



Tác dụng của bài thuốc Xương khớp nam thang lên khả năng chịu đựng trọng lượng của khớp gối trên mô hình gây viêm xương khớp bằng Monosodium iodoacetate

EFFECT OF THE REMEDY XUONG KHOP NAM THANG ON STRENGTH, KNEE JOINT MORPHOLOGY ON OSTEOARTHRITIS MODEL WITH MONOSODIUM IODOACETATE

Hồ Thị Lan, Trần Thị Hồng Ngải

Trần Lê Thị Thành, Nông Thu Hằng

Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng của bài thuốc Xương khớp nam thang lên khả năng chịu đựng trọng lượng của khớp gối trên mô hình gây viêm xương khớp bằng monosodium iodoacetate (MIA).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 50 chuột cống trắng Wistar, chia thành 05 lô, 10 chuột/lô: Lô chứng sinh lý; 04 lô (mô hình/Lô trị 1/Lô trị 2/ Lô tham chiếu) gây viêm xương khớp bằng MIA, sau 1 tuần tiêm MIA, chuột uống nước cất/ bài thuốc Xương khớp nam thang liều 12,6 g/kg/ngày và 25,2 g/kg/ngày.

Kết quả: Bài thuốc Xương khớp nam thang liều 12,6 g/kg/ngày và 25,2 g/kg/ngày có tác dụng làm tăng tỷ lệ phân phối chịu đựng trọng lượng của chân sau chuột ($p < 0,001$ và $p < 0,01$ so với lô mô hình; $p < 0,001$ so với trước dùng thuốc); Làm giảm tổn thương viêm và thoái hóa khớp gối trên hình ảnh mô bệnh học khớp gối nhuộm HE, làm giảm số điểm đánh giá tổn thương mô bệnh học sụn xương khớp gối ($p < 0,05$ so với lô mô hình). Các tác dụng này của bài thuốc Xương khớp nam thang tương đương với indomethacin liều 2mg/kg/ngày.

Kết luận: Bài thuốc Xương khớp nam thang có tác dụng cải thiện tỷ lệ phân phối chịu đựng trọng lượng của chân sau và chống thoái hóa khớp gối trên mô hình thực nghiệm.

Từ khóa: Xương khớp nam thang, thoái hóa khớp gối, chuột cống trắng.

SUMMARY

Objectives: To evaluate the effect of the remedy Xuong khop Nam Thang on weight bearing capacity of the knee joint in a model of osteoarthritis induced by monosodium iodoacetate (MIA).

Subjects and methods: 50 Wistar white rats, divided into 05 lots, 10 mice/lot: Physiological control group; 04 lots (Model/Treatment 1/Treatment 2/Reference lot) caused osteoarthritis by MIA, after 1 week of MIA injection to mice drinking distilled water/ the remedy Nam thang bones and joints dose 12,6 g/kg/day and 25,2 g/kg/day/indomethacin.

Results: The remedy Xuong khop Nam thang dose 12,6 g/kg/day and 25,2 g/kg/day had the effect of increasing the distribution of weight tolerance of the hind legs ($p < 0.001$ and $p < 0.01$) compared with the model lot; $p < 0.001$ compared to before drug use); Reduces inflammatory and degenerative knee joint damage on HE-stained knee histopathology, reduces the score of knee osteoarthritis histopathological

Tác giả liên hệ: Hồ Thị Lan

Điện thoại: 037 904 3997

Email: hoanglan635@gmail.com

Mã DOI: <https://doi.org/10.60117/vjmap.v56i03.296>

Ngày nhận bài: 28/12/2023

Ngày phản biện: 13/5/2024

Ngày chấp nhận đăng: 24/9/2024



damage ($p < 0.05$ compared to the model lot). These effects of the remedy Xương khớp Nam thang were comparable to those of indomethacin at a dose of 2mg/kg/day.

Conclusions: The remedy Xương khớp Nam thang have analgesic, anti-inflammatory and anti-degenerative effects on osteoarthritis models.

Keywords: Xương khớp Nam thang, knee osteoarthritis, rat.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp gối là hậu quả của quá trình cơ học và sinh học làm mất cân bằng giữa sự tổng hợp và hủy hoại của sụn và xương dưới sụn. Thoái hóa khớp là một bệnh khớp rất thường gặp ở mọi quốc gia trên thế giới. Đây là một bệnh khớp phổ biến và gây nhiều hậu quả nghiêm trọng cho người cao tuổi. Trên toàn cầu có khoảng 18% nữ và 9,5% nam giới mắc bệnh thoái hóa khớp nói chung, trong đó thoái hóa khớp gối chiếm tới 15% dân số [1]. Đối với Y học hiện đại đã có nhiều phương pháp điều trị khác nhau như sử dụng các thuốc giảm đau, thuốc chống viêm không steroid, steroid nội khớp tuy có tác dụng giảm đau hiệu quả nhưng nhóm thuốc này thường gây ra các tác dụng phụ khi sử dụng trong thời gian kéo dài như viêm loét dạ dày hành tá tràng, xuất huyết tiêu hóa, tăng huyết áp, tổn thương gan thận...[2]. Việc nghiên cứu tìm ra thuốc mới điều trị thoái hóa khớp gối, đặc biệt là thuốc có nguồn gốc từ thiên nhiên, hạn chế tác dụng không mong muốn khi sử dụng kéo dài là một điều rất ý nghĩa và cần thiết.

Y học cổ truyền đã có nhiều bài thuốc với các vị dược liệu quý với tác dụng hỗ trợ điều trị thoái hóa khớp gối, làm chậm quá trình tiến triển của bệnh và đặc biệt là hạn chế các tác dụng phụ không mong muốn. Bài thuốc Xương khớp nam thang là sự kết hợp của 8 vị thuốc với tác dụng: Khu phong, trừ thấp, hành khí hoạt huyết, bổ can thận. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào về cơ chế tác dụng chống viêm, chống thoái hóa khớp gối của bài thuốc này. Để có bằng chứng khoa học và làm tiền đề cho những nghiên cứu tiếp theo, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Đánh giá tác dụng của bài thuốc Xương khớp nam thang lên khả năng chịu đựng trọng lượng của khớp gối chuột cống trắng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chất liệu nghiên cứu

Bài thuốc Xương khớp nam thang gồm 8 vị thuốc: Thiên niên kiện- *Rhizoma Homalomenae occulta* (12g), Dây đau xương- *Tinospora sinensis* Merr (12g), Lá lốt- *Piper lolot* L (12g), Đinh lăng- *Radix Polysciacis* (12g), Hà thủ ô đỏ- *Polygonum Multiflorum Thunb* (12g), Ngưu tất nam- *Achyranthes Bidentata* Blume (10g), Cây xấu hổ- *Herba Mimosae pudicae* (10g), Mạch môn- *Ophiopogon japonicus* (10g).

Tất cả các vị thuốc đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V [3].

Dịch chiết nước bài thuốc Xương khớp nam thang được bào chế theo phương pháp chiết xuất dược liệu với nước cất, chiết nóng (100°C, 2 lần), dịch chiết được loại tạp, cô đặc sau đó cô quay đến cao 3:1.

Liều dùng của thuốc được tính theo gam dược liệu. Tổng bài thuốc là 90 g, được sử dụng trên người mỗi ngày 1 thang (90g). Như vậy liều dùng trên người là 90/50kg/24h = 1.8g/kg/24h. Quy đổi ra liều trên chuột cống trắng (hệ số 7) là 12,6g/kg/24h [4].

Thuốc đối chứng: Indomethacin 25mg.

Gây mô hình bằng tiêm Monosodium iodoacetate (MIA) (Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA); nước muối sinh lý (Braun, Việt Nam).

Đối tượng nghiên cứu

Chuột cống trắng trưởng thành, chủng Wistar, 50 con, không phân biệt giống, 9 tuần tuổi, cân nặng 180 ± 20 g. Được cung cấp bởi Trung tâm Động vật thí nghiệm Học viện Quân y. Tất cả chuột được nuôi trong điều kiện chuẩn tại phòng chăn nuôi thực nghiệm của Bộ môn Dược lý - Học viện Quân y với cùng điều kiện về nhiệt độ, độ ẩm, tỉ lệ thời gian sáng tối là 12/12, nước uống sạch, thức ăn do Trung tâm Động vật thí nghiệm Học viện Quân y cung cấp.



Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Bộ môn Dược lý - Học viện Quân y từ tháng 03/2023 đến tháng 12/2023.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Tiến hành nghiên cứu trên chuột cống trắng gây thoái hóa khớp gối bằng Monosodiumiodoacetate (MIA) theo phương pháp nghiên cứu của Ikufumi Takahashi và cộng sự (2018) [5].

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu: Năm mươi chuột cống trắng trưởng thành sau khi nuôi 7 ngày tại phòng nuôi động vật thí nghiệm của Học viện Quân y đã loại trừ những chuột không đạt tiêu chuẩn, được thực hiện mô hình thử nghiệm. Chuột được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con.

Quy trình nghiên cứu: Chuột cống trắng được gây thoái hóa khớp gối bằng tiêm Monosodium iodoacetate (MIA) vào khe khớp gối theo phương

pháp nghiên cứu của Ikufumi Takahashi và cộng sự (2018) [6]. Sau 1 tuần các chuột bắt đầu được cho uống nước cất, thuốc tham chiếu và dịch chiết Xương khớp nam thang cho đến hết 8 tuần.

50 chuột được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con. Lô chứng: Không gây thoái hóa khớp gối, uống nước cất. Lô mô hình: Gây thoái hóa khớp gối, uống nước cất. Lô trị 1: Gây thoái hóa khớp gối, uống dịch chiết Xương khớp nam thang liều 12,6 g/kg/24h. Lô trị 2: Gây thoái hóa khớp gối, uống dịch chiết Xương khớp nam thang liều 25,2 g/kg/24h. Lô tham chiếu: Gây thoái hóa khớp gối, uống indomethacin liều 2mg/kg/ngày.

Phương pháp đánh giá:

Đánh giá tỷ lệ phân phối chịu đựng trọng lượng của chân sau bằng thiết bị đo chuyên dụng (Incapitance tester), theo phương pháp được mô tả bởi S. E. Bove M.S. và cộng sự (2003) [7].

Tính tỷ lệ phân phối chịu đựng trọng lượng theo công thức:

$$\text{Tỷ lệ phân phối chịu đựng trọng lượng} = \frac{\text{Trọng lượng trên chân sau bên phải}}{\text{Trọng lượng trên chân sau bên phải + trái}} \times 100$$

Xét nghiệm mô bệnh học khớp gối:

Sau 7 tuần dùng thuốc, chuột được giết và khớp gối chân sau bên phải được cắt ra, cố định trong Formalin 10%, làm tiêu bản mô bệnh học khớp gối.

Tiến hành đánh giá sự thay đổi mô bệnh học sử dụng bảng chấm điểm đánh giá mô bệnh học sụn xương khớp, với điểm thay đổi từ 1-24 như trình bày ở bảng sau (theo phương pháp mô tả bởi Pritzker và cộng sự) [8].

Bảng chấm điểm đánh giá mô bệnh học sụn xương khớp

Lớp (grade)	Giai đoạn (stage)			
	S1	S2	S3	S4
G1	1	2	3	4
G2	2	4	6	8
G3	3	6	9	12
G4	4	8	12	16
G5	5	10	15	20
G6	6	12	18	24

Xử lý và phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Các số liệu được trình bày dưới dạng Mean $\pm$ SD. So sánh thống kê bằng test T-student. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng bảo vệ đề cương Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam.

Nghiên cứu được thực hiện trên chuột cống trắng, số lượng động vật sử dụng trong các mô hình thí nghiệm được hạn chế ở mức tối thiểu, đủ



để thu được kết quả đảm bảo độ tin cậy và đủ xử lý thống kê.

Việc lựa chọn động vật thí nghiệm, điều kiện nuôi, chăm sóc và sử dụng động vật đều tuân thủ chặt chẽ theo "Hướng dẫn nội dung cơ bản thẩm định kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng thuốc tân

dược, thuốc cổ truyền, vắc xin và sinh phẩm y tế" của Bộ Y tế. Trung thực trong xử lý số liệu.

KẾT QUẢ
Sự thay đổi trên khả năng chịu đựng trọng lượng

Bảng 1. Tỷ lệ phân phối chịu đựng trọng lượng của chân sau chuột ở thời điểm trước tiêm MIA và 1 tuần sau tiêm MIA

Lô nghiên cứu		n	Tỷ lệ phân phối chịu đựng trọng lượng (%) ($\bar{X} \pm SD$)		P _{b-a}
			Trước tiêm MIA (a)	Sau 1 tuần tiêm MIA (b)	
Lô chứng	(1)	10	50,76 $\pm$ 2,54	50,68 $\pm$ 3,75	> 0,05
Lô mô hình	(2)	10	50,12 $\pm$ 2,61	29,57 $\pm$ 2,96	< 0,001
Lô trị 1	(3)	10	50,25 $\pm$ 3,18	29,23 $\pm$ 4,16	< 0,001
Lô trị 2	(4)	10	50,12 $\pm$ 3,03	29,18 $\pm$ 4,24	< 0,001
Tham chiếu	(5)	10	50,68 $\pm$ 2,91	29,32 $\pm$ 4,35	< 0,001
p _{2,3,4,5-1}			> 0,05	< 0,001	

Tại thời điểm 1 tuần sau tiêm MIA, tỷ lệ phân phối chịu đựng trọng lượng đo được ở lô mô hình (lô 2) cũng như ở các lô có tiêm MIA vào khớp gối phải của chuột (lô 3, 4, 5) giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng (không tiêm MIA) cũng như so với thời điểm trước khi tiêm MIA (XPĐ) với p < 0,001.

Bảng 2. Sự thay đổi khả năng chịu đựng trọng lượng của chân sau chuột sau 2 tuần và 4 tuần

Lô nghiên cứu		n	Tỷ lệ phân phối chịu đựng trọng lượng (%) ($\bar{X} \pm SD$)			P _{c-b}	P _{d-b}
			Trước uống thuốc (b)	Sau 2 tuần uống thuốc (c)	Sau 4 tuần uống thuốc (d)		
Lô mô hình	(2)	10	29,57 $\pm$ 2,96	30,98 $\pm$ 3,15	31,82 $\pm$ 3,24	> 0,05	> 0,05
Lô trị 1	(3)	10	29,23 $\pm$ 4,16	36,81 $\pm$ 3,62	40,37 $\pm$ 3,95	< 0,01	< 0,01
Lô trị 2	(4)	10	29,18 $\pm$ 4,24	38,26 $\pm$ 3,64	43,09 $\pm$ 4,42	< 0,01	< 0,01
Tham chiếu	(5)	10	29,32 $\pm$ 4,35	37,42 $\pm$ 3,75	42,03 $\pm$ 4,31	< 0,01	< 0,01
p ₃₋₂ ; p ₄₋₂ ; p ₅₋₂			> 0,05	< 0,01		-	-

Tại thời điểm sau dùng thuốc 2 tuần và 4 tuần, tỷ lệ phân phối chịu đựng trọng lượng ở các lô dùng dịch chiết Xương khớp nam thang (lô 3, 4) và lô dùng indomethacin (lô 5) tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình cũng như so với trước dùng thuốc, với p < 0,01.

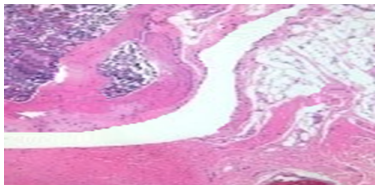


Bảng 3. Sự thay đổi khả năng chịu đựng trọng lượng của chân sau chuột sau 6 tuần và 7 tuần

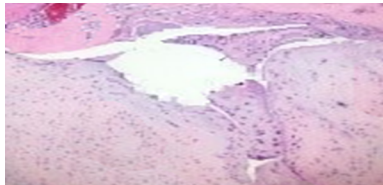
Lô nghiên cứu	n	Tỷ lệ phân phối chịu đựng trọng lượng (%) ($\bar{X} \pm SD$)			p_{e-a}	p_{f-a}
		Trước uống thuốc (b)	Sau 6 tuần uống thuốc (e)	Sau 7 tuần uống thuốc (f)		
Lô mô hình (2)	10	29,57 $\pm$ 2,96	35,86 $\pm$ 3,45	37,16 $\pm$ 3,81	< 0,01	< 0,01
Lô trị 1 (3)	10	29,23 $\pm$ 4,16	41,83 $\pm$ 4,09	43,12 $\pm$ 4,24	< 0,001	< 0,001
Lô trị 2 (4)	10	29,18 $\pm$ 4,24	44,92 $\pm$ 5,01	45,33 $\pm$ 4,86	< 0,001	< 0,001
Tham chiếu (5)	10	29,32 $\pm$ 4,35	42,64 $\pm$ 4,73	43,98 $\pm$ 4,62	< 0,001	< 0,001
$p_{3-2}; p_{4-2}; p_{5-2}$		> 0,05		< 0,01	-	-

Tại thời điểm sau dùng thuốc 6 tuần và 7 tuần, tỷ lệ phân phối chịu đựng trọng lượng ở các lô dùng dịch chiết Xương khớp nam thang (lô 3, 4) và lô dùng indomethacin (lô 5) tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,01$) cũng như so với trước dùng thuốc ($p < 0,001$).

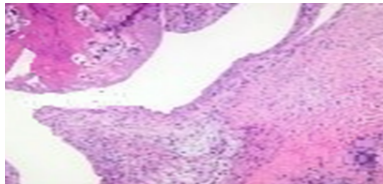
Sự thay đổi trên hình ảnh mô bệnh học khớp gối



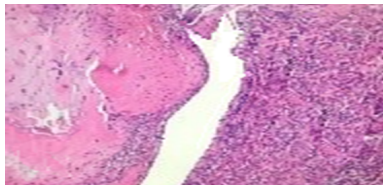
Lô chứng: Khớp gối với màng hoạt dịch mỏng được lót bởi biểu mô dẹt. Sụn khớp không bị tổn thương thoái hóa. Hình ảnh mô bệnh học khớp gối bình thường (HE x 100).



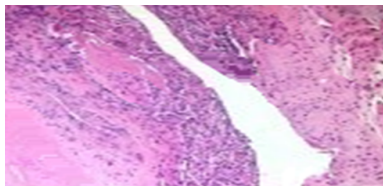
Lô mô hình: Khớp gối với màng hoạt dịch dày, bị xâm nhiễm nhiều tế bào viêm là lympho và đại thực bào. Có nơi màng hoạt dịch bị hoại tử xơ huyết. Các mao mạch máu sung huyết. Mô sụn bị xơ hóa và thoái hóa hyalin. Hình ảnh viêm thoái hóa khớp gối (HE x 100).



Lô trị 1: Khớp gối với màng hoạt dịch dày với các tế bào sợi tăng sinh, xâm nhiễm tế bào viêm là lympho và đại thực bào. Các mao mạch máu sung huyết. Hình ảnh viêm tăng sinh màng hoạt dịch khớp gối (HE x 100).



Lô trị 2: Khớp gối với màng hoạt dịch dày với các tế bào sợi tăng sinh, xâm nhiễm nhiều tế bào viêm là lympho và đại thực bào. Các mao mạch máu sung huyết. Hình ảnh viêm tăng sinh màng hoạt dịch khớp gối (HE x 100).



Lô tham chiếu: Khớp gối với màng hoạt dịch dày với các tế bào sợi tăng sinh, xâm nhiễm nhiều tế bào viêm là lympho và đại thực bào. Các mao mạch máu sung huyết. Mô sụn xơ hóa, thoái hóa hyalin nhẹ. Hình ảnh viêm thoái hóa khớp gối (HE x 100).

Hình 1. Sự thay đổi trên hình ảnh mô bệnh học khớp gối



Bảng 4. Điểm đánh giá tổn thương mô bệnh học sụn xương khớp

Lô nghiên cứu	n	Điểm đánh giá ($\bar{X} \pm SD$)	% giảm so với (2)	p
Lô chứng	(1)	10	0,00 $\pm$ 0,00	-
Lô mô hình	(2)	10	18,10 $\pm$ 2,88	-
Lô trị 1	(3)	10	13,20 $\pm$ 2,49	27,07
Lô trị 2	(4)	10	12,90 $\pm$ 2,42	28,73
Lô tham chiếu	(5)	10	13,90 $\pm$ 2,69	23,20

$p_{3,4,5-2} < 0,05$
 $p_{3-4} > 0,05$
 $p_{3,4-5} > 0,05$

So với lô mô hình, điểm trung bình đánh giá tổn thương mô bệnh học sụn xương khớp ở các lô uống dịch chiết Xương khớp nam thang cũng như ở lô uống indomethacin giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, tỷ lệ giảm so với lô mô hình lần lượt là 27,07%; 28,73% và 23,20%.

BÀN LUẬN

Việc điều trị thoái hóa khớp hiện nay chủ yếu tập trung vào điều trị chống viêm, giảm đau trong các đợt tiến triển, phục hồi chức năng vận động của khớp, hạn chế và ngăn ngừa tình trạng biến dạng khớp... Nhiều nghiên cứu đã cho thấy các thuốc y học cổ truyền có tác dụng chống viêm tốt, là một tiêu chí quan trọng trong điều trị thoái hóa khớp.

Trong nghiên cứu của chúng tôi đã sử dụng mô hình gây thoái hóa khớp do MIA gây ra theo Ikufumi Takahashi và cộng sự, mô hình này đã được gây thành công trên nhiều loài động vật khác nhau và được nhiều tác giả trên thế giới sử dụng. Mô hình MIA dùng chất ức chế chuyển hóa MIA tiêm vào khớp gối của chuột, có tác dụng ức chế hoạt tính của glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase 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 sản 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 xương dưới sụn, tạo ra tình trạng bệnh tương tự thoái hóa khớp trên lâm sàng [8].

Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt rõ rệt về tỉ lệ sự phân bố trọng lượng chân sau chuột ở tất cả các lô chuột tiêm MIA so với lô

chứng ($p < 0,001$) (Bảng 1). Chứng tỏ mô hình đã được gây thành công. Kết quả này cũng tương tự như kết quả gây mô hình của Ikufumi Takahashi và cộng sự [9].

Kết quả đánh giá hình ảnh mô bệnh học khớp gối cho thấy: Ở lô mô hình có hình ảnh viêm thoái hóa khớp gối rõ; Ở các lô trị dùng dịch chiết Xương khớp nam thang biểu hiện viêm giảm rõ, các biểu hiện hoại tử, xơ hóa, thoái hóa khớp gối hầu như không có; Ở lô tham chiếu dùng indomethacin biểu hiện viêm giảm rõ so với lô mô hình, tuy nhiên vẫn thấy có hình ảnh xơ hóa mô sụn, thoái hóa hyalin nhẹ. Kết quả này cho thấy dịch chiết Xương khớp nam thang có tác dụng bảo vệ sụn khớp.

Các vị dược liệu trong bài thuốc Xương khớp nam thang đã được chứng minh có tác dụng điều trị thoái hóa khớp với nhiều cơ chế khác nhau: Chống oxy hóa, giảm đau, chống viêm, chống loãng xương. Cấu trúc của các hợp chất mới Homalomenin A-E (1-5) của Thiên niên kiện tác dụng ức chế đối với sự biểu hiện COX-2 mRNA, protein COX-2 và quá trình sản xuất prostaglandin E2 (PGE2), từ đó có tác dụng chống viêm mạnh mẽ [10]. Dây đau xương đã được chứng minh là có tác dụng ức chế sản xuất NO và các cytokine gây viêm (TNF- α , IL-1 β và IL-6), từ đó làm giảm đáng kể tình trạng sưng tấy, tăng cảm giác đau và mức độ nghiêm trọng của bệnh viêm khớp, đồng thời làm giảm sự tăng sinh mô hoạt dịch và thâm nhiễm tế bào viêm ở chuột CIA [11] ...

KẾT LUẬN

Bài thuốc Xương khớp nam thang liều 12,6 g/kg/ngày và 25,2g/kg/ngày dùng đường uống



trong 7 tuần có tác dụng làm tăng tỷ lệ phân phối chịu đựng trọng lượng của chân sau chuột ($p < 0,001$ và $p < 0,01$ so với lô mô hình; $p < 0,001$ so với trước dùng thuốc); Làm giảm tổn thương viêm và thoái hóa khớp gối thông qua tác dụng làm cải thiện hình ảnh mô bệnh học khớp gối nhuộm HE, làm giảm số điểm đánh giá tổn thương mô bệnh học sụn xương khớp gối ($p < 0,05$ so với lô mô hình). Các tác dụng này của bài thuốc Xương khớp nam thang tương đương với indomethacin liều 2 mg/kg/ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tran Ngoc An.** Joint damage. *Internal Medicine*, Volume II, Medical Publishing House, 2004, pp.327-342.
2. **Tran Ngoc An, Nguyen Thi Ngoc Lan.** Osteoarthritis and spinal degeneration. *Internal Medicine*, Volume I (for postgraduate students), Medical Publishing House, Hanoi, 2004.
3. **Vietnam Ministry of Health.** *Vietnam Pharmacopoeia*, 2nd edition, Medical Publishing House, Hanoi, 2018.
4. **Do Trung Dam.** *Research method on pharmacological effects of herbal medicine*, Science and Technology Publishing House, Hanoi, 2006, pp. 335- 42, 347-52, 355-368, 377-392.
5. **Gou Y., Tian F., Kong Q. et al.** Salmon Calcitonin Attenuates Degenerative Changes in Cartilage and Subchondral Bone in Lumbar Facet Joint in an Experimental Rat Model. *Med Sci Monit*, 2018, 24, pp. 2849-2857.
6. **Ikufumi Takahashi, Taro Matsuzaki, Hiroshi Kuroki.** Induction of osteoarthritis by injecting monosodium iodoacetate into the patellofemoral joint of an experimental rat model. *PLoS One*, 2018, 13(4), pp. e0196625.
7. **Bove S.E., Calcaterra S.L., Brooker R.M. et al.** Weight bearing as a measure of disease progression and efficacy of antiinflammatory compounds in a model of monosodium iodoacetateinduced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2003, 11(11), pp. 821-830.
8. **Pritzker K.P., Gay S., Jimenez S.A. et al.** Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis Cartilage*, 14(1), 2006, pp. 13-29.
9. **Pitcher, T., Sousa-Valente, J., & Malcangio, M.** The Monoiodoacetate Model of Osteoarthritis Pain in the Mouse. *Journal of visualized experiments: JoVE*, 2016, 111, 53746.
10. **Jun-Li Yang, Trong Tuan Dao, Tran Thi Hien, Ya-Min Zhao, Yan-Ping Shi.** Further sesquiterpenoids from the rhizomes of *Homalomena occulta* and their anti-inflammatory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2019, 29 (10), pp.1162-1167.
11. **Xiong H., Ding X., Wang H. et.al.** Tibetan medicine Kuan-Jin-Teng exerts anti-arthritis effects on collagen-induced arthritis rats via inhibition the production of pro-inflammatory cytokines and down-regulation of MAPK signaling pathway. *Phytomedicine*, 2019, 57, pp.271-281.