

Tác dụng giảm đau và hạ acid uric máu của cao chiết ethanol từ thân rễ của loài Thiên niên kiện Nam bộ (*Homalomena cochinchinensis* Engl., Araceae) trên chuột nhắt trắng

Nguyễn Đông Nhi, Nguyễn Thị Xuân Thu, Phó Thụy Phương Linh,
Nguyễn Thị Thiên Quỳnh và Nguyễn Thị Thu Hương*

Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: *Homalomena cochinchinensis* Engl. đã được chứng minh về tác dụng kháng viêm nhưng chưa có nghiên cứu thực nghiệm liên quan đến tác dụng hỗ trợ điều trị bệnh gút. **Mục tiêu:** Nghiên cứu tác dụng giảm đau và hạ acid uric máu của cao chiết ethanol 45% từ thân rễ *H. cochinchinensis* (cao *H. cochinchinensis*) trên chuột nhắt trắng đực chủng *Swiss albino*. **Phương pháp:** Đánh giá tác dụng giảm đau của cao *H. cochinchinensis* trên các thực nghiệm gây đau xoắn bụng bằng acid acetic và mâm nóng. Khảo sát khả năng hạ acid uric máu của cao thử nghiệm được thực hiện trên mô hình chuột tăng acid uric máu gây bởi kali oxonat. **Kết quả:** Việc cho uống cao *H. cochinchinensis* (liều uống 0.34 g/kg và 0.68 g/kg, tương đương 1.25 g và 2.5 g dược liệu/kg) làm giảm số lần xoắn bụng của chuột trên thực nghiệm gây đau xoắn bụng bằng acid acetic và kéo dài thời gian phản ứng của chuột (liếm chân và nháy) với kích thích nhiệt do mâm nóng, tương tự như diclofenac hoặc morphine. Cao *H. cochinchinensis* làm giảm nồng độ acid uric trong huyết tương của chuột bệnh lý về mức sinh lý bình thường, tương tự tác dụng của thuốc đối chiếu allopurinol. **Kết luận:** Cao chiết ethanol 45% từ thân rễ *H. cochinchinensis* có tác dụng giảm đau trên các mô hình gây đau do hóa chất và do nhiệt. Cao chiết thể hiện tác dụng hạ acid uric máu trên mô hình gây tăng acid uric máu cấp, cho thấy tiềm năng trong hỗ trợ điều trị bệnh gút.

Từ khóa: *Homalomena cochinchinensis*, giảm đau, hạ acid uric máu

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh gút là một trong những bệnh lý về khớp phổ biến và ảnh hưởng nhiều đến chất lượng sống. Tăng acid uric máu không chỉ là yếu tố nguy cơ của bệnh gút mà còn làm tăng nguy cơ mắc các bệnh liên quan về tim mạch, thận, đái tháo đường, rối loạn lipid máu [1-2]. Các tân dược sử dụng điều trị bệnh gút như allopurinol, colchicin hoặc phối hợp trong điều trị theo hướng giảm đau, kháng viêm đều gây tác dụng phụ khi chỉ định dài ngày. Việc tìm kiếm nguồn dược liệu hỗ trợ điều trị bệnh gút, giảm tác dụng phụ của tân dược và cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân đang được quan tâm. Ở Việt Nam, chi Thiên niên kiện (*Homalomena*) với nhiều loài có giá trị dược liệu được sử dụng trong y học cổ truyền ở Việt Nam. Thân rễ của loài Thiên niên kiện *Homalomena occulta* (Lour.) Schott., đã được sử dụng rộng rãi trong các bài thuốc làm mạnh gân-xương, chống viêm, giảm đau trong điều trị viêm

khớp dạng thấp, thoái hóa xương khớp ở người cao tuổi [3]. Loài *Homalomena cochinchinensis* Engl. (Thiên niên kiện Nam bộ) chỉ được phát hiện ở Nam bộ (Vườn Quốc gia Bù Gia Mập, tỉnh Bình Phước; Khu bảo tồn thiên nhiên Vĩnh Cửu, tỉnh Đồng Nai; tỉnh Bà Rịa - Vũng Tàu) [4]. N. L. T. Khanh và cộng sự (2023) đã xác định tác dụng kháng khuẩn và kháng viêm *in vitro* của tinh dầu và cao chiết *n*-hexan từ thân rễ *H. cochinchinensis* (mẫu thu tại Đồng Nai) thông qua hoạt tính ức chế sản sinh nitric oxide (NO) trên tế bào RAW 264.7 bị kích thích bởi lipopolysaccharide [5-6]. Tuy nhiên có rất ít nghiên cứu về tính an toàn và tác dụng dược lý của loài này, đặc biệt trên cao chiết toàn phần trong đó có tác dụng dược lý liên quan đến hướng hỗ trợ điều trị bệnh gút. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu đánh giá trên thực nghiệm tác dụng giảm đau và hạ acid uric máu của cao chiết ethanol 45%

Tác giả liên hệ: PGS.TS. Nguyễn Thị Thu Hương

Email: huongntt1@hiu.vn

từ thân rễ loài Thiên niên kiện *H. cochinchinensis* theo hướng hỗ trợ điều trị bệnh lý gút.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Thân rễ *H. cochinchinensis* (5 kg tươi) được thu mẫu tại Bà Rịa - Vũng Tàu vào tháng 02/2023 và được KS. Cao Ngọc Giang, Phòng Tài nguyên và Phát triển Dược liệu - Trung tâm Sâm và Dược liệu Thành phố Hồ Chí Minh (Viện Dược liệu) định danh và lưu mẫu (Code: ĐD 05/2023).

Thân rễ sau thu hái được rửa sạch, xắt lát, phơi khô ở điều kiện thường, đạt độ ẩm dược liệu là 9.73% ($\leq 13.0\%$ theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V) và được xay thành bột qua rây số 250. Bột dược liệu được chiết ngấm kiệt với ethanol 45% theo tỷ lệ 1:15 (dược liệu: dung môi). Dịch chiết được tiếp tục cô thu hồi dung môi và cô cách thủy để thu được cao đặc (gọi tắt là cao *H. cochinchinensis*) đạt độ ẩm theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V (11.45%). Hiệu suất chiết cao là 27.6%.

Cao chiết được hòa trong nước cất để thử tác dụng giảm đau và hạ acid uric máu với các liều uống là 0.34g/Kg và 0.68g/Kg (tương đương 1.25 g và 2.5 g dược liệu khô/kg trọng lượng chuột). Các liều thử nghiệm này được lựa chọn dựa trên liều sử dụng Thiên niên kiện loài *H. occulta* trên người (không quá 10 g/ngày) và 11.76 là hệ số quy đổi liều từ người sang chuột nhất trắng để tính liều thử trên chuột nhất trắng [7]. Liều trên chuột /kg/ngày =

(Liều trên người/ngày x 11.76)/50 (thể trọng trung bình ở người) theo Phụ lục của “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu” [7].

2.2. Động vật thí nghiệm

Các thử nghiệm được thực hiện trên chuột trắng đực (*Swiss albino*) 5-6 tuần tuổi, trọng lượng $25 \pm 2g$. Chuột được nuôi ổn định ít nhất một tuần trước khi thí nghiệm. Chuột được nuôi trong phòng chăn nuôi ở điều kiện duy trì nhiệt độ $25 \pm 1^\circ C$ với độ ẩm $65 \pm 5\%$ và chu kỳ 12 giờ sáng – tối (6:00 – 18:00). Chuột được nuôi trong lồng nhựa, thực phẩm dạng viên, nước uống đầy đủ. Thể tích cho uống là 0.1 mL/10 g thể trọng chuột, thời gian cho uống ở các thực nghiệm khoảng 8-9 giờ sáng. Các thí nghiệm trên động vật nghiên cứu được thực hiện theo hướng dẫn của Bộ Y tế [7] và đảm bảo tuân thủ nguyên tắc 3R (Reduction – Replacement – Refinement) về số lượng động vật tối thiểu được sử dụng cho mỗi thí nghiệm và có tính kế thừa trong thiết kế các phương pháp khảo sát để phù hợp với tập tính và hành vi của chuột thí nghiệm [8].

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm *in vivo*, bố trí thí nghiệm ngẫu nhiên và có đối chứng (chứng âm không điều trị, uống dung môi pha mẫu là nước cất, lô đối chiếu là các thuốc được sử dụng trong điều trị).

2.3.1. Thử nghiệm gây đau xoắn bụng bằng acid acetic trên chuột nhất trắng

Bảng 1. Thiết kế thí nghiệm gây đau xoắn bụng bằng acid acetic trên chuột nhất trắng

Lô (n = 10)	Thí nghiệm
Chứng	Uống nước cất
Đối chiếu	Uống diclofenac (Voltarene [®] , liều 25 mg/kg) 1 giờ trước khi tiêm acid acetic
Thử liều 1	Uống cao <i>H. cochinchinensis</i> liều 0.34 g/kg trong 5 ngày
Thử liều 2	Uống cao <i>H. cochinchinensis</i> liều 0.68 g/kg trong 5 ngày

Chuột ở các lô chứng (uống nước cất), lô thử (uống cao *H. cochinchinensis* ở 2 liều) được cho uống mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng từ 8 giờ - 9 giờ trong 5 ngày liên tục. Lô thuốc đối chiếu diclofenac (viên thuốc được nghiền bằng cối chày và được pha thành liều thử bằng nước cất) chỉ được cho uống liều duy nhất vào ngày thử nghiệm (ngày thứ 5), 1 giờ trước khi tiêm acid acetic. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc 1 giờ, tiêm vào màng bụng mỗi chuột dung dịch acid acetic 0.6%. Đếm số cơn xoắn bụng của từng chuột trong mỗi 10 phút cho

đến hết phút thứ 30 sau khi tiêm acid acetic. Ghi nhận số cơn xoắn bụng của chuột trong các lô theo từng khoảng thời gian khảo sát, tổng số lần xoắn bụng trong 30 phút và xác định % ức chế xoắn bụng của các lô thử cao *H. cochinchinensis* so với lô chứng [9].

% ức chế xoắn bụng = (Giá trị trung bình tổng số lần xoắn bụng của lô chứng - Giá trị trung bình tổng số lần xoắn bụng của lô thử hoặc đối chiếu / Giá trị trung bình tổng số lần xoắn bụng của lô chứng) x 100.

2.3.2. Thực nghiệm mâm nóng (hot-plate)

Bảng 2. Thiết kế thực nghiệm mâm nóng (hot-plate test)

Lô (n = 8)	Thí nghiệm
Chứng	Uống nước cất
Đối chiếu	Tiêm morphin (VIDIPHA, ống tiêm 10 mg/mL) liều 10 mg/kg 1 giờ trước thử nghiệm
Thử liều 1	Uống cao <i>H. cochinchinensis</i> liều 0.34 g/kg trong 5 ngày
Thử liều 2	Uống cao <i>H. cochinchinensis</i> liều 0.68 g/kg trong 5 ngày

Chuột được cho uống nước cất (lô chứng), cao chiết (các lô thử) mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng từ 8 giờ - 9 giờ trong 5 ngày liên tục. Đối với lô đối chiếu, morphin được tiêm phúc mạc liều duy nhất 10 mg/kg (được pha trong dung dịch natri clorid 0.9%) vào ngày thứ 5. Đặt chuột lên hệ thống mâm nóng (thiết bị hot-plate của UgoBasil Ltd. Co) được duy trì ở nhiệt độ 55 °C, tính thời gian thời gian từ lúc chuột đặt chân lên mâm nóng đến khi chuột liếm chân sau (licking) hoặc nhảy (jumping).

Ghi nhận thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột trước khi cho uống (T_0) và vào ngày đầu tiên, loại bỏ chuột có phản ứng quá nhanh (trước 8 giây) hoặc phản ứng quá chậm (sau 30 giây). Vào ngày thứ 5, ghi nhận thời gian phản ứng với nhiệt độ sau khi uống cao thử hoặc tiêm thuốc đối chiếu morphine sau 30 phút (T_{30}) và sau 90 phút (T_{90}). So sánh thời gian phản ứng với kích thích nhiệt ở thời điểm trước khi cho uống (T_0) và sau khi cho uống (T_{30} và T_{90}) của các lô [9-11].

2.3.3. Mô hình gây tăng acid uric máu cấp bằng kali oxonat

Bảng 3. Thiết kế mô hình gây tăng acid uric máu cấp bằng kali oxonat

Lô (n = 8)	Thí nghiệm
Chứng sinh lý	Uống nước cất liên tục 4 ngày đến ngày 5 tiêm màng bụng dung dịch NaCl 0.9%.
Chứng bệnh lý	Uống nước cất liên tục 4 ngày đến ngày 5 tiêm màng bụng kali oxonat (Sigma-Aldrich, liều 300 mg/kg) và 1 giờ sau cho uống nước cất.
Đối chiếu	Uống nước cất liên tục 4 ngày đến ngày 5 tiêm màng bụng kali oxonat (liều 300 mg/kg) và 1 giờ sau cho uống allopurinol (Sigma-Aldrich, liều duy nhất 10 mg/kg).
Thử liều 1	Uống cao <i>H. cochinchinensis</i> liều 0.34 g/kg trong 4 ngày liên tục, đến ngày 5 tiêm màng bụng kali oxonat (liều 300 mg/kg) và 1 giờ sau cho uống cao chiết.
Thử liều 2	Uống cao <i>H. cochinchinensis</i> liều 0.68 g/kg trong 4 ngày liên tục đến ngày 5 tiêm màng bụng kali oxonat (liều 300 mg/kg) và 1 giờ sau cho uống cao chiết.

Các lô được cho uống cao chiết, nước cất và thuốc đối chiếu theo thiết kế ở Bảng 3, ngày thứ 5 tiêm phúc mô kali oxonat (300 mg/kg, được pha trong dung dịch natri clorid 0.9%) và dung dịch natri clorid 0.9% ở lô chứng sinh lý. Một giờ sau khi tiêm, cho các lô chuột uống nước cất, cao chiết và thuốc đối chiếu. Một giờ tiếp theo tiến hành lấy máu tĩnh mạch đuôi chuột để xác định nồng độ acid uric trong huyết tương bằng kit định lượng Uric acid Liquicolor (Human Ltc.; Đức) trên máy sinh hóa bán tự động Screen Master 3000 (Ý) [10].

Kỹ thuật lấy mẫu định lượng: Lấy máu tĩnh mạch đuôi chuột vào ống nghiệm có chất chống đông

EDTA với thể tích lấy máu theo quy định (tối đa 10% tổng thể tích máu) là 0.15 mL/chuột. Mẫu máu được ly tâm (3000 vòng/5 phút) để trích huyết tương (dịch nổi phía trên) và được sử dụng để định lượng ngay.

2.3.4. Phân tích và đánh giá kết quả

Số liệu thực nghiệm thể hiện bằng số trung bình (M) ± sai số chuẩn của giá trị trung bình (SEM). Xử lý số liệu bằng phần mềm MS Excel 2016, phân tích thống kê dựa vào phép kiểm One –Way ANOVA và hậu kiểm bằng Student – Newman – Keuls test (phần mềm SigmaStat 3.5, Mỹ). Kết quả thử nghiệm đạt ý nghĩa thống kê khi $p < 0.05$ so với lô chứng hoặc lô đối chiếu.

3. KẾT QUẢ

3.1. Tác dụng giảm đau của cao *H. cochinchinensis*

Bảng 4. Số lần xoắn bụng tại các khoảng thời gian khảo sát (mỗi 10 phút) trong thực nghiệm gây đau xoắn bụng bằng acid acetic

Lô (n = 10)	Liều (g/kg)	Số lần xoắn bụng		
		0 – 10 phút	11 – 20 phút	21 – 30 phút
Chứng	-	22.90 ± 2.83	25.30 ± 4.75	19.40 ± 4.08
Diclofenac	0.025	4.80 ± 1.44***	7.70 ± 2.61***	4.60 ± 1.19***
Cao <i>H. cochinchinensis</i>	0.34	5.60 ± 2.62***	5.70 ± 2.54***	5.90 ± 2.57**
	0.68	7.60 ± 2.48***	8.40 ± 1.95***	5.70 ± 2.20**

** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$ có sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng.

Số liệu ở Bảng 4 cho thấy chuột ở lô chứng có số lần xoắn bụng diễn ra liên tục tại các khoảng thời gian khảo sát (mỗi 10 phút) sau khi tiêm phúc mạc acid acetic. Các lô uống cao *H. cochinchinensis* cả hai liều

0.34 g/kg và 0.68 g/Kg, tương tự như lô đối chiếu diclofenac, có số lần xoắn bụng giảm đạt ý nghĩa thống kê ($p < 0.001$) so với lô chứng tại các khoảng thời gian khảo sát sau khi tiêm phúc mạc acid acetic.

Bảng 5. Tổng số lần xoắn bụng trong thực nghiệm gây đau xoắn bụng bằng acid acetic

Lô (n = 10)	Liều (g/kg)	Tổng số lần xoắn bụng trong 30 phút	Phần trăm ức chế đau (%)
Chứng	-	67.60 ± 10.66	-
Diclofenac	0.025	17.10 ± 4.67***	74.70
Cao <i>H. cochinchinensis</i>	0.34	17.20 ± 7.55***	74.56
	0.68	21.70 ± 6.15***	67.90

*** : $p < 0.001$ có sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng.

Kết quả ở Bảng 5 cho thấy các lô uống cao *H. cochinchinensis* cả hai liều 0.34 g/kg và 0.68 g/Kg, tương tự như lô đối chiếu diclofenac, có tổng số lần xoắn bụng trong 30 phút giảm đạt ý nghĩa thống kê ($p < 0.001$) so với lô chứng. Lô uống cao *H. cochinchinensis* cả hai liều 0.34 g/kg và 0.68 g/Kg có

tổng số lần xoắn bụng trong 30 phút không khác biệt đạt ý nghĩa thống kê so với lô đối chiếu diclofenac. Tác dụng giảm đau của cao *H. cochinchinensis* không phụ thuộc liều. Tuy nhiên lô uống cao *H. cochinchinensis* liều 0.34 g/kg có % ức chế đau tương tự như diclofenac (liều uống 25 mg/kg).

Bảng 6. Ảnh hưởng của cao *H. cochinchinensis* trên thời gian phản ứng với kích thích nhiệt ở chuột nhắt trắng trong thực nghiệm mâm nóng

Lô (n = 8)	Thời gian phản ứng với kích thích nhiệt (giây)		
	T ₀	T ₃₀	T ₉₀
Chứng sinh lý	22.0 ± 1.70	15.1 ± 1.02	13.2 ± 0.96
Morphin liều 10 mg/kg	22.3 ± 1.70	55.7 ± 3.76***	48.2 ± 3.36***
Cao <i>H. cochinchinensis</i> liều 0.34 g/kg	24.0 ± 1.95	18.8 ± 1.80####	11.4 ± 1.64####
Cao <i>H. cochinchinensis</i> liều 0.68 g/kg	23.0 ± 1.64	22.2 ± 1.58####	18.7 ± 1.08####

*** : $p < 0.05$, $p < 0.001$ có sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng và #### $p < 0.001$ có sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê khi so với lô đối chiếu cùng thời điểm.

Kết quả Bảng 6 cho thấy thời gian phản ứng với kích thích nhiệt tại thời điểm trước thử nghiệm (T₀) không có sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê ở tất cả các lô nghiên cứu. Thuốc đối chiếu morphin liều 10

mg/kg có tác dụng kéo dài thời gian phản ứng với kích thích nhiệt (tăng tiềm thời của đáp ứng đau) ở chuột so với lô chứng sinh lý ở thời điểm đo 30 phút và 90 phút sau tiêm ($p < 0.001$).

Cao *H. cochinchinensis* liều 0.34 g/kg không ảnh hưởng trên thời gian phản ứng với kích thích nhiệt của chuột so với lô chứng sinh lý ở thời điểm đo 30 phút và 90 phút sau lần uống thứ 5. Cao *H. cochinchinensis* liều 0.68 g/kg kéo dài thời gian

phản ứng với kích thích nhiệt (tăng tiềm thời của đáp ứng đau) đạt ý nghĩa thống kê khi so với lô chứng sinh lý ($p < 0.05$) ở thời điểm đo 30 phút và 90 phút sau lần uống thứ 5, tuy nhiên thể hiện tác dụng giảm đau yếu hơn so với morphin ($p < 0.001$).

3.2. Tác dụng hạ acid uric máu của cao *H. cochinchinensis*

Bảng 7. Ảnh hưởng của cao *H. cochinchinensis* trên nồng độ acid uric trong huyết tương chuột ở thời điểm 2 giờ sau khi gây mô hình tăng acid uric máu bằng kali oxonat

Nhóm	Lô (n = 8)	Nồng độ acid uric (mg/dL)	% hạ acid uric so với chứng bệnh lý
Chứng sinh lý		2.24 ± 0.08	-
Tiêm kali oxonat	Chứng bệnh lý	3.60 ± 0.07 ^{###}	-
	Allopurinol liều 10 mg/kg	2.21 ± 0.10 ^{***}	38.54
	Cao <i>H. cochinchinensis</i> liều 0.34 g/kg	2.65 ± 0.10 ^{***}	26.39
	Cao <i>H. cochinchinensis</i> liều 0.68 g/kg	2.53 ± 0.06 ^{***}	29.86

^{***}: $p < 0.001$ có sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý; ^{###} $p < 0.001$ có sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê khi so với lô chứng sinh lý.

Kết quả Bảng 7 cho thấy lô chứng bệnh lý có nồng độ acid uric trong huyết tương tăng 60.89%, đạt ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng sinh lý ($p < 0.001$). Lô đối chiếu cho uống allopurinol liều 10 mg/kg có tác dụng làm giảm (38.54%) nồng độ acid uric trong huyết tương đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý ($p < 0.001$) và phục hồi về giá trị sinh lý. Tương tự, các lô cho uống cao *H. cochinchinensis* liều 0.34 g/kg và liều 0.68 g/kg có mức độ giảm nồng độ acid uric trong huyết tương đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý lần lượt là 26.39% và 29.86%. Nồng độ acid uric trong huyết tương ở các lô uống cao *H. cochinchinensis* không khác biệt đạt ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng sinh lý.

4. BÀN LUẬN

Tổng hợp các kết quả cho thấy việc cho uống cao *H. cochinchinensis* (liều uống 0.34 g/kg và 0.68 g/kg, tương đương 1.25 g và 2.5 g dược liệu khô/kg) ở các liều lặp lại trong 5 ngày thể hiện tác dụng giảm đau trên hai thực nghiệm gây đau xoắn bụng bằng acid acetic và mâm nóng và làm giảm nồng độ acid uric trong huyết tương của chuột bệnh lý về mức sinh lý bình thường trên mô hình chuột tăng acid uric máu gây bởi kali oxonat. Việc điều trị bệnh gút hoặc viêm khớp do gút (gouty arthritis) bao gồm phác đồ điều trị giảm

triệu chứng của các cơn gút cấp, cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh bằng các thuốc giảm đau và kháng viêm (nhóm thuốc chống viêm không steroid-NSAID hoặc các corticosteroid) và phác đồ điều trị nguyên nhân bệnh sinh là tăng acid uric máu bằng các thuốc ức chế quá trình tổng hợp acid uric (allopurinol) hoặc làm tăng thanh thải acid uric (probenecid) [11-12]. Allopurinol với cơ chế ức chế xanthine oxidase (enzyme quan trọng trong quá trình tổng hợp acid uric bằng cách phân hủy các nucleotid purin) thường được lựa chọn ưu tiên do có hiệu quả trên 90% người bệnh gút mạn, sử dụng liều duy nhất trong ngày, tuy nhiên khoảng 20% người bệnh gặp các tác dụng phụ của allopurinol trên chức năng gan, thận và allopurinol được chứng minh kém hiệu quả trên viêm khớp do gút [12-13]. Kết quả nghiên cứu gần đây của nhóm nghiên cứu cho thấy cao chiết ethanol 45% từ thân rễ *H. cochinchinensis* làm giảm sản sinh NO trong các tế bào RAW 264.7 được kích thích bằng lipopolysaccharide theo cách phụ thuộc vào nồng độ, với IC₅₀ là 55.34 µg/mL. Cao *H. cochinchinensis* ở các liều thử 0.34 g/kg và 0.68 g/kg (liều an toàn qua khảo sát độc tính cấp đường uống) còn thể hiện tác dụng giảm viêm chân chuột trong thực nghiệm gây viêm cấp bằng carrageenan [14]. Kết hợp với kết quả của nghiên cứu này là đã chứng minh tác dụng giảm đau (tương tự diclofenac, một

NSAID) và hạ acid uric máu (tương tự allopurinol), cho thấy tiềm năng ứng dụng của cao *H. cochinchinensis* trong hỗ trợ điều trị bệnh gút.

Tác dụng giảm đau của cao *H. cochinchinensis* được chứng minh trong nghiên cứu tương đương với diclofenac nhưng yếu hơn nhiều so với morphine. Thử nghiệm xoắn bụng gây bởi acid acetic là lựa chọn để phát hiện hoạt tính giảm đau ngoại biên của cao chiết. Tiêm màng bụng acid acetic gây ra sự kích ứng và kích thích khoang màng bụng, từ đó khởi phát quá trình tổng hợp và giải phóng các chất trung gian gây viêm nội sinh khác nhau như histamin, serotonin, bradykinin, chất P, và các prostaglandine (PG). Các chất trung gian gây viêm nội sinh khác nhau này kích hoạt đau nội tạng, được đặc trưng bởi sự co thắt của cơ bụng cùng với sự duỗi thẳng của chi trước và sự kéo dài của cơ thể chuột [11]. Mô hình này cũng liên quan đến việc tăng PGE và PGF2alpha. Sự tăng mức độ PG trong khoang màng bụng làm tăng đau do viêm bằng cách tăng tính thấm của mao mạch và hoạt hóa các nociceptor gốc hướng tâm [15]. Thử nghiệm mâm nóng dựa trên sự kích thích sợi Aδ được áp dụng nhằm đánh giá hiệu quả giảm đau của cao *H. cochinchinensis*. Các chỉ tiêu khảo sát về hành vi của chuột phản ứng đau với kích thích nhiệt như liếm chân sau (licking) hoặc nhảy (jumping) được ghi nhận, hai hành vi này dựa trên sự phản xạ từ sừng lưng tủy sống, phản ứng này nhạy cảm với các thuốc giảm đau trung ương opioid [11, 15]. Từ nền tảng này, có thể gợi ý cơ chế tác dụng giảm đau của cao *H. cochinchinensis* theo hướng ức chế sự tạo thành chất trung gian gây viêm nội sinh, tương tự như NSAID (ức chế tổng hợp prostaglandine gây viêm). Do đó những nghiên cứu tiếp về cơ chế tác động cần tập trung vào đánh giá tác dụng của cao *H. cochinchinensis*

hoặc các sesquiterpen được phân lập từ thân rễ *H. cochinchinensis* trên biểu hiện gen của COX-2 hay PGE2.

Phân tích thành phần hóa học tinh dầu từ thân rễ *H. cochinchinensis* đã xác định sự hiện diện của các sesquiterpene (linalool, terpinen-4-ol) và monoterpene (geraniol, trans-linalool oxid, cis-linalool oxide, α -sabinen) là những hợp chất chính [5, 16]. Các sesquiterpene và monoterpene đã được chứng minh có tác dụng hạ acid uric máu theo cơ chế ức chế xanthine oxidase và tăng thải trừ acid uric qua nước tiểu [17]. Do đó, những nghiên cứu tiếp về cơ chế hạ acid uric máu cần tập trung vào đánh giá tác dụng của các sesquiterpene được phân lập từ thân rễ *H. cochinchinensis* trên các thực nghiệm *in vitro* (ức chế xanthine oxidase) và *in vivo* (mô hình tăng acid uric máu mạn gây bởi kali oxonat).

5. KẾT LUẬN

Cao chiết ethanol 45% từ thân rễ loài Thiên niên kiện *H. cochinchinensis* (liều uống 0.34 g/kg và 0.68 g/kg, tương đương 1.25 g và 2.5 g dược liệu khô/kg, các liều lập lại trong 5 ngày) có tác dụng giảm đau và hỗ trợ điều trị bệnh gút qua tác dụng làm giảm nồng độ acid uric trong huyết tương ở chuột nhắt trắng bị tăng acid uric máu.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu xin chân thành cảm ơn Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng đã hỗ trợ kinh phí thực hiện với mã số đề tài SVTC17.08. Các tác giả cũng xin cảm ơn sự hỗ trợ từ các nghiên cứu viên của Trung tâm Sâm và Dược liệu Thành phố Hồ Chí Minh trong việc lấy mẫu, định danh dược liệu và hướng dẫn thực hiện mô hình gây tăng acid uric máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] N. A. Sumpter, K. G. Saag, R. J. Reynolds, T. R. Merriman, "Comorbidities in gout and hyperuricemia: causality or epiphenomena?", *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 32. No. 2. Pp. 126-133, 2020.
- [2] A. Abhishek, A. M. Valdes, W. Zhang, M. Doherty, "Association of Serum Uric Acid and Disease Duration with Frequent Gout Attacks: A Case-Control Study", *Arthritis Care Research*, vol.

68, no. 10, pp. 1573-1577, 2016.

[3] V. V. Chi, "Từ điển Cây thuốc Việt Nam", Nhà xuất bản Y học TP. Hồ Chí Minh, 2012.

[4] Van H.T., "Potential uses of some Araceae species in Vietnam", *Israel Journal of Plant Sciences*, vol. 13, no. 1, pp. 1-17, 2022.

[5] N. L. T. Khanh, D. T. Quoc, N. P. Q. Dinh, N. C. B. Hoai, T. L. T. Thi, T. T. V. Anh, N. T. Hoai, H. V. Duc,

- “Phytochemical Composition and Bioactivities of Essential Oils from Rhizomes of *Homalomena pendula* and *Homalomena cochinchinensis*”, *Natural Product Communications*, vol. 18, no. 5, 2023.
- [6] N. L. T. Khanh, N. P. Q. Dinh, D. N. A. Thi, N. C. B. Hoai, D. T. Quoc, T. L. T. Thi, N. T. Hoai, H. V. Duc, “Volatile Components and Biological Activities of n-Hexane Extract From Rhizomes of *Homalomena cochinchinensis*”, *Natural Product Communications*, vol. 18, no. 4, 2023.
- [7] Bộ Y tế, “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu” theo Quyết định 141/QĐ-K2ĐT, ngày 27/10/2015.
- [8] R. C. Hubrecht and E. Carter, “The 3Rs and Humane Experimental Technique: Implementing Change”, *Animals (Basel)*, vol. 9, no. 10, p.754, 2019.
- [9] H. Özdemir, B. Yaren, G. Oto, “Antinociceptive activity of aqueous extract of *Lepidium sativum* L. in mice”, *Eastern Journal of Medicine*, vol. 20, pp. 131–135, 2015.
- [10] C. T. N. Hiếu, H. Q. Thanh, C. T. M. Duyên, N. H. Minh, N. T. T. Hương, “Tác dụng hạ acid uric máu, giảm đau và kháng viêm của dây đau xương [*Tinospora sinensis* (LOUR.) MERR.] trong hỗ trợ điều trị bệnh gút”, *Tạp chí Dược liệu*, vol. 27, no. 5, pp. 291-297, 2022.
- [11] Đ. T. Đàm, “Thuốc giảm đau chống viêm và các phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý”, Nhà xuất bản Y học, pp. 335-526, 2017.
- [12] Y. Afinogenova, A. Danve, T. Neogi, “Update on gout management: what is old and what is new”, *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 34, no. 2, pp. 118–124, 2022.
- [13] N. Dubchack, G. F. Falasca, “New and improved strategies for the treatment of gout”, *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, vol. 3, pp. 145–166, 2010.
- [14] N.T.T. Hương, N.T. N. Yến, T.T. Được, “Tác dụng kháng viêm của cao chiết cồn từ thân rễ loài Thiên niên kiện *Homalomena cochinchinensis*”, *Tạp chí Dược liệu tập, 29, số 1, 41-47, 2024.*
- [15] D. G. Demsie, E. M. Yimer, A. H. Berhe, D. F. Berhe, “Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of crude root extract and solvent fractions of *Cucumis ficifolius* in mice model”, *Journal of Pain Research*, vol. 12, pp. 1399–1409, 2019.
- [16] V. H. Thien, L. N. Tam, H. N. T. An, V. H. Sang, L. T. Tho, C. H. Van, T. H. A. Vu, N. Q. Hung, “Chemical composition and antibacterial activities of essential oils from rhizomes and aerial parts of *Homalomena cochinchinensis* (Araceae)”, *Natural Product Research*, vol. 36, no. 12, pp. 3129-3132, 2022.
- [17] A. C. Bernardes, G. B. Coelho, M. C. de P. M. Araújo, D. A. Guimaraes, “*In vivo* anti-hyperuricemic activity of sesquiterpene lactones from *Lychnophora* species”, *Revista Brasileira de Farmacognosia*, vol. 29, no. 2, pp. 241-245, 2019.

Anti-nociceptive and anti-hyperuricemic effects of ethanolic extract from Rhizome of *Homalomena cochinchinensis* Engl. (Araceae) in mice

Nguyen Dong Nhi, Nguyen Thi Xuan Thu, Pho Thuy Phuong Linh, Nguyen Thi Thien Quynh and Nguyen Thi Thu Huong*

ABSTRACT

Background: Homalomena cochinchinensis Engl. was elucidated anti-inflammatory activities but experimental prophylactic effect on the management of gout has not been investigated. Objectives: The study aims to clarify the anti-nociceptive and anti-hyperuricemic effects of 45% ethanolic extract from rhizome of *H. cochinchinensis* (*H. cochinchinensis* extract) in male Swiss albino mice. Methods: The acetic acid-induced writhing test and hot-plate test were applied to evaluate anti-nociceptive effects of *H.*

cochinchinensis extract. The hyperuricemic mouse model was induced by intraperitoneal injection of potassium oxonate. Results: The results revealed that 5-day pretreatment with *H. cochinchinensis* extract (oral doses of 0.34 g/kg and 0.68 g/kg which are equivalent to 1.25 g and 2.5 g raw materials/kg), as well as a reference drug diclofenac or morphine, significantly decreased the number of writhing in mice and delayed the reaction time of mice to pain (or an increase the latency to licking/jumping) caused by thermal stimulus in hot-plate test. Moreover, *H. cochinchinensis* extract as well as a reference drug allopurinol, significantly reduced plasma uric acid levels of hyperuricemic mice and restored to the baseline levels. Conclusion: In summary, the 45% ethanolic extract of *H. cochinchinensis* possesses anti-nociceptive effect on the mouse models of chemical-induced pain and thermal nociceptive stimuli. The extract also has anti-hyperuricemic effects on acute hyperuricemic model in mice, suggesting its usefulness on the management of gout.

Keywords: *Homalomena cochinchinensis* Engl., Anti-nociceptive effect, Anti-hyperuricemic effect

Received: 25/10/2023

Revised: 16/12/2023

Accepted for publication: 20/01/2024