ra thấp, nhiệt không còn chỗ nương tựa sẽ bị tiêu trừ. Các vị thuốc tương tác hỗ trợ làm tăng tác dụng điều trị chứng sưng, đau, hạn chế vận động của thoái hóa khớp gối.

Có thể thấy trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng cao lỏng Ích gối kháng để điều trị bệnh Thoái hóa khớp gối đã đạt hiệu quả trong điều trị giảm đau, giảm viêm, cải thiện tâm vận động khớp gối. Điều này gợi mở xu hướng kết hợp thuốc tân dược và đông dược trong điều trị thoái hóa khớp gối.

4.2.3. Bàn luận về tác dụng không mong muốn

4.2.3.1. Tác dụng không mong muốn về lâm sàng

Trong 30 ngày điều trị, tất cả các bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu đều không xuất hiện bất kỳ một tác dụng phụ nào như mẩn ngứa, chóng mặt, đau đầu, đau bụng hay buồn nôn, tiêu chảy.

4.2.3.2. Tác dụng không mong muốn về cận lâm sàng

Bảng 3.28 cho thấy không có sự thay đổi đáng kể nào về các chỉ số huyết học và sinh hóa máu trước và sau điều trị của nhóm NC và nhóm ĐC. Các chỉ số sinh hóa đánh giá chức năng gan, thận đều trong giới hạn bình thường.

Như vậy uống cao lỏng Ích gối khang trong điều trị THK gối không làm ảnh hưởng tới chức năng tạo máu của cơ thể, không ảnh hưởng tới chức năng gan, thận của bệnh nhân.

Từ các kết quả theo dõi trên lâm sàng và cận lâm sàng có thể thấy cao lỏng Ích gối khang dùng để điều trị bệnh Thoái hóa khớp gối là phương pháp điều trị có tính an toàn cao, không gây tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng.

4.3. Bàn luận về cao lỏng Ích gối khang

Nhóm NC trong nghiên cứu của chúng tôi dùng cao lỏng Ích gối khang để điều trị bệnh Thoái hóa khớp gối. Đây là một chế phẩm mà thành phần bài thuốc là sự kết hợp của các bài: “Đào nhân quế chi thang”, “Ý dĩ nhân thang”, kết hợp với các vị bổ can thận. Đây là những bài thuốc của Y học cổ truyền đã được ứng dụng điều trị rộng rãi trên lâm sàng, rất phổ biến trong các bệnh lý về xương khớp. Kết quả nghiên cứu trên cho thấy tác dụng giảm đau, giảm viêm và tăng tầm vận động khớp gối ở nhóm NC sau điều trị được cải thiện rõ rệt so với trước điều trị và so với nhóm ĐC dùng Độc hoạt ký sinh thang, tác dụng này có được do lý giải sau:

Theo Y học cổ truyền đau là bế tắc khí huyết trong kinh lạc, thông tắc bất thông, thông tắc bất thông nên bài thuốc sử dụng các vị thuốc với mục đích khu phong trừ thấp tán hàn, hành khí hoạt huyết, bổ can thận để điều trị cho bệnh nhân thoái hóa khớp gối.

Theo nhận định của chúng tôi, bài thuốc có tác dụng giảm đau đã được thể hiện trên lâm sàng nhờ thành phần gồm các vị thuốc có tác dụng hành khí hoạt huyết như Đào nhân, Hồng hoa, Nhũ hương, Ngưu tất giúp giảm đau, giảm viêm tiêu sưng. Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu về tác dụng chống viêm, giảm đau của các vị dược liệu: Dịch chiết cỏ Ngưu tất có tác dụng ức chế gia tăng trọng lượng khối u hạt, tác dụng này phụ thuộc liều dùng và mạnh nhất ở mức liều 375mg/kg, 500mg/kg, hiệu quả tương đương với diclofenac [172]. Dịch chiết Ngưu tất ở liều 200mg/kg có tác dụng giảm đau trên mô hình đau quặn bụng, hiệu quả tương đương ibuprofen [173]. Đào nhân có 2 nhóm protid F (có 18 acid amin) và G (có 17 acid amin) đều có tác dụng chống viêm tai chuột do hóa chất gây nên, ngoài ra các thành phần protein từ đào nhân có tác dụng ức chế rõ rệt phù gan bàn chân chuột do carrageenin gây nên. Một nghiên cứu khác cũng chỉ ra rằng thuốc mỡ pha chế với cao Hồng hoa thẩm thấu qua da vào mao mạch và có tác dụng chống viêm [174].

Trong bài thuốc còn có các vị khu phong, trừ thấp như: Phòng phong, Hy thiêm, Thiên niên kiện, Thương truật, Ý dĩ, Ngũ gia bì, Dây đau xương, Độc hoạt, Tang ký sinh giúp phát tán phong thấp giảm đau khớp. Đây cũng là các vị thuốc đã được nghiên cứu tác dụng chống viêm, giảm đau. Độc hoạt cũng thể hiện khả năng giảm viêm trong nghiên cứu của Xiaorong Li, Jiangning Wang và Lei Gao. Dịch chiết nồng độ 60% với liều 1,5g/kg có khả năng ức chế phản ứng phù tai chuột 46,29% ($p < 0,05$). Nghiên cứu cũng cho thấy tác dụng chống viêm mạn của Độc hoạt. Theo đó, dịch chiết 60% của Độc hoạt liều 1,5g/kg làm giảm 32,38% trọng lượng khô của mô hạt hình thành, kết quả có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,05$). Và cũng như đã phân tích ở trên, dịch chiết Độc hoạt trong nghiên cứu của Xiaorong Li và cộng sự, nồng độ 60% với liều 1,5g/kg làm giảm 57,4% số cơn đau trong 15 phút của chuột ($p < 0,05$) [169]. Nghiên cứu của Liu Qing Wu và cs cho thấy POG và chất

chuyển hóa của nó là cimifugin có trong phòng phòng có tác dụng giảm đau do giảm biểu hiện của COX-2 [170]. Theo Y học cổ truyền, Ý dĩ có vị ngọt đậm, công dụng kiện tỳ trừ thấp, trừ thấp trọc chữa thấp ôn và thấp tý. Nhóm hydroxyl tự do ở vị trí số 2 trên khung benzoxazinon trong dịch chiết hạt Ý dĩ cũng có tác dụng chống viêm. Chất này ức chế sự tăng sinh tế bào của nitric oxide và PGE2 bằng cách làm giảm sản xuất enzym nitric oxide synthetase và cyclooxygenase [165]. Bên cạnh đó, β -eudesmol trong Thương truật có tác dụng chống viêm do ức chế IL6 và NF- κ B [160].

Thoái hóa khớp gối là một bệnh mạn tính, bệnh thường mắc trong thời gian dài gây tổn thương gan, thận. Nên trong thành phần của cao lỏng Ích gối khang có các vị thuốc bổ can thận như: Đỗ trọng, Tang ký sinh, Đương quy, Bạch thược. Bạch thược có tác dụng chống viêm chủ yếu qua trung gian tế bào thông qua ức chế đại thực bào, lympho bào, đồng thời làm giảm tiết các chất trung gian của phản ứng viêm, ngoài ra bạch thược có tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây viêm khớp bằng collagen [162],[163]. Bạch thược cũng có tác dụng giảm 39% số cơn đau quặn của chuột khi gây đau bằng tiêm acid acetic vào màng bụng chuột [169]. Đương quy cũng là một vị thuốc có tác dụng chống viêm, giảm đau. Đương quy cũng thể hiện tác dụng chống viêm tương đương với aspirin liều 200mg/kg. Cụ thể dịch chiết Đương quy với liều 0,176mL/kg có khả năng ức chế 53, 85% phản ứng phù chân chuột. Nghiên cứu cũng chỉ ra cơ chế tác dụng của Đương quy thông qua làm giảm nồng độ histamin và 5-hydroxytryptamin, có vai trò quan trọng trong phản ứng phù viêm [164]. Trên mô hình mâm nóng, đau quặn bụng cho thấy dịch chiết của Đương quy có hiệu quả trong giảm đau [171].

Với tác dụng điều trị thoái hóa khớp gối thông qua các chỉ số trên của cao lỏng Ích gối khang, cơ chế tác dụng của bài thuốc được giải thích bởi tác dụng riêng lẻ của từng vị dược liệu hay tác dụng của phối hợp các vị dược liệu có trong Ích gối khang đã được công bố rộng rãi: Tác dụng điều trị thoái hóa

khớp gối của Ngưu tất, Đương quy cũng được báo cáo trong nghiên cứu của Liu J [167]. Nghiên cứu trên 200 bệnh nhân thoái hóa khớp gối, DJW (Độc hoạt, Ngưu tất, Đương quy, Tang ký sinh, Địa hoàng, Xuyên khung, Quế chi, Phòng phong, Bạch thược, Đẳng sâm, Cam thảo, Phục linh, Tế tân) hiệu quả tương đương Diclofenac nhưng khởi phát tác dụng chậm và tác dụng phụ tương đương diclofenac [175]. DHJST (Đương quy, Tang ký sinh, Ngưu tất, Tàn giao, Quế chi, Tế tân, Phục linh) dùng ở liều 0,923g/kg/ngày nghiên cứu trong 10 tuần trên mô hình thỏ thoái hóa khớp cho thấy thuốc có tác dụng ức chế sự chết theo chương trình của tế bào sụn liên quan đến việc điều chỉnh biểu hiện của HIF – 1 (yếu tố được cảm ứng bởi tình trạng thiếu oxy) và VEGF (yếu tố phát triển nội mạch) [176].

Theo YHCT, chứng đau nhức xương khớp xuất hiện khi thời tiết thay đổi, có liên quan đến yếu tố phong thấp ứ trệ. Do phong kết hợp với thấp thấm dần vào bì phu, ứ trệ ở kinh mạch mà thành chứng tý. Ý dĩ kiện tỳ, lợi thấp. Ngưu tất bổ can thận, hoạt huyết điều kinh dẫn thuốc, dẫn huyết đồng thời lợi niệu thông lâm, hoạt huyết, hóa ứ. Ngưu tất hỗ trợ Ý dĩ trong việc lợi niệu, thẩm thấp, chữa chứng tê bì, đau nhức khớp, cân mạch khó vận động. Thương truật tính tân, tán, khô táo có tác dụng kiện tỳ, táo thấp, giúp tăng tác dụng kiện tỳ, thẩm thấp của Ý dĩ. Thủy thấp bị trừ, tỳ vị được kiện vận thì sẽ giảm sưng, tiêu viêm. Khớp gối hết đau viêm sẽ vận động, đi lại tốt hơn. Điều này hợp lý với kết quả thu được trên lâm sàng. Thoái hóa khớp gối có bệnh danh trong Y học cổ truyền là Hạc tất phong với biểu hiện đau là do khí huyết lưu chuyển trong kinh mạch bị tắc trở. Thễ phong hàn thấp tý – can thận hư với các biểu hiện: đau mỏi khớp, lạnh, mưa, ẩm thấp đau tăng hoặc tái phát, co duỗi khó khăn, đau tăng khi trời lạnh, mưa, ẩm thấp, giảm khi chườm nóng, kèm theo triệu chứng của can thận hư như đau lưng, ù tai, ngủ ít, nước tiểu trong, lưng gối đau mỏi, tiểu đêm nhiều lần, đau nhức các khớp, mạch

trầm tế. Triệu chứng đau của bệnh nhân chủ yếu gây ra bởi tuổi cao, thiên quý kiệt, hai tạng can thận suy kém, khiến tinh huyết giảm, không nuôi dưỡng được gân xương, kết hợp với tà khí (phong, hàn, thấp) xâm nhập vào cơ thể, ứ lại ở cơ nhục, cân mạch, kinh lạc, qua đó càng làm nặng thêm tình trạng bệnh. Cao lỏng Ích gối kang thành phần là: bài thuốc Đào nhân quế chi thang kết hợp với Ý dĩ nhân thang gồm các vị thuốc hành khí hoạt huyết như Đào nhân, Hồng hoa, Nhũ hương. Kết hợp với các vị kiện tỳ, trừ thấp như Ý dĩ, thương truật, điều này khác biệt với bài Độc hoạt ký sinh thang. Trong bài thuốc còn có các vị khu phong, trừ thấp như Phòng phong, Hy thiêm, Thiên niên kiện, Dây đau xương, Ngũ gia bì giúp phát tán phong thấp, giảm đau khớp. Bệnh nhân bị thoái hóa khớp gối thường đã mắc bệnh nhiều năm, chỉ khi khớp sưng đau nhiều hạn chế vận động nặng và kéo dài mới đi khám điều trị gây tổn thương can thận. Vì vậy, trong cao lỏng Ích gối kang còn có các vị bổ can thận như: Đỗ trọng, Tang ký sinh, Đương Quy, Bạch thược. Quế chi giúp thông kinh lạc. Cam thảo giúp điều hòa. Các vị thuốc tương tác, hỗ trợ nhau làm tăng tác dụng điều trị giảm đau, giảm viêm từ đó cải thiện chức năng vận động khớp gối của cao lỏng Ích gối kang. Điều này phù hợp với kết quả thu được trên lâm sàng.

KẾT LUẬN

1. Cao lỏng Ích gôi khang chưa thể hiện độc tính trên nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn. Chế phẩm có tác dụng điều trị thoái hóa khớp gôi trên thực nghiệm.

1.1. Độc tính cấp và bán trường diễn

- Chưa xác định được độc tính cấp khi cho chuột nhắt trắng uống đến liều 426g cao khô/kg/ngày, là liều gấp 12,5 lần liều dùng dự kiến trên lâm sàng.

- Cao lỏng Ích gôi khang với liều 17,04g/kg/ngày (tương đương liều dùng trên lâm sàng) và liều 51,12g/kg/ngày (gấp 3 lần liều dùng trên lâm sàng), uống trong 8 tuần liên tục, không thấy sự thay đổi bệnh lý ở các chỉ số huyết học, chức năng, hình thái gan, thận chuột.

1.2. Tác dụng điều trị thoái hóa khớp gôi trên thực nghiệm

Ích gôi khang với liều 17,04g/kg/ngày và liều 51,12g/kg/ngày có tác dụng điều trị thoái hóa khớp gôi trên chuột thể hiện qua:

- Làm giảm đường kính khớp gôi, giảm đau và cải thiện hoạt động khớp gôi trên mô hình sử dụng máy đo ngưỡng đau theo phương pháp Randall Selitto và trên máy đo ngưỡng đau sử dụng kim Von frey.

- Làm giảm các chỉ số IL - 1 β và TNF - α .

- Tác dụng trên mô bệnh học cấu trúc sụn khớp: cải thiện cấu trúc sụn khớp.

2. Cao lỏng Ích gôi khang có tác dụng điều trị bệnh thoái hóa khớp gôi nguyên phát. Bước đầu chưa thấy tác dụng không mong muốn của chế phẩm trên lâm sàng.

2.1. Tác dụng điều trị bệnh thoái hóa khớp gôi

- Tác dụng giảm đau theo chỉ số VAS: Hiệu suất cải thiện chỉ số VAS trung bình sau 30 ngày điều trị so với trước điều trị là $2,88 \pm 1,32$ (điểm) so với nhóm chứng là $2,2 \pm 1,36$ (điểm) với $p < 0,05$.

- Tác dụng giảm đau và phục hồi chức năng khớp gối theo thang điểm WOMAC: Hiệu suất giảm điểm WOMAC trung bình sau điều trị so với trước điều trị là $20,20 \pm 8,45$ (điểm) nhiều hơn so với nhóm chứng là $11,45 \pm 6,56$ (điểm) với $p < 0,05$.

- Tác dụng cải thiện chức năng vận động khớp gối: Hiệu suất giảm chỉ số gót mông trung bình sau điều trị là $6,45 \pm 5,65$ (cm) nhiều hơn so với nhóm chứng là $4,63 \pm 5,24$. Hiệu suất tăng tầm vận động trung bình sau điều trị là $17,42 \pm 19,42$ (độ) nhiều hơn so với nhóm chứng là $13 \pm 13,28$ (độ) với $p < 0,05$.

- Theo Y học cổ truyền cao lỏng Ích gối Khang có tác dụng điều trị Hạc tất phong thể phong hàn thấp tý kèm can thận hư.

2.2. Tác dụng không mong muốn

Chưa thấy tác dụng không mong muốn của cao lỏng Ích gối Khang trên lâm sàng và cận lâm sàng sau 30 ngày điều trị.

KIẾN NGHỊ

Cao lỏng Ích gôi khang có tác dụng tốt trong điều trị thoái hóa khớp gôi có thể được phổ biến và áp dụng rộng rãi tại tuyến y tế cơ sở.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Thị Bích Hồng, Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương (2018). Độc tính cấp và ảnh hưởng của cao lỏng Ích gôi khang đối với một số chỉ số huyết học trên động vật thực nghiệm. *Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam*, số 58, 33-41.
2. Nguyễn Thị Bích Hồng, Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương (2018). Đánh giá ảnh hưởng của cao lỏng Ích gôi khang đến chức năng gan, thận động vật thực nghiệm. *Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam*, số 59, 13-23.
3. Nguyễn Thị Bích Hồng, Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương (2019). Đánh giá tác dụng giảm đau và cải thiện tâm vận động của cao lỏng Ích gôi khang trên bệnh nhân thoái hóa khớp gối. *Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam*, số 63, 13-23.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Ngọc Ân (2004), Hư khớp, *Bệnh học nội khoa tập II*, NXB Y học, 327-342.
2. Nguyễn Thị Ngọc Lan (2011), Thoái hóa khớp, *Bệnh học cơ xương khớp nội khoa*, NXB Y học, 140-154.
3. Aggaarwal Anita (2003), A.H. injection for knee osteoarthritis. *Canadian family physician*, 133-135.
4. Gabriel SE, Crowson CS, Campion ME (1997), Direct medical costs unique to people with arthritis, *J Rheumatol*. 24(4), 719-25.
5. Nguyễn Thị Mộng Trang, Lê Thị Anh Thư (2004), Tình hình thoái hóa khớp tại khoa Nội cơ xương khớp Bệnh viện Chợ Rẫy trong 3 năm (2/2001 – 2/2004), *Báo cáo khoa học hội thảo khớp học lần thứ 3. Hội thảo khớp học Việt Nam*, 13-18.
6. Nguyễn Vĩnh Ngọc, Trần Ngọc Ân, Nguyễn Thu Hiền (2002), Đánh giá tình hình bệnh khớp tại Khoa cơ xương khớp – Bệnh viện Bạch Mai trong 10 năm (1991 – 2000), *Báo cáo khoa học Đại hội toàn quốc lần thứ 3, Hội thảo khớp học Việt Nam*, 263-267.
7. Trịnh Văn Minh (2001), Khớp gối, *Giải phẫu học*, Bộ môn giải phẫu, NXB Y học tập 1, 176-180.
8. Hoàng Bảo Châu (2006), Chứng tý, *Nội khoa Y học cổ truyền*, NXB Y học, 528-538.
9. Khoa Y học cổ truyền, trường Đại Học Y Hà Nội (2006), Đau nhức các khớp không có nóng đỏ, *Chuyên đề nội khoa Y học cổ truyền*, NXB Y học, tr 470-473.
10. Nguyễn Thị Ngọc Lan, Trần Ngọc Ân (2004), Thoái hóa khớp (hư khớp) và thoái hóa cột sống, *Bệnh học nội khoa tập I (dùng cho đối tượng sau đại học)*, NXB Y học, 422-435.

11. Hunter DJ, Felson DT (2006), Osteoarthritis, *BMJ*, Mar 18; 329(7542): 639-42.
12. Cầm Thị Hương (2008), *Đánh giá hiệu quả của cồn đắp thuốc Boneal Cốt Thống Linh trong điều trị thoái hóa khớp gối*, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội, 47-67.
13. Nguyễn Văn Huy (2004), Khớp gối, *Bài giảng giải phẫu học*, Trường Đại học Y Hà Nội, NXB Y học, 69-71.
14. Sandell LJ, Aigner T (2001), Articular cartilage and changes in arthritis. An introduction: cell biology of osteoarthritis, *Arthritis Res*, 3(2): 107-13.
15. Howell D.S (1998), Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis and Allied conditions*, Ed by Mc Carty D. J., Lea and Febiger (Philadelphia); 1594-1604.
16. Kalunian K.C and S. Ritter (2014). Pathogenesis of osteoarthritis. *Uptodate*, Literature review current through: Oct 2014. | This topic last updated: May 02, 2014. (www.uptodate.com).
17. Man G and G. Mologhianu (2014). Osteoarthritis pathogenesis - a complex process that involves the entire joint. *J Med Life*, 7 (1), 37-41.
18. Altman R, E. Asch, D. Bloch et al (1986). Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*, 29 (8), 1039-1049.
19. Altman R.D (1991). Classification of disease: Osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 20 (6, Supplement 2), 40-47.
20. Sokolove J and C. M. Lepus (2013). Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 5 (2), 77-94.

21. Brandt KD (1994), Osteoarthritis, *In Stein J ed Internal Medicine 4th ed St Louis, Mo. Mosby year book, Inc*, 2489-2493.
22. Felson DT, Nevitt MC (1998), The effect of estrogen on osteoarthritis, *Current Rheumatol*, 10: 269-272.
23. Nguyễn Mai Hồng (2002), Thoái hóa khớp và cột sống, *Tài liệu đào tạo chuyên ngành cơ - xương - khớp*, Bệnh viện Bạch Mai, 167 - 168.
24. Nguyễn Thị Ngọc Lan (2012). Thoái hóa khớp. *Bệnh học cơ xương khớp nội khoa*, NXB Y học, 166-176.
25. Abhishek A, Doherty M. (2013). Diagnosis and clinical presentation of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am*, 39, 45- 66.
26. Crema M.D, Guermazi A, Sayre E.C et al (2011). The association of magnetic resonance imaging (MRI) detected structural pathology of the knee with crepitus in a population-based cohort with knee pain : The MoDEKO study. *Osteoarthritis and Cartilage*, 19, 1429-1432.
27. Teichtal A.J, Wluka A.E, Davies-Tuck M.L. et al (2008). Imaging of knee osteoarthritis. *Best practise & Research clinical Rheumatology*, 22 (6), 1061-1074.
28. Changhai Ding, Flavia Ciuttini, Graeme Jones (2008). How important is MRI for detecting early osteoarthritis? *Nature clinical practice rheumatology*, 4 (1), 4-5.
29. Nguyễn Mai Hồng (2001), *Nghiên cứu giá trị của nội soi trong chẩn đoán và điều trị thoái hóa khớp gối*, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội, 1-18,
30. Wakefield R.J, Gibbon W.W, Emery P. (1999). The current status ultrasonography in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*, 38, 195-198.
31. Iagnocco A. (2010). Imaging the joint in osteoarthritis: a place for ultrasound ? *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 24 (1), 27-38.

32. Kazam J.K. et al (2011). Sonographic evaluation of femoral trochlear cartilage in patients with knee pain. *J Ultrasonography Ann Rheum Dis*, 63, 988-994.
33. Altman RD (1991), Criteria for classification of clinical osteoarthritis, *J Rheumatol Suppl.* 27, 10-2.
34. Nguyễn Thị Ái (2006), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thoái hóa khớp*, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 19-21.
35. Kellgren J.H. Lawrence J.S (1987). Radiological assessment of osteoarthritis. *Am. Rheum. Dis* 16: 494-501.
36. Hochberg M.C, Altman R.D., Brandt K.D. et al (1995). Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum*, 38, 1541 – 1546.
37. Bannuru RRDU, McAlindon T.E. (2010). Reassessing the role of acetaminophen in osteoarthritis: systematic review and meta analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 18 (2), S250.
38. Sudano I, Flammer A.J, Periat D. et al (2010). Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2, 122 (18), 1789-1796.
39. Bộ Y tế, Bệnh viện Bạch Mai. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa* (2011). Nhà xuất bản Y học, 645-646
40. Bộ Y tế (2011), *Bệnh học Cơ xương khớp nội khoa*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, tr.189.
41. Đinh Thị Diệu Hằng (2013). *Nghiên cứu thực trạng bệnh thoái hóa khớp gối và hiệu quả nâng cao năng lực chẩn đoán, xử trí của cán bộ y tế xã tại Hải Dương*. Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
42. Bộ Y tế (2016), *Dược lý học (Dùng cho đào tạo Bác sĩ đa khoa)*. Tái bản lần thứ năm. Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, 215-226.

43. Zhang W, Moskowitz R, Nuki G. et al (2008). OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16 (137- 162).
44. Emmanuel M, Bernard M, Jean-Pierre V. et al (2004). Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and two-month follow up demonstrating a persistent effect. *Arthritis & Rheumatism*, 41(1), 81-91.
45. Marc C, Roy D, Karine T.P. et al (2012). American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and knee. *Arthritis Care & Research*, 64 (4), 465-474.
46. Jordan K, Arden N, Doherty M. et al (2003). Extended report: EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT), *Ann Rheum Dis*, 62, 1145-1155.
47. Sampson S, Reed M, Silvers H. et al (2010). Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*, 89 (12), 961-969.
48. Cerza F, S. Carni, A. Carcangiu et al (2012). Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med*, 40 (12), 2822-2827.
49. Chang K.V, C. Y. Hung, F. Aliwarga et al (2014). Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, 95 (3), 562-575.

50. Laudy A.B, E. W. Bakker, M. Rekers et al (2014). Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*, 66-72.
51. Khoshbin A, T. Leroux, D. Wasserstein et al (2013). The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy*, 29 (12), 2037-2048.
52. Kon E, G. Filardo, B. Di Matteo et al (2013). PRP for the treatment of cartilage pathology. *Open Orthop J*, 7, 120-128.
53. Sampson S, M. Gerhardt and B. Mandelbaum (2008). Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 1 (3-4), 165-174.
54. Park Y.G, S. B. Han, S. J. Song et al (2012). Platelet-rich plasma therapy for knee joint problems: review of the literature, current practice and legal perspectives in Korea. *Knee Surg Relat Res*, 24 (2), 70-78.
55. Bui Hong Thien Khanh, Triet Dinh Duong, Nhan Thanh Nguyen et al (2014). Symptomatic knee osteoarthritis treatment using autologous adipose derived stem cells and platelet-rich plasma: a clinical study. *Biomedical Research and Therapy*, 1 (1), 2-8.
56. Bùi Hải Bình (2016). *Nghiên cứu điều trị bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát bằng liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu tự thân*, Luận án tiến sĩ Y học, trường đại học Y Hà Nội.
57. Phan Kim Ngọc, Phạm Văn Phúc, Trương Định (2010). *Công nghệ tế bào gốc*, Nhà xuất bản giáo dục, 120-130.
58. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ et al (2002). A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*, 347, 81-88.

59. McNickle A.G, L'Heureux D.R, Yanke A.B. et al (2007). Outcomes of autologous chondrocyte implantation in a diverse patient population. *Am J Sports Med*, 37 (7), 1344-1350.
60. Kirwan J.R, Currey H.L, Freeman M.A. et al (1994). Overall long-term impact of total hip and knee joint replacement surgery on patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 33 (4), 357-360.
61. Balint G, Szebenyi B. (1997). Non-pharmacological therapies in osteoarthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*, 11 (4), 795-815.
62. J. Hawkeswood, R. Reebye (2010). Evidence-based guidelines for the nonpharmacological treatment of osteoarthritis of the hip and knee. *BC Medical Journal*, 52 (8), 399-403.
63. 田德禄主编 (2008 年)。痹症, 中医内科, 人民卫生出版社, 368-373.
Điền Đức Lộc (2008). Chứng tý, *Nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản 368-373.
64. Hoàng Bảo Châu, Nguyễn Đức Đoàn (2009). *Danh từ thuật ngữ y học*, Nhà xuất bản Y học, 42.
65. 王冰 (1963 年) 黄帝内经素问, 人民卫生出版社, 240 页。
Vương Băng (1963). *Hoàng đế tố vấn nội kinh*, Nhà xuất bản Vệ sinh nhân dân, 240.
66. Viện nghiên cứu Đông Y (1977). Chứng Tý, *Trung Y học khái luận*, Bệnh viện đông y Thanh Hóa, Tập hạ, 20.
67. Nguyễn Bá Tĩnh (2007), *Tuệ Tĩnh toàn tập - Nam dược thần hiệu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 140-142
68. Hải Thượng Lãn Ông (2008), *Y trung quan kiện*, Nhà xuất bản Y học, tập 2, 13.
69. Viện nghiên cứu Trung Y (1996). Chứng tứ chi đau nhức, *Chẩn đoán phân biệt chứng trạng trong Đông Y*, NXB mũi Cà Mau, 691-708
70. Khoa Y học cổ truyền, trường đại học Y Hà Nội (2001). *Nội kinh*. Nhà xuất bản Y học, 130, 131, 132, 190.

71. 王承德, 沈丕安, 胡荫奇 (2009)。风湿病学实用中医, 人民卫生出版社, 299-407 页。
 Vương Thừa Đức, Thẩm Phi An, Hồ Âm Kỳ (2009). *Phong thấp bệnh học trong Đông Y*, Nhà xuất bản vệ sinh nhân dân, 299-407.
72. Trường Đại học Y Hà Nội, khoa Y học cổ truyền (2001). *Kim quỹ yếu lược*, Nhà xuất bản Y học, 86-92.
73. Hải Thượng Lãn Ông (2008). *Phép tắc chữa bệnh*, Nhà xuất bản Y học, tập 1, 357, 372.
74. Khoa Y học cổ truyền, Trường Đại học Y Hà Nội (2017), *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, 128-136.
75. Bộ Y Tế (2013), Quy trình khám bệnh, chữa bệnh chuyên ngành châm cứu.
76. Bộ Y tế (2017), Quy trình cấy chỉ.
77. Nguyễn Nhược Kim (2015). *Vai trò của YHCT và kết hợp YHHD trong điều trị một số bệnh xương khớp mạn tính*. Nhà xuất bản Y học. 31-48.
78. Khoa Y học cổ truyền, trường Đại Học Y Hà Nội (2006), Chứng tý, *Chuyên đề nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, 486-495
79. Nguyễn Nhược Kim (2009). *Phương thuốc*, Nhà xuất bản Y học, 66-68
80. Trình Nhu Hải, Lý Gia Canh (2011), *Trung quốc danh phương toàn tập*, Nhà xuất bản y học, 12, 165, 376, 597, 746, 750, 753, 759, 762.
81. Dieppe P (2000). Osteoarthritis and related disorders; Disorders of bone, cartilage and connective tissue; Rheumatology, 2nd Edition. *Mosby*, 88-93
82. Kellgren J.H and J. S. Lawrence (1957). Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*, 16 (4), 494-502, 120-136
83. Hunter D.J, J. J. McDougall and F. J. Keefe (2009). The symptoms of osteoarthritis and the genesis of pain. *Med Clin North Am*, 93 (1), 83-100.

84. Liu A, T. Kendzerska, I. Stanaitis et al(2014). The relationship between knee pain characteristics and symptom state acceptability in people with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 22 (2), 178-183.
85. Kazam J.K, L. N. Nazarian, T. T. Miller et al (2011). Sonographic evaluation of femoral trochlear cartilage in patients with knee pain. *J Ultrasound Med*, 30 (6), 797-802.
86. Saarakkala S, P. Waris, V. Waris et al (2012). Diagnostic performance of knee ultrasonography for detecting degenerative changes of articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*, 20 (5), 376-381.
87. Patel A.J, D. Setyono, E. Gracely, A. Checa (2013). Sonographic assessment of hyaline cartilage thickness in the knee at different views from the standard view with the knee fully flexed. *Abstracts/ Osteoarthritis and Cartilage*, 21 (S195),
88. Spannow A.H, M. Pfeiffer-Jensen, N. T. Andersen et al (2010). Ultrasonographic measurements of joint cartilage thickness in healthy children: age- and sex-related standard reference values. *J Rheumatol*, 37 (12), 2595-2601.
89. Hall M, S. Doherty, P. Courtney et al (2014). Synovial pathology detected on ultrasound correlates with the severity of radiographic knee osteoarthritis more than with symptoms. *Osteoarthritis Cartilage*, 22 (10), 1627-1633.
90. Schmidt W.A, Schmidt H, Schicke B, Gromnica – Ihle E. (2004). Standard reference values for musculoskeleton ultrasonography. *Ann Rheum Dis*, 63, 988-994.
91. Vignon E, M. Piperno, M. P. Le Graverand et al (2003). Measurement of radiographic joint space width in the tibiofemoral compartment of the osteoarthritic knee: comparison of standing anteroposterior and Lyon schuss views. *Arthritis Rheum*, 48 (2), 378-384.

92. Braun H.J and G. E. Gold (2012). Diagnosis of osteoarthritis: imaging. *Bone*, 51 (2), 278-288.
93. Pavelka K, J. Gatterova, K. Pavelka, Sr. et al (1992). Correlation between knee roentgenogram changes and clinical symptoms in osteoarthritis. *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 59 (9), 553-559.
94. Fukui N, S. Yamane, S. Ishida et al (2010). Relationship between radiographic changes and symptoms or physical examination findings in subjects with symptomatic medial knee osteoarthritis: a three-year prospective study. *BMC Musculoskelet Disord*, 11, 269.
95. Đoàn Văn Độ (2004). Cơ chế bệnh sinh thoái hóa khớp. *Hội nghị khoa học Chuyên đề Bệnh thoái hóa khớp và cột sống, Hội Thấp khớp học Việt Nam*, 7-12.
96. Nguyễn Ngọc Châu (2012). *Nghiên cứu mật độ khoáng xương, IL-1 β , TNF- α ở bệnh nhân thoái hóa khớp*. Luận án Tiến sỹ Y học, (Học viện Quân Y, Bộ Quốc Phòng),
97. Đặng Hồng Hoa (1997). *Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh hư khớp gối*. Luận án thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội
98. Nguyễn Thị Ngọc Lan và Nguyễn Vĩnh Ngọc (2007). Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối được chẩn đoán theo tiêu chuẩn ACR 1991. *Y học lâm sàng*, Số đặc san, 68-73.
99. Nguyễn Thị Quỳnh Trang (2009), *Đánh giá tác dụng hỗ trợ giảm đau của Atapain Cream trong điều trị thoái hóa khớp gối*, Khóa luận tốt nghiệp bác sỹ Y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội, 33-50.
100. Đinh Thị Lam, Đỗ Thị Phương (2014), *Đánh giá tác dụng của chế phẩm Glucosamin trong điều trị hỗ trợ bệnh nhân thoái hoá khớp gối*. *Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam*, số 40, 61 – 68.

101. Lê Thành Xuân, Đỗ Thị Phương, Nguyễn Giang Thanh (2012). Đánh giá hiệu quả điều trị Thoái hoá khớp gối bằng phương pháp cấy chỉ CATGUT kết hợp với thuốc bài Độc hoạt tang ký sinh. *Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam*, số 34, 57 - 62.
102. Nguyễn Thu Thủy (2014), *Đánh giá hiệu quả điều trị thoái hóa khớp gối bằng bài thuốc Tam tỷ thang kết hợp với điện xung*, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội, 46-56.
103. 陈可冀, 史载祥 .*实用血瘀证学*. 人民卫生出版社, 2013: 800.
Trần Khả Cơ, Sử Tải Tường (2013). *Thực hành chứng Huyết úc*. Nhà xuất bản Y tế nhân dân, 800.
104. Đỗ Tất Lợi (2005). Những cây thuốc và vị thuốc Việt nam, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 226-235.
105. Bài giảng Y học cổ truyền (2005), Nhà xuất bản Y học. Tập I, 137-143.
106. Christopher B., Margaret M. (2008). Animal Models of Osteoarthritis. *Current Rheumatology Reviews*, 4(3), 1-7
107. Joana FG., Sara A., Raquel MS et al(2012). Dose-dependent expression of neu-ronal injury markers during experimental os-teoarthritis induced by monoiodoacetate in the rat. *Molecular pain*, 8, 50.
108. Kobayashi K, Imaizumi R, Sumichika H et al (2003). Sodium iodoacetate-induced experimental osteoarthritis and associated pain model in rats. *J Vet Med Sci*, 65, 1195 – 1199
109. Đỗ Trung Đàm (2014), *Phương pháp xác định độc tính của thuốc*, Nhà xuất bản y học, 117-126.
110. OECD (2001), "Oecd guideline for testing of chemicals", 420.
111. World Health Organization (2000), "Working group on the safety and efficacy of herbal medicin", *Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization*.

112. Joon Ki Kim, Sang Won Park, Jung Woo Kang et al (2012), Effect of GCSB-5, a Herbal Formulation, on Monosodium Iodoacetate-Induced Osteoarthritis in Rats, *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 730907. doi: 10.1155/2012/730907
113. F.J. Al-Safar, S. Ganabadi, H. Yaakub et al (2009), Collagenase and Sodium Iodoacetate – Induced experimental Osteoarthritis Model in Sprague Dawley Rats, *Asian Journal of Scientific Research* 2(4): 167-179
114. Calado GP., Lopes AJ., Costa J. et al (2015), Chenopodium ambrosioside L. reduces synovial inflammation and pain in experimental osteoarthritis, *Plos One* 10(11):e0141886. doi: 10.1371/journal.pone.0141886.
115. Neugebauer V, Han JS, Adwanikar Het al (2007). Techniques for assessing knee joint pain in arthritis. *Mol Pain*, 3(8).
116. Vogel HG (2008), Chapter H: Analgesic, Anti-Inflammatory, and Anti-Pyretic Activity, *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, 3rd edition, Springer, 983-1116
117. Yassin NZ., El-Shenawy., Abdel Rahman et al (2015), Effect of a topical copper indomethacin gel on inflammatory parameters in a rat model of osteoarthritis, *Drug Des Devel Ther.* 12;9:1491-8. doi: 10.2147/DDDT.S79957
118. Kenneth D. Brandt, MD (2000), *Diagnosis and Non surgical Management of Osteoarthritis*, Second Edition. Published by professional Communication. Inc, 22 - 64. 117 - 194.p.p.
119. Bellamy N (1989). Pain assessment in osteoarthritis: experience with the WOMAC osteoarthritis index. *Semin Arthritis Rheum*, 18 (4 Suppl 2), 14-17.

120. WARREN, A.K (1997), The knee in the diagnosis of Rheumatic disease. *Rheumatic diseases diagnosis and management*. Lippincott J.B. Company, 151-284.
121. Backhaus M, G.R. Burmester, T. Gerber et al (2001). Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis*, 60 (7), 641-649.
122. D'Agostino M.A, P. Conaghan, M. Le Bars et al (2005). EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 1: prevalence of inflammation in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 64 (12), 1703-1709.
123. Hinton R, Moody RL, Davis AW, Thomas SF (2002), Osteoarthritis: Diagnosis and therapeutic considerations, *Am Fam Physician*, Mar 1; 65(5): 841-8.
124. Litchfield J. T., Jr., Wilcoxon F. (1949), A simplified method of evaluating dose-effect experiments, *J Pharmacol Exp Ther*, 96(2). 99-113.
125. He X., Wang X., Fang J. et al (2017), The genus *Achyranthes*: A review on traditional uses, phytochemistry, and pharmacological activities, *J Ethnopharmacol*, 20(3). 260-278.
126. World Health Organization (2000). General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine, 28-29.
127. Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Thị Hương (2013). *Các xét nghiệm thường quy áp dụng trong thực hành lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học, 46, 97, 435.
128. Pietrzak W.S and B. L. Eppley (2005). Platelet rich plasma: biology and new technology. *J Craniofac Surg*, 16 (6), 1043-1054.
129. Kim JK, Park SW, Kang JW et al (2012). Effect of GSCB-5, a Herbal Formula-tion, on Monosodium Iodoacetate-Induced Osteoarthritis in Rats. *Evidence-Based Com-plementary and Alternative Medicine*. Vol 2012, doi: 10. 1155/2012/730907

130. HA, Loo WY, Kim SH et al (2005). Anti-inflammatory activity of CML-1: an herbal formulation. *Am J Chin Med*, 33(1), 29-40
131. Weng X, Lin P, Liu Q et al (2014). Effect of Ermiao Recipe with medicinal guide Angelicae Pubescentis Radix on promoting the homing of bone marrow stem cells to treat cartilage damage in osteoarthritis rats. *Chin J Intergr Med* 20(8): 600-9
132. Xu Y, Dai GJ, Liu Q et al (2014). Effect of Emiao Recipe with medicinal guide Angelicae Pubescentis Radix on promoting the homing of bone marrow stem cells to treat cartilage damage in osteoarthritis rats. *Chin J Intergr Med* 20(8): 600-9
133. Xu Y, Dai G, Liu Q et al (2014). Effect of ermiao fang with xixin (herba asari mand-shurici) on bone marrow stem cell directional homing to a focal zone in an osteoarthritis rats model. *J Tradit Chin Med*, 34(4), 477-487.
134. Edwards Sarah E., Rocha Inês da Costa, Williamson Elizabeth M. et al (2015). Peony. *Phytopharmacy*, John Wiley & Sons, Ltd, 294-297.
135. Đỗ Trung Đàm (1994), Tác dụng của ngưu tất trên hàm lượng serotonin ở trong não chuột cống trắng, *Thông báo dược liệu*, 497-499.
136. Randall L. O., Selitto J. J. (1957), A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue, *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 111(4). 409-419.
137. Kothavade P. S., Bulani V. D., Nagmoti D. M. et al (2015), Therapeutic Effect of Saponin Rich Fraction of *Achyranthes aspera* Linn. on Adjuvant-Induced Arthritis in Sprague-Dawley Rats, *Autoimmune Dis*, 2015(9), 436-445.
138. Zheng W., Lu X., Fu Z. et al (2016), Identification of candidate synovial membrane biomarkers after *Achyranthes aspera* treatment for rheumatoid arthritis, *Biochim Biophys Acta*, 1864(3). 308-316.

139. Lee J. O., Yang W. S., Park J. G. et al (2017), Src and Syk contribute to the anti-inflammatory activities of *Achyranthes aspera* ethanolic extract, *J Ethnopharmacol*, 2061-2067.
140. Weng X, Lin P, Liu F et al (2014). *Achyranthes bidentata* polysaccharides active the Wnt/ β -catenin signaling pathway to promote chondrocyte proliferation. *Int J Mol Med.*, 34(4), 1045-50.
141. Nguyễn Văn Pho (2007), *Đánh giá hiệu quả của tiêm chất nhầy Sodium-Hyaluronate (G0-On) vào ổ khớp trong điều trị thoái hóa khớp gối*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội, 51-71.
142. Đặng Hồng Hoa (2001), *Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh hư khớp gối*, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 1-5-17-28.
143. Hồ Nhật Minh (2019), *Đánh giá tác dụng của bài Ý dĩ nhân thang kết hợp Tứ diệu tán trong điều trị thoái hóa khớp gối có tràn dịch*. Đề tài tốt nghiệp bác sĩ nội trú, trường Đại học Y Hà Nội.
144. Saranatra Waikakul . MD (2003), Use of hyaluronan sodium (Go on) in knee arthrosis, *Department of Orthopaedic surgery, Faculty of medicine, Siriraj hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand*, 4-7.
145. Brandt KD, Smith GN Jr, Simon LS (2000). Intra-articular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis, what is the evidence?, *Arthritis Rheum*, 43: 1192-203.
146. Manek NJ et al (2000), Osteoarthritis: Current concepts in Diagnosis and Management. *American F. physician*, 61: 1795-804
147. Nguyễn Mai Hồng và cộng sự (2006), Xu hướng mới trong điều trị thoái hóa khớp, *Tạp chí Y học lâm sàng*, số 8, 15-19.
148. Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF (2006), Diacerein for osteoarthritis, *Cochrane Database Syst Rev*, Jan 25; (1).

149. Bellemans J, Ries M, Victor J (2005), *Materials, Total knee arthroplasty, Springer*, 365-369
150. Phạm Thị Thuý (2019), *Đánh giá tác dụng của bài tập vận động kết hợp với điện châm và bài Độc hoạt ký sinh thang trên bệnh nhân thoái hóa khớp gối*. Đề tài tốt nghiệp bác sĩ nội trú, trường Đại học Y Hà Nội.
151. Felson DT, Nevit MC (1998), The effect of estrogen on osteoarthritis curropin Rheumatol, 10: 269-272.
152. Trần Thanh Luận (2008), *Đánh giá tác dụng điều trị hỗ trợ của cồn thuốc đắp Boneal cốt thống linh trong thoái hóa khớp gối*, Luận văn thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 72-81.
153. Trần Thị Minh Hoa và cộng sự (2002), Tình hình bệnh xương khớp trong cộng đồng ở hai quần thể dân cư Trung Liệt (Hà Nội) và Tân Trường (Hải Dương), *Công trình nghiên cứu khoa học tập1*, NXB Y học, 368-374.
154. Trần Ngọc Ân và Nguyễn Thị Ngọc Lan (2004). Thoái hóa khớp [hư khớp] và thoái hóa cột sống. Bệnh học nội khoa tập I (dùng cho đối tượng sau đại học). *Nhà XB Y học*, 422-435.
155. Goldring S.R (2009). Role of bone in osteoarthritis pathogenesis. *Med Clin North Am*, 93 (1), 25-35, xv.
156. L. T. Ho-Pham, T. Q. Lai, L. D. Mai et al (2014). Prevalence of radiographic osteoarthritis of the knee and its relationship to self-reported pain. *PLoS One*, 9 (4), e94563.
157. Niu J, Y. Q. Zhang, J. Torner et al (2009). Is obesity a risk factor for progressive radiographic knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum*, 61 (3), 329-335.

158. Felson D.T, Y. Zhang, J. M. Anthony et al (1992). Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med*, 116 (7), 535-539.
159. Lê Thị Liễu và Nguyễn Mai Hồng (2009). Nghiên cứu vai trò của siêu âm khớp trong chẩn đoán bệnh thoái hóa khớp gối. *Bệnh viện Bạch Mai*, Đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở.
160. Koonrunsesomboon Nut, Na-Bangchang Kesara, Karbwang Juntra (2014), Therapeutic potential and pharmacological activities of *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7(6). 421-428.
161. Wong YF, Zhou H, Wang JR et al (2008). Anti-inflammatory and analgesic effects and molecular mechanisms of JCICM-6, a purified extract derived from an anti-arthritic Chinese herbal formula. *Phytomedicine*.,15(6-7), 416-26.
162. Wang QS, Gao T, Cui YL, Gao LN, et al (2014). Comparative studies of paeoniflorin and albiflorin from *Paeonia lactiflora* on anti-inflammatory activities, *Pharmaceutical Biology*, 52(9), 1189-1195.
163. He DY, Dai SM. (2011). Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of *Paeonia Lactiflora* Pall., a Traditional Chinese Herbal Medicine. *Frontiers in pharmacology*, 2(10), doi: 10.3389/fphar.2011.00010
164. Jian Li, Yongli Hua, Peng Ji, et al (2016). Effects of volatile oils of *Angelica sinensis* on an acute inflammation rat model. *Pharmaceutical Biology*, 54(9), 1881-1890.
165. Nguyễn Hương Giang (2014), *Nghiên cứu đa dạng sinh học Ý dĩ*, Luận án Thạc sĩ Dược học. Trường Đại học Dược Hà Nội. 12-17.
166. 杨佳. 田玉美教授治疗痛风经验 [J] .光明中医, 2011, 26(11): 2198-2199.

Dương Giai (2011), Kinh nghiệm điều trị thông phong của giáo sư Điền Ngọc Mỹ, *Trung y Quang Minh*, 26(11), 2198-2199.

167. Liu J, Pan J, Wang Y et al (2013). Component analysis of Chinese medicine and advances in fuming-washing therapy for knee osteoarthritis via unsupervised data mining methods. *J Tradit Chin Med.*, 33(5), 686-91.
168. Lee, Bomi, Shin, et al. (2008). Antiallergic effect of the root of *Paeonia lactiflora* and its constituents paeoniflorin and paeonol. *Archives of pharmacal research*, 31, 445-50.
169. Li, X., Wang, J., & Gao, L. (2013). Anti-inflammatory and analgesic activity of R.A.P. (*Radix Angelicae Pubescentis*) ethanol extracts, *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines: AJTCAM*, 10 3, 422-6.
170. Wu Liu-Qing et al. (2016). Antinociceptive Effects of Prim-O-Glucosylcimifugin in Inflammatory Nociception via Reducing Spinal COX-2. *Biomolecules & Therapeutics*, 24(4), 418-25.
171. Chen YF, Tsai HY, Wu TS. (1995). Anti-inflammatory and analgesic activities from roots of *Angelica pubescens*. *Planta Medica*, 61(1), 2-8
172. M. Jegadeesan, T. Vetrichelvan (2002). Effect of alcoholic extract of *Achyranthes bidentata* blume on acute and sub acute inflammation. *Indian Journal of Pharmacology*, 34, 115-118.
173. Xiaokun Jiang (2014). Extraction and analgesic effects of polysaccharides from *Achyranthes bidentata* Blume. *Applied Mechanics and Materials*, 675 – 677, 1600 – 1603.
174. Viện Dược liệu (2006). *Cây thuốc và động vật làm thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, Tập II, 745-761.
175. Supanimit Teekachunhatean, Puongtip Kunanusorn, Noppamas Rojanasthien et al (2004). Chinese herbal recipe versus diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized

- controlled trial [ISRCTN70292892]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 4(1), 19
176. C. W. Chen, J. Sun, Y. M. Li et al (2011). Action Mechanisms of Du-Huo-Ji-Sheng-Tang on Cartilage Degradation in a Rabbit Model of Osteoarthritis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011(2011) 571479

PHỤ LỤC 1

CÁC VỊ THUỐC CÓ TRONG CAO LÔNG ÍCH GỐI KHANG

1. Ý dĩ nam

Tên khoa học: *Coix lachryma jobi* L.
Thuộc họ Lúa (Poaceae)

Bộ phận dùng: nhân khô

Tính vị quy kinh: vị ngọt, nhạt, tính hơi hàn, quy vào kinh tỳ, thận, phế.

Công dụng: điều trị gân co rút, chứng phong thấp tý.

Trừ tà khí ở gân xương, lợi trường vị, tiêu thủy thũng.



Trị phong nhiệt, gân mạch co rút. Điều trị phế khí hư, ho, đờm nghịch lên.

Thành phần hóa học: ý dĩ nhân có khoảng 65% chất hydratcacbon; 5,4% chất béo; 13,7% chất protit và các axid amin như leucin, lysine, tysosin, histidin, chất coixin hay coixotal là một chất protid đặc biệt của ý dĩ, và acid glutamic.

Tác dụng dược lý:

Trên hệ hô hấp: dầu trích từ ý dĩ nhân với liều tương ứng có tác dụng lên hệ hô hấp. Liều thấp thuốc gây kích thích hô hấp, liều cao thuốc ức chế hô hấp. Thuốc cũng có tác dụng làm giãn phế quản.

Trên tế bào khối u: có một số báo cáo cho rằng ý dĩ nhân có tác dụng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư.

Trên cơ vân, cơ trơn: dầu trích ý dĩ có tác dụng làm cho cơ vân giãn và ngừng co bóp. Chất coixol cũng có tác dụng gây giãn đối với cơ trơn.

Liều dùng: 5-60gam

2. Nguru tất nam

Tên khác: cây cỏ xước, hoài nguru tất

Tên khoa học: *Achyranthes bidentata*
Blume.

Thuộc họ Rau dền (Amaranthaceae)

Bộ phận dùng: rễ củ

Tính vị quy kinh: vị chua, đắng, tính
bình quy kinh can thận



Công dụng: tác dụng thanh nhiệt, tiêu viêm, lợi tiểu, lưu thông huyết, còn có khả năng chống viêm tốt ở giai đoạn mạn và cấp tính.

Tác dụng bổ can thận, mạnh gân cốt, được sử dụng để chữa viêm khớp, phụ nữ sau sinh khí hư, rong kinh.

Làm giảm cholesterol trong máu, chữa tăng huyết áp, xơ vữa động mạch

Thành phần hóa học: protid, glucid, xơ, tro, acid oleanolic. Trong rễ nguru tất có chứa chất saponin, khi thủy phân sẽ cho acid cloanic và galactose, rhamnose, glucose...

Tác dụng dược lý: saponin trong nguru tất có tác dụng hạ cholesterol máu, kìm hãm sự phát triển của một số sâu bọ. Nguru tất có tác dụng lợi tiểu, chống viêm giảm đau đối với bệnh lý viêm khớp cấp và mạn tính.

Liều dùng: 5-60 gam

3. Thương truật

Tên khác: sơn tinh, mã kế, thiên sơn, xích truật

Tên khoa học: *Atractylodes lancea*
Thumb

Thuộc học Cúc

Bộ phận dùng: thân rễ

Tính vị quy kinh: Vị đắng, cay và tính ấm quy kinh tỳ và vị.

Công dụng: kiện tỳ, trừ phong, táo thấp, trừ đàm ẩm, phát hãn

Thành phần hóa học: atracyol, atractylone

Tác dụng dược lý: lợi niệu, tăng quá trình tiêu hóa ở ruột.

Liều dùng: 5-40gam.



4. Độc hoạt

Tên khoa học: *Angelica pubescens* Maxim.

Thuộc họ: Hoa tán.

Bộ phận dùng: thân rễ và rễ phơi hay sấy khô.

Tính vị quy kinh: Tính cay, tính ôn, vào hai kinh can thận.

Công dụng: điều trị trong những trường hợp phong hàn, các khớp xương và lưng gối đau.

Thành phần hóa học: ostol, bergapten, angelol và angelical.

Liều dùng: 12-20g/ ngày.



5. Dây đau xương

Tên khác: khoan cân đằng

Tên khoa học: *Tinospora sinensis* Merr

Thuộc họ: Tiết dê

Bộ phận dùng: Thân cây

Công dụng: chữa chứng bệnh về tê thấp, đau xương, đau người

Thành phần hóa học: ancaloid

Tính vị quy kinh: chưa xác định

Liều dùng: 8-12g/ngày



6. Ngũ gia bì

Tên khoa học: *Schefflera heptaphylla* L

Thuộc họ: Ngũ gia bì

Bộ phận dùng: vỏ cây ngũ gia bì

Tính vị quy kinh: cay ấm vào kinh can thận

Công dụng: trừ phong thấp, làm khỏe mạnh gân xương.

Liều dùng: 8-16g/ 1 ngày.



7. Hồng hoa

Tên khoa học: *Carthamus tinctorius* L

Thuộc họ cúc.

Bộ phận dùng: Là hoa phơi khô của cây hồng hoa (*Carthamus tinctorius*)

Tính vị quy kinh: cay, ấm vào kinh tâm can



Có tác dụng: điều kinh chữa thống kinh, bế kinh, chống xung huyết

Thành phần hóa học: carthamin

Liều lượng: 4g - 12g/1 ngày.

8. Đào nhân

Tên khoa học: *Prunus persica* L

Thuộc họ Hoa hồng

Bộ phận dùng: nhân hạt đào

Tính vị quy kinh: Ngọt đắng bình vào kinh can thận

Công dụng: Hoạt huyết hóa ứ, nhuận tràng thông tiện, chỉ khái bình suyễn.

Liều dùng: 8-12g/1 ngày.



9. Bạch thược

Tên khác: Thược dược

Tên khoa học: *Paeonia lactiflora* Pall

Thuộc họ: Hoàng liên

Bộ phận dùng: rễ cạo bỏ vỏ ngoài của cây thược dược

Tính vị quy kinh: đắng, chua, lạnh vào kinh can, tỳ, phế.

Công dụng: bổ huyết, liễm âm, chữa các cơn đau nội tạng.

Liều dùng: 6-12gam/1 ngày



10. Đỗ trọng

Tên khoa học: *Eucommia ulmoides* Oliv

Thuộc họ: Đỗ trọng

Bộ phận dùng: vỏ thân cây đỗ trọng

Tính vị quy kinh: ngọt hơi cay ấm vào kinh can thận

Công dụng: ôn bổ can thận làm khỏe mạnh gân xương



Liều dùng: 8-20gam/ 1ngày

11. Cam thảo

Tên khoa học: *Glycyrrhiza uralensis*

Fisch

Thuộc họ: Đậu cánh bướm

Bộ phận dùng: Rễ cây cam thảo

Tính vị quy kinh: ngọt bình vào 12 kinh

Công dụng: Bổ trung khí, hòa hoãn
con đau, giải độc.

Liều lượng: 2-12g/1 ngày



12. Đương quy

Tên gọi khác: còn gọi là tần quy, vân quy.

Tên khoa học: *Angelica sinensis* Oliv

Thuộc họ: Hoa tán

Bộ phận dùng: rễ phơi khô của cây
đương quy

Tính vị quy kinh: ngọt, cay, ấm vào
kinh can tỳ.

Tác dụng: bổ huyết, hành huyết.

Liều lượng: 6-12g/ 1 ngày.



13. Quế chi

Tên khoa học: *Cinnamomum*
cassia Presl.

Thuộc họ: Long não

Bộ phận dùng: cành nhỏ của
nhiều loại quế

Tính vị quy kinh: cay, ngọt ấm,
vào kinh tâm phế bàng quang

Tác dụng: phát hãn giải cơ ôn kinh thông dương



Liều dùng: 5-15g/ngày.

14. Hy thiêm thảo

Tên khoa học: *Siegesbeckia orientalis* L

Bộ phận dùng: cả cây lúc ra hoa của cây hy thiêm

Thuộc họ Cúc

Tính vị quy kinh: đắng lạnh vào kinh can thận



Tác dụng: Thanh nhiệt, trừ phong thấp. giải độc

Liều lượng: 12-16g/1 ngày

15. Tang kí sinh

Tên khoa học: *Loranthus parasiticus* L

Thuộc họ: tầm gửi

Bộ phận dùng: toàn cây tầm gửi cây dâu

Tính vị quy kinh: đắng bình, vào kinh can thận

Tác dụng: Thông kinh hoạt lạc, bổ thận, an thai.

Liều lượng: 12-24gam/1 ngày.



16. Thiên niên kiện

Tên khác: còn gọi là sơn thực

Tên khoa học: *Homalomena occulta* Lour.

Thuộc họ Ráy

Bộ phận dùng: là thân rễ của cây thiên niên kiện còn gọi là củ ráy



Tính vị quy kinh: Đắng, cay, hơi ngọt, nóng vào kinh can thận

Tác dụng: trừ phong thấp, bổ thận

Liều lượng: 6-12gam/ngày

17. Nhũ hương

Bộ phận dùng: là nhựa cây lấy từ vỏ cây nhũ hương *Boswellia carterii*

Birdw., Thuộc họ: Trám

Tính vị quy kinh: cay đắng ấm vào kinh tâm, can tỳ.



Tác dụng: điều kinh, chữa sung huyết do sang chấn, chữa đau bụng do khí trệ, đau các dây thần kinh, chữa mụn nhọt.

Liều lượng: 3g-8g/ngày.

18. Phòng phong

Bộ phận dùng: là rễ phơi khô của cây phòng phong

Tên khoa học: *Saposhnikovia divaricate* Turcz

Thuộc họ: hoa tán.

Tính vị quy kinh: cay, ngọt ấm vào kinh can, bàng quang.

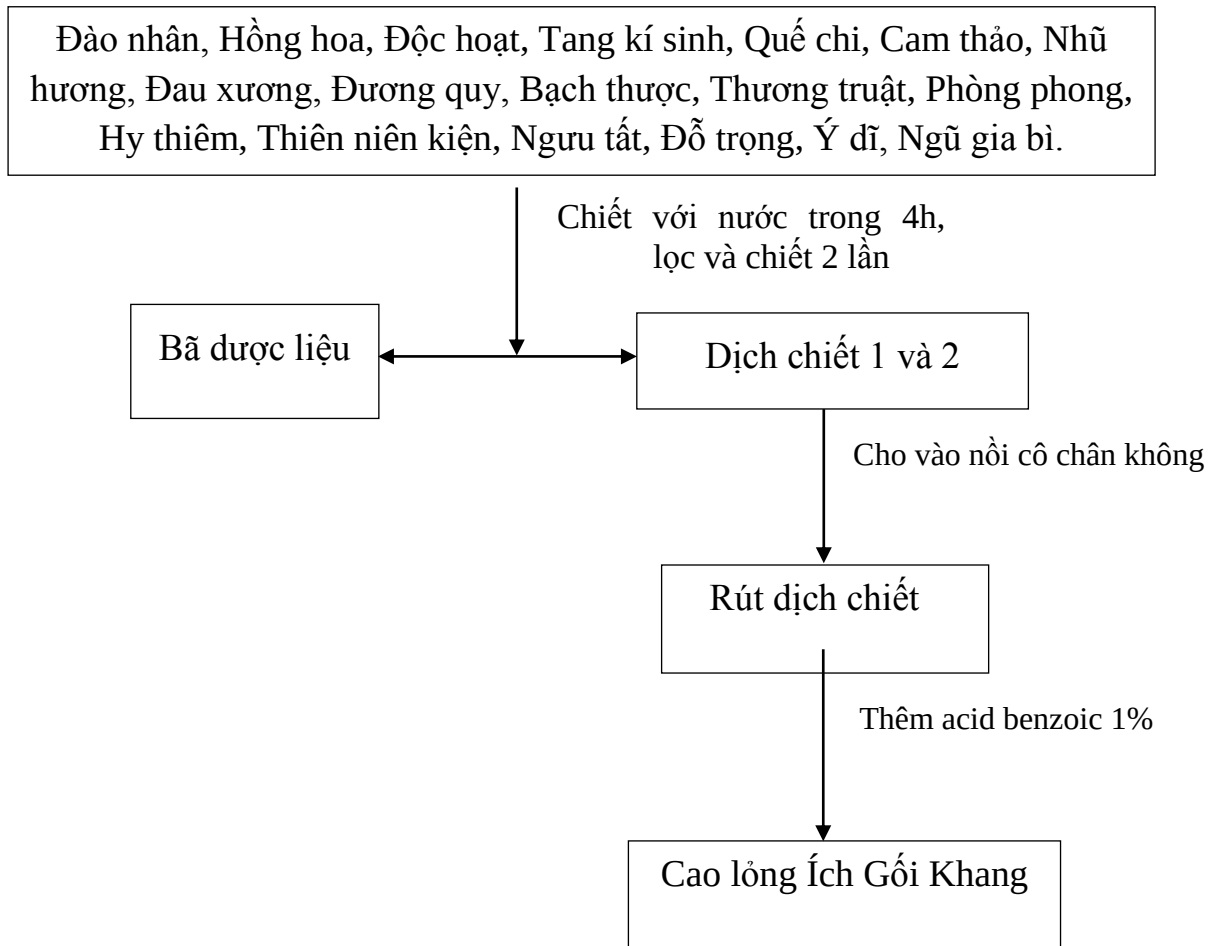
Tác dụng: phát tán giải biểu, trừ phong thấp.

Liều lượng: 6 – 12 g/ngày.



PHỤ LỤC 2

QUI TRÌNH BÀO CHẾ CAO LỎNG ÍCH GỐI KHANG



PHỤ LỤC 4

THANG ĐIỂM WOMAC (Western Ontario Mac Master Index -1996)

Thang điểm WOMAC	Điểm
I. Điểm WOMAC đau	
1. khi đi bộ trên mặt phẳng	
2. khi lên hoặc xuống cầu thang	
3. khi ngủ	
4. đứng lên hoặc ngồi xuống	
5. trong khi đứng	
II. Điểm WOMAC chức năng	
1. lên cầu thang	
2. xuống cầu thang	
3. đứng lên	
4. giữ người khi đứng thẳng	
5. đi đường khúc khuỷu	
6. đi bộ trên mặt phẳng	
7. lên xuống xe	
8. đau khi đi chợ	
9. khi đi tắt chân	
10. khi nằm thẳng trên giường	
11. khi dậy khỏi giường	
12. khi cởi tắt chân	
13. khi bước vào hoặc ra khỏi bồn tắm	
14. khi ngồi xổm	
15. ngồi xuống và đứng lên khỏi toilet	
16. khi làm các công việc nội trợ	
17. khi làm việc nhà	
III. Điểm WOMAC cứng khớp	
1. buổi sáng	
2. khi bắt đầu vận động sau khi nằm hoặc nghỉ	
Tổng điểm WOMAC	

Đánh giá mức độ tổn thương:

Không đau: 0 điểm

Đau ít: 1 điểm

Đau vừa: 2 điểm

Đau nhiều: 3 điểm

Đau trầm trọng: 4 điểm

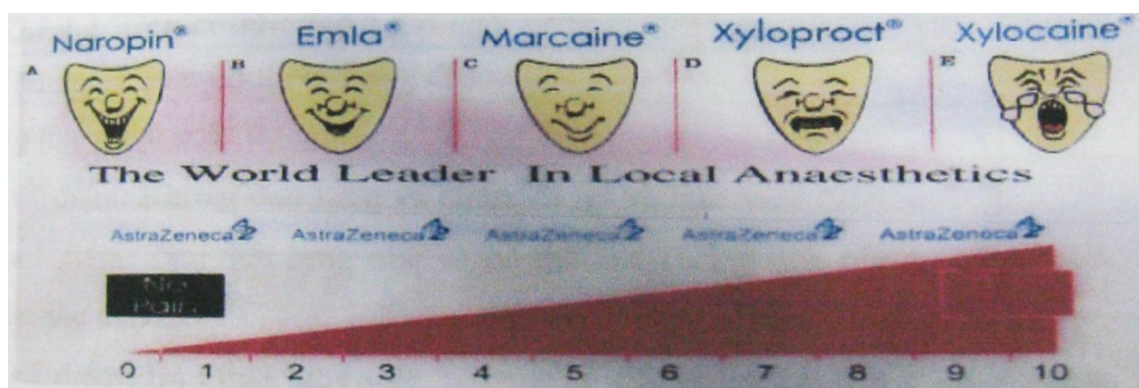
PHỤ LỤC 5

THANG ĐIỂM VAS (Visual Analog Scale)

Thước đo: Mức độ đau của bệnh nhân được đánh giá theo thang điểm VAS từ 1 đến 10 bằng thước đo của hãng Astra - Zeneca. Thang điểm đánh giá mức độ đau VAS là một thước có hai mặt:

Một mặt: Chia thành 11 vạch đều nhau từ 0 đến 10 điểm, trong đó mức độ đau tăng dần từ 0 cho đến 10 điểm, 10 điểm là đau nhất.

Một mặt: Có 5 hình tượng, có thể quy ước và mô tả ra các mức độ đau tăng dần.



Hình 2.1. Thang điểm VAS [118].

Đánh giá cường độ đau theo các mức sau:

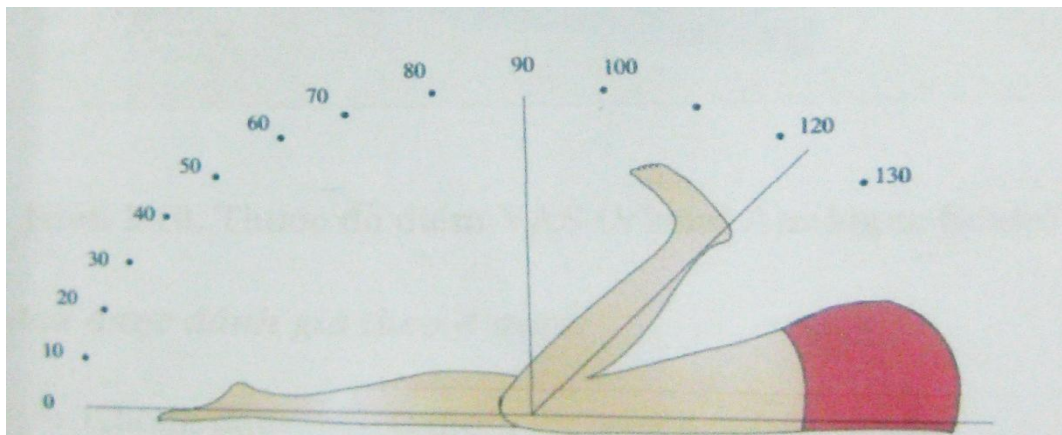
Không đau:	0 điểm.	Đau ít:	1 - 3 điểm.
Đau vừa:	4 - 6 điểm	Đau nhiều:	7 - 10 điểm

PHỤ LỤC 6

ĐO TẦM VẬN ĐỘNG KHỚP GỐI

Cách đo: Độ gấp, duỗi của khớp gối được đo dựa trên phương pháp đo và ghi tầm vận động của khớp do Viện hàn lâm các nhà phẫu thuật chỉnh hình Mỹ được Hội nghị Vancouver ở Canada thông qua năm 1964 và hiện được quốc tế thừa nhận là phương pháp tiêu chuẩn - “phương pháp Zero” - nghĩa là ở vị trí giải phẫu, mọi khớp được quy định là 0° .

Tư thế bệnh nhân nằm sấp duỗi chân (hình 2.3).



Hình 2.2: Đo độ gấp duỗi khớp gối Warren A.Katr (1997) [120]

Dụng cụ đo là thước đo chuyên dụng, có vạch đo góc chia độ từ (0° - 180°).

Biên độ gấp bình thường của khớp gối là: 135° - 140° , gấp tối đa: 150° .

Biên độ duỗi bình thường của khớp gối là: 0° .

Đánh giá mức độ hạn chế vận động gấp khớp gối: Bảng đánh giá mức độ hạn chế vận động khớp gối:

Đánh giá	Độ gấp gối
Hạn chế nặng	$< 90^{\circ}$
Hạn chế trung bình	$90^{\circ} - 120^{\circ}$
Hạn chế nhẹ	$120^{\circ} - 135^{\circ}$
Không hạn chế	$\geq 135^{\circ}$

PHỤ LỤC 7

CHẾ ĐỘ TẬP LUYỆN CHO BỆNH NHÂN

Cần có chế độ lao động sinh hoạt cần phù hợp với thể trạng, tuổi, mức độ bệnh tật của bệnh nhân. Tránh vận động quá sức gây kích thích đau khớp:

1. Giảm cân đối với người thừa cân, béo phì.
2. Vận động nhẹ nhàng, vừa sức, tập luyện thường xuyên như đi bộ, tập dưỡng sinh, tập yoga.
3. Tránh mang vác nặng, tránh các môn thể thao có tính đối kháng như tennis, bóng chuyền, đá bóng...
4. Giữ ấm cơ thể, tránh bị nhiễm lạnh, tránh ẩm thấp.
5. Giữ tinh thần luôn thoải mái, tránh căng thẳng, stress.
6. Có thể xoa bóp bấm huyệt nhẹ nhàng vùng chi dưới để giảm co cứng cơ, tăng cường lưu thông máu tới các khớp.

1.2 Điều trị trước đó: Tự điều trị tại nhà: ☐ Đến cơ sở y tế: ☐

Dùng thuốc giảm đau, CVKS ngoài 1 tuần trở lại đây

☐ Tiêm Corticoid vào khớp trong vòng 3 tháng gần đây

☐ Tiêm Hyaluronate ngoài 6 tháng trở lại đây

1.3 Bệnh nội khoa đã mắc:

Dị ứng ☐ Đái tháo đường ☐

Viêm khớp dạng thấp ☐ Goutte ☐

1.4 Phụ nữ:

Chưa mãn kinh ☐ Đã mãn kinh ☐

2. Gia đình có người mắc bệnh:

Bệnh khớp ☐ Bệnh khác ☐

IV. Bệnh sử:

1. Thời gian bị bệnh trước khi vào viện (của lần đau này) là ngàytháng....

2. Triệu chứng hiện tại:

- Tính chất đau:

Nhức âm ỉ ☐ Đau buốt ☐

- Kèm theo:

Sưng ☐ Nóng ☐

Đỏ ☐ Tràn dịch ☐

- Thời điểm đau:

Đau ban đêm ☐ Đau khi vận động ☐

Đau khi ngồi xổm ☐ Đau khi đứng lâu ☐

- Cứng khớp buổi sáng, sau khi nằm hoặc nghỉ ngơi:

Có ☐ Không ☐

- Tiếng lục cục khi vận động khớp gối:

Có ☐ Không ☐

- Dấu hiệu bào gồ:

Có ☐ Không ☐

V. Khám lâm sàng:

A. Theo YHHĐ

1. Toàn thân:

Chiều cao.....m.

Mạch.....ck/phút

Cân nặng.....kg.

Nhiệt độ°C

Huyết áp..... mmHg.

2 Khám các bộ phận khác:

Bình thường

Bệnh lý

Tim mạch

☐

Hô hấp

☐

Tiêu hóa

☐

Thần kinh

☐

3. Các chỉ số lâm sàng đánh giá:

3.1 Mức độ đau khớp gối theo thang điểm VAS tại các thời điểm

Mức độ đau	Điểm VAS	D ₀		D ₁₅		D ₃₀	
		P	T	P	T	P	T
Không đau	0						
Đau nhẹ	1 -3						
Đau vừa	4 – 6						
Đau nặng	7 – 10						
Tổng	0 – 10						

P: Phải

T: Trái.

3.2 Khám vận động khớp gối

Vận động khớp gối	D ₀		D ₁₅		D ₃₀	
	P	T	P	T	P	T
Khoảng cách gót – mông (cm)						
Góc vận động gấp gối						
Góc vận động duỗi gối						
Chu vi khớp gối (cm)						

3.3 Một số triệu chứng lâm sàng

0: Bình thường; 1: Đau nhẹ; 2: Đau vừa; 3: Đau nặng; (+/-): Có/Không.

Triệu chứng lâm sàng	D ₀		D ₁₅		D ₃₀	
	P	T	P	T	P	T
Đau khớp (0, 1, 2, 3)						
Dấu hiệu phá vỡ khớp (+/-)						
Tiếng lục cục khi cử động (+/-)						
Dấu hiệu bào gồ (+/-)						
Nóng da tại khớp (+/-)						
Hạn chế gấp duỗi						

3.4 Bảng theo dõi hiệu quả điều trị theo thang điểm WOMAC

Ngày đánh giá	D ₀		D ₁₅		D ₃₀	
Tình trạng bệnh nhân	P	T	P	T	P	T
I. Đau 1. Đi bộ trên mặt phẳng 2. Leo lên xuống cầu thang 3. Khi ngủ tối 4. Khi nghỉ ngơi (ngồi, nằm)						
II. Cứng khớp 1. Cứng khớp buổi sáng khi mới ngủ dậy 2. Cứng khớp muộn trong ngày khi nằm , ngồi, nghỉ ngơi						
III. Chức năng vận động 1. Xuống cầu thang 2. Leo lên cầu thang						

3. Đang ngồi đứng lên						
4. Đứng						
5. Cúi người						
6. Đi trên mặt bằng						
7. Bước vào hay ra khỏi ô tô						
8. Đi chợ						
9. Đeo tất						
10. Dậy khỏi giường						
11. Cởi tất						
12. Nằm trên giường						
13. Ra vào bồn tắm, bậc cao 40 – 50 cm						
14. Ngồi xổm						
15. Làm hoặc ra khỏi nhà vệ sinh						
16. Làm việc nặng (cuộn tấm bạt lớn, túi xách chứa rau nặng...)						
17. Làm việc nhẹ (quét phòng, lau dọn, nấu ăn...)						

Đánh giá mức độ tổn thương:

Không đau: 0 điểm

Đau ít: 1 điểm

Đau vừa: 2 điểm

Đau nhiều: 3 điểm

Đau trầm trọng: 4 điểm

B.THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

TỨ CHÂN

1. Thân:

Tĩnh táo ☐

Mệt mỏi ☐

2. Sắc:

Tươi nhuận ☐

Xanh ☐

Đen ☐

Vàng ☐

Đỏ ☐

Trắng ☐

3. Chất lưỡi:

Bình thường ☐

Nhọt ☐

Bệu ☐

Đỏ ☐

4. Rêu lưỡi:

Bình thường ☐

Vàng ☐

Trắng ☐

Dính ☐

5. Miệng, họng:

Bình thường ☐

Khô, háo khát ☐

6. Ăn uống:

Thích mát ☐

Thích nóng ☐

7. Đại tiện:

Bình thường ☐

Táo ☐

8. Tiểu tiện:

Bình thường ☐

Vàng ít ☐

Trong dài ☐

Buốt dắt ☐

9. Cảm giác:

Đau lưng ☐

Mỏi gối ☐

10. Đầu mặt:

Đau đầu ☐

Ù tai ☐

11. Mạch:

Phù ☐

Trầm ☐

Sắc ☐

Hoạt ☐

12. Khám khớp gối:

Đau cự ấn ☐

Đau thiện ấn ☐

CHẨN ĐOÁN

Bát cương:

Biểu ☐

Lý ☐

Hàn ☐

Nhiệt ☐

Hư ☐

Thực ☐

Tạng phủ:

Can ☐

Thận ☐

Nguyên nhân:

Nội nhân ☐

Ngoại nhân ☐

Chẩn đoán thể bệnh:

Phong hàn thấp tý ☐

VI. CẬN LÂM SÀNG

1. Chụp X Quang khớp gối:

I ☐

II ☐

III ☐

IV ☐

2. Xét nghiệm:

Xét nghiệm	Trước ĐT (D₀)	Sau ĐT (D₂₈)
Hồng cầu (T/l)		
Bạch cầu (G/l)		
Tiểu cầu (G/l)		
HGB (g/l)		
Tốc độ MLTB (mm/h)		
Ure (mmol/l)		
Creatinin (μmol/l)		
Glucose (mmol/l)		
AST (U/l)		
ALT (U/l)		

3. Siêu âm khớp gối:**VII. THEO DÕI TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:**

Hà Nội, ngày tháng năm 201

BS ĐIỀU TRỊ

PHỤ LỤC 9

ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi (ghi rõ họ và tên).....

Xác nhận rằng

1. Tôi đã đọc các thông tin đưa ra cho nghiên cứu lâm sàng thuốc **“Đánh giá độc tính và hiệu quả điều trị của cao lỏng Ích gối kang trên bệnh nhân thoái hóa khớp gối”** ngày/...../201..., tôi đã được các cán bộ nghiên cứu giải thích về nghiên cứu này và các thủ tục đăng ký tình nguyện tham gia vào nghiên cứu.
2. Tôi đã có cơ hội được hỏi các câu hỏi về nghiên cứu này và tôi hài lòng với các câu trả lời và giải thích đưa ra.
3. Tôi đã có thời gian và cơ hội để cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này.
4. Tôi đã hiểu được rằng tôi có quyền được tiếp cận với các dữ liệu mà những người có trách nhiệm mô tả trong tờ thông tin.
5. Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì.

Tôi đồng ý rằng các bác sỹ chăm sóc sức khỏe chính sẽ được thông báo về việc tôi tham gia trong nghiên cứu này.

Đánh dấu vào ô thích hợp (quyết định này sẽ không ảnh hưởng khả năng bạn tham gia vào nghiên cứu):

Có

Không

Tôi đồng ý tham gia trong nghiên cứu này.

Ký tên của người tham gia	Ngày/ tháng/ năm
Ký tên, viết tên của người hướng dẫn	Ngày/ tháng/ năm