

4. Chuối hạch giao cảm ngực quan sát rõ thì cắt đốt hủy hạch theo qui trình thông thường 248 (90%). Trường hợp không rõ chuối hạch không rõ xương sườn phải cắt đốt "mù" dựa vào xác định mốc ngoài 25/276 (9.1%). Trường hợp nhận định được xương sườn nhưng không rõ chuối hạch. Tiến hành cắt "mù" bằng cách cắt cốt mạc xương sườn 3/276 (1.1%). Kết quả khô tay ngay sau khi mổ là 137/138 (99.3%) bệnh nhân. Trong đó kết quả tốt là 98.6%, tương đối tốt 0.7%, không tốt là 0.7%. Tỷ lệ tai biến, biến chứng 6 (2.3%) nhưng không phải mở ngực cấp cứu

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Văn Tân và cs. "Kết quả nghiên cứu cải tiến phẫu thuật nội soi lồng ngực để điều trị chứng tăng tiết mồ hôi tay". Hội nghị khoa học Việt Nam lần thứ X. (2), Hà Nội 1999, tr 191-194

2. Nguyễn Thường Xuân. "Tiêm huyết thanh nóng vào giao cảm ngực trên trong điều trị bệnh chảy nhiều mồ hôi tay". Hội thảo chuyên đề ngoại thần kinh 1998.
3. Arigon JP, Jancovici R. Thoracic sympathectomy: treatment for hyperhidrosis, Apr; 60(2). 2004, p95-103.
4. Byrne J. Differential effects of surgical sympathetic block on sudomotor and vasoconstrictor function, 2003 Jun 10; 60(11),p 1770-6.
5. Cameron AE. specific complications and mortality of endoscopic thoracic sympathectomy. Dec ; 13 suppl 1, 2003, p131-5.
6. Cohen Z. thoracoscopic upper thoracic sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis. Harefuah 1996 Nov 1; 131(9); 303-5,374.

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG HẠ ACID URIC MÁU CỦA CAO KHÔ THỐNG PHONG KHANG TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Vũ Bình Dương*, Nguyễn Hoàng Ngân*,
Lê Việt Đức**, Phạm Xuân Phong***, Nguyễn Duy Bắc*

TÓM TẮT

Nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả hạ acid uric máu của cao khô Thống phong thang trên mô hình động vật gây tăng acid uric cấp và mạn tính. Kết quả cho thấy, cao khô Thống phong thang có tác dụng hạ acid uric máu tốt trên cả mô hình gây tăng acid uric máu cấp và mạn bằng Kali oxonate ở chuột nhắt trắng, cả khi dùng dự phòng và khi dùng điều trị cấp bởi một liều duy nhất. Các tác dụng này của chế phẩm tương đương với thuốc allopurinol. Cao khô Thống phong thang có thể là một chế phẩm hoàn toàn từ dược liệu tự nhiên hứa hẹn điều trị tốt bệnh tăng acid uric máu.

SUMMARY

THE HYPOURICEMIC EFFECT OF THONG

* Học viện Quân y

** Sư đoàn 312-Quân đoàn 1

*** Viện Y học Cổ truyền Quân đội

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Bình Dương

Email: vbduong2978@gmail.com

Ngày nhận bài: 6/6/2015

Ngày phản hồi khoa học: 30/7/2015

Ngày duyệt: 13/8/2015

PHONG THANG DRIED EXTRACTS IN ANIMAL MODEL

Evaluate hypouricemic effect of Thong phong thang dried extract in acute and chronic hyperuricemia animal model. The results show that: Thong phong thang dried extract produced a significant reduction in the serum uric acid level in both acute and chronic hyperuricemia model, both in acute and prophylactic treatment. This activity equal to standard Allopurinol. Thong phong thang dried extract could be a potential candidate as a natural drug to treat hyperuricemic disease.

Keywords: Thong phong thang dried extract; Hyperuricemia; Mice.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng tăng acid uric máu ngày càng trở nên phổ biến trong xã hội hiện nay [3]. Ngoài việc gây ra bệnh Gút (Gout), tình trạng tăng acid máu có thể gây tổn thương cho nhiều cơ quan như thận, mạch máu, tim, mắt, màng não, cơ quan sinh dục... [4]. Để điều trị hội chứng tăng acid uric máu, thường sử dụng các thuốc có nguồn gốc tổng hợp hóa học như allopurinol, tiopurine...

Tuy nhiên, các thuốc hóa dược thường gây ra nhiều tác dụng phụ như viêm gan, bệnh lý ở thận, dị ứng...[5]. Do vậy, hiện nay các vị thuốc, bài thuốc Y học cổ truyền thường được nghiên cứu sử dụng để thay thế nhằm giảm các tác dụng không mong muốn. Học viện Quân y đã nghiên cứu bào chế thành công cao lỏng Thống phong khang từ các dược liệu sẵn có trong nước như: Thổ phục linh, Tỳ giải, Ngưu tất, thiên niên kiện, hoàng kỳ... Sản phẩm có tác dụng tốt và hiện được sử dụng khá hiệu quả trong phòng và điều trị bệnh Gout. Tuy nhiên, dạng bào chế cao lỏng có nhiều nhược điểm như: độ ổn định kém, khó khăn trong vận chuyển bảo quản, sử dụng phức tạp. Vì vậy, việc nghiên cứu chuyển dạng thành bào chế hiện đại (viên nén, viên nang) là rất cần thiết. Để có căn cứ khoa học cho việc nghiên cứu bào chế các dạng thuốc viên từ cao khô Thống phong khang, trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đánh giá tác dụng hạ acid uric máu của cao khô Thống phong thang trên động vật thực nghiệm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và nguyên vật liệu nghiên cứu

Chế phẩm nghiên cứu

- Cao khô thống phong thang, đạt TCCS, do Trung tâm Nghiên cứu ứng dụng sản xuất thuốc - Học viện Quân y cung cấp. Phương pháp điều chế bột cao như sau: các vị thuốc của bài thuốc thống phong khang (Hoàng kỳ, Thương truật, Thiên niên kiện, Trần bì, Ngưu tất, Bán hạ chế, Tỳ giải, Thổ phục linh, Hoạt thạch, Phá cố chỉ, Ích mẫu) được chiết siêu âm 2 lần với ethanol 50% ở nhiệt độ 50°C trong 60 phút. Gộp dịch chiết và cô chân không tới cao lỏng 1:1. Sau đó, để lắng qua đêm lọc loại tạp. Dịch chiết đã loại tạp được làm khô bằng phương pháp phun sấy tầng sôi. Bột cao khô thu được bảo quản trong lọ kín tránh hút ẩm. Hòa tan bột cao khô vào nước cất để cho chuột uống.

- Cao lỏng thống phong thang, đạt TCCS, do Trung tâm Nghiên cứu ứng dụng sản xuất thuốc - Học viện Quân y cung cấp. Phương pháp điều chế cao lỏng theo phương pháp như mô tả ở phần cao khô, dịch chiết đã loại tạp được cô quay chân không tới cao lỏng 4:1 để cho chuột uống.

- Thuốc tham chiếu Allopurinol, của công ty Domesco - Việt Nam.

Động vật thí nghiệm

- Chuột nhắt trắng trưởng thành dòng Swiss, không phân biệt giống, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, cân nặng trung bình mỗi con 18 - 22 g.

Động vật thí nghiệm do Ban chăn nuôi - Học viện Quân y cung cấp, nuôi dưỡng trong phòng nuôi động vật thí nghiệm ít nhất một tuần trước khi tiến hành thí nghiệm. Động vật ăn thức ăn theo tiêu chuẩn thức ăn cho động vật nghiên cứu, nước sạch đun sôi để nguội uống tự do. Hàng ngày theo dõi ghi chép diễn biến kết quả thí nghiệm.

Thiết bị nghiên cứu: Máy xét nghiệm sinh hoá tự động Chemix 180 hãng Sysmex; Kim đầu tù cho chuột uống thuốc và một số thiết bị, dụng cụ phụ trợ khác.

Hóa chất: Kali oxonat và một số hóa chất khác của hãng Sigma - Hoa Kỳ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Tác dụng hạ acid uric máu của cao khô Thống phong thang được đánh giá trên mô hình gây tăng acid uric cấp và mạn bằng Kali oxonat ở chuột nhắt trắng, theo phương pháp được mô tả bởi Nguyễn Thị Thu Hương và cs, 2012 [2], có cải biên.

Đánh giá tác dụng trên mô hình gây tăng acid uric cấp

Đánh giá tác dụng điều trị dự phòng

Chuột nhắt trắng đủ tiêu chuẩn thí nghiệm được chia ngẫu nhiên làm 6 lô, mỗi lô 10 con và được cho uống với thể tích cố định 10ml/kg TLCT, trong thời gian 05 ngày, mỗi ngày một lần vào giờ cố định như sau:

- + Lô 1 (chứng sinh lý): uống nước cất.
- + Lô 2 (chứng bệnh lý): uống nước cất.
- + Lô 3 (allopurinol): uống Allopurinol liều 10mg/kg/24h

+ Lô 4 (cao lỏng): uống cao lỏng 4:1 Thống phong khang (10ml/kg/24h tương đương với 40g dược liệu/kg/24h).

+ Lô 5 (cao khô liều 1): uống cao khô Thống phong khang liều 6,04g/kg/24h (tương đương với 40g dược liệu/kg/24h).

+ Lô 6 (cao khô liều 2): uống cao khô Thống phong khang liều 12,08g/kg/24h. (tương đương với 80g dược liệu/kg/24h)

Vào ngày thứ 05, chuột ở các lô 2, 3, 4, 5, 6 được tiêm phúc mạc ổ bụng dung dịch Kali oxonat liều 300mg/kg TLCT một giờ trước khi cho uống thuốc liều cuối cùng. Lô 1 được tiêm phúc mạc nước muối sinh lý. Hai giờ sau tiêm, lấy máu đuôi chuột để xét nghiệm acid uric.

Đánh giá tác dụng điều trị cấp

Chuột nhắt trắng đủ tiêu chuẩn thí nghiệm được chia ngẫu nhiên làm 6 lô, mỗi lô 10 con. Chuột ở các lô 2, 3, 4, 5, 6 được tiêm phúc mạc ổ bụng dung dịch Kali oxonat liều 300mg/kg TLCT. Một giờ sau tiêm, các chuột được cho uống với thể tích cố định 0,2ml/20g TLCT.

+ Lô 1 (chứng sinh lý): uống nước cất.

+ Lô 2 (chứng bệnh lý): uống nước cất.

+ Lô 3 (allopurinol): uống Allopurinol liều 10mg/kg

+ Lô 4 (cao lỏng): uống cao lỏng 4:1 Thống phong kháng (10ml/kg tương đương với 40g dược liệu/kg).

+ Lô 5 (cao khô liều 1): uống cao khô Thống phong kháng liều 6,04g/kg (tương đương với 40g dược liệu/kg).

+ Lô 6 (cao khô liều 2): uống cao khô Thống phong kháng liều 12,08g/kg (tương đương với 80g dược liệu/kg).

Hai giờ sau tiêm, lấy máu đuôi chuột xét nghiệm acid uric.

Đánh giá tác dụng trên mô hình gây tăng acid uric mạn

Chuột nhắt trắng đủ tiêu chuẩn thí nghiệm được chia ngẫu nhiên làm 6 lô, mỗi lô 10 con. Các chuột được cho uống hàng ngày, trong 14 ngày, với thể tích cố định 0,2ml/20g TLCT/24h.

+ Lô 1 (chứng sinh lý): uống nước cất.

+ Lô 2 (chứng bệnh lý): uống nước cất.

+ Lô 3 (allopurinol): uống Allopurinol liều 10mg/kg/24h

+ Lô 4 (cao lỏng): uống cao lỏng 4:1 Thống phong kháng (10ml/kg/24h tương đương với 40g dược liệu/kg/24h).

+ Lô 5 (cao khô liều 1): uống cao khô Thống phong kháng liều 6,04g/kg/24h (tương đương với 40g dược liệu/kg/24h).

+ Lô 6 (cao khô liều 2): uống cao khô Thống phong kháng liều 12,08g/kg/24h. (tương đương với 80g dược liệu/kg/24h)

Chuột ở các lô 2, 3, 4, 5, 6 được tiêm phúc mạc ổ bụng dung dịch Kali oxonat cách ngày, bắt đầu từ liều 300mg/kg TLCT (ngày 1), giảm dần xuống 250mg/kg TLCT (ngày 3), 200mg/kg TLCT (ngày 5) và duy trì ở liều 150mg/kg TLCT (ngày 7, 9, 11, 13). Lấy máu đuôi chuột ở các thời điểm ngày 1, 7 (hai giờ sau tiêm) và ngày 14 để xét nghiệm acid uric.

2.3. Xử lý số liệu

Các kết quả được biểu thị bằng trị số trung bình và so sánh thống kê đánh giá sự khác biệt giữa các lô nghiên cứu bằng One-way ANOVA test, sử dụng phần mềm SPSS 16.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả đánh giá tác dụng trên mô hình gây tăng acid uric cấp

Bảng 1. Hàm lượng acid uric máu ở các lô nghiên cứu đánh giá tác dụng trên mô hình gây tăng acid uric cấp (Mean $\pm$ SD)

Lô nghiên cứu (n = 10)	Đánh giá tác dụng điều trị dự phòng			Đánh giá tác dụng điều trị cấp		
	Hàm lượng acid uric máu ($\mu\text{mol/l}$)	% tăng so với chứng sinh lý	% giảm so với chứng bệnh lý	Hàm lượng acid uric máu ($\mu\text{mol/l}$)	% tăng so với chứng sinh lý	% giảm so với chứng bệnh lý
Chứng sinh lý (1)	158,03 $\pm$ 20,60			160,39 $\pm$ 21,13		
Chứng bệnh lý (2)	311,90 $\pm$ 27,36	97,37%		310,32 $\pm$ 29,71	96,37%	
Allopurinol (3)	210,21 $\pm$ 31,99	33,02%	32,60%	211,02 $\pm$ 27,68	33,53%	32,34%
Cao lỏng (4)	220,29 $\pm$ 22,32	39,40%	29,37%	224,15 $\pm$ 25,41	41,84%	28,13%
Cao khô liều 1 (5)	221,02 $\pm$ 30,67	39,86%	29,14%	225,69 $\pm$ 27,29	42,81%	27,64%
Cao khô liều 2 (6)	211,42 $\pm$ 36,12	33,78%	32,22%	212,32 $\pm$ 26,96	34,35%	31,93%
$p_{2-1} < 0,001$; $p_{3,4,5,6-1} < 0,01$; $p_{3,4,5,6-2} < 0,01$; $p_{4,5,6-3} > 0,05$; $p_{5,6-4} > 0,05$; $p_{5-6} > 0,05$						

Lô chứng bệnh lý tiêm Kali oxonat có hàm lượng acid uric máu tăng 96,37- 97,37%, đạt ý nghĩa thống kê ($p_{2-1} < 0,001$) so với lô chứng sinh lý chứng tỏ kali oxalate với liều 300mg/kg tiêm phúc mạc ổ bụng có tác dụng ức chế enzym uricase, làm tăng hàm lượng acid uric máu trên thực nghiệm.

Các lô (3), (4), (5), (6) hàm lượng acid uric máu cũng tăng so với lô chứng sinh lý, nhưng mức tăng giảm hơn so với lô chứng bệnh lý. Cả trên mô hình đánh giá tác dụng điều trị dự phòng và mô hình đánh giá tác dụng điều trị cấp, hàm lượng acid uric máu của các lô dùng thuốc đều giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý ($p_{3,4,5,6-2} < 0,01$).

Khi đánh giá tác dụng điều trị dự phòng, hàm lượng acid uric máu của lô Allopurinol giảm 32,60%, lô cao lỏng giảm 29,37%, lô cao khô liều 1 giảm 29,14%, và liều 2 giảm 32,22% so với lô chứng bệnh lý.

Khi đánh giá tác dụng điều trị cấp (dùng một liều duy nhất), hàm lượng acid uric máu của lô Allopurinol giảm 32,34%, lô cao khô liều 1 giảm

28,13%, lô cao khô liều 1 giảm 27,64%, và liều 2 giảm 31,93% so với lô chứng bệnh lý.

Kết quả nghiên cứu chứng tỏ cả Allopurinol, cao lỏng Thống phong thang và cao khô Thống phong thang ở hai mức liều sử dụng, ở cả phác đồ dự phòng (dùng 5 ngày trước khi gây tăng acid uric máu) và điều trị cấp (dùng một liều duy nhất) đều có tác dụng làm hạ acid uric máu rõ.

So sánh hàm lượng acid uric máu giữa 2 lô dùng cao khô Thống phong thang với lô dùng thuốc đối chiếu Allopurinol, trên cả mô hình dự phòng và mô hình điều trị cấp, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{5,6-3} > 0,05$).

So sánh hàm lượng acid uric máu giữa 2 lô dùng cao khô Thống phong thang với lô dùng cao lỏng Thống phong thang, trên cả mô hình dự phòng và mô hình điều trị cấp, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{5,6-4} > 0,05$).

So sánh giữa 2 lô dùng cao khô thống phong thang với nhau, trên cả mô hình dự phòng và mô hình điều trị cấp, hàm lượng acid uric máu ở lô dùng liều cao giảm hơn so với lô dùng liều thấp nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p_{5-6} > 0,05$).

3.2. Kết quả đánh giá tác dụng trên mô hình gây tăng acid uric mạn

Bảng 2. Hàm lượng acid uric máu ở các lô nghiên cứu đánh giá tác dụng trên mô hình gây tăng acid uric mạn (Mean $\pm$ SD).

Lô nghiên cứu (n = 10)	Hàm lượng acid uric máu ($\mu\text{mol/l}$)		
	Ngày 1	Ngày 7	Ngày 14
Chứng sinh lý (1)	160,39 $\pm$ 21,13	160,10 $\pm$ 22,06	158,51 $\pm$ 23,90
Chứng bệnh lý (2)	310,32 $\pm$ 29,71	314,91 $\pm$ 37,50	310,82 $\pm$ 40,55
Allopurinol (3)	211,02 $\pm$ 27,68	212,72 $\pm$ 28,92	210,91 $\pm$ 26,26
Cao lỏng (4)	224,15 $\pm$ 25,41	225,25 $\pm$ 26,38	222,18 $\pm$ 26,69
Cao khô liều 1 (5)	225,69 $\pm$ 27,29	228,42 $\pm$ 28,03	224,59 $\pm$ 23,08
Cao khô liều 2 (6)	212,32 $\pm$ 26,96	213,90 $\pm$ 28,33	211,96 $\pm$ 17,49
$p_{2-1} < 0,001$; $p_{3,4,5,6-1} < 0,01$; $p_{3,4,5,6-2} < 0,01$; $p_{4,5,6-3} > 0,05$; $p_{5,6-4} > 0,05$; $p_{5-6} > 0,05$			

Lô chứng bệnh lý tiêm kali oxonat có hàm lượng acid uric máu tăng 96,37% (ngày 1), 99,27% (ngày 7) và 96,68% (ngày 14) đạt ý nghĩa thống kê ($p_{2-1} < 0,001$) so với lô chứng sinh lý chứng tỏ kali oxalate tiêm cách nhật trong 7 – 14 ngày có tác dụng ức chế enzym uricase, làm tăng hàm lượng acid uric máu trên thực nghiệm.

Cao khô thống phong thang liều 1, liều 2 cho uống 1 ngày, 7 ngày và kéo dài đến 14 ngày đều làm giảm hàm lượng acid uric máu có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý ($p_{3,4,5-2} < 0,01$).

So với lô dùng allopurinol liều 10mg/kg/24h, và lô dùng cao lỏng thống phong thang, tại cả 3 thời điểm xét nghiệm (ngày 1, ngày 7 và ngày 14), cao khô thống phong thang (ở cả 2 mức liều dùng) có tác dụng hạ acid uric máu tương đương ($p_{5,6-3} > 0,05$; $p_{5,6-4} > 0,05$). Như vậy cao khô thống phong thang có tác dụng rõ rệt làm hạ acid uric máu trên mô hình gây tăng acid uric mạn, và tác dụng này tương đương với thuốc tham chiếu allopurinol, và cũng tương đương với cao lỏng Thống phong thang.

So sánh giữa 2 lô dùng cao khô thống phong thang, ở lô dùng liều cao có hàm lượng acid uric máu giảm rõ hơn so lô dùng liều thấp nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p_{5-6} > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Kali oxonat là chất ức chế enzym uricase, được sử dụng rộng rãi để gây mô hình tăng acid uric máu trên động vật thực nghiệm. Trên cả mô hình gây tăng acid uric máu cấp và mạn, lô chứng bệnh lý đều có hàm lượng acid uric máu tăng cao rõ (96,37- 99,27%), và đạt ý nghĩa thống kê với $p_{2-1} < 0,001$ so với lô chứng sinh lý. Kết quả thực nghiệm cho thấy tính ổn định của mô hình, và kết quả này cũng phù hợp với các báo cáo của các tác giả trong và ngoài nước khi sử dụng các mô hình này để đánh giá tác dụng hạ acid uric của thuốc [2], [5].

Cao khô thống phong thang được đánh giá tác dụng hạ acid uric máu trên cả mô hình gây tăng acid uric máu cấp và mạn, và đánh giá trên cả phác đồ dự phòng (dùng trước 5 ngày) và điều trị cấp (chỉ dùng một lần). Trong tất cả các thử nghiệm trên, chế phẩm đều có tác dụng hạ acid uric máu tốt, tương đương với thuốc tham chiếu allopurinol, và tương đương với cao lỏng Thống phong thang.

Mức liều dùng ở lô dùng cao khô thống phong thang liều 1 và lô dùng cao lỏng thống phong thang là tương đương khi qui đổi ra số gam dược liệu dùng bào chế (40g dược liệu/kg). Tác dụng hạ acid uric máu ở 2 lô này là tương đương, chứng tỏ qui trình bào chế cao khô từ cao lỏng (bằng phương pháp phun sấy tầng sôi) không làm ảnh hưởng đến tác dụng của chế phẩm.

Thống phong thang là chế phẩm bào chế hoàn toàn từ dược liệu tự nhiên, nên có ưu điểm hơn Allopurinol là có thể hạn chế được các tác dụng phụ và tương tác thuốc trong điều trị. Allopurinol có thể làm bùng phát bệnh viêm khớp gout trong khi mức acid uric máu đang bước đầu được điều chỉnh, và không thể dùng Allopurinol trong khi viêm hoạt động vì thuốc có thể làm nặng và kéo dài cơn viêm khớp gout cấp [5]. Allopurinol có thể gây nhiễm độc gan, gây một số bệnh lý ở thận và tương tác với một số kháng sinh. Cao khô thống phong thang có hiệu quả làm

giảm acid uric máu tương đương allopurinol, cùng với ưu điểm là chế phẩm hoàn toàn từ dược liệu tự nhiên, hứa hẹn cao khô thống phong thang là chế phẩm có tác dụng tốt trong điều trị tăng acid uric máu và ít tác dụng phụ.

V. KẾT LUẬN

Cao khô thống phong thang với các mức liều 6,04g và 12,08g/kg/24h (tương đương với 40g và 80g dược liệu/kg/24h) có tác dụng hạ acid uric máu tốt trên các mô hình gây tăng acid uric máu cấp và mạn bằng Kali oxonat ở chuột nhắt trắng, cả khi dùng dự phòng và khi dùng điều trị cấp bởi một liều duy nhất. Các tác dụng này của chế phẩm tương đương với thuốc Allopurinol liều 10 mg/kg/24h dùng làm tham chiếu, và tương đương với cao lỏng 4:1 thống phong thang liều 10ml/kg/24h (tương đương 40g dược liệu/kg/24h).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y Tế (2007)**, Quyết định số 01/2007/ QĐ-BYT về việc ban hành " quy định về thử thuốc trên lâm sàng".
2. **L. Arieu, N. A. Kunitskaya, L. S. Kozina (2013)**. New data on gout and hyperuricemia: Incidence rates, risk factors and aging-associated manifestations. *Advances in Gerontology*, Volume 3, Issue 2, pp 138-141.
3. **David Gustafsson and Robert Unwin (2013)**. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrology* 2013, 14:164.
4. **Dalbeth, N., So, A., 2010**. Hyperuricaemia and gout: state of the art and future perspectives. *Annals of the Rheumatic Diseases* 69, 1738-1743.
5. **Maira Ribeiro de Souza, Carmen Aparecida de Paula, Michelle Luciane Pereira de Resende, Andrea Grabe-Guimaraes, Jose Dias de Souza Filho, Denia Antunes Saude-Guimaraes (2012)**. Pharmacological basis for use of *Lychnophora trichocarpa* in gouty arthritis: Anti-hyperuricemic and anti-inflammatory effects of its extract, fraction and constituents. *Journal of Ethnopharmacology* 142, 845-850.
6. **WHO (1993)**. Research Guidelines For Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines, ROWP, Manila, Philippines.