

MỤC LỤC

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

1.1. BỆNH HEN SUYÊN VÀ NGUYÊN NHÂN GÂY BỆNH

1.1.1. Theo y học hiện đại

1.1.2. Theo YHCT.

1.2. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VÀ DIỄN BIẾN BỆNH HEN SUYÊN

1.2.1. Ở nước ngoài

1.2.2. Ở trong nước

1.3. PHƯƠNG THUỐC NHỊ TRẦN THANG VÀ CÁC VỊ THUỐC ĐƯỢC NGHIÊN CỨU TRONG ĐỀ TÀI

1.3.1. Nhị trần thang

1.3.2. NTTGG

1.3.3. Những vị thuốc liên quan đến các phương thuốc NTTGG trong đề tài

2. MỤC TIÊU CỦA ĐỀ TÀI

3. ĐỐI TƯỢNG & PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

3.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

3.2.1. Phương pháp xây dựng phong thuốc NTTGG

3.2.2. Phương pháp nghiên cứu thành phần hoá học

3.2.3. Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý

3.2.4. Bào chế siro NTTGG_{LH}, xây dựng tiêu chuẩn cơ sở cho siro

3.2.5. Xử lý số liệu

4. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

4. 1. PHƯƠNG PHÁP XÂY DỰNG CÁC PHƯƠNG THUỐC NTTGG

4.1.1. Nhị trần thang kinh điển

4.1.2. Tiến hành xây dựng phương thuốc NTTGG

4. 2. NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HOÁ HỌC CỦA LÁ HEN VÀ CỦA CÁC PHƯƠNG THUỐC NTTGG

4.2.1. Nghiên cứu thành phần hóa học của vị thuốc lá hen

4.2.2. Nghiên cứu thành phần hóa học của hai phương thuốc nhị

trần thang gia giảm

4.3. NGHIÊN CỨU MỘT SỐ TÁC DỤNG SINH HỌC CỦA MỘT SỐ VỊ THUỐC VÀ PHƯƠNG THUỐC NTTGG

4.3.1. Tác dụng giãn khí quản

4.3.2. Tác dụng giảm ho

4.3.3. Tác dụng long đờm

4.3.4. Tác dụng chống dị ứng

4.3.5. Tác dụng giãn cơ trơn ruột

4.3.6. Tác dụng trên tim ếch cô lập

4.3.7 Độc tính cấp

4.3.8. Độc tính bán trường diễn

**4.4. BÀO CHẾ, TÁC DỤNG SINH HỌC VÀ CÔNG NĂNG CHỦ
TRỊ CỦA SIRO NTTGG_{LH}**

4.4.1. Bào chế

4.4.2. Một số tác dụng sinh học của siro Typhocihen

4.4.3.Công năng - chủ trị

4.5. DỰ THẢO TIÊU CHUẨN CƠ SỞ SIRO TYPHOCYHEN

4.5.1. Yêu cầu kỹ thuật

4.5.2. Phương pháp thử

4.5.3. Dán nhãn bảo quản

5. BÀN LUẬN

6. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

7. TÀI LIỆU THAM KHẢO.

- Hình 1.1: Bán hạ nam (16)
 Hình 1.2: Lá hen (23)
 Hình 1.3: Cúc mǎn (25)
 Hình 4.4: Sơ đồ chiết xuất alcaloid của lá hen (46)
 Hình 4.5: Sắc ký đồ alcaloid toàn phần (47)
 Hình 4.6: Sơ đồ chiết xuất glycosid của lá hen (49)
 Hình 4.7: Sắc ký đồ glycosid tim của lá hen, cúc mǎn (50)
 Hình 4.8: Sơ đồ chiết xuất glycosid tim (52)
 Hình 4.9: Sắc ký đồ alcaloid trong lá cà độc duoc, bán hạ, bột NTTGG_{CA}, nước sắc NTTGG_{CA}(56)
 Hình 4.10: Sắc ký đồ alcaloid trong lá hen, bán hạ, bột NTTGG_{LH}, nước sắc NTTGG_{LH}(57)
 Hình 4.11: SKĐ Flavonoid trong NTTG_{LH} (61)
 Hình 4.12: Sơ đồ chiết xuất flavonoid bằng cồn 70⁰ (62)
 Hình 4.13: Sơ đồ chiết xuất bằng nước (63)
 Hình 4.14: Sơ đồ chiết xuất saponin toàn phần (66)
 Hình 4.15: Sắc ký đồ saponin trong NTTGG_{LH} (68)
 Hình 4.16: Sơ đồ chiết xuất saponin trong NTTGG (70)
 Hình 4.17: Mô hình nghiên cứu tác dụng giãn khí quản (71)
 Hình 4.18: Mô hình gây ho cho chuột nhắt trắng (78)
 Hình 4.19: Ảnh hưởng của phuơng NTTGG_{LH} trên ruột cô lập (85)
 Hình 4.20:
 Hình 4.21: Ảnh hưởng của phuơng NTTGG_{LH} đến tế bào gan (90)
 Hình 4.22: Các vị thuốc trong phuơng NTTGG_{LH} (93)
 Hình 4.23: Chế phẩm siro Cyphotyhen (94)

- Bảng 4.1: Kết quả định tính các nhóm hoạt chất trong lá hen (44)
 Bảng 4.2: Hệ số Rf và màu sắc các vết trên SKLM alcaloid toàn phần lá hen (47)
 Bảng 4.3: Hệ số Rf và màu sắc các vết glycosid tim (50)
 Bảng 4.4: Kết quả định tính glycosid (53)
 Bảng 4.5: Kết quả định tính glycosid tim bằng SKLM (54)
 Bảng 4.6: Hàm lượng glycosid tim trung bình của các phuơng thuỐc.(54)
 Bảng 4.7: Kết quả định tính alcaloid trong ống nghiệm (55)

- Bảng 4.8: Giá trị Rf và màu sắc các vết alcaloid trong lá cà độc duoc, bán hạ, bột NTTGG_{CA}, nước sắc NTTGG_{CA}(56)
- Bảng 4.9: Giá trị Rf và màu sắc các vết alcaloid trong lá hen, bán hạ, bột NTTGG_{LH}, nước sắc NTTGG_{LH}(57)
- Bảng 4.10: Hàm lượng alcaloid toàn phần trong 2 phuơng thuốc NTTGG (58)
- Bảng 4.11: Hàm lượng alcaloid toàn phần trong nước sắc 2 phuơng thuốc NTTGG (59)
- Bảng 4.12: Kết quả định tính flavonoid trong ống nghiệm (60)
- Bảng 4.13: Rf và màu sắc các vết flavonoid (61)
- Bảng 4.14: Hàm lượng flavonoid toàn phần trong các mẫu thử (63)
- Bảng 4.15: Hàm lượng flavonoid toàn phần trong các mẫu thử (64)
- Bảng 4.16: Rf và màu sắc các vết tinh dầu (65)
- Bảng 4.17: Hàm lượng tinh dầu của các phuơng thuốc NTTGG (65)
- Bảng 4.18: Kết quả định tính saponin trong các vị thuốc và phuơng thuốc (67)
- Bảng 4.19: Rf và màu sắc các vết Saponin (69)
- Bảng 4.20: Hàm lượng Saponin toàn phần trong các phuơng thuốc NTTGG (70)
- Bảng 4.21: Ảnh hưởng của các dung dịch chuẩn lên khí quản cô lập (73)
- Bảng 4.22: Ảnh hưởng của các vị thuốc gia giảm trên khí quản cô lập (73)
- Bảng 4.23: Ảnh hưởng của các vị thuốc trên khí quản bị co thắt bởi acetylcholin (74)
- Bảng 4.24: Ảnh hưởng của các vị thuốc trên khí quản bị giãn bởi adrenalin (74)
- Bảng 4.25: Ảnh hưởng của các phong thuôc NTTGG trên khí quản cô lập ở điều kiện bình thường (75)
- Bảng 4.26: Ảnh hưởng của các phuơng thuốc NTTGG trên khí quản cô lập bị co thắt bởi acetylcholin (76)
- Bảng 4.27: Ảnh hưởng của dung dịch acetylcholin trên khí quản bị giãn bởi dịch chiết của các phong thuôc NTTGG (76)
- Bảng 4.28: Ảnh hưởng của các phong thuôc trên khí quản bị giãn bởi adrenalin (77)
- Bảng 4.29: Ảnh hưởng của các thành phần chính trong phuơng thuốc lên khí quản (77)
- Bảng 4.30: Tác dụng giảm ho của các phuơng thuốc NTT (79)
- Bảng 4.31: Tác dụng giảm ho của các thành phần chiết từ phuơng NTTGG_{LH} (80)
- Bảng 4.32: Tác dụng long đờm của các phuơng thuốc NTT (81)
- Bảng 4.33: Tác dụng long đờm của một số thành phần trong phuơng NTTGG_{LH} (82)

- Bảng 4.34: ảnh hưởng của dịch sắc phuơng NTTGG_{LH} tới sự thoát mạch của xanh evan (84)
- Bảng 4.35: Kết quả nghiên cứu độc tính cấp (87)
- Bảng 4.36: Ảnh hưởng của NTTGG_{LH} đến một số chỉ số sinh hoá (88)
- Bảng 4.37: Ảnh hưởng của thuốc đến các chỉ số huyết học (89)
- Bảng 4.38: Trọng lượng chuột trước và sau uống thuốc (91)
- Bảng 4.39: Rf và màu sắc các vết flavonoid của siro Typhocihen (95)
- Bảng 4.40: Rf và màu sắc các vết saponin của siro Typhocihen (95)
- Bảng 4.41: Ảnh hưởng của siro Typhocihen lên khí quản co thắt bởi acetylcholin (96)
- Bảng 4.42: Tác dụng giảm ho của siro Typhocihen (97)
- Bảng 4.43: Tác dụng long đờm của siro Typhocihen (98)

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen suyễn là một bệnh phổ biến và ngày càng có xu hướng gia tăng ở nhiều nước trên thế giới, trong đó có nước ta, một nước có khí hậu nhiệt đới gió mùa, cộng thêm với sự ô nhiễm môi trường ngày càng gia tăng là những nguyên nhân gây ra các bệnh viêm nhiễm đường hô hấp và dẫn đến bệnh hen suyễn. Bệnh hen suyễn có thể gặp ở mọi lứa tuổi, song nhiều nhất vẫn là ở trẻ em (15%) [58] và người cao tuổi (5%) [23,58]. Các mùa trong năm đều có thể mắc bệnh hen suyễn. Song nhiều nhất và dễ tái phát là vào cuối đông đầu xuân, khi mà khí hậu giữa lạnh của mùa đông và ấm ẩm của mùa xuân giao nhau, khi mà cây cối đâm chồi, nẩy lộc, mùa của nhiều hoa nở; trong bầu không khí nhiều bụi phấn hoa, lông của đài hoa, vỏ quả..., là những tác nhân gây kích thích niêm mạc đường hô hấp, gây co thắt khí quản dẫn đến hen và tái phát hen, làm cho bệnh phát triển nặng thêm. Tuy nhiên bệnh cũng có thể xảy ra trong mùa hè nóng ẩm, sau khi bị nhiễm lạnh đột ngột do mưa gió lạnh. Bệnh hen suyễn sẽ làm suy giảm khả năng lao động của mỗi người làm chất lượng cuộc sống kém đi, và cũng là loại bệnh, gây ra sự tổn kém khá nhiều tiền của của các quốc gia, đồng thời cũng dẫn đến tỉ lệ tử vong đáng báo động ở các nước.

1.1. BỆNH HEN SUYỄN VÀ NGUYÊN NHÂN GÂY BỆNH

1.1.1. Theo y học hiện đại

Dựa vào các triệu chứng của bệnh hen suyễn của YHCT, có thể thấy rằng bệnh này chủ yếu thuộc phạm vi bệnh viêm phế quản mạn tính và một phần của hen phế quản (viêm nhiễm đường hô hấp có khó thở từng cơn, liên quan đến yếu tố mùa và thay đổi thời tiết) của YHHĐ [19,57]; đồng nghĩa với tình trạng bệnh lý của đường hô hấp, trong đó cũng thường thấy tăng tỷ lệ bạch cầu ái toan trong máu...[31]; hoặc có đờm đặc dính quanh khó khạc, trong đờm có nốt giống như hạt trai [58]; do tác nhân nào đó (bụi, lông súc vật, hơi hoá chất...) kích thích vào niêm mạc đường hô hấp, gây co thắt khí quản, dẫn đến khó thở tức ngực, kèm theo những tiếng rên rít. Bệnh có khả năng do những điều kiện thay đổi của khí hậu và ngày càng trầm trọng, làm suy giảm khả năng lao động, nặng có thể suy hô hấp và dẫn đến tử vong [17,58]. đương nhiên trong phạm vi đề tài này chỉ đề cập đến triệu chứng khó thở của đường hô hấp.

Theo YHHĐ, hen suyễn do một số nguyên nhân sau đây [17,31,58]

– Do bụi: Bụi là nguyên nhân khá phức tạp và đa dạng, và chính nó là nguyên nhân trực tiếp dẫn đến ho hen. Trong số đó phải kể đến các loại bụi vô cơ : bụi xi măng, vôi, cát... bụi hữu cơ, bụi lông súc vật: chó mèo... , bụi lông sợi. Khi bụi bám vào niêm mạc mũi, nếu với số lượng ít và tính chất của bụi không nghiêm trọng sẽ được vận chuyển theo cơ chế màng nhầy để đưa bụi ra ngoài. Song nếu bụi có tính chất kích thích mạnh: bột xà phòng, bột hoá chất... hoặc có sự trở ngại về vận chuyển, do đờm đặc dính quanh dẫn đến kích thích khí quản gây ho và co thắt phế quản gây khó thở.

– Do phấn hoa: phấn hoa là một trong những nguyên nhân quan trọng gây dị ứng, gây co thắt khí quản dẫn đến hen suyễn, khó thở, đặc biệt vào mùa xuân khi tiết trời nóng ẩm, có nhiều loài hoa nở, tung bụi phấn hoa vào không khí là điều kiện thuận lợi cho việc phát sinh và tái phát hen suyễn. Trên thực tế, về mùa xuân tỉ lệ mắc bệnh ho hen có tăng lên.

- Do nước tiểu, lông da súc vật: chó, mèo, chuột, gà ... cũng là những tác nhân gây dị ứng và dẫn đến ho hen, đặc biệt ở những cơ địa dễ bị mẫn cảm và đã có tiền sử về hen suyễn.
- Do hoá chất, hơi, khí: nhiều hoá chất như sơn (sơn ta, sơn hoá học...); đặc biệt là hơi sơn ta từ nhựa cây sơn , hơi các dung môi: benzen, ete, formaldehyd, etyl acetat, butanol.. rất dễ kích thích phế quản gây khó thở; SO₂ cũng là một nguyên nhân gây co thắt khí quản rất lớn. Ở những nơi chế biến được liệu dùng phương pháp xông lưu huỳnh, tỷ lệ người viêm phế quản tăng đáng kể. Người ta đã thống kê có tới 250 loại các chất hoá học là nguyên nhân gây co thắt khí quản [17]. Do đó ở các nước công nghiệp phát triển, ở những nhà máy sản xuất hoá chất, sản xuất nhựa, phân đạm... ngay cả khu vực dân cư lân cận cũng có tỷ lệ mắc bệnh hen suyễn cao.
- Do thuốc tân dược: aspirin và các chế phẩm có aspirin, các thuốc chống viêm phi steroid như advil, anaprox, một số thuốc chữa cao huyết áp cũng là những nguyên nhân gây ra những phản ứng quá mẫn mà dẫn đến hen suyễn [28].
- Do thức ăn: thức ăn, đặc biệt là các thức ăn hải sản (cua, tôm, cá biển...) có chứa các protein lạ, cũng là những nguyên nhân dẫn đến hen suyễn ở một số cơ địa, nhất là ở những cơ địa có tiền sử dị ứng.
- Do nhiễm khuẩn đường hô hấp trên: nhiều người do viêm nhiễm đường hô hấp cũng là nguyên nhân gây co thắt khí quản do đờm nhiều, đặc biệt là đờm đặc quánh, dính khó long, là nguyên nhân kích thích khí quản dẫn đến hen.
- Hen nội tại (intriseque): Đối với thể này, trong các xét nghiệm sinh học người ta không phát hiện được vai trò của dị ứng. Do tăng hoạt tính của phế quản không đặc hiệu, ví dụ ở những người ≥ 50 tuổi bị viêm phế quản do hít phải khói thuốc lá, bụi khói, ô nhiễm không khí (SO₂, NO₂), khói bếp

lò, khí công nghiệp, đôi khi bị kích thích bởi thức ăn: rượu vang, các chất bảo quản thực phẩm. Do chất SO₂ của các chất nói trên phóng thích ra được thải qua phổi gây co thắt phế quản (viêm phế quản co thắt) [58].

– Lao động thể lực quá sức, kèm theo là các yếu tố tâm lý (stress) dẫn đến sự tái phát các cơn hen suyễn. Người ta nhận thấy rằng trong Olimpic 1984 có tới 11% số vận động viên bị lên cơn hen [28].

– Do ô nhiễm môi trường: môi trường bị ô nhiễm là nguyên nhân tổng hợp, rất phức tạp dẫn đến viêm phế quản mạn tính khó thở. Trong đó gân đây người ta quan tâm nhiều đến vấn đề khói thuốc lá. Vì khói thuốc lá làm tăng giải phóng elastase từ bạch cầu đa nhân (neutrophil elastase); đó là protease quan trọng nhất ở phổi, có tác dụng hoá giải các chất elastin và collagen của tổ chức, làm xơ hoá phổi, đồng thời khói thuốc cũng làm tăng số lượng bạch cầu đa nhân ở tuần hoàn phổi và phổi và làm giảm tốc độ di chuyển của chúng qua tuần hoàn phổi, gây ứ đọng các bạch cầu từ mạch máu và tổ chức kẽ. Ở Anh những người hút nhiều thuốc lá, tỷ lệ viêm phế quản 17,6%, những người hút ít chiếm tỷ lệ 13,9%, những người đã bỏ thuốc lá tỷ lệ này chỉ còn 4,5 % [58]; do đó làm suy yếu khả năng hô hấp của phế nang [23, 50]. Cũng cần nói thêm rằng sự ô nhiễm môi trường là nguyên nhân của các khí độc hại từ rác thải, đặc biệt là rác thải công nghiệp, rác thải sinh hoạt, các xác súc vật... Điều đó ảnh hưởng rất lớn đến việc hô hấp của phổi và cũng là những yếu tố vô cùng nguy hại đối với bệnh hen suyễn.

Tóm lại theo y học hiện đại, nguyên nhân dẫn đến hen suyễn thì có nhiều, song về mặt cơ chế để tạo thành cơn hen đã được giải thích một cách cụ thể, đó là do các tác nhân gây kích thích làm cơ thể phóng thích các phân tử protein đặc hiệu (kháng thể), kháng thể này làm cho một số tế bào bạch cầu phóng thích Histamin, leukostriens (khoảng 12 chất khác nhau), gây ra co thắt phế quản dẫn đến hen suyễn [28]. Mặt khác người ta cho rằng