

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN THỊ VÂN ANH

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP, ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN
VÀ TÁC DỤNG CHỐNG LOÉT DẠ DÀY CỦA VIÊN NANG CỨNG
“DẠ DÀY TUỆ TĨNH” TRÊN THỰC NGHIỆM**

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN THỊ VÂN ANH

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP, ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN
VÀ TÁC DỤNG CHỐNG LOÉT DẠ DÀY CỦA VIÊN NANG CỨNG
“DẠ DÀY TUỆ TĨNH” TRÊN THỰC NGHIỆM**

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số : 8720115

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Hướng dẫn khoa học 1: TS. Phạm Thanh Tùng

Hướng dẫn khoa học 2: TS. Trần Văn Thanh

HÀ NỘI – 2023

LỜI CẢM ƠN

Trong suốt thời gian học tập và nghiên cứu tại Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam, tôi đã nhận được nhiều sự giúp đỡ và tạo điều kiện của các tập thể, cá nhân, gia đình và bạn bè. Tôi xin bày tỏ lời cảm ơn sâu sắc tới:

Đảng ủy, Ban Giám đốc, phòng Đào tạo sau đại học Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam, Trung tâm Dược lý lâm sàng, Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội, Viện nghiên cứu – Y dược cổ truyền Tuệ Tĩnh đã quan tâm, tạo điều kiện tốt nhất cho tôi học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.

Với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới TS. Phạm Thanh Tùng – Trưởng khoa Khí công dưỡng sinh – Xoa bóp bấm huyệt – Bệnh viện Tuệ Tĩnh, người thầy đã trực tiếp dạy dỗ, giúp đỡ, chỉ bảo tôi những kinh nghiệm quý báu, luôn tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và thực hiện đề tài.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới TS. Trần Văn Thanh – Viện nghiên cứu – Y dược cổ truyền Tuệ Tĩnh người thầy đã tận tình hướng dẫn, chỉ bảo tôi trong quá trình thực hiện đề tài nghiên cứu thực nghiệm.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh – Trường Đại học Y Hà Nội, người thầy đã tạo điều kiện cho tôi trong suốt quá trình nghiên cứu thực nghiệm và thực hiện đề tài.

Cuối cùng, tôi xin được gửi lời cảm ơn sâu sắc đến những người thân trong gia đình và những bạn đồng nghiệp đã luôn giúp đỡ, là nguồn động viên, chia sẻ, cổ vũ tôi trong suốt thời gian học tập, nghiên cứu, và hoàn thiện Luận văn Thạc sĩ y học này.

Trân trọng cảm ơn!

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Vân Anh, Học viên lớp Cao học khóa 13 chuyên ngành Y học cổ truyền tại Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn khoa học của thầy TS. Phạm Thanh Tùng và thầy TS. Trần Văn Thanh.
2. Công trình nghiên cứu này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu, kết quả 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 kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2023

Người viết cam đoan

Nguyễn Thị Vân Anh

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

AST	Aspartate aminotransferase
ALT	Alanine aminotransferase
BCĐNTT	Bạch cầu đa nhân trung tính
D0	Trước ngày nghiên cứu
D14	Sau 14 ngày nghiên cứu
D28	Sau 28 ngày nghiên cứu
DDTT	Dạ Dày Tuệ Tĩnh
Hb	Hemoglobin (Huyết sắc tố)
Hct	Hematocrit (Thể tích khối hồng cầu)
HP	Vi khuẩn <i>Helicobacter pylori</i>
MCV	Mean Corpuscular Volume (Thể tích trung bình hồng cầu)
NEUT	Neutrophil (Bạch cầu đa nhân trung tính)
PPI	Proton Pump Inhibitor (Thuốc ức chế bơm proton H ⁺)
PLT	Platelet (Tiểu cầu)
RBC	Red Blood Cells (Hồng cầu)
NSAIDs	Thuốc chống viêm, giảm đau không steroid
VDDMT	Viêm dạ dày mạn tính
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 VIÊM LOÉT DẠ DÀY THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI.....	3
1.1.1 Đại cương	3
1.1.2 Nguyên nhân.....	3
1.1.3 Cấu trúc của niêm mạc dạ dày.....	4
1.1.4 Cơ chế bệnh sinh	4
1.1.5 Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng.....	5
1.1.6 Đặc điểm mô bệnh.....	6
1.1.7 Chẩn đoán	8
1.1.8 Các thuốc điều trị.....	9
1.2 VIÊM LOÉT DẠ DÀY THEO YHCT	12
1.2.1 Đại cương	12
1.2.2 Nguyên nhân gây bệnh và cơ chế bệnh sinh	12
1.2.3 Biện chứng luận trị và phân thể điều trị	14
1.3 TỔNG QUAN BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU.....	16
1.3.1 Nguồn gốc và công dụng của bài thuốc	16
1.3.2 Các vị thuốc	18
1.4 CÁC NGHIÊN CỨU VỀ VIÊM LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG	21
1.4.1 Nghiên cứu trên Thế Giới.....	21
1.4.2 Nghiên cứu tại Việt Nam.....	22
1.5 MÔ HÌNH GÂY LOÉT DẠ DÀY – TÁ TRÀNG BẰNG CYSTEMIN TRÊN THỰC NGHIỆM.....	23
CHƯƠNG 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	25
2.1 CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	25
2.1.1 Chất liệu nghiên cứu	25
2.1.2 Đối tượng nghiên cứu của viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh”	26
2.2 DỤNG CỤ, PHƯƠNG TIỆN, TRANG THIẾT BỊ NGHIÊN CỨU.....	26
2.2.1 Thuốc, hóa chất.....	26
2.2.2 Dụng cụ, trang thiết bị	27
2.3 PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	27

2.3.1	Thiết kế nghiên cứu	27
2.3.2	Cỡ mẫu.....	27
2.3.3	Quy trình nghiên cứu.....	27
2.3.4	Chỉ tiêu theo dõi, đánh giá trong nghiên cứu	30
2.4	THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU.....	31
2.4.1	Địa điểm nghiên cứu.....	31
2.4.2	Thời gian nghiên cứu.....	31
2.5	XỬ LÝ VÀ PHÂN TÍCH SỐ LIỆU.....	31
2.5.1	Sai số và phương pháp không chế sai số.....	31
2.5.2	Đạo đức trong nghiên cứu	32
	CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	33
3.1	KẾT QUẢ ĐỘC TÍNH CẤP CỬA VIÊN NANG CỨNG “DẠ DÀY TUỆ TĨNH” TRÊN THỰC NGHIỆM	33
3.2	KẾT QUẢ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NANG CỨNG “DẠ DÀY TUỆ TĨNH” TRÊN THỰC NGHIỆM.....	33
3.2.1	Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến tình trạng chung và thể trọng của chuột	33
3.2.2	Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đối với chức phận tạo máu	34
3.2.3	Đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan	37
3.2.4	Đánh giá chức năng gan	38
3.2.5	Đánh giá chức năng thận	40
3.2.6	Đánh giá hình thái và cấu trúc đại thể, vi thể gan, thận của chuột.....	40
3.3	KẾT QUẢ THỰC NGHIỆM CHỐNG LOÉT DẠ DÀY CỦA VIÊN NANG CỨNG “DẠ DÀY TUỆ TĨNH” TRÊN THỰC NGHIỆM	46
3.3.1	Tác dụng “Dạ dày tuệ tĩnh” lên đặc điểm tổn thương loét dạ dày	46
3.3.2	Hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột ở mỗi lô	48
	CHƯƠNG 4 BÀN LUẬN	53
4.1	ĐỘC TÍNH CẤP CỬA “DẠ DÀY TUỆ TĨNH” TRÊN ĐỘNG VẬT.....	53
4.2	ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA “DẠ DÀY TUỆ TĨNH”.....	54
4.2.1	Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến tình trạng chung và thể trọng của chuột	55
4.2.2	Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” trên cơ quan tạo máu	56

4.2.3	Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến gan.....	57
4.2.4	Ảnh hưởng của viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh” đến chức năng thận và mô bệnh học thận.....	61
4.3	TÁC DỤNG CHỐNG LOÉT CỦA “DẠ DÀY TUỆ TĨNH” TRÊN MÔ HÌNH GÂY LOÉT DẠ DÀY – TÁ TRÀNG Ở CHUỘT CÔNG TRẮNG	62
4.3.1	Mô hình gây loét dạ dày bằng cysteamin	62
4.3.2	Tác dụng đến tổn thương loét.....	63
4.4	BÀN LUẬN VỀ BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU	65
	KẾT LUẬN	69
	KIẾN NGHỊ	70
	TÀI LIỆU THAM KHẢO	71
	PHỤ LỤC	77

DANH MỤC CÁC BẢNG, BIỂU

Bảng 1.1 Phân loại theo hệ thống OLGA.....	8
Bảng 1.2 Thành phần bài thuốc “Dạ dày tuệ tĩnh” dưới dạng sắc	17
Bảng 2.1 Thành phần bài thuốc “Dạ dày tuệ tĩnh”	25
Bảng 3.1: Kết quả độc tính cấp của “Dạ dày tuệ tĩnh”	33
Bảng 3.2: Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến thể trọng chuột	34
Bảng 3.3: Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến số lượng hồng cầu	34
Bảng 3.4: Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến số lượng huyết sắc tố.....	35
Bảng 3.5: Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến hematocrit.....	35
Bảng 3.6: Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến thể tích trung bình hồng cầu.....	36
Bảng 3.7: Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến số lượng bạch cầu.....	36
Bảng 3.8: Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến công thức bạch cầu.....	37
Bảng 3.9 Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến hoạt độ AST.....	37
Bảng 3.10 Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến hoạt độ ALT.....	38
Bảng 3.11 Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến nồng độ bilirubin toàn phần	38
Bảng 3.12 Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến nồng độ albumin.....	39
Bảng 3.13 Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến nồng độ cholesterol toàn phần	39
Bảng 3.14 Tác dụng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến nồng độ creatinin	40
Bảng 3.15 Tác dụng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến số ổ loét trung bình.....	47
Bảng 3.16 Tác dụng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến chỉ số loét.....	48

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ, BIỂU ĐỒ, HÌNH ẢNH

Biểu đồ 3.1 Tỷ lệ % chuột có hình ảnh loét dạ dày ở các lô nghiên cứu	46
Biểu đồ 3.2 Tác dụng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến mức độ tổn thương loét	47
Ảnh 3.1 Hình thái vi thể gan ở chuột lô chứng (chuột số 3) (<i>HE x 100</i>)	41
Ảnh 3.2 Vi thể gan ở chuột lô chứng (chuột số 5) (<i>HE x 100</i>).....	41
Ảnh 3.3 Vi thể gan chuột lô trị 1 sau 4 tuần uống thuốc (chuột số 16).....	42
Ảnh 3.4 Vi thể gan chuột lô trị 1 sau 4 tuần uống thuốc (chuột số 18).....	42
Ảnh 3.5 Vi thể gan chuột lô trị 1 sau 4 tuần uống thuốc (chuột số 19).....	42
Ảnh 3.6 Vi thể gan chuột lô trị 2 sau 4 tuần uống thuốc (chuột số 21).....	43
Ảnh 3.7 Vi thể gan chuột lô trị 2 sau 4 tuần uống thuốc (chuột số 23).....	43
Ảnh 3.8 Vi thể gan chuột lô trị 2 sau 4 tuần uống thuốc (chuột số 26).....	43
Ảnh 3.9 Vi thể thận chuột lô chứng (chuột số 5).....	44
Ảnh 3.10 Vi thể thận chuột lô trị 1 sau 4 tuần uống thuốc (chuột số 35).....	44
Ảnh 3.11 Vi thể thận chuột lô trị 2 sau 4 tuần uống thuốc (chuột số 43).....	45
Ảnh 3.12 Vi thể thận chuột lô trị 2 sau 4 tuần thuốc (chuột số 50).....	45
Ảnh 3.13 Đại thể, vi thể dạ dày chuột lô chứng (chuột số 6).....	49
Ảnh 3.14 Đại thể, vi thể dạ dày chuột lô mô hình (chuột số 13)	49
Ảnh 3.15 Đại thể, vi thể dạ dày chuột ở lô esomeprazol (chuột số 25)	50
Ảnh 3.16 Đại thể, vi thể dạ dày chuột ở lô esomeprazol (chuột số 26)	50
Ảnh 3.17 Đại thể, vi thể dạ dày chuột lô “Dạ dày tuệ tĩnh” liều thấp (chuột 36) ...	51
Ảnh 3.18 Đại thể, vi thể dạ dày chuột lô “Dạ dày tuệ tĩnh” liều thấp (chuột 37) ...	51
Ảnh 3.19 Đại thể, vi thể dạ dày chuột lô “Dạ dày tuệ tĩnh” liều cao (chuột 45)	52
Ảnh 3.20 Đại thể, vi thể dạ dày chuột lô “Dạ dày tuệ tĩnh” liều cao (chuột 46)	52

ĐẶT VẤN ĐỀ

Loét dạ dày tá tràng là tình trạng niêm mạc bị tổn thương bề mặt vượt quá lớp cơ niêm do tác động của dịch vị dạ dày [1].

Đây là bệnh đã được biết đến từ lâu và khá phổ biến trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Mặc dù đã có những tiến bộ lớn trong chẩn đoán và điều trị, nó cần được quan tâm bởi số lượng bệnh nhân nhiều, tính chất của bệnh mạn tính và dễ tái phát, chi phí điều trị cao và có thể gây một số biến chứng như: xuất huyết tiêu hóa trên, thủng – dò ổ loét, hẹp môn vị, ung thư dạ dày... [2], [3].

Theo số liệu thống kê, hiện nay khoảng 10% dân số mắc bệnh loét dạ dày tá tràng trên toàn thế giới. Riêng ở Việt nam con số này chiếm khoảng 7% [4].

Các biến chứng thường gặp do loét dạ dày tá tràng: Xuất huyết tiêu hóa trên, tỷ lệ tử vong dao động từ 3-14%. Thủng ổ loét dạ dày chiếm khoảng 5 - 10%, thường gặp ở độ tuổi lao động từ 20 - 50 tuổi, tuổi trung bình theo tác giả Đỗ Đức Vân là 38,85%; theo tác giả Trần Thiện Trung ở nông dân chiếm 55,8% và công nhân là 8,1% [5].

Biến chứng ung thư dạ dày chiếm 5% theo số liệu thống kê của J.L.Gouzi tại Pháp; đứng thứ 4 sau ung thư đại trực tràng (14%), ung thư vú (12%), ung thư phổi (11%). Ở nước ta, ung thư dạ dày là bệnh gặp nhiều ở cả 2 giới, đứng vị trí thứ 2 ở nam giới sau ung thư phổi và vị trí thứ 2 của nữ giới sau ung thư vú. Ở những vùng nguy cơ mắc bệnh thấp, khoảng tuổi hay bị ung thư dạ dày từ 50-60 tuổi, hiếm gặp dưới 40 tuổi. Trong khi đó những vùng nguy cơ mắc bệnh cao, tuổi trung bình mắc bệnh thấp hơn [6].

Loét dạ dày tá tràng theo Y học hiện đại (YHHĐ) là do mất cân bằng giữa yếu tố gây loét và yếu tố bảo vệ chống loét dạ dày [1].

Theo Y học cổ truyền (YHCT) loét dạ dày, hành tá tràng là tình trạng rối loạn công năng của các tạng Can, Tỳ, Vị và được mô tả trong phạm vi của chứng “Vị quản thống” [7], [8].

Nguyên nhân gây chứng Vị quản thống theo YHCT gồm 4 nhóm nguyên nhân chính bao gồm: ngoại tà phạm vị, tình chí, ẩm thực, tỳ vị hư [9], [10].

Đã có nhiều nghiên cứu chỉ ra tác dụng của thuốc YHCT có nguồn gốc từ thảo dược có hiệu quả tốt trong điều trị viêm loét dạ dày trên thực nghiệm cũng như trên lâm sàng. Trong quá trình thực tập lâm sàng tại khoa Nội - Bệnh viện

Tuệ Tĩnh tôi nhận thấy bài thuốc “Dạ dày tuệ tĩnh” (dưới dạng sắc) là một bài thuốc nghiệm phương, được sử dụng nhiều trên lâm sàng điều trị viêm loét dạ dày - tá tràng cho tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu khoa học nào chứng minh tác dụng của bài thuốc cũng như việc đánh giá độc tính, tác dụng điều trị của bài thuốc khi chuyển từ dạng thuốc sắc nước sang dạng viên nang cứng nhằm hiện đại hóa YHCT. Để bước đầu khẳng định được tác dụng chống loét dạ dày của bài thuốc, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn và tác dụng chống loét dạ dày của viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh” trên thực nghiệm” với 2 mục tiêu:

- 1. Xác định độc tính cấp, độc tính bán trường diễn của viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh” trên thực nghiệm.*
- 2. Đánh giá tác dụng chống loét dạ dày của viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh” trên thực nghiệm.*

CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 VIÊM LOÉT DẠ DÀY THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI

1.1.1 Đại cương

Loét dạ dày là tình trạng niêm mạc bị tổn thương bề mặt vượt quá lớp cơ niêm do tác động của dịch vị dạ dày. Đây là một bệnh đã được biết từ lâu và khá phổ biến trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Mặc dù đã có những tiến bộ lớn trong chẩn đoán và điều trị, nó vẫn là một vấn đề sức khỏe bởi số lượng bệnh nhân nhiều, tính chất bệnh là mạn tính và dễ tái phát, chi phí điều trị cao, có thể gây một số biến chứng [2], [3].

1.1.2 Nguyên nhân

- Nhiễm trùng: *Helicobacter pylori*; Herpes simplex virus – HSV; Cytomegalo virus-CMV; *H. Heilmannii*; Nhiễm trùng khác: lao [2], [11].

- Do thuốc: NSAIDs và Aspirin; Corticosteroids (khi dùng chung với NSAIDs); Bisphosphonat; Clopidogrel; Potassium chlorid; Điều trị hóa chất (ví dụ 5- fluoracil) [2], [3].

- Loét tự miễn [12].

- Loét liên quan đến bệnh mạn tính hoặc suy đa tạng: Loét do stress; Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; Xơ gan; Suy thận; Ghép tạng [2], [3].

- Các nguyên nhân khác: U bài tiết gastrin – (gastrinoma gây hội chứng Zollinger – Ellison); Tăng hoạt động của tế bào D ở hang vị; Chiếu xạ; Crohn, sarcoidosis [2], [3].

Mặc dù có nhiều nguyên nhân gây loét dạ dày nhưng thực tế lâm sàng cho thấy có 3 nguyên nhân chính [2], [3]:

+ Loét do *Helicobacter pylori*: là nguyên nhân chủ yếu gây loét dạ dày, viêm dạ dày cấp và mạn, ung thư dạ dày.

+ Các thuốc kháng viêm, giảm đau NSAIDs, AINS và aspirin: hiện là một trong những nhóm thuốc dùng hết sức phổ biến. Bệnh nhân sử dụng các thuốc này có thể bị ổ loét cấp tính và nhiều ổ.

+ Loét do stress: thường gặp ở các bệnh nhân nằm cấp cứu như: thở máy, bỏng, chấn thương sọ não, nhiễm trùng huyết, viêm tụy cấp, suy gan, suy thận...

với tỷ lệ từ 50-100%. Những bệnh nhân như vậy có tỷ lệ xuất huyết tiêu hóa đại thể dao động từ 10 - 20% và những biến chứng này làm nặng thêm bệnh chính, làm tăng thêm tỷ lệ tử vong.

1.1.3 Cấu trúc của niêm mạc dạ dày

Dạ dày hoạt động qua các quá trình cơ học và hóa học dưới tác động chỉ huy của giầy thần kinh X và hệ giao cảm.

Thành dạ dày gồm 4 lớp: lớp niêm mạc và cơ niêm, lớp dưới cơ niêm, lớp cơ và lớp mỏng, trong đó lớp niêm mạc và cơ niêm gộp lớp biểu mô, lớp đệm và lớp cơ niêm [1], [13].

Lớp biểu mô: gồm một hàng tế bào hình trụ chiều cao gấp 4 - 8 lần chiều rộng, chất nhầy do tế bào này tiết ra là chất đậm, kiềm tính, không có lưu huỳnh, không tan trong dịch vị, do đó có khả năng bảo vệ thành dạ dày.

Lớp đệm: gồm các tuyến và lớp liên kết.

- Tuyến dạ dày gồm 2 loại: loại điển hình hay tuyến thân vị và loại không điển hình hay tuyến tâm vị và môn vị.

- Tuyến thân vị gồm 3 loại tế bào: tế bào chính với chức năng tiết pepsinogen, tế bào phụ với chức năng tiết chất nhầy, nhiệm vụ đồng hóa và tế bào bờ với chức năng tiết HCl và yếu tố nội tại.

- Tuyến môn vị chia nhánh có khi rất thưa thớt, tuyến tâm vị chia nhiều nhánh, vị trí lộn xộn, thưa thớt vì nhiều khi nang hóa. Cả hai loại tuyến trên đều chỉ gồm loại tế bào nhòn.

- Xen kẽ các tuyến là lớp liên kết gồm nhiều sợi liên kết, một số tế bào tròn, hệ mạch và bạch huyết.

Lớp cơ niêm: phía trong gồm phần lớn những bó cơ vòng và phía ngoài lớp cơ dọc. Sự phân bố này không đều ở các phần dạ dày và có khi lẫn lộn, ở tâm vị lớp cơ dọc chiếm ưu thế, còn ở thân vị lớp cơ vòng xen kẽ các lớp cơ là các sợi gân co dãn.

1.1.4 Cơ chế bệnh sinh

Dạ dày luôn chịu tác động của 2 nhóm yếu tố [13]:

- Nhóm yếu tố gây loét:

+ Acid HCl, pepsin

+ Các yếu tố bên ngoài: thuốc, rượu, vi khuẩn HP...

- + Các yếu tố bên trong: dịch mật, lysolecithin.
- Nhóm yếu tố bảo vệ tế bào:
 - + Lớp chất nhầy và bicacbonat bao phủ trên bề mặt niêm mạc dạ dày còn được gọi là hàng rào bảo vệ thứ nhất.
 - + Lớp tế bào biểu mô bề mặt còn được gọi là hàng rào bảo vệ thứ hai.
 - + Dòng máu tưới cho lớp niêm mạc của dạ dày tá tràng còn gọi là hàng rào bảo vệ thứ ba.

Trong trường hợp hoặc các yếu tố gây loét tăng lên hoặc các yếu tố bảo vệ yếu đi, hậu quả là lớp tế bào biểu mô bị tổn thương. Nếu quá trình phục hồi và tái tạo tế bào biểu mô không đủ để làm lành thì tổn thương cấp tính sẽ được hình thành và tiếp theo là sự xuất hiện của các ổ loét [13].

1.1.5 Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng

1.1.5.1 Triệu chứng lâm sàng

Đau bụng vùng thượng vị là triệu chứng gần như hằng định của bệnh này. Đau có thể âm ỉ đến dữ dội. Tùy thuộc vào vị trí ổ loét, tính chất đau có ít nhiều khác biệt [11], [14]:

- + Loét hành tá tràng thường xuất hiện lúc đói hoặc sau ăn 2-3 giờ, đau trội lên về đêm, ăn vào hoặc sử dụng các thuốc trung hòa acid thì đỡ đau nhanh [13].
- + Loét dạ dày: tùy vị trí ổ loét mà hướng lan và tính chất của đau có thể khác nhau. Thường đau sau ăn khoảng vài chục phút đến vài giờ. Đáp ứng với bữa ăn và thuốc trung hòa acid cũng kém hơn so với loét hành tá tràng [13].

Đau âm ỉ, kéo dài hoặc thành từng cơn nhưng có tính chu kỳ và thành từng đợt. Vì vậy, khai thác về tiền sử của các đợt đau trước đó rất có giá trị đối với chẩn đoán [13].

Có thể có các triệu chứng: buồn nôn, nôn, chán ăn, cảm giác nóng rát, đầy bụng, sứt cân, ợ chua [13].

Khám bụng: thường không thấy gì đặc biệt, đôi khi có thể thấy chướng bụng hoặc co cứng nhẹ [13], [15].

1.1.5.2 Cận lâm sàng

- Chụp dạ dày tá tràng có Barite, có thể thấy:
 - + Hình ảnh ổ loét: là ổ đọng thuốc hình tròn, hình oval... [13].
 - + Sự thay đổi hình dạng vùng quanh ổ loét: biến dạng các nếp niêm mạc ở

thân và phình vị dạ dày, biến đổi về hình ảnh tiền môn vị [13].

+ Góp phần phân biệt ổ loét lành tính và ổ loét ung thư.

- Nội soi dạ dày tá tràng [13], [16], [17]: được coi là phương pháp có giá trị nhất trong chẩn đoán xác định ổ loét. Ngoài ra, nội soi còn cung cấp các thông tin: vị trí, số lượng, kích thước, tính chất ổ loét: cấp – mạn; nông – sâu, bờ đều hoặc không đều, đáy sạch hay có chất hoại tử và các tổn thương, kèm theo viêm, trợt.

- Chụp cắt lớp vi tính: ít dùng do giá thành đắt, thường được chỉ định khi nghi ngờ có biến chứng: loét dò vào ổ bụng, nghi ung thư [13].

- Test xác định HP: có nhiều phương pháp [13], [18], [19]:

- Thăm dò acid dịch vị của dạ dày [13]:

→ Các kỹ thuật này hiện ít dùng trong lâm sàng.

1.1.6 Đặc điểm mô bệnh

Chẩn đoán viêm loét dạ dày chính xác nhất là dựa vào kết quả mô bệnh học. Có rất nhiều phân loại viêm dạ dày khác nhau đã được đề xuất và ứng dụng từ trước đến nay như phân loại theo Kimura, Whitehead, Sydney System, OLGA... mỗi cách phân loại có những ưu, nhược điểm riêng. Điều này đã gây không ít khó khăn trong nghiên cứu, trong trao đổi thông tin giữa những người làm nội soi và những nhà bệnh học tiêu hóa.

1.1.6.1 Phân loại theo hệ thống Sydney [18], [20]

Phân loại này được Hội nghị tiêu hóa Thế giới tổ chức tại Sydney năm 1990, sửa đổi và bổ sung năm 1994, đến năm 2000 cải tiến với mục đích thống nhất các phân loại viêm dạ dày đang sử dụng ở nhiều quốc gia. Hệ thống này gồm hai phần: hệ thống phân loại dựa trên nội soi và hệ thống phân loại mô bệnh học, trong đó hệ thống phân loại mô bệnh học được chú trọng hơn.

Phân loại theo Sydney cải tiến:

- Viêm mạn nông: hình ảnh thâm nhiễm các bào tương đơn nhân và bạch cầu mono chủ yếu ở phần ba trên vùng khe của niêm mạc dạ dày, các tuyến dạ dày phía dưới bình thường [20].

- Viêm mạn teo: là thương tổn có sự phối hợp biểu mô tuyến và các tuyến. Tế bào viêm xâm nhập toàn bộ chiều dày niêm mạc làm giảm thể tích và số lượng các tuyến.

- Mức độ viêm mạn tính: xác định mức độ viêm mạn dựa vào sự xâm nhập tế bào đơn nhân (lympho, tương bào, mô bào).

+ Viêm mạn tính nhẹ: số lượng bạch cầu đơn nhân rải rác trong mô đệm.

+ Viêm mạn tính vừa: số lượng bạch cầu đơn nhân tương đối nhiều, phân bố rộng, quan sát thấy ở các vi trường.

+ Viêm mạn tính nặng: rất nhiều bạch cầu đơn nhân tập trung thành đám trong mô đệm.

- Mức độ viêm hoạt động: dựa vào sự có mặt với mức độ khác nhau của bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) trong biểu mô đệm, trong các khe và trong các biểu mô phủ bề mặt, biểu mô tuyến.

+ Hoạt động nhẹ: khi BCĐNTT chỉ rải rác < 1/3 độ sâu của khe tuyến và biểu mô phủ.

+ Hoạt động vừa: khi BCĐNTT không nhiều, phân bố ở mô đệm, các khe, có ở 1/3 đến 2/3 độ sâu của khe.

+ Hoạt động mạnh: khi BCĐNTT nhiều, phân bố ở trong mô đệm, trong các khe, xâm nhập vào giữa các tế bào biểu mô hoặc tập trung thành các đám, các ổ thâm nhiễm > 2/3 độ sâu của khe.

+ Không hoạt động: khi không có xâm nhập BCĐNTT.

- Di sản ruột: là sự biến đổi một phần hay toàn bộ cấu trúc của biểu mô niêm mạc dạ dày sang biểu mô niêm mạc ruột.

- Vi khuẩn *Helicobacter pylori* [4], [21]

+ Không nhiễm H.P: không tìm thấy H.P trên tất cả vi trường.

+ Nhiễm H.P mức độ ít: vi khuẩn đứng riêng lẻ hoặc thành từng nhóm nhỏ, chiếm < 1/3 bề mặt niêm mạc được quan sát.

+ Nhiễm H.P mức độ vừa: khi vi khuẩn xâm nhập trên bề mặt và ở các khe tuyến, chiếm từ 1/3 đến 2/3 bề mặt niêm mạc được quan sát.

+ Nhiễm H.P mức độ nhiều: khi có nhiều nhóm lớn vi khuẩn trên bề mặt và ở các khe tuyến, chiếm > 2/3 bề mặt niêm mạc được quan sát.

- Loạn sản: là hình ảnh quá sản tế bào, thay đổi cấu trúc, hình dạng nhân, chất nguyên sinh, thay đổi tỉ lệ nhân trên chất nguyên sinh [22]

- Ung thư: đa phần là ung thư biểu mô tuyến, về vi thể được chia thành type ruột và type lan tỏa [22].

1.1.6.2 Phân loại theo hệ thống OLGA

Hệ thống OLGA chia VDDMT thành năm giai đoạn từ 0 – IV: không teo (viêm nông), teo nhẹ, teo vừa và teo nặng theo cách cộng điểm đánh giá mức độ viêm teo niêm mạc vùng hang vị và thân vị [18].

Bảng 1.1 Phân loại theo hệ thống OLGA

Mức độ teo		Thân vị			
		Không teo	Teo nhẹ	Teo vừa	Teo nặng
Hang vị	Không teo	Độ 0	Độ I	Độ II	Độ II
	Teo nhẹ	Độ I	Độ I	Độ II	Độ III
	Teo vừa	Độ II	Độ II	Độ III	Độ IV
	Teo nặng	Độ III	Độ III	Độ IV	Độ IV

Theo cách phân loại này, các nhà mô bệnh học định nghĩa viêm teo niêm mạc là tình trạng mất các tuyến thích hợp và dị sản ruột cũng có biểu hiện mất các tuyến thích hợp, hai loại này được xếp vào nhóm teo niêm mạc có đi kèm dị sản. Cách đánh giá này đã đạt được sự thống nhất cao hơn và giúp cho tiên lượng nguy cơ ung thư dạ dày dễ dàng hơn trong thực hành lâm sàng [18].

1.1.7 Chẩn đoán

1.1.7.1 Chẩn đoán xác định

- Dựa vào triệu chứng lâm sàng [13]
- Hình ảnh trên phim X – quang.
- Đặc điểm và những tổn thương trên nội soi [13].

1.1.7.2 Chẩn đoán phân biệt

- Chứng chậm tiêu giống loét: triệu chứng khá giống với loét dạ dày tá tràng nhưng nội soi không thấy có tổn thương [13].

- Trào ngược dạ dày thực quản: loét dạ dày tá tràng tính chất nổi bật là đau thượng vị, lan ra xung quanh hoặc phía sau. Trào ngược – tính chất điển hình là cảm giác nóng rát vùng thượng vị, sau xương ức, lan lên ngực, miệng → Nội soi rất có giá trị trong chẩn đoán phân biệt [13].

- Ngoài ra, có thể nhầm: viêm dạ dày cấp và mạn, ung thư dạ dày, sỏi túi

mật, viêm tụy mạn [13].

1.1.8 Các thuốc điều trị

1.1.8.1 Thuốc kháng acid

Các thuốc kháng acid là những thuốc có tác dụng trung hòa acid trong dịch vị, nâng pH của dạ dày lên gần 4, tạo điều kiện thuận lợi cho tái tạo niêm mạc. Khi pH dạ dày tăng, hoạt tính của pepsin sẽ giảm (pepsin bị bất hoạt trong dung dịch $\text{pH} > 4$) [24], [25].

Các thuốc kháng acid có tác dụng nhanh nhưng ngắn, chỉ là thuốc điều trị triệu chứng, cắt cơn đau.

Thuốc kháng acid thường dùng nhất là các chế phẩm chứa nhôm và magnesi, có tác dụng kháng acid tại chỗ, hầu như không hấp thu vào máu nên ít gây tác dụng toàn thân. Thuốc kháng acid chứa magnesi có tác dụng nhuận tràng, ngược lại thuốc chứa nhôm có thể gây táo bón. Vì vậy, các chế phẩm kháng acid chứa cả hai muối magnesi và nhôm có thể làm giảm tác dụng không mong muốn trên ruột của hai thuốc này. Nếu chức năng thận bình thường, rất ít nguy cơ tích lũy magnesi và nhôm [24].

Natribicarbonat có tác dụng trung hòa acid dịch vị mạnh, nhưng hiện nay ít dùng làm thuốc kháng acid vì hấp thu được vào máu, gây nhiều tác dụng không mong muốn toàn thân và có hiện tượng tiết acid hồi ứng (tăng tiết acid sau khi ngừng thuốc) [24].

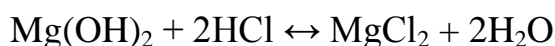
Dùng thuốc kháng acid tốt nhất là sau bữa ăn 1-3 giờ và trước khi đi ngủ, uống 3- 4 lần trong một ngày. Các chế phẩm dạng lỏng có hiệu quả hơn dạng rắn nhưng thời gian tác dụng ngắn hơn.

Do làm tăng pH dạ dày, các thuốc kháng acid làm ảnh hưởng đến sự hấp thu của nhiều thuốc khác, phải dùng các thuốc này cách xa thuốc kháng acid ít nhất 2 giờ [24].

Một số chế phẩm phối hợp thuốc kháng acid với simeticon (chất chống sủi bọt) để làm giảm sự đầy hơi hoặc làm nhẹ triệu chứng nấc.

Magnesi hydroxyd – $\text{Mg}(\text{OH})_2$

Tại dạ dày, magnesi hydroxyd phản ứng nhanh với acid clohydric:

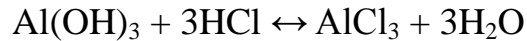


Xuống ruột non, Mg^{2+} tác động với các ion phosphat (PO_4^{3-}) và carbonat

(CO_3^{2-}) tạo thành muối rất ít tan và không tan, do đó tránh được sự hấp thu base, tránh được base máu ngay cả khi dùng lâu.

Nhôm hydroxyd – $\text{Al}(\text{OH})_3$

Tại dạ dày, nhôm hydroxyd phản ứng với acid clohydric:



Nhôm hydroxyd có tác dụng trung hòa acid yếu nên không gây phản ứng tăng tiết acid hồi ứng [24].

1.1.8.2 Thuốc làm giảm bài tiết acid clohydric và pepsin của dạ dày

a. Thuốc kháng histamin H2

Cơ chế: Histamin là một loại hóa chất trung gian có nhiều trong các tế bào Mast. Khi được giải phóng, histamin sẽ gắn vào các thụ cảm thể histamin ở cơ quan đích và gây tác dụng. Có bốn loại thụ thể histamin đã được xác định đó là thụ thể H1, H2, H3, H4; trong đó thụ thể H2 có ở các tế bào đỉnh thành dạ dày (ngoài ra còn có ở cơ tâm nhĩ, tế bào cơ trơn tử cung). Histamin gắn vào các thụ cảm thể H2 làm hoạt hóa chuyển ATP thành AMPc, chất này hoạt hóa proteinkinase làm hoạt hóa proton gây tăng tiết HCl [24].

Tác dụng của thuốc kháng histamin H2 phụ thuộc vào liều lượng, thuốc làm giảm tiết cả số lượng và nồng độ HCl trong dịch vị [24].

Gồm 4 thế hệ thuốc thông thường: cimetidin, ranitidin, nizatidin và famotidin. Hiện thông dụng nhất là ranitidin.

Thuốc tranh chấp với histamin dẫn đến ức chế thụ thể H2 ở tế bào thành dạ dày. Thuốc giảm cả bài tiết dịch vị cơ bản và dịch vị kích thích: giảm 90% bài tiết dịch vị cơ bản, 50-70% bài tiết dịch vị 24h.

→ Ưu điểm: tác dụng nhanh, pH tăng rất rõ sau 1 giờ và đạt tác dụng tối đa ngay từ ngày đầu tiên, kiểm soát dịch vị ban đêm rất tốt [24].

b. Thuốc ức chế H^+/K^+ - ATPase (bơm proton)

Cơ chế tác dụng: Các thuốc ức chế bơm proton là những “tiền thuốc”, không có hoạt tính ở pH trung tính. Tế bào thành dạ dày (pH acid), chúng được chuyển thành các chất có hoạt tính, gắn vào bơm proton, ức chế đặc hiệu và không hồi phục bơm này. Do đó, các thuốc ức chế bơm proton làm giảm bài tiết acid do bất kỳ nguyên nhân gì vì đó là con đường chung cuối cùng của sự bài tiết acid. Thuốc rất ít ảnh hưởng đến khối lượng dịch vị, sự bài tiết pepsin và yếu

tổ nội tại của dạ dày. Dùng một liều, bài tiết acid ở dạ dày bị ức chế trong khoảng 24 giờ (so sánh với thuốc kháng histamin H₂ tối đa chỉ 12 giờ). Bài tiết acid chỉ trở lại sau khi enzym mới được tổng hợp. Tỷ lệ liền sẹo có thể đạt 95% sau 8 tuần [24].

Gồm các thuốc: omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol. Do ức chế enzym K⁺/H⁺-ATPase nên chúng tác động vào khâu cuối của quá trình bài tiết acid dịch vị nên được coi là nhóm thuốc có khả năng cao nhất trong kiểm soát bài tiết acid dịch vị [24], [26].

1.1.8.3 Các thuốc khác

a. Các muối bismuth

Được dùng dưới dạng keo subcitrat (trikalium dicitrato), subsalicylat... Các muối bismuth có tác dụng: Bảo vệ tế bào niêm mạc dạ dày do làm tăng tiết dịch nhày và bicarbonat, ức chế hoạt tính của pepsin. Bao phủ chọn lọc lên đáy ổ loét, tạo chelat với protein, làm thành hàng rào bảo vệ ổ loét chống lại sự tấn công của acid và pepsin [24].

b. Sucralfat:

Sucralfat là phức hợp của nhôm hydroxyd và sulfat sucrose. Giống như bismuth, sucralfat ít hấp thụ, chủ yếu có tác dụng tại chỗ.

Thuốc gắn với protein xuất hiện tại ổ loét, bao phủ vết loét, bảo vệ ổ loét khỏi bị tấn công bởi acid dịch vị, pepsin và acid dịch mật. Ngoài ra, sucralfat còn kích thích sản xuất prostaglandin (E₂, I₁) tại chỗ, nâng pH dịch vị, hấp phụ các muối mật [24].

c. Misoprostol

Là prostaglandin E₁ tổng hợp, có tác dụng kích thích cơ chế bảo vệ niêm mạc dạ dày và giảm bài tiết acid, làm tăng liền vết loét dạ dày – tá tràng hoặc dự phòng loét dạ dày do dùng thuốc chống viêm không steroid.

Do hấp thu được vào máu nên gây nhiều tác dụng không mong muốn: buồn nôn, đầy bụng, khó tiêu, đau quặn bụng, tiêu chảy, chảy máu âm đạo bất thường, gây sảy thai, phát ban, chóng mặt, hạ huyết áp [24].

1.1.8.4 Kháng sinh diệt Helicobacter pylori

Nếu xác định được sự có mặt của HP trong ổ loét dạ dày tá tràng (qua test phát hiện), cần dùng các phác đồ diệt HP để vết loét liền nhanh và tránh tái phát.

Phác đồ phổ biến nhất, đạt hiệu quả cao, đơn giản, sẵn có và chi phí hợp lý là phác đồ dùng 3 thuốc trong 1 tuần gồm một thuốc ức chế bơm proton và 2 kháng sinh: amoxicillin với clarithromycin hoặc metronidazol. Phác đồ này diệt trừ được HP trong hơn 90% trường hợp [24].

Nếu ổ loét tái phát nhiều lần, ổ loét to, có nhiều ổ loét hoặc các trường hợp loét không đáp ứng với phác đồ 3 thuốc, dùng phác đồ 4 thuốc trong 2 tuần gồm thuốc ức chế bơm proton, muối bismuth và 2 loại kháng sinh.

Cũng có thể phối hợp tinidazol hoặc tetracyclin với các kháng sinh khác và thuốc ức chế bài tiết acid để diệt trừ vi khuẩn HP [24].

1.2 VIÊM LOÉT DẠ DÀY THEO YHCT

1.2.1 Đại cương

YHCT không có bệnh danh bệnh loét dạ dày, căn cứ vào các triệu chứng lâm sàng, bệnh loét dạ dày thuộc phạm vi của chứng “Vị quản thống” [27].

Vị quản thống chỉ chứng bệnh do vị lạc bị tổn thương, khí huyết không điều hòa gây ra đau vùng vị quản, thường liên quan đến sự rối loạn công năng của 3 tạng phủ vị, tỳ, can do các nguyên nhân khác nhau.

1.2.2 Nguyên nhân gây bệnh và cơ chế bệnh sinh

Có rất nhiều nguyên nhân gây ra chứng vị quản thống. Ngay từ rất sớm, Hoàng Đế Nội Kinh đã cho rằng chứng bệnh này có liên quan đến hàn tà, can khí và nội nhiệt. Trong Hoàng Đế Nội Kinh, phần Tố vấn, chương Cử thống luận có viết: “Hàn khí xâm phạm tràng vị làm huyết không lưu hành, mạch lạc co rút mà gây đau”, “Mộc uất mà không được phát thì dễ bị vị quản thống”, “Người hay uống rượu thì dễ sinh nhiệt miệng, nặng hơn thì vị quản thống”. Ngày nay, người ta chia thành bốn nhóm nguyên nhân gây bệnh sau:

1.2.2.1 Ngoại tà phạm vị

Lục khí ở bên ngoài xâm nhập vào cơ thể trở thành tác nhân gây bệnh gọi là lục dâm, thường là hàn, thấp, nhiệt... Những yếu tố gây bệnh này có thể đơn độc hoặc kết hợp nhau, bệnh càng dễ phát nếu bản thân người bệnh có sự suy giảm chức năng của tỳ, vị, kết hợp với phần ngoại vệ bất cố nên lục dâm dễ dàng xâm nhập vào cơ thể. Trong các loại ngoại tà, hàn tà phạm vị là hay gặp nhất, thường thấy ở người tỳ vị hư hàn. Ngoài ra, vào mùa hè thì cũng có thể gặp

thử nhiệt hoặc thấp trọc phạm vị. Ngoại tà phạm vị làm vị khí tổn thương, vị khí ú trệ làm mất tính hoà giáng dẫn tới vị quản thống. Hàn có tính ngưng kết, thường gây đau quặn, thử nhiệt thường gây đau nóng rát, thấp trọc thường gây đầy tức [9], [27], [28].

1.2.2.2 Tình chí

Tình chí u uất, cấu giận dễ gây nên việc sơ tiết của can khí bị rối loạn, can không sơ thông, hoành nghịch gây can vị bất hoà, nếu kéo dài gây can khí uất kết hóa hỏa, hỏa uất lâu ngày làm tổn thương phần âm, dẫn đến vị âm hư khiến đau càng ngày càng tăng hoặc đau kéo dài. Lo lắng quá độ ảnh hưởng đến công năng vận hóa của tỳ - vị, giảm chức năng thăng giáng, thu nạp vận hóa dẫn đến khí trệ huyết ú biểu hiện lâm sàng: đau bụng, đầy bụng, chàm tiêu, buồn nôn, nôn, ợ hơi, ợ chua [27], [29].

1.2.2.3 Âm thực

Vị chủ thu nạp, khai khiếu ra miệng. Thức ăn, nước uống từ miệng, qua thực quản, vào vị. Nếu ăn uống không điều độ, lúc đói quá, lúc no quá hoặc thích uống rượu, ăn đồ béo mỡ, không đúng giờ giấc, hay dùng thuốc không đúng... làm tổn thương tới vị khí. Vị mất tính hoà giáng dẫn tới vị quản thống. Trên lâm sàng, bệnh nhân ăn đồ béo ngọt, hay uống rượu thường gặp nhiều hơn cả. Những thói quen trên kéo dài gây thấp nhiệt hoặc tảo nhiệt nội sinh, ú trệ ở vị mà hao tổn tân dịch, lâu ngày ảnh hưởng đến tỳ [9], [31].

1.2.2.4 Tỳ vị hư

Lao lực hoặc mất máu quá nhiều, hoặc bị bệnh trong thời gian dài sẽ gây tổn thương tỳ vị. Cũng có trường hợp gặp người bệnh vốn có thể chất tỳ vị hư. Tỳ vị hư thì mất kiện vận, thăng giáng không điều hòa làm khí cơ ú trệ gây ra vị thống. Tỳ vị dương hư, âm hàn nội sinh, vị lạc không được nuôi dưỡng cũng gây ra chứng bệnh này. Nếu bệnh ở vị thời gian dài, âm hư không tư dưỡng được vị cũng dẫn tới vị quản thống [9], [28].

Vị quản thống có liên quan nhiều nhất đến vị, can, tỳ. Giai đoạn đầu, bệnh ở vị, tiếp đến ảnh hưởng tới can, lâu ngày thì bệnh ở tỳ hoặc tỳ vị đồng bệnh hoặc can tỳ đồng bệnh. Vị là dương thổ, tính thích nhu nhuận mà ghét táo. Chức năng chủ thu nạp, làm như thức ăn, lấy hoà giáng làm thuận. Bệnh ở vị thì đầu tiên vị khí ú trệ, vị thực tích, tiếp đó là can vị khí trệ hay can khí uất kết phạm

vị. Khí là soái của huyết, khí hành thì huyết hành, khí trệ thì huyết ú. Ngoài ra “khí hữu dư tất sinh hỏa”, khí trệ lâu ngày hóa hỏa. Về hỏa chứng có thể gặp hỏa nhiệt tại vị hoặc can vị uất nhiệt. Hỏa làm hao tổn tân dịch, hoặc sau khi xuất huyết, hoặc ú huyết làm tân huyết không sinh đều có thể gây ra âm dịch hư tổn. Bệnh ở vị thời gian dài sẽ ảnh hưởng tới tỳ, tỳ mất vận hóa tiếp đó sẽ gây thăng giáng không điều hòa, trung khí hạ hãm. Hoặc nếu tỳ vị dương hư làm âm hàn nội sinh, vị lạc không được nuôi dưỡng. Như vậy nguyên nhân gây bệnh chỉ có 4 loại, nhưng cơ chế bệnh sinh còn phải phân ra hư thực, hàn nhiệt, khí huyết... Tuy nhiên cơ chế gây bệnh chính vẫn là “bất thông tắc thống” [27], [29], [30].

1.2.3 Biện chứng luận trị và phân thể điều trị

Trên lâm sàng thường chia chứng vị quản thống thành 2 thể lớn [9].

- Can khí phạm vị (can vị bất hòa, can khắc tỳ, can mộc khắc tỳ thổ).
- Tỳ vị hư hàn.

Trong đó, thể can khí phạm vị được gồm 3 thể: khí trệ, hỏa uất và huyết ú.

1.2.3.1 Thể khí trệ

- Triệu chứng: đau tức ở vị quản, ấn đau cự án, cảm giác căng chướng ở hai bên mạng sườn, mỗi lần do nguyên nhân tình chí làm bệnh nặng hơn, thích thở dài, chán ăn, tinh thần u uất, mất ngủ, ợ hơi, ợ chua, chất lưỡi hơi đỏ, rêu lưỡi trắng mỏng hoặc hơi vàng mỏng, mạch huyền [9], [28], [29].

- Biện chứng: can chủ sơ tiết, thích điều đạt. Nếu tình chí không thoải mái thì can khí uất kết, thăng giáng mất điều hòa, hoành nghịch phạm vị mà sinh đau. Sườn là vùng thuộc kinh can nên khi khí cơ không thông lợi, can vị khí nghịch gây đầy trướng mà ợ hơi. Nếu tình chí không hòa, can khí càng uất, nên khi giận dữ triệu chứng tăng lên. Bệnh ở phần khí, thấp trọc không nhiều nên rêu lưỡi trắng mỏng. Bệnh ở lý, ở tạng can và chủ về đau nên mạch trầm huyền [29].

- Pháp điều trị: sơ can hòa vị, lý khí chỉ thống.

- Phương dược: Sài hồ sơ can thang.

Sài hồ	12g	Bạch thược	12
Xuyên khung	8g	Thanh bì	8g
Chỉ xác	8g	Cam thảo	6g
Hương phụ	8g		

1.2.3.2 Thể hỏa uất

- Triệu chứng: đau rát vùng thượng vị, đau nhiều kèm ợ hơi ợ chua, miệng khô đắng, khát nước thích uống nước mát, dễ cáu giận, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch huyền sắc [9], [29]

- Biện chứng: can khí uất kết lâu ngày hóa nhiệt, nhiệt tà phạm vị nên vị quản nóng rát, đau cự ấn. Can vị uất nhiệt, hoành nghịch lên gây phiền táo, ợ hơi, ợ chua, cồn cào. Can đờm lại có quan hệ biểu, lý; can nhiệt hợp đờm nên gây miệng khô đắng, thích uống nước mát. Lưỡi đỏ, rêu vàng là hiện tượng lý nhiệt, mạch huyền sắc là chứng can vị uất nhiệt [31].

- Pháp điều trị: sơ can tiết nhiệt.

- Phương dược: Hóa can tiền hợp với Tả kim hoàn

Thanh bì	8g	Bạch thược	12g
Chi tử	8g	Đan bì	8g
Trần bì	6g	Hoàng liên	8g
Bối mẫu	8g	Ngô thù	4g
Trạch tả	8g		

1.2.3.3 Thử huyết ứ

- Triệu chứng: đau dữ dội ở một vị trí nhất định vùng thượng vị, cự ấn. Gồm 2 loại: thực chứng và hư chứng [9], [29].

+ Thực chứng: vị quản đau nhói, nôn ra máu, đại tiện phân đen, môi đỏ lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch huyền sắc, hữu lực (bệnh thể cấp) phần nhiều là do huyết ứ ngưng đọng ở vị, khí cơ không lợi gây ra.

+ Hư chứng: sắc mặt xanh nhợt, người mệt mỏi, chân tay lạnh, môi nhợt, chất lưỡi bệu, có điểm ứ huyết, rêu lưỡi nhuận, mạch hư đại hoặc tế sáp (bệnh thể hoãn).

- Biện chứng: vị là phủ đa khí, đa huyết. Khí là soái của huyết, khí hành thì huyết hành, khí trệ thì huyết ứ. Hoặc có thể gặp sau khi thổ huyết dẫn tới huyết ra khỏi đường kinh, ứ trệ ở vị khiến mạch lạc không thông mà gây ra huyết ứ. Vì vậy mà đau chói như kim châm hoặc dao cắt, điểm đau cố định, cự ấn. Huyết ứ không hết thì huyết mới không được sinh nên sắc mặt xạm kém tươi nhuận, môi tím xạm. Huyết ứ lưỡi ít được vinh nhuận nên màu tím đen, có điểm ứ huyết, mạch sắc.

- Pháp điều trị:

- + Thực chứng: thông lạc hoạt huyết hay lương huyết chỉ huyết.
- + Hư chứng: bổ huyết chỉ huyết.

Phương dược:

- + Thực chứng: Thất tiểu tán hợp Đan sâm ẩm.
- + Hư chứng: Hoàng thổ thang gia giảm [9], [28], [29].

1.2.3.4 Thê tỳ vị hư hàn

- Triệu chứng: đau âm ỉ vùng thượng vị, lúc gặp lạnh đau tăng hoặc lúc đói đau nhiều, gặp ẩm hoặc sau khi ăn đỡ đau, đau thiên án, sắc mặt nhợt, người mệt mỏi, tay chân lạnh, ăn ít, đại tiện phân nát có lúc táo, nôn ra nước trong, chất lưỡi bệu nhợt, có hần răng, rêu lưỡi trắng, mỏng, mạch trầm tế vô lực [9], [29].

- Biện chứng: tỳ vị hư hàn, chính khí hư gây đau âm ỉ, hàn được ẩm thì tán, khí được ẩm thì vận hành nên thích xoa, chườm ẩm. Tỳ ở trung tiêu chủ vận hóa thủy thấp, tỳ hư hàn thủy không được vận hóa mà nghịch lên gây nôn ra nước trong. Tỳ chủ về cơ nhục mà kiện vận ra tứ chi, trung dương không phấn chấn nên không kiện vận được làm cho da thịt, gân mạch mất sự ôn dưỡng cho nên tay chân không ấm. Tỳ hư sinh thấp dồn xuống đại trường gây đại tiện lỏng loãng. Lưỡi nhợt, mạch hư nhược hoặc trì hoãn đều là biểu hiện của tỳ vị hư hàn, trung khí không đủ [29].

- Pháp điều trị: ôn trung kiện tỳ (ôn bổ tỳ vị, ôn vị kiện trung).

- Phương dược: Hoàng kỳ kiến trung thang [31].

Hoàng kỳ	16g	Quế chi	8g
Sinh khương	6g	Bạch thược	8g
Cam thảo	6g	Đại táo	12g
Hương phụ	8g	Cao lương khương	6g

1.3 TỔNG QUAN BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU

1.3.1 Nguồn gốc và công dụng của bài thuốc

1.3.1.1 Nguồn gốc bài thuốc

Viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh” có nguồn gốc là bài thuốc nghiệm phương “Dạ dày tuệ tĩnh”, được sử dụng điều trị chống loét dạ dày trên lâm sàng tại khoa Nội - Bệnh viện Tuệ Tĩnh của tác giả Ths. Bs Nguyễn Thị Hằng. Bài thuốc gồm 7 vị dược liệu:

Bảng 1.2 Thành phần bài thuốc “Dạ dày tuệ tĩnh” dưới dạng sắc

STT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Hàm lượng (g)
1	Lá Khôi	<i>Ardisia silvestris Pitard</i>	12
2	Chè Dây	<i>Ampelopsis Cantoniensis Planch</i>	10
3	Hậu Phác	<i>Magnolia officinalis Rehd</i>	08
4	Chỉ Thực	<i>Fructus aurantii Immaturus</i>	08
5	Xuyên Luyện Tử	<i>Melia azedarach L</i>	06
6	Bạch Linh	<i>Poria cocos Wolf</i>	06
7	Cam Thảo	<i>Glycyrrhiza uralensis Fisch</i>	04

1.3.1.2 Tác dụng, công dụng và liều dùng

- Tác dụng bài thuốc: sơ can, hòa vị, tiêu tích chướng, hành khí chỉ thống

- Công dụng, chủ trị: viêm loét dạ dày tá tràng, chứng đầy bụng, khó tiêu, nôn mửa, viêm họng, mụn nhọt.

- Cách dùng, liều lượng: Liều dùng dự kiến trên người lớn: Uống 3 viên/lần, 2 lần/ ngày, uống lúc đói, trước ăn 60 phút. Đợt điều trị tối thiểu 1 tháng liên tục.

1.3.1.3 Phân tích bài thuốc

Dựa vào tính vị quy kinh của từng vị thuốc để phân tích theo YHCT:

- Lá khôi: Vị chua, tính bình, quy kinh tỳ, vị. Công năng giáng vị khí, hòa vị, chỉ thống. Chủ trị: đau dạ dày thể đa toan, nuốt chua, ợ hơi là quân dược.

- Chè dây: Cam, khổ, lương, quy kinh tỳ, vị. Tiêu viêm chỉ thống, giải độc sinh cơ. Chủ trị: đau dạ dày, tá tràng, viêm đại trường, liên sẹo, là thần dược.

- Hậu phác: khổ, tân, ôn, quy kinh tỳ, vị, phế, đại trường. Công năng: ôn trung, hạ khí, táo thấp tiêu đờm. Chủ trị: thượng vị đầy trướng, nôn mửa, tiết tả, thực tích, là tá dược.

- Chỉ thực: khổ, tân, toan, hàn, quy kinh tỳ, vị. Công năng: phá khí tiêu tích, hóa đờm tiêu bĩ. Chủ trị: thực tích, thực nhiệt tích ở đại trường gây táo bón, ăn không tiêu, bụng đầy trướng, là tá dược.

- Xuyên luyện tử: khổ, hàn, hơi độc, quy kinh can, đại trường. Công năng: thanh nhiệt, giải độc, triệt ngược, chỉ lỵ. Chủ trị: đau dạ dày, lỵ amip, sốt rét, là tá dược.

- Bạch linh: Cam, đạm, tính bình. Quy kinh tâm, phế, thận, tỳ, vị. Công năng: lợi thủy, thẩm thấp, kiện tỳ hòa trung, ninh tâm an thần. Chủ trị: thủy thũng tiểu sển, đánh trống ngực, mất ngủ, kém ăn, phân lỏng tiết tả, là tá dược.

- Cam thảo: Cam, bình, vào các kinh tâm, phế, tỳ, vị và thông vào 12 kinh. Công năng, chủ trị: kiện tỳ ích khí, nhuận phế chỉ ho, giải độc, chỉ thống, điều hòa tác dụng các thuốc, là sứ dược.

1.3.2 Các vị thuốc

1.3.2.1 Lá khô

- Tên khoa học: *Ardisia sylvestris* Pitard; Họ: Đơn nem (*Myrsinaceae*). Tên khác: Cây Khôi tía, Khôi nhung, Đơn tướng quân, cây Xăng sê [32]

- Bộ phận dùng: Lá phơi hay sấy khô của cây khô.

- Thành phần hóa học: Lá khô tía chứa glycoside và tanin.

- Tính vị, quy kinh: Vị chua, tính bình; Quy vào kinh tỳ, vị.

- Công năng, chủ trị: giáng vị khí, hòa vị, chỉ thống. Chủ trị: đau dạ dày thể đa toan, nuốt chua, ợ hơi.

- Cách dùng, liều lượng: ngày dùng 12 gam đến 16 gam, dưới dạng thuốc sắc hoặc thuốc bột. Ngoài ra còn phối hợp lá khô với lá vối, lá hòe nấu nước tắm trị ngứa lở [32].

1.3.2.2 Chè dây

- Tên khoa học: *Ampelopsis Cantonensis* Planch, họ nho (*Vitaceae*). Tên khác: trà dây, bạch liễm, khâu rả, chè hoàng gia, thau rả [32], [34].

- Bộ phận dùng: Phần trên mặt đất của cây, thu hái lúc còn chưa ra hoa, cắt nhỏ, phơi khô.

- Thành phần hóa học: Flavonoid (2 loại chính Dihydroxyricetin, Myricetin); Tanin; Hợp chất uronic; Glucose; Rhamnase ...

- Tính vị, quy kinh: Cam, khô, lương. Quy kinh tỳ, vị [32], [34].

- Công năng: Tiêu viêm chỉ thống, giải độc sinh cơ. Chủ trị: Đau dạ dày, tá tràng; viêm đại tràng; chậm liền sẹo [32].

- Cách dùng, liều lượng: Ngày dùng từ 10 gam đến 12 gam, dạng thuốc sắc hoặc hãm uống.

1.3.2.3 Hậu phác

- Tên khoa học: *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. Họ: Mộc lan

(*Magnoliaceae*). Tên gọi khác: Quế rừng, hậu phác nam, hậu bì, xuyên hậu phác, chế xuyên phác, tử du phác [32], [34].

- Bộ phận dùng: Vỏ thân, vỏ rễ, vỏ cành phơi hay sấy khô của cây Hậu phác.

- Tính vị, quy kinh: Khô, tân, ôn. Quy kinh tỳ, vị, phế, đại trường [32].

- Công năng, chủ trị: Ôn trung hạ khí, táo thấp tiêu đờm. Chủ trị: thượng vị đầy trướng, nôn mửa, tiết tả, thực tích, ho, suyễn.

- Cách dùng, liều lượng: ngày dùng từ 3 gam đến 9 gam, dùng phối hợp trong các bài thuốc.

- Kiêng kỵ: Tỳ vị hư yếu, nguyên khí kém, phụ nữ có thai thận trọng dùng.

1.3.2.4 Chỉ thực

- Tên khoa học: *Fructus aurantii Immaturus*. Họ: Cam (*Rutaceae*). Tên gọi khác: Tráp, Cháp, Kim quất, Chỉ thiệt, Chanh xác, Khô chanh, Đồng đình, Phá hồng chùy [32], [34].

- Bộ phận sử dụng: quả non được bỏ đôi hay để nguyên đã phơi hay sấy khô của cây Cam chua (*Citrus aurantium L.*)

- Thành phần hóa học: nghiên cứu chỉ thực của tỉnh Tứ Xuyên Trung Quốc năm 1958 hệ dược, Viện y học Bắc Kinh tìm thấy 0,09% ancaloit; 20,49% glucozit; 5,86% saponin [34].

- Tính vị, quy kinh: Khô, tân, toan, hàn. Quy kinh Tỳ, Vị [35].

- Công năng, chủ trị: Phá khí tiêu tích, hóa đờm tiêu bã. Chủ trị: thực tích, thực nhiệt tích ở đại trường gây táo bón, đàm trọc ú trệ ở ngực gây đau trong ngực, ăn không tiêu, bụng đầy trướng.

- Cách dùng, liều lượng: Ngày dùng từ 3 gam đến 9 gam, phối hợp trong các bài thuốc.

- Kiêng kỵ: phụ nữ có thai, tỳ vị hư hàn mà không đầy tích không nên dùng.

1.3.2.5 Xuyên luyện tử

- Tên khoa học: *Melia azedarach L.*, thuộc họ Xoan (*Meliaceae*). Tên khác: Sầu đâu, Khô luyện, Xoan trắng [32], [34].

- Bộ phận dùng: Lấy quả tốt, cắt thành những lát dày hoặc giã nát, cho vào nồi, sao bằng lửa nhỏ, lấy ra và để nguội.

- Thành phần hoá học: Các tài liệu cho thấy vị thuốc này có chứa toosendanin, alkaloid, kaempferol, melianone, lipomelianol, 21-O-acetyltoosendantriol, 21-O-methyltoosendan-pentaol.

- Tính vị, quy kinh: Khô, hàn, hơi độc. Quy kinh can, đại trường [32], [34].

- Công năng, chủ trị: thanh nhiệt, giải độc, triệt ngược, chỉ ly. Chủ trị: đau dạ dày, ly amip, sốt rét.

- Cách dùng, liều lượng: ngày dùng từ 0,5gam đến 2 gam. Dùng ngoài với lượng thích hợp, giã nát hoặc ép lấy dầu bôi.

- Kiêng kỵ: không dùng quá liều và kéo dài vì có thể gây đau bụng, nôn mửa, ỉa chảy, kém ăn, người mệt mỏi, không dùng cho người suy nhược, tỳ vị hư hàn.

1.3.2.6 Bạch linh

- Tên khoa học: *Poria cocos* Wolf, họ Nấm lỗ (*Polyporaceae*), mọc ký sinh trên rễ một số loài Thông [32], [34].

- Bộ phận dùng: Thể quả nấm đã phơi sấy khô của nấm Phục linh [*Poria cocos* (Schw.) Wolf]. Thuộc họ Nấm lỗ (*Polyporaceae*), mọc ký sinh trên rễ một số loài thông [32], [34].

- Thành phần hóa học: các acid có thành phần hợp chất tritecpen; đường đặc biệt của phục linh: Pachyman (75%), glucose, fructose và chất khoáng; ngoài ra còn có ergosterol, cholin, histidin, và ít enzym ptotease.

- Tính vị quy kinh: cam, đạm, tính bình. Quy kinh Tâm, Phế, Thận, Tỳ, Vị.

- Công năng, chủ trị: lợi thủy, thẩm thấp, kiện tỳ hòa trung, ninh tâm an thần. Chủ trị: thủy thũng kèm tiểu sền, đánh trống ngực, mất ngủ, kém ăn, phân lỏng, tiết tả.

- Cách dùng, liều lượng: ngày dùng từ 9 gam đến 15 gam, thường phối hợp với các thuốc khác.

- Kiêng kỵ: âm hư thấp nhiệt không nên dùng.

1.3.2.7 Cam thảo

- Tên khoa học: *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. Họ: Họ Cánh Bướm hoặc họ Đậu với tên danh pháp khoa học là *Fabaceae*. Tên khác: Sinh cam thảo, bắc cam thảo, quốc lão [32], [34].

- Bộ phận dùng: Rễ và thân của cây cam thảo là bộ phận thường được sử

dùng được thu hái từ tháng 2 đến tháng 8 hàng năm sau đó sấy hoặc phơi khô để làm dược liệu.

- Thành phần hóa học: Cây cam thảo chứa các thành phần hóa học như Glycyrrhizin, Neo-liquiritin, Isoliquiritigenin, Liquiritin, Isoliquiritin, Licurazid, Liquiritigenin.

- Tính vị, quy kinh: cam, tính bình. Quy kinh: kinh tâm, phế, tỳ, vị và thông vào 12 kinh [32].

- Công năng, chủ trị: kiện tỳ ích khí, nhuận phế chỉ ho, giải độc, chỉ thống, điều hòa tác dụng các thuốc.

- Cách dùng, liều lượng: ngày dùng từ 4 gam đến 12 gam, dạng thuốc sắc hoặc dạng bột.

- Kiêng kỵ: không dùng chung với các vị thuốc Đại kích, Nguyên hoa, Hải táo, Cam toại.

1.4 CÁC NGHIÊN CỨU VỀ VIÊM LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG

1.4.1 Nghiên cứu trên Thế Giới

Năm 2001, Lâm Thanh cùng với cộng sự nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày trên thực nghiệm của dịch Kangfuxin là một chế phẩm được bào chế từ loài gián Mỹ (*Periplaneta americana*), kết quả cho thấy: dùng Kangfuxin 21 liều 20g/kg trên chuột cống được gây loét thực nghiệm thu được chỉ số loét là $1,9 \pm 1,4$ thấp hơn mô hình gây loét có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, % ức chế loét là 41% [35].

Năm 2011, Lý Kế Sinh tiến hành nghiên cứu hiệu quả điều trị của bài thuốc Gia vị hoàng kỳ kiến trung thang gồm: Bạch thược 15g, Quế chi 10g, Chích cam thảo 05g, Cao lương khương 10g, Đại táo 05 quả, Di đường 30g, Hoàng kỳ 30g, Diên hồ sách 10g, Ô tặc cốt 20g, Kim linh tử 10g, Trần bì 10g trên 78 bệnh nhân viêm loét dạ dày - tá tràng có 91,03% bệnh nhân có hiệu quả tốt [36].

Năm 2016, Lý Y và cộng sự nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày trên thực nghiệm của dịch chiết hoa Phong lữ cho kết quả: trên mô hình chuột cống gây loét bằng ethanol với liều dược chất là 4,55g/kg, 9,1g/kg, 19,2g/kg có khả năng ức chế loét lần lượt là 32%, 44% và 52% [37].

1.4.2 Nghiên cứu tại Việt Nam

Năm 2013, Vũ Minh Hoàn và cộng sự nghiên cứu đánh giá tác dụng của thuốc Vị quản kháng trên mô hình viêm loét dạ dày - tá tràng bằng indomthacin trên chuột cống trắng kết quả: Vị quản kháng liều 26g dược liệu/kg: phần trăm ức chế loét là 33%, số ổ loét trung bình giảm một nửa so với lô mô hình (khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$). Tác dụng của Vị quản kháng liều cao tốt hơn misoprostol liều 100 mcg/kg [22], [38].

Năm 2015, tác giả Nguyễn Thị Lan cùng cộng sự đánh giá tác dụng giảm nhu động ruột của bài thuốc “Kiện tỳ hành khí chỉ tả” trên thực nghiệm kết quả: Có tác dụng giảm nhu động ruột trên động vật thí nghiệm, giảm mức độ tháo rỗng dạ dày, giảm co bóp đoạn ruột trên chuột *in vivo*. Liều 0,2ml/10g/ngày và 0,2ml/10g x 2 lần/ngày làm hạn chế tổn thương đại thể như: cân nặng, tình trạng tiêu chảy, tình trạng viêm đại tràng chuột tổn thương do mù tạt, cải thiện tổn thương vi thể thông qua làm giảm các tế bào viêm tại đại tràng [21].

Năm 2018, Nguyễn Thị Ngọc và cộng sự nghiên cứu tác dụng điều trị viêm loét dạ dày - tá tràng và ức chế HP trên thực nghiệm của bài thuốc Dạ dày - HV thành phần gồm: Hoài sơn 16g, Bạch truật 10g, Tam thất 06g, Bạch linh 06g, Ô tặc cốt 16g, Trần bì 06g, Đẳng sâm 10g, Mạch nha 06g, Cam thảo 02g, Mộc hương 06g cho kết quả: với liều 0,84g cao đặc/kg/ngày có phần % ức chế loét là 25,62%; liều 1,68g cao đặc/kg/ngày có phần % ức chế loét là 36,11% (giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,01$). Đồng thời giảm thể tích dịch vị có ý nghĩa thống kê, giảm rõ rệt tổn thương trên hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột [39].

Năm 2019, Bài thuốc “Kiện tỳ hành khí chỉ tả thang” dạng cao lỏng đã được nghiên cứu độc tính cấp tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội có kết quả cho thấy chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng, không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 2,21 thang/kg tương đương 260,78g dược liệu/kg, ở liều gấp 9,2 lần liều trên người nhưng không có độc tính cấp trên chuột nhắt, theo đường uống. (Tính người lớn trưởng thành 50kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt 12, liều tối đa 1 thang/người/ngày) [40].

Năm 2019, Dương Thị Quyên tiến hành đánh giá tác dụng điều trị Hội chứng ruột kích thích của bài thuốc “Kiện tỳ hành khí chỉ tả thang” trên lâm

sàng cho kết quả: Bài thuốc “Kiện tỳ hành khí chỉ tả thang” kết hợp với Smecta có hiệu quả tốt trong việc cải thiện triệu chứng lâm sàng trên bệnh nhân mắc hội chứng ruột kích thích thể lỏng theo YHHĐ và thể Tỳ hư khí trệ, Tỳ hư đàm thấp theo YHCT với mức tốt đạt 67,6%, khá đạt 29,7%, điểm trung bình BSS giảm từ $8,68 \pm 1,93$ xuống còn $1,22 \pm 1,57$. Hiệu quả của bài thuốc “Kiện tỳ hành khí chỉ tả thang” kết hợp với Smecta cải thiện lâm sàng tốt hơn so với nhóm dùng Smecta đơn thuần với kết quả điều trị chung: mức tốt đạt 67,6%, khá đạt 29,7% cao hơn rõ rệt so với nhóm đối chứng: mức tốt đạt 20,0%, khá đạt 51,4% [40].

1.5 MÔ HÌNH GÂY LOÉT DẠ DÀY – TÁ TRÀNG BẰNG CYSTEMIN TRÊN THỰC NGHIỆM

Do mức độ phổ biến của bệnh viêm loét dạ dày – tá tràng cũng như các biến chứng nghiêm trọng của nó mà từ lâu nhiều mô hình gây bệnh trên thực nghiệm được tiến hành nhằm tìm ra các thuốc điều trị mới cho căn bệnh này. Một số mô hình gây loét thường được sử dụng như: loét do căng thẳng; loét do NSAID (indomethacin, aspirin, ibuprofen); loét do ethanol; loét do histamin; loét do reserpine; loét do serotonin; loét do thắt môn vị; loét do diethyldithiocarbamate - (DDC); loét do xanh methylen; loét do thiếu máu cục bộ; loét do cysteamine; loét do sắt – acid ascorbic; loét do vi khuẩn *H. pylori*. Tùy mục đích từng nghiên cứu và điều kiện cơ sở vật chất mà mỗi tác giả chọn một mô hình gây loét dạ dày – tá tràng khác nhau.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi dùng mô hình gây loét bằng cysteamin trên thực nghiệm, vì mô hình này dễ thực hiện và có hiệu quả cao, được sử dụng rộng rãi trong các nghiên cứu loét dạ dày – tá tràng.

Cysteamin có công thức hóa học là $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ là sản phẩm phân hủy amino acid cystein. Cysteamin làm giảm nồng độ của somatostatin ở niêm mạc tá tràng, làm tăng sinh các gốc oxy hóa, làm giảm khả năng loại bỏ các gốc tự do, tăng biểu hiện endothelin-1, một chất có tác dụng co mạch làm giảm lưu lượng máu niêm mạc tá tràng kèm theo tăng thiếu máu mô và giảm oxy máu. Ngoài ra, cysteamin còn làm tăng nồng độ gastrin huyết tương, từ đó gây tăng tiết acid dịch vị [65]. Cysteamin sau khi uống sẽ đạt nồng độ cao ở tá tràng, làm giảm sản xuất chất nhầy kiềm từ tuyến Brunner và tăng nhu động tá tràng, dẫn đến sự giảm đáp ứng trung hòa acid của dịch tá tràng (chất nhầy, dịch mật, dịch

tụy) kèm theo tổn thương lớp màng nhày trong tá tràng. Kết quả nghiên cứu cho thấy cysteinin 400mg/kg uống 2 lần gây loét dạ dày tá tràng rõ rệt so với lô chứng với 100% chuột bị loét. Tổn thương bao gồm các ổ loét, trợt hay sung huyết, các ổ viêm có thâm nhiễm nhiều tế bào lympho, các ổ loét nhiều tế bào thoái hóa hoại tử, có ổ loét sâu mất hết niêm mạc và tuyến đến sát cơ niêm.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1 Chất liệu nghiên cứu

Bài thuốc “Dạ dày tuệ tĩnh” gồm 7 vị dược liệu với thành phần mỗi viên nang cứng, gồm bột cao hỗn hợp:

Bảng 2.1 Thành phần bài thuốc “Dạ dày tuệ tĩnh”

STT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Hàm lượng dạng viên nang (mg)
1	Bột cao Lá Khôi	<i>Ardisia silvestris Pitard</i>	100
2	Bột cao Chè Dây	<i>Ampelopsis Contoniensis Planch</i>	80
3	Bột cao Hậu Phác	<i>Magnolia officinalis Rehd</i>	40
4	Bột cao Chi thực	<i>Fructus ponciri Immaturi</i>	40
5	Bột cao Xuyên luyện tử	<i>Melia azedarach L</i>	30
6	Bột cao Bạch Linh	<i>Poria cocos Wolf</i>	30
7	Bột cao Cam Thảo	<i>Glycyrrhiza uralensis Fisch</i>	20
Tổng			340

Phụ liệu: tinh bột, chất chống đông vón, bột talc, chất bảo quản sodium benzoate vđ 1 viên 480mg

- Dạng bào chế: viên nang cứng
 - Đóng gói: Hộp 3 vỉ, mỗi vỉ 10 viên
 - Liều dùng dự kiến trên người lớn: Uống 3 viên/ lần, 2 lần/ ngày, uống lúc đói, trước ăn 60 phút. Đợt điều trị tối thiểu 1 tháng liên tục.
 - Thuốc nghiên cứu được bào chế tại Công ty TNHH Bách Thảo Dược.
- Nguồn thuốc được cung cấp tại Viện dược liệu Trung ương theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V và tiêu chuẩn cơ sở.
- Quy trình bào chế và tiêu chuẩn của mẫu ngẫu nhiên cứu được trình bày trong mục đính kèm riêng.

2.1.2 Đối tượng nghiên cứu của viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh”

2.1.2.1 Nghiên cứu độc tính cấp của “Dạ dày tuệ tĩnh” trên thực nghiệm

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, thuần chủng, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 23 – 27g, số lượng 50 con do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm 5 – 7 ngày trước khi nghiên cứu bằng thức ăn do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp, uống nước tự do.

2.1.2.2 Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh” trên thực nghiệm

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giống, trọng lượng 180 ± 20 g, khỏe mạnh, do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng – Hà Nội cung cấp. Chuột được nuôi trong điều kiện đầy đủ thức ăn và nước uống tại phòng thí nghiệm Viện nghiên cứu Tuệ Tĩnh – Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam từ 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu.

2.1.2.3 Nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày của viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh” trên thực nghiệm

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 180 – 220g, do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột được nuôi 7 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 tự do theo nhu cầu tại Bộ môn Dược lý – Đại học Y Hà Nội.

2.2 DỤNG CỤ, PHƯƠNG TIỆN, TRANG THIẾT BỊ NGHIÊN CỨU

2.2.1 Thuốc, hóa chất

- Kít định lượng các enzym và chất chuyển hóa trong máu: ALT (alanine aminotransferase), AST (aspartate aminotransferase), bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần, creatinine của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo), định lượng trên máy Screen master của hãng Hospitex Diagnostics (Italy).

- Dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX-Diagnostic, định lượng trên máy Vet abc™ Animal Blood Counter.

- Cysteamin lọ 25 g (Sigma Aldrich).

- Esomeprazol cốm pha hỗn dịch uống 10mg (Astra Zeneca)

- Nước muối sinh lý Braun 0.9%.

- Formaldehyd, các hóa chất làm giải phẫu bệnh.
- Các hóa chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học; Các hóa chất khác đủ tiêu chuẩn phòng thí nghiệm.

2.2.2 Dụng cụ, trang thiết bị

- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 gam.
- Kim đầu tù cho chuột uống thuốc, sản xuất tại Nhật.
- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1ml.
- Ống micropipette chuyên dụng.
- Bộ dụng cụ mô động vật cỡ nhỏ và các dụng cụ thí nghiệm khác.
- Máy xét nghiệm sinh hóa máu XC-55 Chemistry Analyzer của hãng Meikang medical (TrungQuốc); Máy xét nghiệm sinh hóa máu XC-55 Chemistry Analyzer của hãng Meikang medical (Trung Quốc); Máy IR-HALOGEN, hãng sản xuất UGO-Basile, Itali; Máy huyết học Vet abc™ Animal Blood Counter.
- Các hóa chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.
- Máy chụp hình.
- Kính hiển vi đọc giải phẫu bệnh.
- Máy Jenway 3510 pH Meter (Anh).

2.3 PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1 Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thử nghiệm trên động vật thực nghiệm.

2.3.2 Cỡ mẫu

Chọn chuột có trọng lượng theo mục đích nghiên cứu:

- Nghiên cứu độc tính cấp: 50 con chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả hai giống khỏe mạnh, cân nặng 23 – 27 gam.
- Nghiên cứu độc tính bán trường diễn: 30 con chuột cống trắng chủng Wistar, cả hai giống khỏe mạnh, cân nặng 180 ± 20 gam.
- Mô hình gây loét dạ dày trên thực nghiệm: 50 con chuột cống trắng chủng Wistar, cả hai giống khỏe mạnh, cân nặng 200 ± 20 gam.

2.3.3 Quy trình nghiên cứu

2.3.3.1 Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của viên nang cứng “Dạ dày

tuệ tĩnh” theo đường uống trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon [41], hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới [42] và thông tư hướng dẫn về thuốc thử trên lâm sàng của Bộ Y tế [43].

Chuẩn bị mẫu làm nghiên cứu:

Lấy 50 viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh”, nghiền trong cối sứ, thêm 30ml nước cất thu được 60ml vừa đủ. Đây là dung dịch đậm đặc có thể cho chuột uống bằng kim chuyên dụng. Dung dịch đậm đặc này dùng để nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh”.

Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm.

Chuột được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống dịch chiết “Dạ dày tuệ tĩnh” với liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây chết 0% chuột). Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Tất cả các chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể, từ đó xây dựng đồ thị để xác định LD₅₀ của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống “Dạ dày tuệ tĩnh”.

2.3.3.2 Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh” theo đường uống trên chuột cống trắng [44], [45]

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh” theo đường uống trên chuột cống trắng được tiến hành theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới về thuốc có nguồn gốc dược liệu [46], [47].

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

- Lô chứng (n=10): Uống nước cất 1ml/100g/ngày

- Lô trị 1 (n=10): Uống “Dạ dày tuệ tĩnh” liều 285,6 mg/ kg/ ngày (tương đương liều dùng dự kiến trên người, hệ số ngoại suy trên chuột cống là 7).

- Lô trị 2 (n=10): Uống “Dạ dày tuệ tĩnh” liều 856,8mg/ kg/ ngày (gấp 3 lần liều tương đương liều điều trị dự kiến trên người).

Chuột được uống nước và thuốc thử liên tục trong 28 ngày, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

2.3.3.3 Nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày của viên nang cứng “Dạ dày tuệ

tĩnh” trên thực nghiệm [48], [49].

Tiến hành gây loét dạ dày bằng Cysteamin liều duy nhất 400mg/kg, uống 2 lần, khoảng cách giữa 2 lần uống cách nhau 4 giờ trên chuột cống trắng chủng *Wistar* theo phương pháp của Szabo và cộng sự [50], [51].

Chuột cống trắng 50 con được chia thành 5 lô nghiên cứu, với tỉ lệ đực/cái như nhau ở mỗi lô.

Tất cả chuột được đánh số mã hóa, nghiên cứu viên phẫu thuật được làm mù để không biết được chuột nào ở lô nào nhằm mục đích hạn chế sai số.

- Lô 1 (Chứng sinh học) (n=10): Uống nước cất 10 ml/kg

- Lô 2 (Mô hình) (n=10): Uống nước cất 10 ml/kg + uống cysteamin.

- Lô 3 (Esomeprazol) (n=10): Uống Esomeprazol 10mg/kg + cysteamin.

- Lô 4 (Dạ dày tuệ tĩnh liều thấp) (n=10): Uống “Dạ dày tuệ tĩnh” liều 244,8mg/kg/ngày (là liều dùng tương đương liều dùng dự kiến trên người, tính theo hệ số ngoại suy trên chuột cống là 6) + cysteamin.

- Lô 5 (Dạ dày tuệ tĩnh liều cao) (n=10): Uống “Dạ dày tuệ tĩnh” liều 734,4mg/kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương liều dự kiến trên người, tính theo hệ số 6) + uống cysteamin.

Chuột ở các lô được uống thuốc thử hoặc nước cất liên tục trong thời gian 7 ngày. Tại ngày thứ 7 của nghiên cứu, sau 1 giờ uống thuốc, chuột ở các lô 2,3,4,5 được uống cysteamin liều 400 mg/kg hai lần, khoảng cách giữa 2 lần uống là 4 giờ. (Chuột được nhịn ăn 18 tiếng trước khi uống cysteamin). Tiến hành xác định các chỉ số nghiên cứu tại thời điểm sau 24 giờ kể từ khi chuột được uống cysteamin liều đầu tiên.

Chuột được mổ bụng, bộc lộ dạ dày. Phần ống tiêu hóa từ thực quản (sát tâm vị) đến ruột non (cách môn vị 5 cm) được cắt riêng, mở tá tràng và dạ dày bằng kéo theo đường bờ cong lớn. Rửa sạch bằng nước muối sinh lý, thấm bề mặt vết loét bằng formaldehyd 5%. Cố định dạ dày tá tràng ở tám xóp phẳng bằng ghim.

Quan sát bằng kính lúp độ phóng đại 10 lần, đánh giá mức độ loét theo Szelenyi và Thiener (1978) như sau [52], [53]:

Mức độ	Đặc điểm
Tồn thương độ I	Phù, sung huyết và chấm xuất huyết dưới niêm mạc

Tổn thương độ II	Xuất huyết dưới niêm mạc và các tổn thương bề mặt
Tổn thương độ III	Loét sâu và các tổn thương xâm lấn.

2.3.4 Chỉ tiêu theo dõi, đánh giá trong nghiên cứu

2.3.4.1 Độc tính cấp và xác định LD₅₀ của “Dạ dày tuệ tĩnh” theo đường uống ở chuột nhắt trắng trên thực nghiệm [45].

- Số chuột chết/có biểu hiện bất thường trong suốt 7 ngày và tỷ lệ chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc.

- Liều thuốc thử.

- Chỉ số liên quan tình trạng chung của chuột: ăn, ngủ, vận động, bài tiết...

- Chỉ số liên quan đến dấu hiệu nhiễm độc của chuột: nôn, co giật, kích động, bài tiết...

- Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc.

- Tất cả chuột chết (nếu có) được mổ để đánh giá tổn thương đại thể và xác định nguyên nhân gây độc. 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 7 sau khi uống dịch chiết “Dạ dày tuệ tĩnh”.

2.3.4.2 Độc tính bán trường diễn của viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh” theo đường uống trên chuột cống trắng trên thực nghiệm [45].

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

- Tình trạng chung, thể trọng của chuột cống trắng.

- 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 một số chất chuyển hoá trong máu: bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.

- Đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan thông qua định lượng hoạt độ enzym trong máu: AST, ALT.

- Đánh giá chức năng thận qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

- Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống thuốc, sau 2 tuần

và sau 4 tuần uống thuốc.

- Mô bệnh học: Sau 4 tuần uống thuốc, chuột cống trắng 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 cống trắng ở mỗi lô.

2.3.4.3 Tác dụng chống loét dạ dày của viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh” trên thực nghiệm [45].

- Tỷ lệ chuột có loét dạ dày ở mỗi lô.

- Số lượng ổ loét

Chỉ số loét (Ulcer Index – UI) của lô được tính theo công thức [51], [53]:

$$UI = (\text{số tổn thương độ I}) * 1 + (\text{số tổn thương độ II}) * 2 + (\text{số tổn thương độ III}) * 3$$

- Hình ảnh đại thể dạ dày chuột

- Hình ảnh vi thể dạ dày của 30% số chuột cống trắng ở mỗi lô.

- Xét nghiệm giải phẫu bệnh được đánh giá tại Trung tâm Nghiên cứu và phát triển sớm ung thư thuộc Liên hiệp các hội khoa học và kỹ thuật Việt Nam, kết quả do PGS.TS. Lê Đình Roanh đọc.

2.4 THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

2.4.1 Địa điểm nghiên cứu

- Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội

- Viện nghiên cứu - Y Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh.

2.4.2 Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 6 năm 2022 đến tháng 12 năm 2022

2.5 XỬ LÝ VÀ PHÂN TÍCH SỐ LIỆU

- Nghiên cứu độc tính bán trường diễn: Các số liệu nghiên cứu được thu thập và xử lý bằng phương pháp thống kê y sinh học theo t-test-Student và test trước sau (Avant-après). Biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

- Nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày trên thực nghiệm: Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và SPSS 22.0, sử dụng test thống kê thích hợp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.5.1 Sai số và phương pháp không chế sai số

- Sai số các phương pháp thu thập số liệu

- Các phương pháp được áp dụng để hạn chế tối đa các sai số có thể xảy ra trong quá trình thu thập, phân tích và xử lý số liệu:

+ Động vật nghiên cứu được lựa chọn tương đối đồng đều, khỏe mạnh, không có dị tật hay dấu hiệu bất thường. Thời gian thực hiện các bước thí nghiệm giữa các lô chuột là thống nhất cùng một thời điểm.

+ Số liệu được đo đạc cẩn thận và chính xác bằng các dụng cụ, máy móc tại phòng thí nghiệm. Lưu trữ số liệu, thông tin bằng sổ ghi chép, chụp ảnh.

- Xử lý số liệu bằng phần mềm chuyên dụng trên máy tính.

2.5.2 Đạo đức trong nghiên cứu

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.

Những chuột chết trong quá trình làm thí nghiệm (nếu có) và số chuột sau khi thí nghiệm hoàn thành đều được xử lý theo đúng quy định.

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.

CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 KẾT QUẢ ĐỘC TÍNH CẤP CỦA VIÊN NANG CỨNG “DẠ DÀY TUỆ TĨNH” TRÊN THỰC NGHIỆM

Chuột nhắt trắng được uống “Dạ dày tuệ tĩnh” từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Lô chuột đã uống đến liều 0,25 ml/10g, 3 lần trong 24 giờ dung dịch đậm đặc, theo dõi thấy ở các liều “Dạ dày tuệ tĩnh” không xuất hiện triệu chứng bất thường trong 72 giờ sau uống thuốc thử.

Bảng 3.1: Kết quả độc tính cấp của “Dạ dày tuệ tĩnh”

Lô	Số chuột	Liều dùng (ml/kg)	Liều dùng (viên/kg)	Tỉ lệ chuột/chết sau 72 giờ	Tỉ lệ chuột/chết sau 7 ngày	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	30	25,0	10/0	10/0	Không
Lô 2	10	45	37,5	10/0	10/0	Không
Lô 3	10	60	50,0	10/0	10/0	Không
Lô 4	10	75	62,5	10/0	10/0	Không

Nhận xét:

- Kết quả bảng trên cho thấy các lô chuột uống “Dạ dày tuệ tĩnh” liều từ 30 ml/kg tương đương 25,0 viên/kg đến liều tối đa 75 ml/kg tương đương 62,5 viên/kg không có biểu hiện độc tính cấp.

- Từ bảng trên, tính được liều dung nạp tối đa (luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh” là: 62,5 viên/kg.

3.2 KẾT QUẢ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NANG CỨNG “DẠ DÀY TUỆ TĨNH” TRÊN THỰC NGHIỆM

3.2.1 Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến tình trạng chung và thể trọng của chuột

3.2.1.1 Tình trạng chung của chuột

Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô.

3.2.1.2 Sự thay đổi thể trọng của chuột khi uống thuốc

Kết quả nghiên cứu được trình bày ở bảng sau:

Bảng 3.2: Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến thể trọng chuột

Thời gian	Trọng lượng (g) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống	196,0 ± 20,7	190,5 ± 27,7	191,5 ± 23,8	> 0,05
Sau 2 tuần	214,0 ± 19,5	206,5 ± 32,0	207,5 ± 23,7*	< 0,05
p (trước-sau)	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	
Sau 4 tuần	250,5 ± 23,5	224,5 ± 32,53	217,5 ± 35,5*	< 0,05
p (trước-sau)	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	

Chú thích: *:p<0,05 so với lô chứng; **: p<0,001 so với lô chứng

Nhận xét: Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc, trọng lượng chuột ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng so với trước khi uống thuốc thử với p < 0,001. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng (p < 0,05).

3.2.2 Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đối với chức phận tạo máu

Bảng 3.3: Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến số lượng hồng cầu

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	8,56 ± 0,43	8,49 ± 0,76	8,08 ± 0,99	> 0,05
Sau 2 tuần	9,10 ± 0,53	8,71 ± 0,63	8,69 ± 0,52	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần	8,67 ± 0,61	8,84 ± 0,62	8,35 ± 0,62	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc, số lượng hồng cầu ở lô trị 1 và

lô trị 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.4: Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến số lượng huyết sắc tố

Thời gian	Số lượng huyết sắc tố (g/dL) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	14,6 ± 0,77	14,75 ± 0,52	14,67 ± 1,66	> 0,05
Sau 2 tuần	15,3 ± 0,77	14,71 ± 0,75	14,93 ± 0,88	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần	15,0 ± 0,70	15,16 ± 0,68	14,57 ± 1,48	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc, số lượng huyết sắc tố ở lô trị 1 và lô trị 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.5: Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến hematocrit

Thời gian	Hematocrit (%) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống	45,46 ± 2,75	46,37 ± 2,52	46,74 ± 5,96	> 0,05
Sau 2 tuần	47,58 ± 4,41	44,52 ± 2,23	44,48 ± 2,56	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần	47,63 ± 3,53	49,4 ± 4,0	46,6 ± 6,16	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc, hematocrit ở lô trị 1 và lô trị 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 3.6: Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến thể tích trung bình hồng cầu

Thời gian	Thể tích trung bình hồng cầu (fL) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống	54,94 ± 3,23	57,32 ± 2,41	57,3 ± 1,88	> 0,05
Sau 2 tuần	53,79 ± 2,40	54,83 ± 3,21	54,47 ± 3,81	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần	56,9 ± 3,13	56,41 ± 1,81	58,2 ± 2,92	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc, thể tích trung bình hồng cầu ở lô trị 1 và lô trị 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 3.7: Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến số lượng bạch cầu

Thời gian	Số lượng bạch cầu (G/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống	13,19 ± 2,96	12,41 ± 2,88	12,73 ± 2,37	> 0,05
Sau 2 tuần	12,62 ± 5,38	11,10 ± 4,75	12,76 ± 1,92	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần	13,10 ± 2,99	12,83 ± 2,06	12,23 ± 2,29	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc, số lượng bạch cầu ở lô trị 1 và lô trị 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 3.8: Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến công thức bạch cầu

Thời gian	Công thức bạch cầu ($\bar{X} \pm SD$)					
	Lô chứng		Lô trị 1		Lô trị 2	
	Lympho (%)	Trung tính(%)	Lympho (%)	Trung tính(%)	Lympho (%)	Trung tính(%)
Trước uống	75,5 ± 5,2	17,0 ± 5,4	78,8 ± 4,1	12,5 ± 4,6	79,8 ± 1,9	11,6 ± 2,1
Sau 2 tuần	75,6 ± 3,7	16,8 ± 3,6	77,8 ± 4,8	14,2 ± 4,3	79,3 ± 4,2	13,5 ± 5,3
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần	78,7 ± 3,4	12,7 ± 3,8	80,2 ± 3,3	10,2 ± 3,4	81 ± 1,9	11,5 ± 2,1
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc, công thức bạch cầu ở lô trị 1 và lô trị 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc ($p > 0,05$).

3.2.3 Đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan

Bảng 3.9 Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến hoạt độ AST

Thời gian	Hoạt độ AST (UI/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống	159,79 ± 35,89	157,66 ± 28,33	179,4 ± 19,29	> 0,05
Sau 2 tuần	155,27 ± 34,62	152,59 ± 75,64	177,06 ± 3,60	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần	153,85 ± 18,28	141,53 ± 44,14	164,93 ± 31,60	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc, hoạt độ AST ở lô trị 1 và lô trị 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 3.10 Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến hoạt độ ALT

Thời gian	Hoạt độ ALT (UI/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống	69,51 \pm 23,05	63,99 \pm 21,40	68,47 \pm 12,67	> 0,05
Sau 2 tuần	68,85 \pm 13,54	68,22 \pm 11,95	69,55 \pm 24,64	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần	64,40 \pm 16,41	65,03 \pm 29,92	64,9 \pm 19,03	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc, hoạt độ ALT ở lô trị 1 và lô trị 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc ($p > 0,05$).

3.2.4 Đánh giá chức năng gan

Bảng 3.11 Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến nồng độ bilirubin toàn phần

Thời gian	Nồng độ bilirubin toàn phần (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống	14,93 \pm 3,0	14,37 \pm 2,55	13,79 \pm 3,03	> 0,05
Sau 2 tuần	13,18 \pm 4,21	14,83 \pm 1,70	13,80 \pm 3,72	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần	14,15 \pm 3,21	13,52 \pm 2,17	14,80 \pm 2,63	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc, nồng độ bilirubin toàn phần ở lô trị 1 và lô trị 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 3.12 Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến nồng độ albumin

Thời gian	Nồng độ albumin (g/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chúng)
	Lô chúng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống	43,45 ± 4,22	44,91 ± 6,03	45,16 ± 6,17	> 0,05
Sau 2 tuần	43,58 ± 6,04	45,34 ± 4,90	45,46 ± 5,10	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần	44,08 ± 2,93	43,84 ± 3,20	43,29 ± 3,81	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc, nồng độ albumin ở lô trị 1 và lô trị 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chúng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 3.13 Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến nồng độ cholesterol toàn phần

Thời gian	Nồng độ cholesterol toàn phần (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chúng)
	Lô chúng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống	2,22 ± 0,50	2,05 ± 0,48	2,11 ± 0,56	> 0,05
Sau 2 tuần	2,34 ± 0,71	2,26 ± 0,42	2,20 ± 0,56	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần	2,28 ± 0,58	2,25 ± 0,38	2,26 ± 0,32	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc, nồng độ cholesterol toàn phần ở lô trị 1 và lô trị 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chúng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc ($p > 0,05$).

3.2.5 Đánh giá chức năng thận

Bảng 3.14 Tác dụng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến nồng độ creatinin

Thời gian	Nồng độ creatinin (mg/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống	69,02 ± 14,06	67,69 ± 18,92	60,95 ± 9,19	> 0,05
Sau 2 tuần	69,35 ± 8,25	66,11 ± 15,64	61,61 ± 10,14	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần	65,81 ± 5,09	58,76 ± 11,12	59,02 ± 11,51	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 2 tuần và 4 tuần uống viên nang “Dạ dày tuệ tĩnh”, ở cả lô trị 1 (uống “Dạ dày tuệ tĩnh” liều 285,6mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống “Dạ dày tuệ tĩnh” liều 856,8mg/kg/ngày) nồng độ creatinin trong máu chuột khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc (p > 0,05).

3.2.6 Đánh giá hình thái và cấu trúc đại thể, vi thể gan, thận của chuột

Hình thái đại thể của gan và thận

Tất cả các chuột thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của gan và thận.

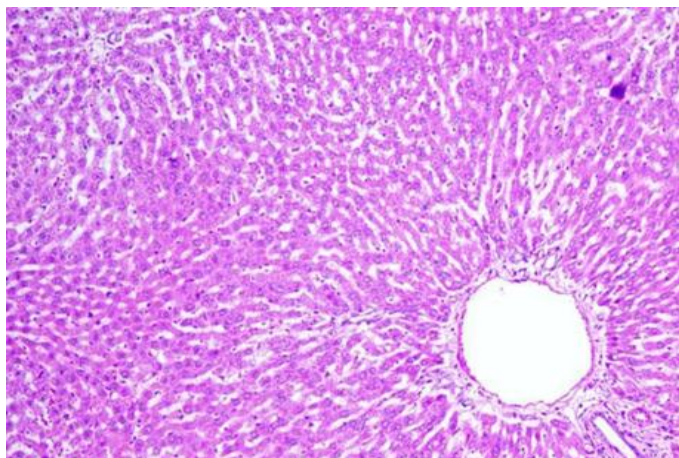
Hình thái vi thể của gan và thận

Quan sát vi thể trên kính hiển vi quang học ở độ phóng đại 100 trên tiêu bản gan, thận của các lô chuột được nhuộm thường quy hematoxylin và eosin nhận thấy:

- Gan: gồm nhiều tiểu thùy trong giới hạn bình thường, các bè gan sắp xếp 1 –2 hàng tế bào, hướng về tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy, khoảng cửa rõ. Một số ít tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy sung huyết, khoảng cửa có xơ nhẹ và ít tế bào gan thoái hoá hạt.

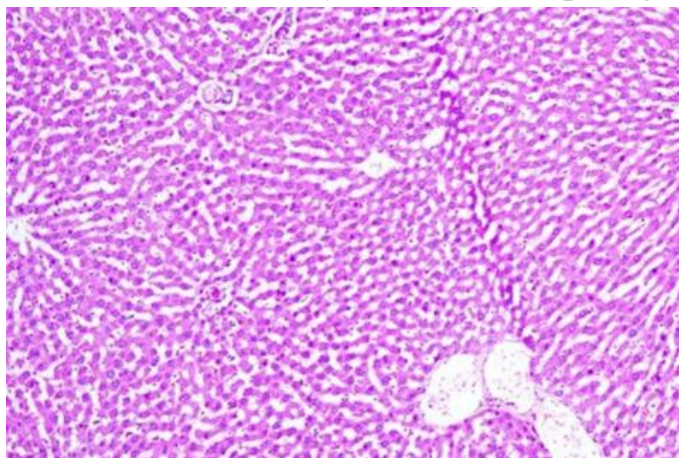
- Thận: Gồm cấu trúc cầu thận và các ống thận trong giới hạn bình thường. Cầu thận không giãn, ống thận không hoại tử, không viêm, một số ít mạch máu có sung huyết nhẹ.

- Hình ảnh vi thể gan:

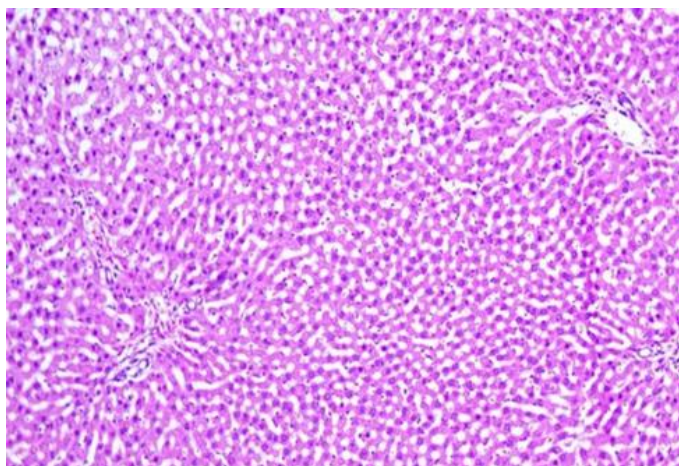


Ảnh 3.1 Hình thái vi thể gan ở chuột lô chứng (chuột số 3) (HE x 100)

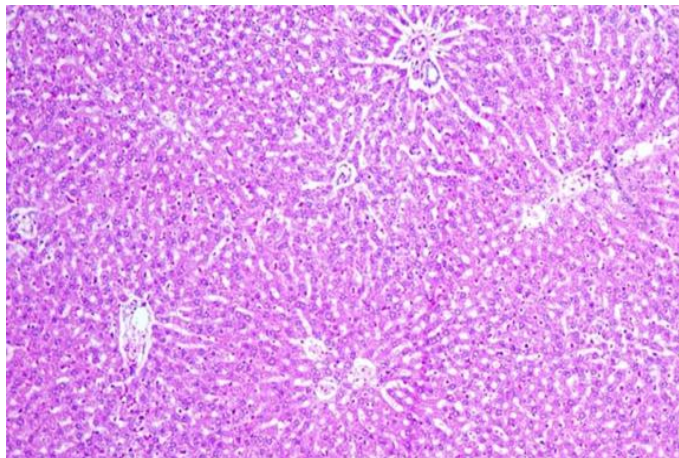
(HE x 100: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 100 lần)



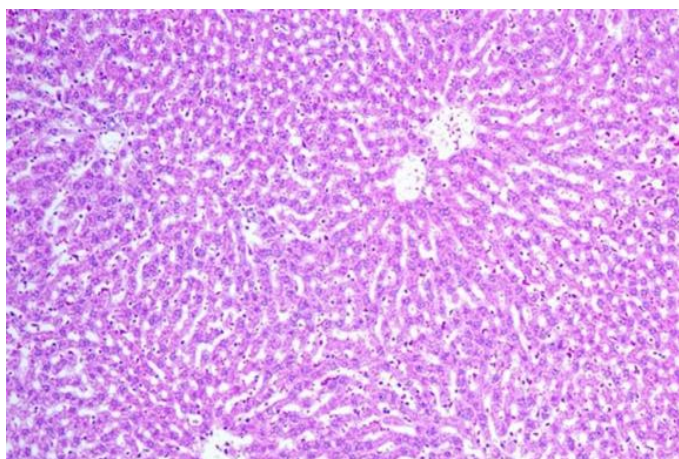
Ảnh 3.2 Vi thể gan ở chuột lô chứng (chuột số 5) (HE x 100)



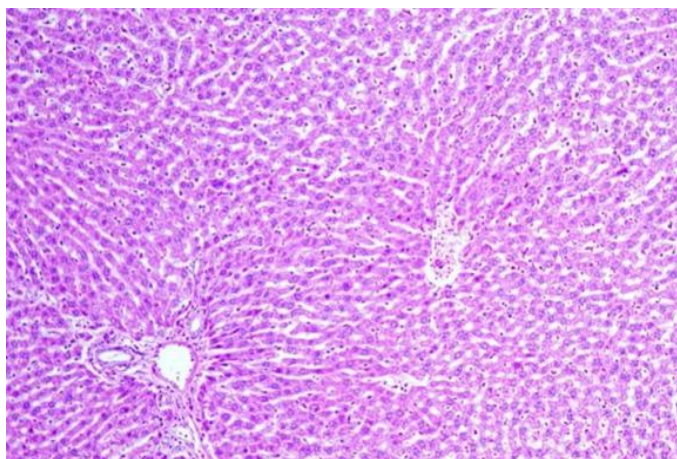
Ảnh 3.3 Vi thể gan ở lô chứng (chuột số 6) (HE x 100)



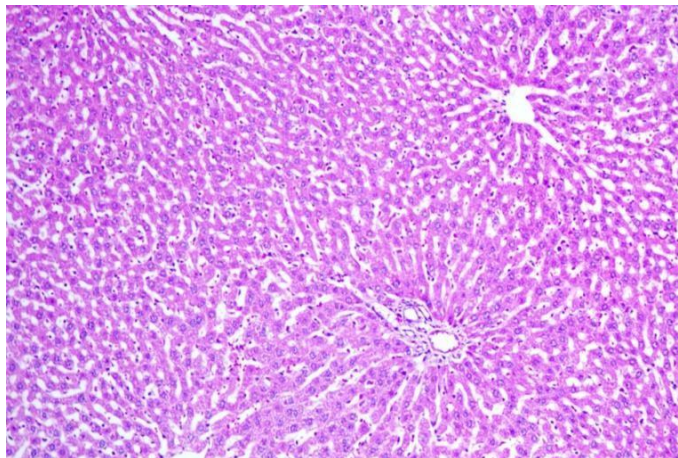
Ảnh 3.3 Vi thể gan chuột lô trị 1 sau 4 tuần uống thuốc (chuột số 16) (HE x 100)



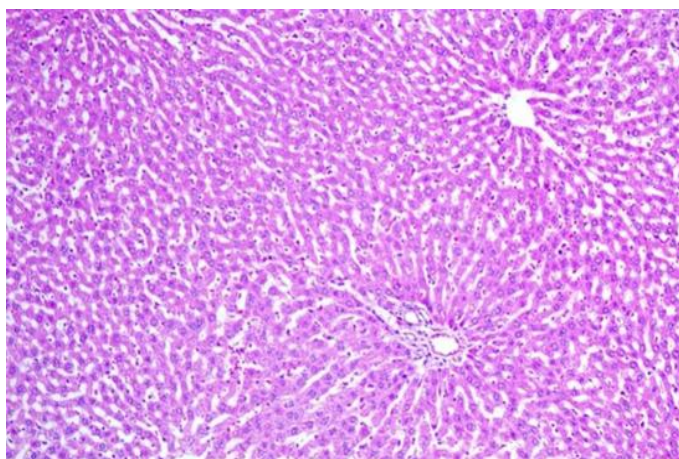
Ảnh 3.4 Vi thể gan chuột lô trị 1 sau 4 tuần uống thuốc (chuột số 18) (HE x 100)



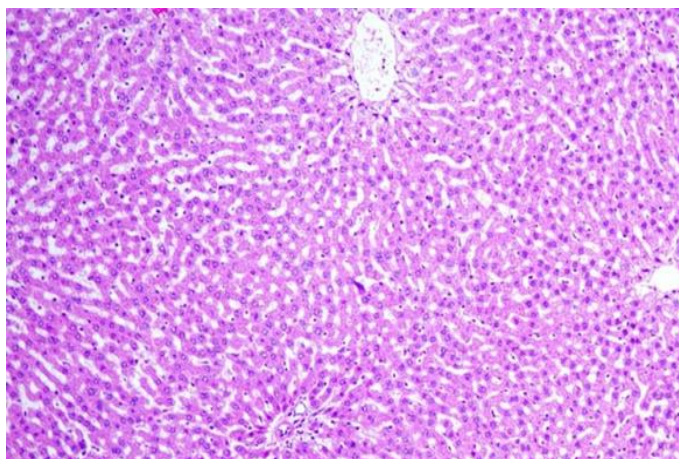
Ảnh 3.5 Vi thể gan chuột lô trị 1 sau 4 tuần uống thuốc (chuột số 19) (HE x 100)



Ảnh 3.6 Vi thể gan chuột lô trị 2 sau 4 tuần uống thuốc (chuột số 21) (HE x 100)

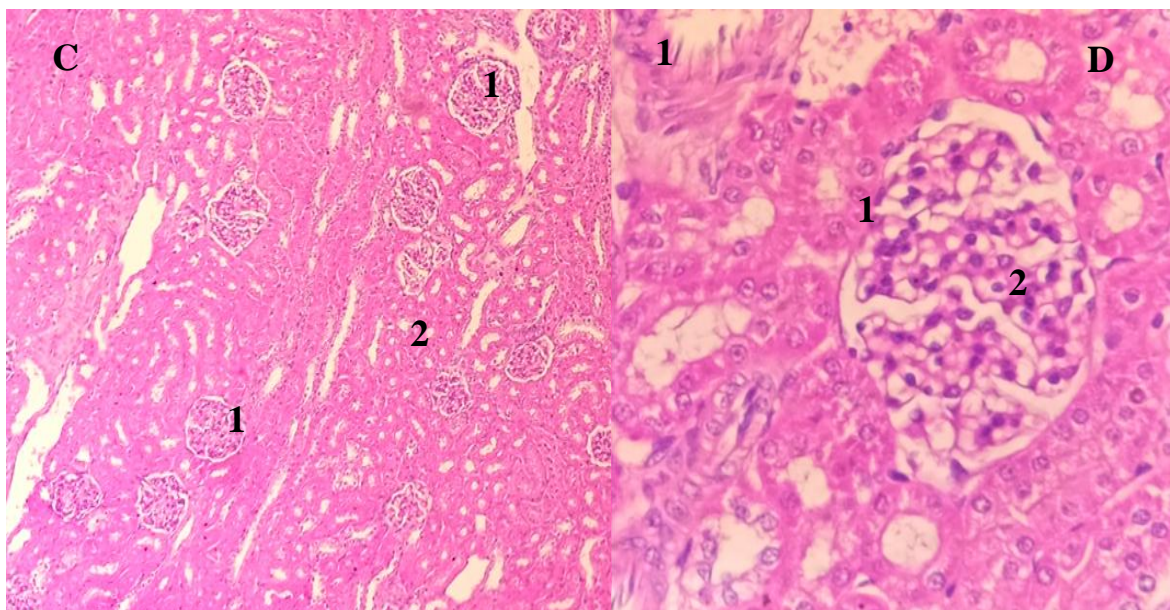


Ảnh 3.7 Vi thể gan chuột lô trị 2 sau 4 tuần uống thuốc (chuột số 23) (HE x 100)



Ảnh 3.8 Vi thể gan chuột lô trị 2 sau 4 tuần uống thuốc (chuột số 26) (HE x 100)

- Hình ảnh vi thể thận



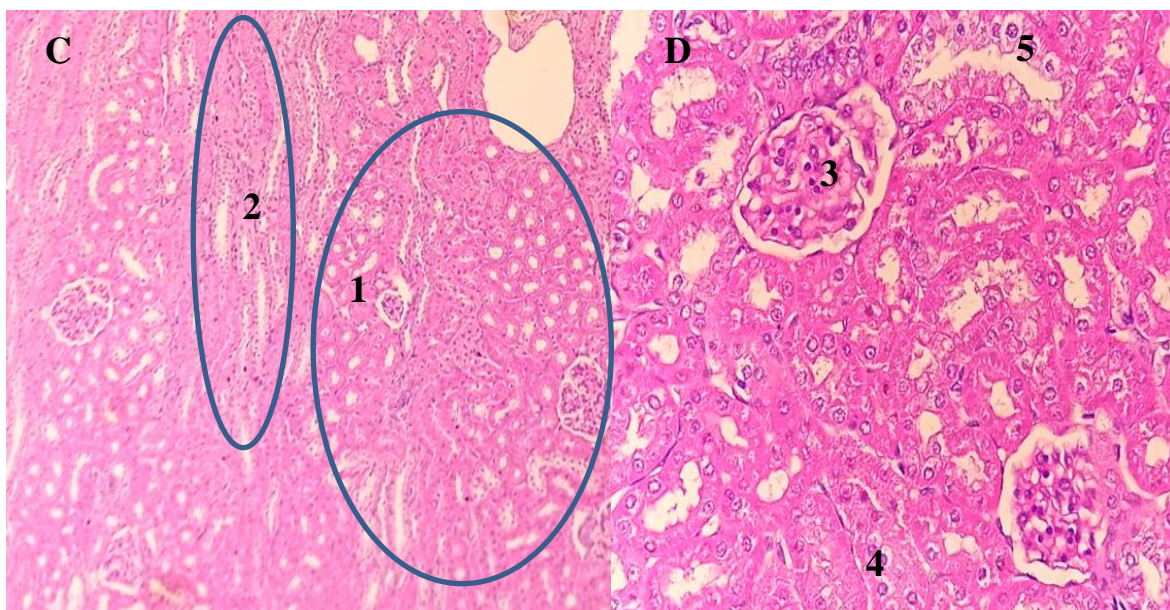
Ảnh 3.9 Vi thể thận chuột lô chứng (chuột số 5)

5C x100: 1. Cầu thận bình thường;

2. ống thận bình thường.

5D x400: 1. Biểu mô thận không thoái hóa;

2. Mao mạch cầu thận bình thường.

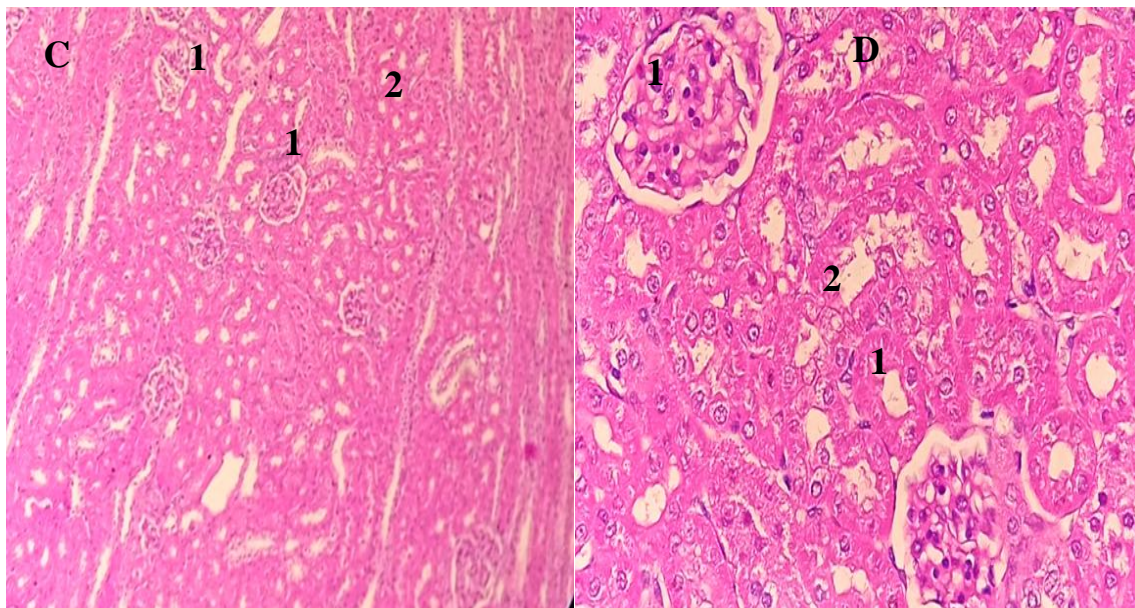


Ảnh 3.10 Vi thể thận chuột lô trị 1 sau 4 tuần uống thuốc (chuột số 35)

35C x 100: Hình ảnh nhu mô thận bình thường

1. Vùng vỏ thận; 2. Vùng tủy thận

35D x 400: 3. Cầu thận bình thường; 4. Ống lượn gần; 5. Ống lượn xa



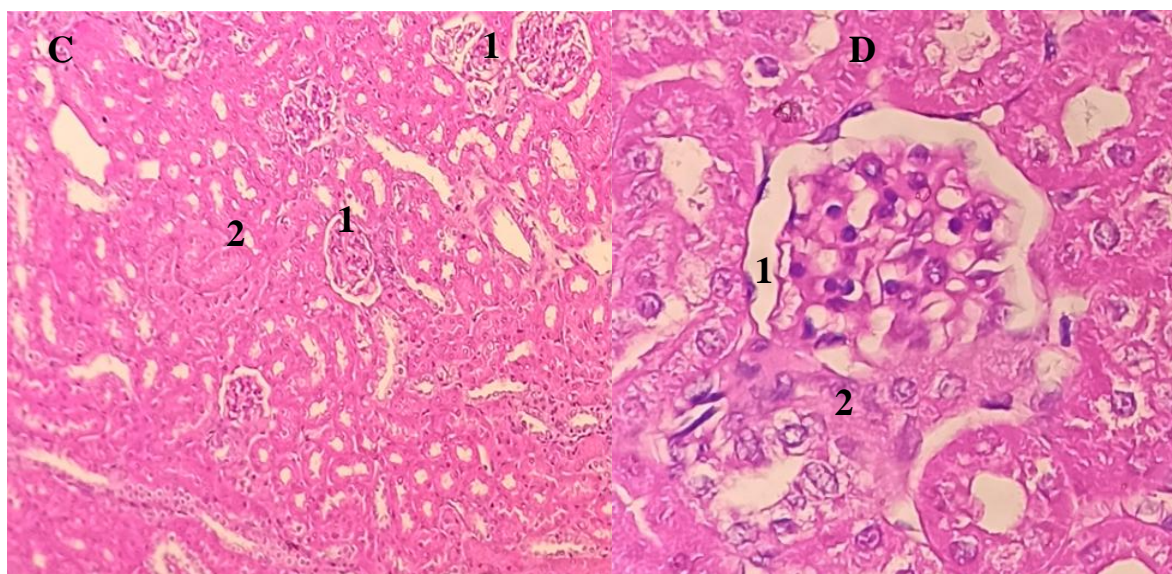
Ảnh 3.11 Vi thể thận chuột lô trị 2 sau 4 tuần uống thuốc (chuột số 43)

43C x 100: 1. Cầu thận;

2. Ống thận trong giới hạn bình thường

43D x 400: 1. Cầu thận;

2. Ống thận trong giới hạn bình thường



Ảnh 3.12 Vi thể thận chuột lô trị 2 sau 4 tuần thuốc (chuột số 50)

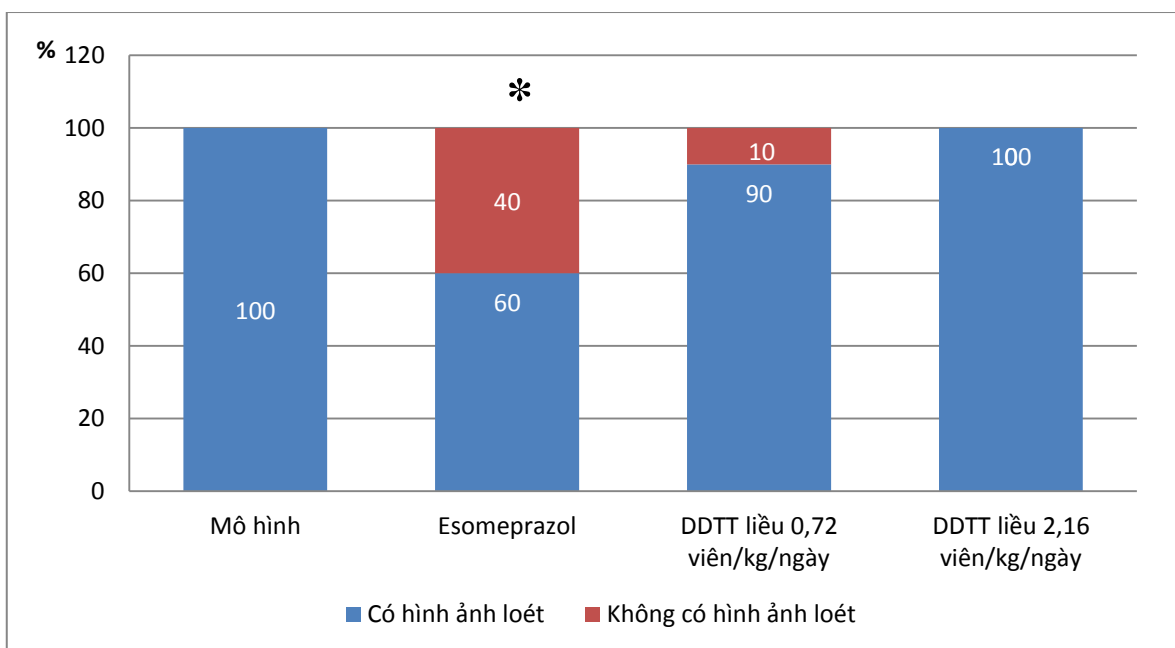
50C x 100: 1. Cầu thận;

2. ống thận bình thường

- 50D x 400: 1. Cầu thận;
2. ống thận bình thường

3.3 KẾT QUẢ THỰC NGHIỆM CHỐNG LOÉT DẠ DÀY CỦA VIÊN NANG CỨNG “DẠ DÀY TUỆ TĨNH” TRÊN THỰC NGHIỆM

3.3.1 Tác dụng “Dạ dày tuệ tĩnh” lên đặc điểm tổn thương loét dạ dày



Biểu đồ 3.1 Tỷ lệ % chuột có hình ảnh loét dạ dày ở các lô nghiên cứu

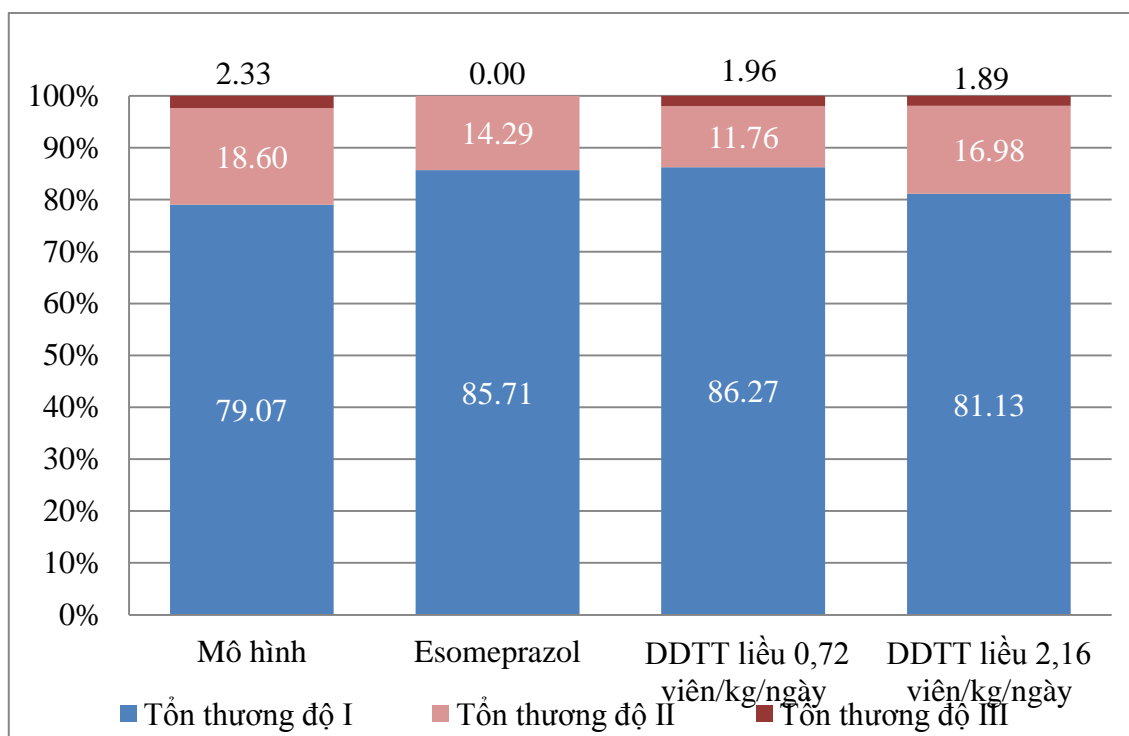
**p < 0,05 so với lô mô hình (test khi bình phương)*

Kết quả ở biểu đồ trên cho thấy:

- Tỷ lệ chuột bị loét dạ dày ở lô mô hình khi chuột uống cysteamin và không được điều trị là 100%.

- Tỷ lệ chuột bị loét dạ dày ở lô uống esomeprazol là 60%, giảm đáng kể so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,025$.

- Tỷ lệ chuột ở các lô uống “Dạ dày tuệ tĩnh” liều thấp và liều cao đều có hình ảnh loét dạ dày (liều thấp là 90% và liều cao là 100%), chưa có sự khác biệt so với lô mô hình ($p = 0,355$).



Biểu đồ 3.2 Tác dụng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến mức độ tổn thương loét

Nhận xét: Kết quả biểu đồ trên cho thấy:

- Lô mô hình: tỷ lệ tổn thương loét độ II và III (20,93%) cao nhất trong 4 lô uống cysteamin. Trong đó tỷ lệ tổn thương độ II là 18,60%, độ III là 2,33%.

- Lô uống esomeprazol 10 mg/kg: mức độ tổn thương loét có sự cải thiện hơn so với lô mô hình với giảm tỷ lệ tổn thương độ II (14,29%) và III (0%).

- Lô uống “Dạ dày tuệ tĩnh” ở cả hai mức liều cải thiện mức độ loét so với lô mô hình: giảm tỷ lệ tổn thương độ II, III và tăng tỷ lệ tổn thương độ I.

Bảng 3.15 Tác dụng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến số ổ loét trung bình

Lô nghiên cứu	n	Số ổ loét trung bình
Lô 2: Mô hình	10	8,60 ± 3,92**
Lô 3: Esomeprazol	10	2,80 ± 2,82**
Lô 4: “Dạ dày tuệ tĩnh” liều thấp	10	5,10 ± 4,15
Lô 5: “Dạ dày tuệ tĩnh” liều cao	10	5,30 ± 3,43

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô mô hình (Mann-Whitney U test)

Kết quả nghiên cứu ở bảng trên cho thấy:

- Esomeprazol làm giảm số ổ loét trung bình so với lô mô hình với mức ý nghĩa quan sát được là $p = 0,002$.

- Lô uống “Dạ dày tuệ tĩnh” ở cả 2 mức liều 734,4mg/kg/ngày và liều 244,8mg/kg/ngày làm giảm số ổ loét trung bình so với lô mô hình tuy nhiên mức ý nghĩa quan sát $p = 0,073$ là chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.16 Tác dụng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến chỉ số loét

Lô nghiên cứu		n	Chỉ số loét (UI)
Lô 2	Mô hình	10	10,60 ± 5,48
Lô 3	Esomeprazol	10	3,20 ± 3,36***
Lô 4	“DDTT” liều thấp	10	5,90 ± 4,91
Lô 5	“DDTT” liều cao	10	6,40 ± 4,53

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô mô hình (Mann-Whitney U test)

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu chỉ số loét:

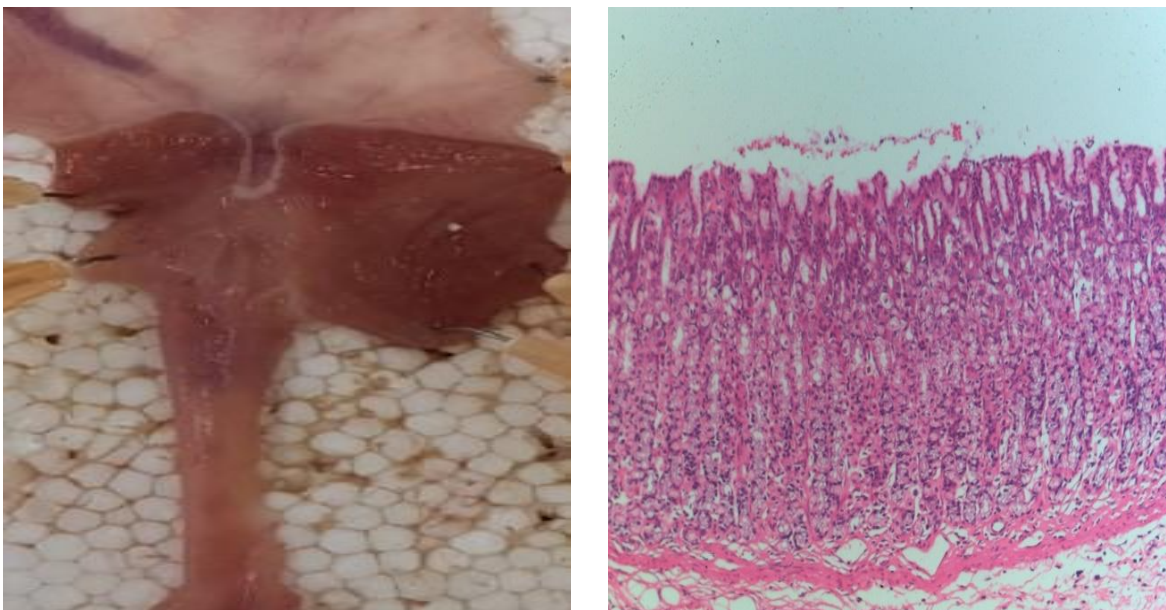
- Esomeprazol liều 10 mg/kg làm giảm chỉ số loét trung bình, có ý nghĩa thống kê chỉ số loét so với lô mô hình ($p = 0,002$, đơn vị lệch chuẩn $Z = -3,120$, Man-Whitney $U=9,0$).

- Lô uống “Dạ dày tuệ tĩnh” liều 734,4mg/kg/ngày làm giảm đáng kể chỉ số loét trung bình so với lô mô hình với mức ý nghĩa quan sát được $p = 0,053$, đơn vị lệch chuẩn $Z = -1,936$, Man-Whitney $U=0,0000$).

- Lô uống “Dạ dày tuệ tĩnh” liều 244,8mg/kg/ngày làm giảm số ổ loét trung bình so với lô mô hình, dù mức ý nghĩa quan sát $p = 0,126$ là chưa có ý nghĩa thống kê.

3.3.2 Hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột ở mỗi lô

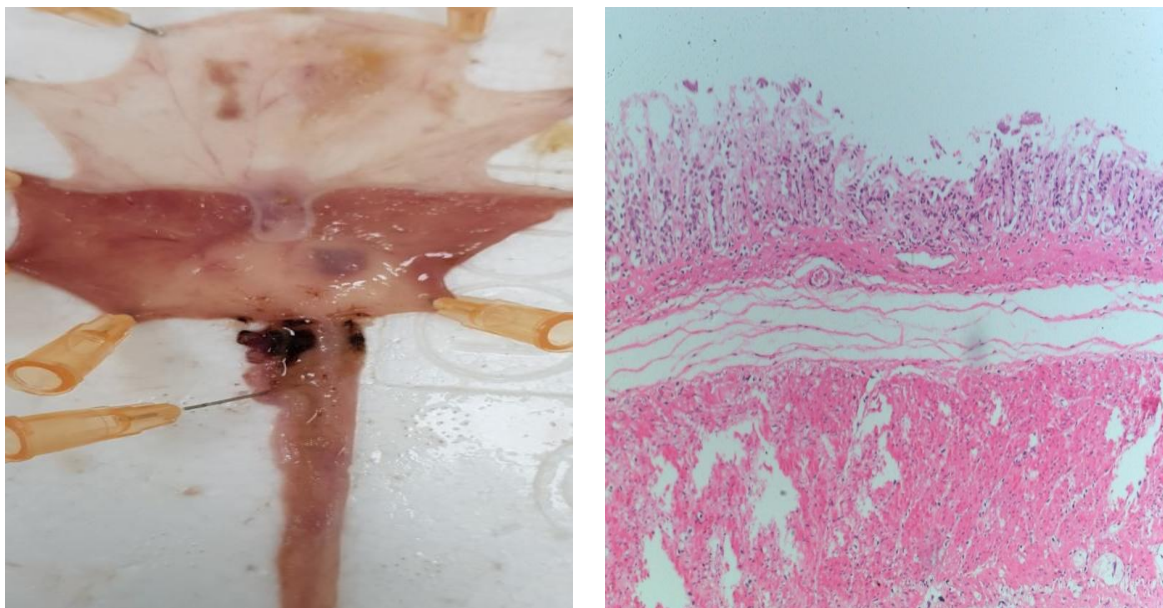
3.3.2.1 Đại thể, vi thể dạ dày chuột ở lô chứng sinh học



Ảnh 3.13 Đại thể, vi thể dạ dày chuột lô chứng (chuột số 6)

Nhận xét: Dạ dày có cấu trúc bình thường.

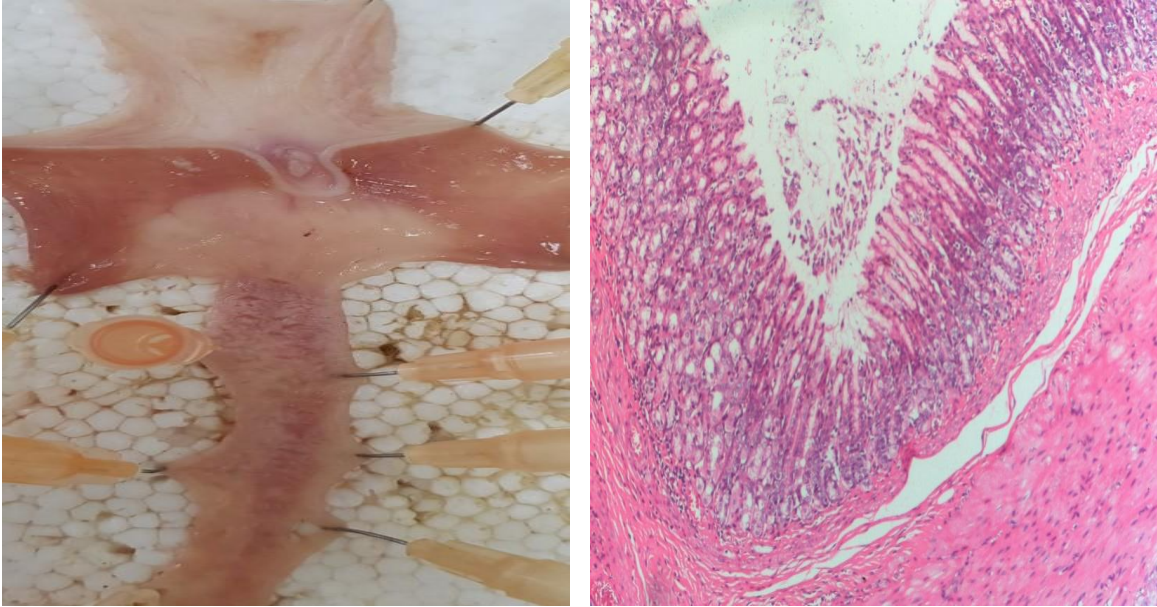
3.3.2.2 Đại thể, vi thể dạ dày chuột ở lô mô hình



Ảnh 3.14 Đại thể, vi thể dạ dày chuột lô mô hình (chuột số 13)

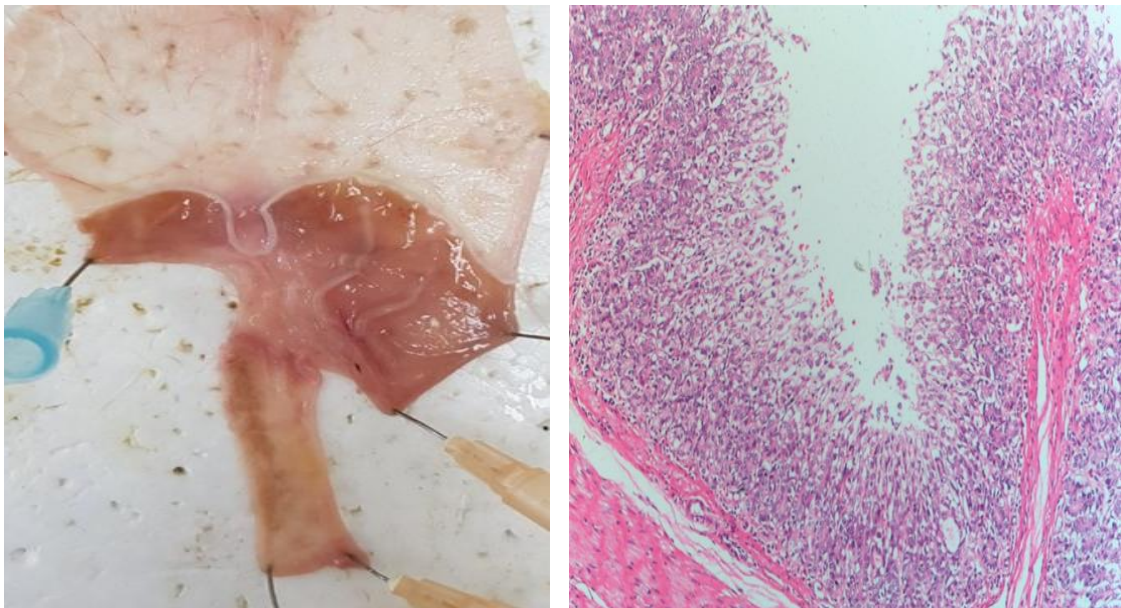
Nhận xét: Dạ dày có nhiều vùng bị mất niêm mạc, lớp tuyến bị thoái hóa có các ổ loét nông và sâu, nhiều ổ hết tổ chức thoái hóa xuống qua lớp cơ niêm, nhiều tế bào viêm.

3.3.2.3 Đại thể, vi thể dạ dày chuột ở lôesomeprazol



Ảnh 3.15 Đại thể, vi thể dạ dày chuột ở lô esomeprazol (chuột số 25)

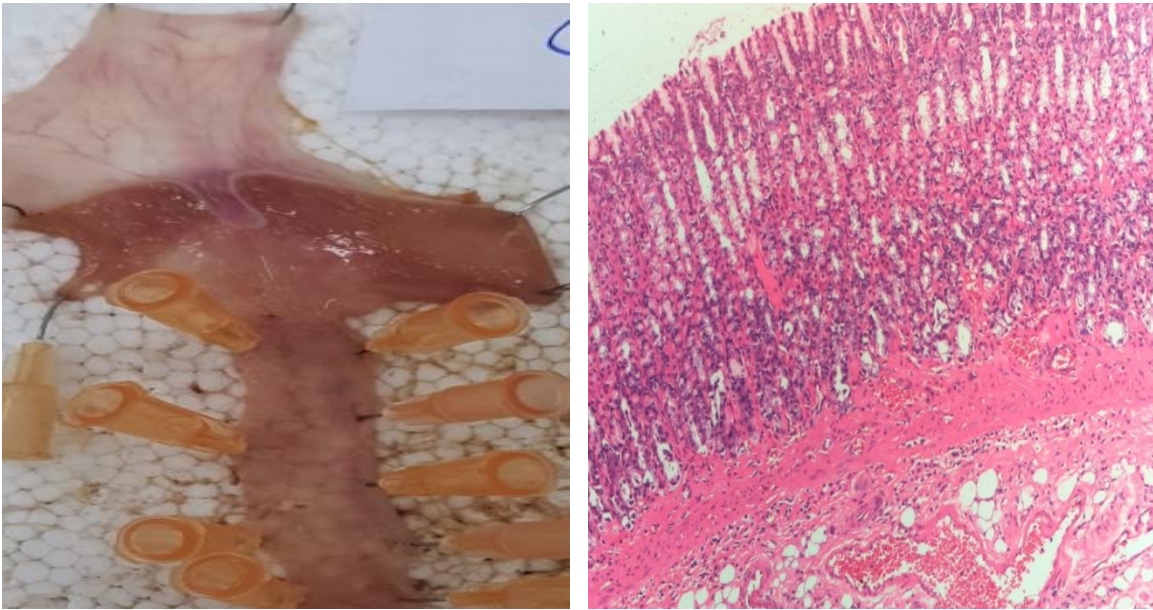
Nhận xét: Dạ dày có cấu trúc bình thường;
 Có vùng quá sản tuyến nhiều hang tế bào, ít tế bào tuyến thoái hóa nhẹ



Ảnh 3.16 Đại thể, vi thể dạ dày chuột ở lô esomeprazol (chuột số 26)

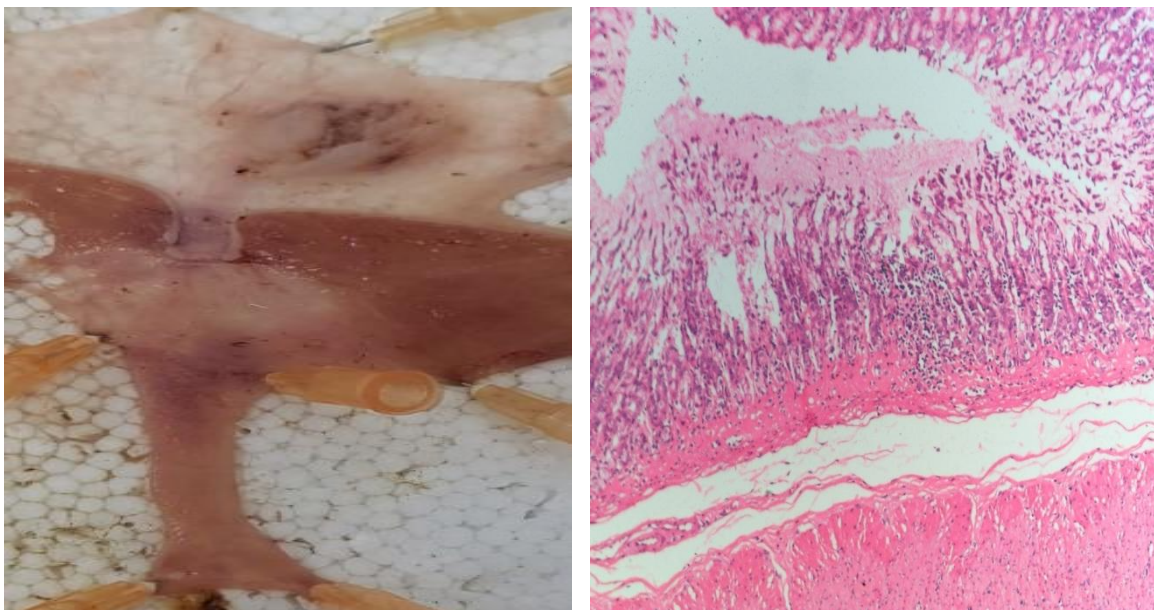
Nhận xét: Dạ dày có cấu trúc bình thường;
 Còn vùng quá sản tuyến nhiều, có vùng còn viêm loét nông.

3.3.2.4 Đại thể, vi thể dạ dày chuột lô “Dạ dày tuệ tĩnh” liều thấp



Ảnh 3.17 Đại thể, vi thể dạ dày chuột lô “Dạ dày tuệ tĩnh” liều thấp (chuột 36)

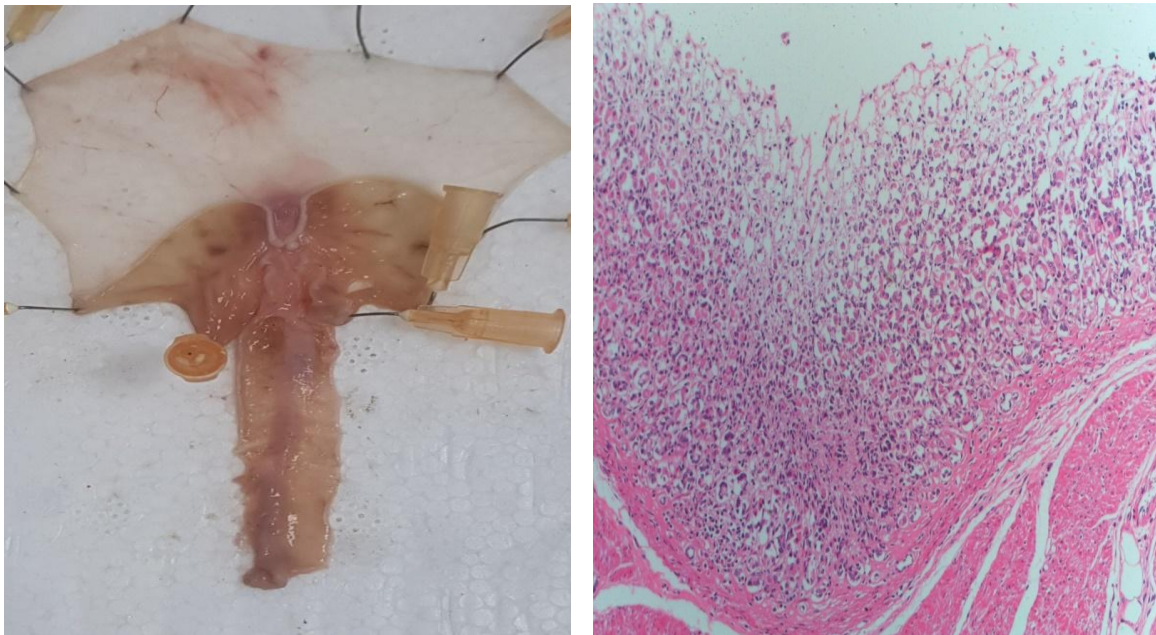
Nhận xét: Dạ dày có cấu trúc bình thường, có vùng quá sản tuyến, có các ổ loét nông, dưới cơ niêm có nhiều tế bào viêm, rải rác tế bào thoái hóa.



Ảnh 3.18 Đại thể, vi thể dạ dày chuột lô “Dạ dày tuệ tĩnh” liều thấp (chuột 37)

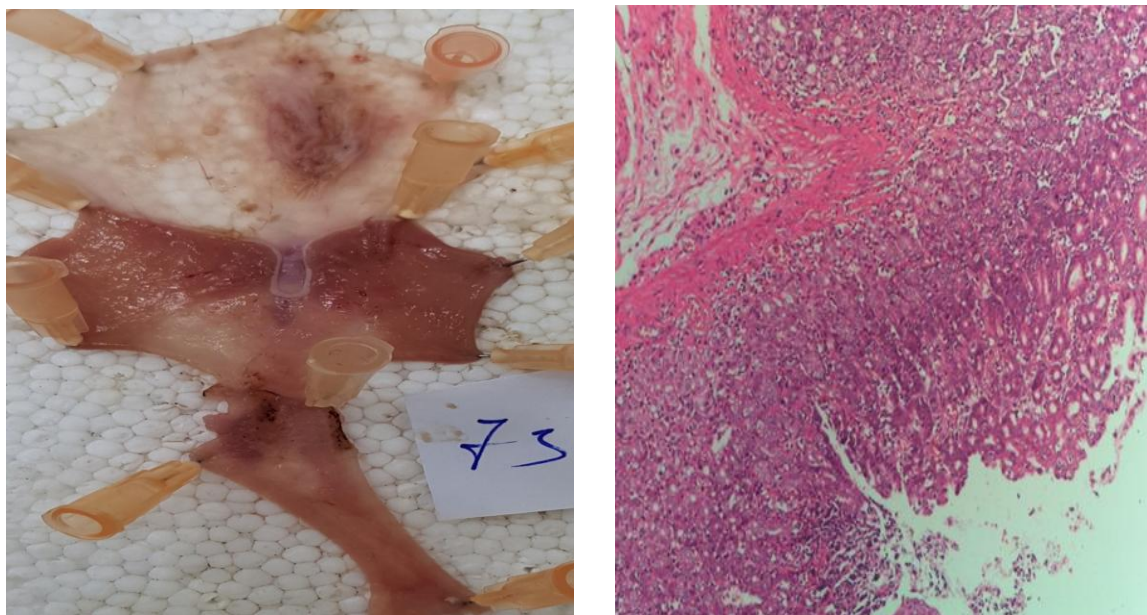
Nhận xét: Dạ dày có nhiều vùng quá sản biểu mô, mất lớp niêm mạc. Nhiều vùng có các ổ loét nông sát cơ niêm. Rải rác ổ viêm.

3.3.2.5 Hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột lô Dạ dày tuệ tĩnh liều cao



Ảnh 3.19 Đại thể, vi thể dạ dày chuột lô “Dạ dày tuệ tĩnh” liều cao (chuột 45)

Nhận xét: Cấu trúc dạ dày ít vùng có cấu trúc bình thường, nhiều vùng chỉ có hàng tế bào tuyến, không có niêm mạc, rải rác nhiều ổ loét nông, sát và đáy cơ niêm có nhiều ổ tế bào viêm.



Ảnh 3.20 Đại thể, vi thể dạ dày chuột lô “Dạ dày tuệ tĩnh” liều cao (chuột 46)

Nhận xét: Dạ dày có quá sản tuyến tạo thành đám lớn. Rải rác có ổ loét nông, Sát và dưới cơ niêm có ổ tế bào viêm.

CHƯƠNG 4 BÀN LUẬN

4.1 ĐỘC TÍNH CẤP CỦA “DẠ DÀY TUỆ TĨNH” TRÊN ĐỘNG VẬT

Theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới, ngoại trừ các bài thuốc cổ phương được chiết xuất theo phương pháp truyền thống, tất cả các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu đều phải đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn trên động vật thực nghiệm trước khi đưa vào thử nghiệm trên người. Bài thuốc “Dạ dày tuệ tĩnh” là bài thuốc nghiệm phương, do đó là đối tượng cần được đánh giá về độc tính cấp và bán trường diễn [54], [55].

Độc tính cấp là những tác dụng không mong muốn xảy ra sau khi dùng một chất trong vòng 24 giờ [55], [56]. Động vật (thường dùng chuột) được dùng thuốc trong 24 giờ và được quan sát trong 1 tuần để xác định các triệu chứng độc (nếu có) [55], [56]. Chuột nghiên cứu được lựa chọn bao gồm cả chuột đực và chuột cái, kết quả nghiên cứu vì thế bao hàm cho cả 2 giống. Đường đưa thuốc sử dụng là đường uống, theo đúng như đường dự kiến sử dụng trên người. Khi sử dụng đường uống, để bảo đảm cho chuột dùng được một lượng thuốc lớn với độ chính xác cao, việc đưa thuốc cưỡng bức vào dạ dày chuột qua kim cong đầu tù chuyên dụng được thực hiện. Thao tác này có thể gây tổn hại đường thực quản dạ dày gây xuất huyết hoặc thủng dạ dày, hoặc có thể đưa nhầm thuốc vào đường hô hấp gây sặc thuốc, suy hô hấp làm chuột chết. Ngoài ra thao tác bắt chuột nếu thực hiện không tốt sẽ gây tổn thương chuột thậm chí có thể làm chết chuột. Chính vì vậy thao tác này được tiến hành bởi một kỹ thuật viên có kinh nghiệm, bảo đảm việc đưa thuốc vào dạ dày ruột với một lượng chính xác mà không gây tổn thương cho chuột [44], [55].

Việc theo dõi đánh giá tình trạng chung của chuột, cũng như số chuột chết ở mỗi lô đòi hỏi các nghiên cứu viên có kinh nghiệm và phải theo dõi thường xuyên liên tục, tránh việc để sót các dấu hiệu bị độc. Khi tiến hành công việc theo dõi này, chúng tôi luôn phân thành ca với mỗi ca ít nhất có 2 nghiên cứu viên có kinh nghiệm, và việc theo dõi được tiến hành liên tục. Việc phẫu tích chuột được chuẩn bị sẵn sàng để nếu có chuột chết cần phải tiến hành phẫu tích ngay nhằm đánh giá nguyên nhân gây chết chuột. Các nguyên nhân gây chết chuột có thể là do độc tính của thuốc như gây kích thích thần kinh làm chuột co

giật, suy hô hấp và chết; hoặc gây suy gan, suy thận; nhưng cũng có thể do đi lỏng nhiều gây rối loạn điện giải mà chết; do tắc ruột; do tổn thương gây chảy máu trong... Trong nghiên cứu độc tính cấp của viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh”, không có chuột nào bị chết nên không có nguyên nhân nào kể trên.

Nghiên cứu độc tính cấp đường uống trên chuột nhắt trắng, chuột được cho uống viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh” liều tăng dần từ 25 viên/kg thể trọng đến liều cao nhất là 62,5 viên/kg thể trọng. Mức liều 62,5 viên/kg thể trọng là liều lớn nhất có thể cho chuột nhắt trắng uống được trong 24 giờ, nhưng không có chuột nào chết và không thấy biểu hiện bất thường nào ở chuột. Liều dự kiến có hiệu quả khi dùng trên chuột nhắt trắng là 0,72 viên/kg/24h. Mức liều 62,5 viên/kg thể trọng gấp 43,4 lần mức liều 0,72 viên/kg/24h. Như vậy chuột đã được cho uống mức liều gấp 43,4 lần mức liều dự kiến có hiệu quả, các chuột vẫn khỏe mạnh, lông mượt, mắt trong, ăn uống và hoạt động bình thường, không có chuột nào chết. Việc chưa tìm thấy LD₅₀ của “Dạ dày tuệ tĩnh” theo đường uống trên chuột nhắt trắng với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống trong 24h (gấp 43,4 lần mức liều dự kiến có hiệu quả), cùng với việc không phát hiện thấy các biểu hiện bất thường của tình trạng bị độc khi dùng thuốc liều cao, chứng tỏ “Dạ dày tuệ tĩnh” có tính an toàn cao, khoảng an toàn điều trị rộng.

4.2 ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG ĐIỂN CỦA “DẠ DÀY TUỆ TĨNH”

Tại Việt Nam việc điều trị bằng các loại thảo dược ngày càng được quan tâm. Tuy nhiên, nếu như trước đây việc sử dụng các thuốc YHCT theo kinh nghiệm dân gian được xem là an toàn, không có phản ứng bất lợi nào xảy ra, thì hiện nay người ta bắt đầu chỉ ra được một số độc tính của dược liệu xuất hiện khi sử dụng đơn độc hay phối hợp trong điều trị. Các thông tin về độc tính của các loại thảo dược này hiện nay còn hạn chế, vì vậy nghiên cứu độc tính là một bước rất quan trọng trong thử nghiệm thuốc trước khi sử dụng trên lâm sàng. Đánh giá độc tính của các dược liệu giúp cung cấp bằng chứng khoa học cho việc sử dụng trên lâm sàng. Độc tính của thuốc được biểu hiện bằng tác dụng không mong muốn, các phản ứng có hại cho cơ thể. Độc tính có thể nhẹ như mẫn ngứa, rối loạn tiêu hóa, thay đổi về vận động... song cũng có thể gặp các phản ứng rất nặng, thậm chí gây tử vong. Tất cả các thuốc trước khi sử dụng trên người đều cần được đảm bảo an toàn. Vì vậy, việc thử độc tính của thuốc là

việc bắt buộc trong nghiên cứu phát triển thuốc [45]. Trước tiên cần phải nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên động vật. Ngoài ra, tùy từng loại thuốc và mục đích điều trị sẽ cần yêu cầu bắt buộc phải thử các độc tính khác như độc tính trên sinh sản phát triển, độc tính tại chỗ, độc tính gây đột biến gen... Trên thực hành lâm sàng, “Dạ dày tuệ tĩnh” được khuyến cáo sử dụng dài ngày. Vì vậy, theo hướng dẫn về thử nghiệm lâm sàng và tiền lâm sàng thuốc Đông Y, thuốc dược liệu của Bộ Y tế, chế phẩm cần được đánh giá xác định khả năng dung nạp của động vật thực nghiệm khi dùng mẫu thử nhiều lần. Động vật được dùng trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn thường là thỏ, chuột cống trắng hoặc cả hai loài [44]. Thời gian đánh giá độc tính bán trường diễn dựa theo thời gian dự kiến dùng trên người hoặc có thể thử với các khoảng thời gian xác định [45]. Trong nghiên cứu này, độc tính bán trường diễn của “Dạ dày tuệ tĩnh” được tiến hành trên chuột cống trắng, một loài động vật dễ nuôi và các chỉ số nghiên cứu tương đối ổn định. Chuột được uống nước cất và thuốc thử “Dạ dày tuệ tĩnh” hàng ngày ở 2 mức liều là liều tương đương liều dự kiến lâm sàng (285,6mg/kg/ngày) và liều cao gấp 3 lần liều lâm sàng (856,8mg/kg/ngày). Theo hướng dẫn của WHO, đánh giá độc tính bán trường diễn của một thuốc YHCT nên kiểm tra càng nhiều chỉ số càng tốt [47]. Tình trạng chung, thể trọng, các chỉ số huyết học, chỉ số sinh hóa máu đánh giá chức năng gan, thận của chuột trước uống thuốc, sau uống thuốc thử 2 tuần và 4 tuần. Mô bệnh học gan và thận được đánh giá ở các lô tại thời điểm kết thúc nghiên cứu.

4.2.1 Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến tình trạng chung và thể trọng của chuột

Sự thay đổi trọng lượng cơ thể chuột là một chỉ số nhạy cảm cho thấy tình trạng sức khỏe của động vật trong thời gian uống thuốc thử. Do đó, tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của động vật thực nghiệm là chỉ số cần phải theo dõi định kỳ khi tiến hành nghiên cứu độc tính bán trường diễn. Sự thay đổi thể trọng chuột có thể do sự thay đổi nồng độ hormon, rối loạn chức năng của các cơ quan quan trọng hay sự tăng giảm vấn đề tiêu thụ thức ăn. Một tình trạng bất thường cũng có thể biểu thị bằng tốc độ tăng giảm thể trọng so với nhóm chứng sinh học. Theo dõi trong suốt thời gian nghiên cứu nhận thấy, chuột cống trắng ở cả 3 lô (lô chứng, lô trị 1 và lô trị 2) đều ăn uống, hoạt động bình thường, mất

sáng, lông mượt, phân khô. Chuột ở cả 3 lô tăng cân so với trước nghiên cứu và không có sự khác biệt so với nhóm chứng sinh học. Như vậy, “Dạ dày tuệ tĩnh” ở 2 mức liều tương đương liều dự kiến lâm sàng (285,6mg/kg/ngày) và liều gấp 3 lần (856,8mg/kg/ngày) đều không làm ảnh hưởng xấu tới tình trạng chung của chuột, trọng lượng của chuột cống trắng tăng rõ rệt sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử.

4.2.2 Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” trên cơ quan tạo máu

Hệ thống tạo máu là một trong số cơ quan quan trọng của cơ thể, đồng thời cũng là chỉ số phản ánh tình trạng sinh lý và bệnh lý ở người và động vật. Máu đóng vai trò là phương tiện vận chuyển các chất, có liên quan với mọi cơ quan, bộ phận trong cơ thể nên các tế bào máu sẽ tiếp xúc với nồng độ đáng kể các chất độc hại. Máu chịu ảnh hưởng của tất cả các tổ chức, đồng thời cũng bị ảnh hưởng và phản ánh tình trạng của chính cơ quan tạo máu [57], [58].

Mức độ tăng sinh, biệt hóa của các tế bào máu, rối loạn chức năng tạo máu có thể là biểu hiện đầu tiên của độc tính dài ngày do mẫu thuốc thử gây ra. Vì vậy, để đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến chức năng tạo máu, trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành xác định số lượng và chất lượng của 3 dòng tế bào máu ngoại vi: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu. Hồng cầu có chức năng vận chuyển O₂ đến các cơ quan trong cơ thể và thải CO₂ qua phổi. Số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin và thể tích trung bình hồng cầu là các thông số quan trọng để đánh giá tình trạng và tìm nguyên nhân gây bệnh lý về máu. Trong đó, huyết sắc tố là thành phần chủ yếu của hồng cầu, định lượng huyết sắc tố giúp đánh giá chức năng của hồng cầu. Hematocrit là tỷ lệ phần trăm thể tích huyết cầu trong máu toàn phần, có thể giảm do tan máu, mất máu hoặc tăng trong trường hợp mất nước. Bạch cầu là những tế bào tham gia vào quá trình viêm, là một yếu tố quan trọng của hàng rào miễn dịch của cơ thể, có chức năng chống lại các tác nhân lạ đi vào cơ thể. Số lượng bạch cầu là số bạch cầu có trong một đơn vị máu. Công thức bạch cầu là tỷ lệ phần trăm các loại bạch cầu trong máu. Sự thay đổi số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu trong máu ngoại vi phản ánh được vai trò bảo vệ cơ thể và một phần chức năng tạo máu. Bình thường, hai thành phần chiếm tỷ lệ cao nhất là bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu lympho. Tiểu cầu tham gia vào quá trình đông cầm máu. Thuốc thử làm tăng hay giảm số lượng tiểu cầu

sẽ làm ảnh hưởng đến quá trình đông – cầm máu của cơ thể, số lượng tiểu cầu cũng đánh giá một phần tác động của thuốc lên chức năng tạo máu [59], [60].

Theo kết quả nghiên cứu từ Bảng 3.3 đến Bảng 3.8 cho thấy, chuột uống “Dạ dày tuệ tĩnh” liều 285,6 mg/kg/ngày và liều 856,8 mg/kg/ngày sau 2 tuần và 4 tuần có các chỉ số về số lượng hồng cầu, nồng độ huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu không có sự khác biệt có ý nghĩa so với trước nghiên cứu và so sánh với lô chứng ($p > 0,05$).

Như vậy, “Dạ dày tuệ tĩnh” ở 2 mức liều là 285,6 mg/kg/ngày và 856,8 mg/kg/ngày không làm thay đổi các kết quả xét nghiệm: số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu so với lô chứng sinh học.

4.2.3 Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến gan

Trong cơ thể, gan là nơi xảy ra quá trình chuyển hóa, thải trừ thuốc và đảm nhiệm nhiều chức năng quan trọng trong cơ thể. Khi đưa thuốc vào cơ thể, thuốc có thể gây độc cho gan, làm tổn thương gan, ảnh hưởng đến chức năng gan. Vì vậy, trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn của thuốc cần phải đánh giá ảnh hưởng của thuốc tới tổn thương tế bào gan, mô bệnh học của gan và hoạt động chức năng của gan. Khâu này rất cần thiết khi đánh giá độc tính của thuốc.

4.2.3.1 Mức độ tổn thương tế bào gan

Định lượng hoạt độ các enzym có nguồn gốc từ gan trong huyết thanh để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan là: AST (Aspartate aminotransferase) và ALT (Alanine aminotransferase) là các enzym có trong tế bào gan, sự thay đổi nồng độ của các enzym này thường biểu hiện độc tính của thuốc thử trên tế bào gan. AST không đặc hiệu hoàn toàn cho gan vì AST có mặt trong nhiều loại tế bào khác trong cơ thể (tim, cơ xương, thận, hồng cầu, tiểu cầu) [61]. Trong đó khoảng 2/3 lượng AST khu trú trong ty thể và khoảng 1/3 lượng AST khu trú ở bào tương của tế bào. ALT là enzym có mặt duy nhất trong bào tương của các tế bào, đặc biệt là tế bào gan. Vì vậy, khi tổn thương ở mức độ dưới tế bào thì ALT mới tăng cao.

Dựa vào bảng 3.9 và 3.10 đánh giá ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến hoạt độ AST và ALT, ta thấy: Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử, hoạt độ AST

và ALT ở các lô trị 1 và lô trị 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

4.2.3.2 Nồng độ Bilirubin toàn phần

Chuyển hóa và bài tiết mật là một chức năng quan trọng của gan, được đánh giá thông qua sự thay đổi nồng độ bilirubin (sắc tố mật). Định lượng bilirubin toàn phần trong máu có thể đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến chức năng chuyển hóa và bài xuất mật của gan.

Về sinh lý, Bilirubin có nguồn gốc chủ yếu từ quá trình phá hủy các hồng cầu và một mức ít hơn từ các cytochrom và myoglobin. Quá trình phá hủy các hồng cầu có thể được tiến hành [61]:

- Trong tủy xương (quá trình tạo hồng cầu không hiệu quả).
- Trong máu tuần hoàn (do có các tự kháng thể).
- Trong lách (sau một thời gian sống trung bình 120 ngày).

Như vậy, Hb được giải phóng từ các hồng cầu sẽ tạo ra Hem, sắt và globin:

- Globin sẽ được haptoglobin giữ lại.
- Sắt được gắn với transferrin.
- Hem sẽ được chuyển thành biliverdin nhờ enzym oxygenase của microsom, sau đó thành bilirubin dưới tác dụng của enzym biliverdin reductase.

Như vậy, bilirubin không liên hợp (bilirubin tự do) được tạo thành [61]:

- Chiếm 80% bilirubin toàn phần lưu hành trong máu.
- Gắn với albumin và vì vậy không được lọc qua thận.
- Thường được gọi là bilirubin gián tiếp do cần sử dụng phương pháp gián tiếp để định lượng loại bilirubin này (phối hợp thêm một cơ chất làm gia tốc phản ứng đo màu).

Ở gan, bilirubin không liên hợp (gián tiếp) chịu một quá trình chuyển hóa gồm 3 giai đoạn [61]:

- Được các tế bào gan giữ lại
- Liên hợp với glucoronid nhờ enzym glucoronyltransferase của gan.
- Bài xuất vào trong đường mật.

Bilirubin liên hợp được tạo thành [61]:

- Chiếm 20% bilirubin toàn phần lưu hành trong máu
- Không gắn với protein, tan trong nước, vì vậy được lọc qua thận.

- Thường được gọi là bilirubin trực tiếp do định lượng loại bilirubin này được thực hiện một cách trực tiếp không cần phải phối hợp thêm chất gây gia tốc phản ứng.

Khoảng 20% bilirubin liên hợp được tái hấp thu vào máu, trong khi 80% được thải trừ trong đường mật rồi vào ruột. Dưới tác động của các vi khuẩn ở ruột, bilirubin được chuyển thành Urobilinogen rồi thành stercobilin và được thải trừ trong phân. Chỉ một phần nhỏ Urobilinogen có ở đường tiêu hóa sẽ được tái hấp thu vào hệ thống tĩnh mạch cửa để thực hiện chu trình gan – ruột, và có thể được thấy trong nước tiểu (urobilinogen không gắn với protein) [61].

Như vậy, bilirubin có 2 loại: bilirubin liên hợp và bilirubin không liên hợp sẽ tăng khi có sự phá vỡ hồng cầu, suy giảm chức năng gan hoặc tắc mật. Định lượng bilirubin toàn phần trong máu có thể đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến chức năng chuyển hóa và bài xuất mật của gan.

Dựa vào Bảng 3.11 Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến nồng độ bilirubin toàn phần, ta thấy: Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử, nồng độ bilirubin toàn phần ở lô trị 1 và lô trị 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

4.2.3.3 Nồng độ Albumin

Gan tổng hợp phần lớn protein trong huyết thanh (albumin, globulin, yếu tố đông máu...).

Albumin là thành phần protein quan trọng của cơ thể và chỉ được tổng hợp ở gan. Một trong những nguyên nhân gây giảm albumin trong máu là suy giảm chức năng gan do đó định lượng nồng độ albumin huyết thanh giúp đánh giá chức năng tổng hợp protein của gan [62].

Về sinh lý, Albumin là một thành phần protein quan trọng nhất, chiếm tới 58% - 74% lượng protein toàn phần. Albumin đóng vai trò thiết yếu trong duy trì áp lực keo và tham gia vận chuyển nhiều chất trong cơ thể (vd: bilirubin, acid béo, thuốc và hormon). Khoảng 300 – 500g albumin được phân bố trong các dịch cơ thể, gan của một người lớn bình thường sản xuất khoảng 15g albumin mỗi ngày. Nửa đời sống của albumin vào khoảng 20 ngày, với khoảng 4% tổng lượng albumin chứa trong cơ thể được thoái giáng hàng ngày [61].

Nồng độ albumin trong huyết thanh sẽ phản ánh tốc độ tổng hợp, thoái hóa và thể tích phân bố. Quá trình tổng hợp albumin chịu tác động điều hòa của một loạt yếu tố, như tình trạng dinh dưỡng, áp lực keo huyết thanh, các cytokin và hormon [61]. Một trong những nguyên nhân gây giảm albumin trong máu là suy giảm chức năng gan do đó định lượng nồng độ albumin huyết thanh giúp đánh giá chức năng tổng hợp protein của gan.

Dựa vào Bảng 3.12 Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến nồng độ albumin”, ta thấy: Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử, nồng độ albumin ở lô trị 1 và lô trị 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$) [61].

4.2.3.4 Nồng độ cholesterol toàn phần

Định lượng nồng độ cholesterol toàn phần trong máu có thể đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến chức năng của gan.

Về mặt sinh lý, cholesterol là steroid chính trong cơ thể con người. Phân tử cholesterol bao gồm 4 vòng và 27 nguyên tử Carbon. Cholesterol được tích hợp chủ yếu trong các lipoprotein loại LDL, HDL và VLDL và ở một mức ít hơn trong các vi dưỡng chấp (chylomicron) [61].

Cholesterol là một chất cần thiết cho hoạt động chức năng màng tế bào và như một tiền chất của acid mật, progesteron, vitamin D, estrogen, glucocorticoid và các corticosteroid điều hòa chuyển hóa khoáng chất (mineralocorticoid). Chức năng chính của cholesterol là được cơ thể sử dụng để sản xuất muối mật và một số hormon steroid, đồng thời nó cũng là một thành phần của màng tế bào [61]. Do vậy, định lượng cholesterol trong máu có thể phản ánh ảnh hưởng của thuốc đến chức năng tổng hợp lipid của gan.

Từ Bảng 3.13 Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến nồng độ cholesterol toàn phần, ta thấy: Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử, nồng độ cholesterol toàn phần ở lô trị 1 và lô trị 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Các kết quả đánh giá ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến gan ở trên cho thấy: “Dạ dày tuệ tĩnh” không gây tổn thương tế bào gan (hoạt độ AST, ALT trong máu chuột cống trắng). Không làm thay đổi kết quả nồng độ bilirubin toàn phần, không làm thay đổi nồng độ albumin và cholesterol toàn phần trong máu

chuột cống trắng so với lô chứng sinh học.

4.2.3.5 Cấu trúc đại thể và vi thể thận khi dùng “Dạ dày tuệ tĩnh”

Trên quan sát đại thể và vi thể gan chuột ở các lô cho thấy, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, gan chuột cống ở các lô đều có kích thước, màu sắc và mật độ bình thường, hình ảnh vi thể lô chứng và 2 lô trị đều không có sự khác biệt, không có sự đảo lộn cấu trúc gan, không có xơ hóa, không có xâm nhập viêm.

4.2.4 Ảnh hưởng của viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh” đến chức năng thận và mô bệnh học thận

4.2.4.1 Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến nồng độ Creatinin

Thận là một trong số các cơ quan đảm nhận chức năng bài tiết của cơ thể. Khi đưa thuốc vào cơ thể, phần lớn thuốc được thải trừ qua thận. Đánh giá cấu trúc và chức năng thận là một yêu cầu bắt buộc khi nghiên cứu độc tính của các sản phẩm hoặc thuốc mới [47].

Creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn, thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi cầu thận tổn thương, nồng độ creatinin tăng sớm hơn ure, do vậy để đánh giá và theo dõi chức năng thận, creatinin máu là chỉ tiêu quan trọng và tin cậy được lựa chọn [61].

Dựa vào Bảng 3.14 đánh giá Ảnh hưởng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến nồng độ Creatinin, ta thấy: Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử, nồng độ creatinin trong máu chuột sau khi uống “Dạ dày tuệ tĩnh” ở lô trị 1 và lô trị 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$) [61].

4.2.4.2 Cấu trúc đại thể và vi thể thận khi dùng “Dạ dày tuệ tĩnh”

Giải phẫu bệnh đại thể và vi thể là chỉ số cần thiết khi đánh giá độc tính bán trường diễn theo hướng dẫn của WHO [47]. Quan sát cấu trúc đại thể của chuột ở cả 3 lô cho thấy không thấy có thay đổi bệnh lý nào trên các cơ quan. Trên cấu trúc vi thể thận của 30% số chuột mỗi lô sau 4 tuần uống thuốc. Kết quả cho thấy hình ảnh cấu trúc vi thể không có sự khác biệt giữa lô chứng và các lô nghiên cứu.

Như vậy, “Dạ dày tuệ tĩnh” với 2 mức liều đã dùng không làm ảnh hưởng đến chức năng thận của chuột cống trắng sau 4 tuần uống thuốc thử.

4.3 TÁC DỤNG CHỐNG LOÉT CỦA “ĐẠ DÀY TUỆ TĨNH” TRÊN MÔ HÌNH GÂY LOÉT ĐẠ DÀY – TÁ TRÀNG Ở CHUỘT CỐNG TRẮNG

4.3.1 Mô hình gây loét dạ dày bằng cysteamin

Viêm loét dạ dày – tá tràng là bệnh lý thường gặp của đường tiêu hóa, trong đó có sự mất cân bằng giữa các yếu tố tấn công và yếu tố bảo vệ. Trên thế giới có nhiều mô hình thực nghiệm gây loét dạ dày – tá tràng bằng các tác nhân như thuốc chống viêm, giảm đau không steroid (indomethacin), glucocorticoid, ethanol, serotonin, histamin, cysteamin, phẫu thuật thắt môn vị [63]. Takeuchi và cộng sự (1986) đưa ra mô hình loét tá tràng bằng cách tiêm dưới da indomethacin 5mg/kg một lần duy nhất sau đó tiêm dưới da histamin hidydrochlorid 40mg/kg ba lần cách nhau 2,5 giờ, kết quả cho thấy gây loét rõ ở 100% chuột [64].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi dùng mô hình gây loét dạ dày – tá tràng bằng cysteamin vì dễ thực hiện và có hiệu quả cao, được sử dụng rộng rãi trong các nghiên cứu gây loét dạ dày – tá tràng.

Cysteamin có công thức hóa học là $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ là sản phẩm phân hủy amino acid cystein. Cysteamin làm giảm nồng độ của somatostatin ở niêm mạc tá tràng, làm tăng sinh các gốc oxy hóa, làm giảm khả năng loại bỏ các gốc tự do, tăng biểu hiện endothelin-1, một chất có tác dụng co mạch làm giảm lưu lượng máu niêm mạc tá tràng kèm theo tăng thiếu máu mô và giảm oxy máu. Ngoài ra, cysteamin còn làm tăng nồng độ gastrin huyết tương, từ đó gây tăng tiết acid dịch vị [65]. Cysteamin sau khi uống sẽ đạt nồng độ cao ở tá tràng, làm giảm sản xuất chất nhầy kiềm từ tuyến Brunner và tăng nhu động tá tràng, dẫn đến sự giảm đáp ứng trung hòa acid của dịch tá tràng (chất nhầy, dịch mật, dịch tụy) kèm theo tổn thương lớp màng nhầy trong tá tràng. Kết quả nghiên cứu cho thấy cysteamin 400mg/kg uống 2 lần gây loét dạ dày tá tràng rõ rệt so với lô chứng với 100% chuột bị loét. Tổn thương bao gồm các ổ loét, trợt hay sung huyết, các ổ viêm có thâm nhiễm nhiều tế bào lympho, các ổ loét đáy nhiều tế bào thoái hóa hoại tử, có ổ loét sâu mất hết niêm mạc và tuyến đến sát cơ niêm.

Mức độ loét dạ dày – tá tràng được đánh giá qua số chuột bị loét, số ổ loét và mức độ nặng của tổn thương loét. Theo kết quả nghiên cứu của tôi, chuột được uống esomeprazol 10mg/kg/ngày trong 7 ngày đã làm giảm mức độ loét rõ

rệt so với chuột ở lô mô hình về các chỉ số đánh giá. Bên cạnh đó, mặc dù 90 – 100% chuột uống “Dạ dày tuệ tĩnh” 2 mức liều đều xuất hiện hình ảnh loét dạ dày tá tràng, tuy nhiên số ổ loét và chỉ số loét có xu hướng giảm so với lô mô hình. Hình ảnh giải phẫu bệnh càng thể hiện mức độ tổn thương nhẹ hơn ở các lô được điều trị bằng esomeprazol và “Dạ dày tuệ tĩnh” với nhiều vùng niêm mạc bình thường, ít số ổ loét sâu sát cơ niêm, ít thâm nhiễm tế bào lympho và các tế bào thoái hóa hơn.

4.3.2 Tác dụng đến tổn thương loét

4.3.2.1 Về đặc điểm hình ảnh viêm loét dạ dày, kết quả ở biểu đồ 3.1

Lô mô hình (chuột uống cysteamin) 100% chuột có hình ảnh loét dạ dày, đạt được yêu cầu nghiên cứu đề ra. Chuột ở lô 3 (uống esomeprazol) có tỉ lệ loét là 60% , tỉ lệ chuột có hình ảnh loét giảm đáng kể so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,025$. Chuột được cho uống “Dạ dày tuệ tĩnh” liều 244,8mg/kg/ngày và liều 2,16 viên/kg/ngày, tỉ lệ loét là 90% và 100%, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình, với $p = 0,355$.

4.3.2.2 Đánh giá về mức độ nặng của tổn thương loét, kết quả ở biểu đồ 3.2

Theo phân loại mức độ loét của Szelenyi và Thiemer (1978): Lô mô hình tỷ lệ tổn thương loét độ II và III là 20,93% cao nhất trong 4 lô uống cysteamin. Trong đó tỷ lệ tổn thương độ II là 18,60%, độ III là 2,33%. Lô uống esomeprazol 10 mg/kg mức độ tổn thương loét có sự cải thiện hơn so với lô mô hình với giảm tỷ lệ tổn thương độ II (14,29%); loét độ III (0%) và tăng tỷ lệ tổn thương độ I (79,07% so với 85,71%). Lô uống “Dạ dày tuệ tĩnh” ở cả hai mức liều có xu hướng cải thiện mức độ loét hơn so với lô mô hình, giảm tỷ lệ tổn thương độ II, III và tăng tỷ lệ tổn thương độ I.

4.3.2.3 Đặc điểm số ổ loét trung bình kết quả nghiên cứu

Lô chuột uống esomeprazol làm giảm số ổ loét trung bình so với lô mô hình với mức ý nghĩa quan sát được là $p = 0,002$. Chuột được uống “Dạ dày tuệ tĩnh” ở cả 2 mức liều 734,4mg/kg/ngày và liều 244,8mg/kg/ngày có xu hướng làm giảm số ổ loét trung bình so với lô mô hình, tuy nhiên mức ý nghĩa quan sát $p = 0,073$ chưa có ý nghĩa thống kê.

4.3.2.4 Tác dụng của “Dạ dày tuệ tĩnh” đến chỉ số loét

Theo Bảng 3.17, Lô chuột uống esomeprazol liều 10 mg/kg làm giảm chỉ số loét trung bình có ý nghĩa thống kê chỉ số loét so với lô mô hình ($p = 0,002$, đơn vị lệch chuẩn $Z = -3,120$, Man-Whitney $U=9,0$). Lô chuột uống “Dạ dày tuế tĩnh” liều 734,4mg/kg/ngàylàm giảm đáng kể chỉ số loét trung bình so với lô mô hình với mức ý nghĩa quan sát được $p = 0,053$, đơn vị lệch chuẩn $Z = -1,936$, Man-Whitney $U=0,0000$). Lô chuột uống “Dạ dày tuế tĩnh” liều 244,8mg/kg/ngàycó xu hướng làm giảm số ổ loét trung bình so với lô mô hình, tuy nhiên mức ý nghĩa quan sát $p = 0,126$ chưa có ý nghĩa thống kê.

Từ kết quả nghiên cứu có thể kết luận chúng tôi đã xây dựng thành công mô hình gây loét dạ dày trên động vật thực nghiệm và mô hình đủ tin cậy để đánh giá tác dụng của các chế phẩm thử nghiệm. Trong nghiên cứu, chúng tôi chọn, esomeprazol làm thuốc đối chứng dương. Thuốc ức chế bơm proton (PPI) thường được sử dụng đồng thời với NSAID để giảm các tác dụng phụ trên đường tiêu hóa do NSAID gây ra [66]. Việc sử dụng đồng thời này thường được coi là an toàn và được đưa vào nhiều hướng dẫn kê đơn NSAID. Esomeprazol là PPI mới nhất và được phát triển dưới dạng đồng phân S của omeprazol nhằm cải thiện tính chất dược động học của thuốc. Esomeprazol đã được báo cáo là có hiệu lực ức chế acid cao hơn so với các PPI khác. Theo nghiên cứu của Katz, PPI giúp làm giảm 56% - 76% tỷ lệ các triệu chứng đồng thời 80% - 85% các tổn thương dạ dày được phục hồi. Dựa trên nghiên cứu hiệu quả điều trị của thuốc trong nhóm PPI, chúng tôi đã chọn esomeprazol (Nexium 10mg) làm thuốc chứng dương [67].

Kết quả nghiên cứu ở Bảng 3.17 cho thấy lô chuột uống esomeprazol liều 10 mg/kg làm giảm chỉ số loét trung bình có ý nghĩa thống kê chỉ số loét so với lô mô hình ($p = 0,002$). Hình ảnh đại thể và vi thể của dạ dày tổn thương được cải thiện so với mô hình.

Trong nghiên cứu của Koji Takeuchi và Kenji Nagahama, nhóm chuột sử dụng esomeprazol (10 mg/kg/ngày) đã giảm đáng kể diện tích dạ dày bị tổn thương và lượng acid trong dạ dày so với nhóm mô hình [48]. Nhóm chuột uống esomeprazol (20 mg/kg ngày) trong nghiên cứu của Kenichi Nakahara và cộng sự (2014) cho thấy pH và thể tích dịch vị đều được cải thiện, hình ảnh đại thể và vi thể cũng làm giảm tổn thương rõ rệt [68]. Điều đó cho thấy, kết quả trong nghiên cứu này tương đồng với kết quả nghiên cứu về PPI của các tác giả khác trên thế giới.

4.3.2.5 Đặc điểm hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột ở mỗi lô

Hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày trong mô hình thực nghiệm bằng cysteamin chủ yếu là tổn thương viêm cấp. Viêm cấp tính làm biến đổi các cấu trúc niêm mạc và dưới niêm mạc của dạ dày như: có nhiều vùng bị mất niêm mạc, lớp tuyến bị thoái hóa, có các ổ loét nông và sâu, nhiều ổ loét có tổ chức thoái hóa xuống qua lớp cơ niêm, nhiều tế bào viêm, các tổn thương vi thể này rất đặc trưng và thể hiện rõ rệt khi làm xét nghiệm vi thể dạ dày. Trên lô esomeprazol đa số hình ảnh sung huyết trên đại thể, cũng như tổn thương viêm loét nông, chưa tổn thương đến lớp tuyến sát cơ niêm. Trên lô “Dạ dày tuệ tĩnh” liều thấp có hình ảnh tổn thương loét từ nông đến sâu, rải rác tổn thương sâu đến lớp tuyến sát cơ niêm. Trên lô “Dạ dày tuệ tĩnh” liều cao chủ yếu hình ảnh quá sản tuyến, nhiều vùng chỉ có niêm mạc, rải rác có nhiều ổ loét nông, không thấy tổn thương loét sâu.

4.4 BÀN LUẬN VỀ BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU

Trên lâm sàng chia chứng vị quản thống thành 2 thể lớn là: can khí phạm vị và tỳ vị hư hàn. Trong đó, thể can khí phạm vị được chia làm 3 thể là: khí trệ, hỏa uất và huyết ứ. Theo YHCT chứng Vị quản thống liên quan chủ yếu tới các tạng: can, tỳ, vị. Can chủ sơ tiết, thích điều đạt, nếu tình chí không thoải mái thì can khí uất kết, thăng giáng mất điều hòa, hoành nghịch phạm vị mà sinh đau. Sườn là vùng thuộc kinh can nên khi khí cơ không thông lợi, can vị khí nghịch gây đầy chướng mà ợ hơi. Nếu tình chí không hòa, can khí càng uất, nên khi giận dữ triệu chứng tăng lên. Ngoài ra, khi can khí uất kết lâu ngày hóa nhiệt, nhiệt tà phạm vị nên vị quản nóng rát, đau cự án. Can khí uất nhiệt, hoành nghịch lên gây phiền táo, ợ hơi, ợ chua, cồn cào [9].

Bài thuốc “Dạ dày tuệ tĩnh” dưới dạng sắc là bài thuốc nghiệm phương, được sử dụng điều trị chống loét dạ dày trên lâm sàng tại Khoa Nội - Bệnh viện Tuệ Tĩnh, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, bước đầu cho tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng. Bài thuốc gồm 7 vị dược liệu: Lá khô, Chè dây, Hậu phác, Chỉ thực, Xuyên luyện tử, Bạch linh, Cam thảo. Các loại dược liệu sẵn có ở Việt Nam đã được nghiên cứu trên thế giới chứng minh có tác dụng trong việc làm giảm sự tổn thương gây ra do sự tăng tiết acid dịch vị. Sự kết hợp các dược liệu có thể được tăng cường nhờ các cơ chế bảo vệ khác nhau.

Theo YHCT, lá khô vị chua, tính bình, quy kinh tỳ - vị, có công năng:

giáng vị khí, hòa vị, chỉ thống. Chủ trị: đau dạ dày thể đa toan, nuốt chua, ợ hơi. Trên cơ sở nghiên cứu của tác giả Phạm Bá Tuyên, lá khô có tác dụng chống viêm cấp, làm giảm độ phù chân rõ rệt, và cho thấy tác dụng chống viêm của lá khô mạnh xấp xỉ bằng 2/3 tác dụng chống viêm Analgin liều 100mg/kg thể trọng [69]. Nghiên cứu Lá khô trên mô hình gây đau bằng tiêm màng bụng chuột acid acetic, kết quả cho thấy với dịch chiết Lá khô tỷ lệ 1:1 có tác dụng giảm đau rõ rệt. Lá khô làm giảm độ acid dịch vị của khí trên thực nghiệm, thành phần tanin có trong lá khô được chứng minh là có hoạt tính chống oxy hóa, thúc đẩy quá trình sửa chữa mô, chống vi khuẩn HP và tham gia vào quá trình chống viêm ở đường tiêu hóa [34]. Ngoài ra, Lá khô có khả năng ức chế loét dạ dày trên mô hình gây loét bằng thắt môn vị chuột và làm giảm thể tích dịch vị và nồng độ acid toàn phần so với lô chứng [69]. Phạm Bá Tuyên nghiên cứu tác dụng của chế phẩm HPmax (Dạ cầm, Chè dây và lá Khô) điều trị loét hành tá tràng có HP. Kết quả HPmax có tác dụng cắt cơn đau tốt tỷ lệ 33,3%, trung bình 61,9%, loại kém 4,8%; HPmax diệt 59,5% vi khuẩn HP [69].

Chè dây có vị cam, khô, lương, quy kinh tỳ - vị, có công năng tiêu viêm chỉ thống, giải độc sinh cơ. Chủ trị: đau dạ dày, tá tràng, viêm đại tràng, chậm liền sẹo. Chè dây trên thực nghiệm có thể hiện làm giảm đau với tác nhân gây đau là acid acetic [70]. Ngoài ra, Chè dây có khả năng ức chế loét cao trên thực nghiệm. Chè dây có khả năng làm giảm độ acid HCl (in vitro) và giảm độ acid dịch vị ở chuột thí nghiệm, có khả năng trung hòa acid, nồng độ dịch chiết Chè dây càng đậm đặc thì khả năng trung hòa acid HCl càng lớn [70].

Nghiên cứu của Vũ Nam (1995) cho thấy cây chè dây có tác dụng tốt trong điều trị loét hành tá tràng [70]. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đức Minh và cộng sự, Chè dây có khả năng bảo vệ dạ dày thông qua tác dụng chống loét đáng kể trên mô hình tổn thương dạ dày do indomethacin ở chuột [57]. Ngoài ra, Chè dây cho thấy khả năng bảo vệ dạ dày thông qua tác dụng chống loét đáng kể trên mô hình tổn thương dạ dày do indomethacin ở chuột [57].

Hậu phác khô, tân, ôn, quy kinh tỳ - vị - phế - đại trường. Công năng: ôn trung, hạ khí, táo thấp tiêu đờm. Chủ trị: thượng vị đầy trướng, nôn mửa, tiết tả, thực tích, ho, suyễn.

Theo nghiên cứu của LiuZ, dịch chiết vỏ cây Hậu phác đường uống không

ảnh hưởng đến trọng lượng cũng như chức năng tạo máu và chức năng gan thận trên chuột cống trắng. Một số lượng lớn các nghiên cứu đã chỉ ra rằng vỏ cây Hậu phác có độc tính tế bào. Vỏ cây Hậu phác (10–100 μM , 24 hoặc 48 giờ) đã được sử dụng để điều tra độc tính đối với tế bào gan U937 và tế bào LO-2 bình thường người. Kết quả cho thấy vỏ cây Hậu phác ở nồng độ thấp có thể thúc đẩy tỷ lệ sống sót của tế bào theo cách phụ thuộc vào liều lượng [58], [71], [72].

Là vị thuốc được sử dụng từ lâu đời làm thuốc do có chứa phenol, alkaloid, tinh dầu dễ bay hơi và các thành phần khác [66]. Trong YHCT Trung Quốc, Hậu phác thường được sử dụng để điều trị các bệnh về đường tiêu hóa. Nghiên cứu hiện đại cũng phát hiện, Hậu phác có tác dụng điều trị loét dạ dày do vi khuẩn HP. Tuy nhiên cơ chế bảo vệ đối với tổn thương dạ dày do ethanol vẫn chưa rõ ràng. Nghiên cứu của Zhu đã chỉ ra chiết xuất ethanol của Hậu phác ở các mức liều 5g/kg, 15g/kg có thể ức chế đáng kể tình trạng loét do HCl gây ra ở chuột cống [73].

Chỉ thực khô, tân, toan, hàn, quy kinh tỳ - vị. Công năng: phá khí tiêu tích, hóa đờm tiêu bĩ. Chủ trị: thực tích, thực nhiệt tích ở đại trường gây táo bón, ăn không tiêu, bụng đầy chướng.

Xuyên luyện tử: khô, hàn, hơi độc, quy kinh can – đại trường. Công năng: thanh nhiệt, giải độc, triệt ngược, chỉ ly. Chủ trị: đau dạ dày, lỵ amip, sốt rét.

Bạch linh: cam, đạm, tính bình, quy vào kinh tâm, phế, thận, tỳ, vị. Công năng: lợi thủy, thẩm thấp, kiện tỳ hòa trung, ninh tâm an thần. Chủ trị: thủy thũng kèm tiểu sền, đánh trống ngực, mất ngủ, kém ăn, phân lỏng, tiết tả. Trong một nghiên cứu mới nhất năm 2022 của Yuli Li, chứng minh sự phối hợp của các dược liệu trong các bài thuốc YHCT của Trung Quốc trong đó có Bạch linh, Trần bì, Cam thảo...có chứa các hợp chất quercetin, kaempferol, naringenin, baicalein, nobiletin và hederagenin, được xác định là các thành phần hoạt chất chính của chế phẩm chống lại tình trạng tăng tiết acid [74].

Cam thảo: vị cam, tính bình, quy vào kinh, tâm, phế, tỳ, vị và thông vào 12 kinh. Công năng: kiện tỳ ích khí, nhuận phế chỉ ho, giải độc, chỉ thống, điều hòa tác dụng các vị thuốc. Trong cam thảo có các terpenoid như scopadulcic acid A,B, scopadiol, scopadulciol, scopadulin, scoparic acids A–C... có tác dụng ức chế sự tiết histamin, đồng thời ức chế bơm proton ở tế bào thành của dạ dày từ đó giúp

làm giảm tiết acid dịch vị [75]. Thành phần glycirisin và glycuronic acid có trong cam thảo còn có tác dụng kháng viêm, làm giảm mức độ tổn thương niêm mạc do acid gây ra [76]. Ngoài ra, cam thảo còn chứa licorice làm tăng nồng độ prostaglandin ở đường tiêu hóa, tăng tiết chất nhầy, chứa carbenoxolone làm giảm tiết gastrin [77].

Tóm lại, xét trên phương diện tác dụng dược lý của các vị thuốc trong “Dạ dày tuệ tĩnh” thì chế phẩm có tác dụng chống loét dạ dày tá tràng. Xây dựng bài thuốc trên cơ sở biện chứng luận trị theo y lý YHCT, sau đó nghiên cứu theo mô hình YHHĐ để đánh giá hiệu quả là hướng nghiên cứu đang được ứng dụng đối với thuốc YHCT hiện nay. Với nghiên cứu này chúng tôi hy vọng có đóng góp nhỏ trong quá trình hiện đại hóa thuốc YHCT và thêm một thuốc YHCT trong điều trị bệnh lý dạ dày.

KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi đưa các kết luận về viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh” như sau:

1. Độ tính cấp của viên nang “Dạ dày tuệ tĩnh” trên động vật thực nghiệm

Chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng của viên nang “Dạ dày tuệ tĩnh” trên đường uống.

Viên nang “Dạ dày tuệ tĩnh” không có biểu hiện độc tính cấp ở liều dùng 62,5 viên/kg.

Viên nang “Dạ dày tuệ tĩnh” ở liều gấp 43,4 lần liều dùng dự kiến trên người nhưng không có độc tính cấp trên chuột nhắt, theo đường uống (Tính người lớn trưởng thành 50 kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt 12, liều tối đa 6 viên/ngày/người).

2. Độ tính bán trường diễn của viên nang “Dạ dày tuệ tĩnh” trên động vật thực nghiệm

“Dạ dày tuệ tĩnh” khi dùng đường uống trong 4 tuần liên tục với 2 mức liều 285,6mg/kg /ngày (tương đương liều điều trị dự kiến trên người) và 856,8mg /kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương liều điều trị dự kiến trên người) không có độc tính bán trường diễn trên thực nghiệm (không ảnh hưởng đến tình trạng chung, thể trọng, mức độ hủy hoại tế bào gan, chức năng gan, thận và cấu trúc vi thể gan, thận chuột cống).

3. Tác dụng của “Dạ dày tuệ tĩnh” trên mô hình viêm loét dạ dày – tá tràng bằng cysteamin trên thực nghiệm.

Kết quả nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày của viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh” trên mô hình thực nghiệm gây loét dạ dày – tá tràng bằng cysteamin cho thấy: “Dạ dày tuệ tĩnh” cả 2 mức liều 734,4mg/kg/ngày (đây là liều gấp 3 lần liều tương đương dự kiến dùng trên lâm sàng) và liều 244,8mg/kg/ngày (đây là liều tương đương dự kiến dùng trên lâm sàng) có làm giảm số ổ loét trung bình, giảm chỉ số loét và giảm tổn thương trên hình ảnh đại thể và vi thể so với lô mô hình.

KIẾN NGHỊ

Chế phẩm viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh” thể hiện tác dụng rõ rệt tác dụng chống loét dạ dày tá tràng trên thực nghiệm. Nhằm tìm ra loại thuốc có tính an toàn và hiệu quả cho bệnh nhân bị viêm loét dạ dày trên lâm sàng chúng tôi đưa ra khuyến nghị sau:

- Tiến hành nghiên cứu đánh giá tác dụng của viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh” trong trung hòa acid dạ dày, cũng như khả năng diệt HP trên thực nghiệm.

- Đánh giá tính an toàn và hiệu quả của viên nang cứng “Dạ dày tuệ tĩnh” trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Châu Ngọc Hoa** (2012), *Điều trị học nội khoa*, Trường Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh, Điều trị loét dạ dày tá tràng, Nhà xuất bản y học, tr 209-232.
2. **Ngô Quý Châu** (2016), *Cẩm nang điều trị Nội khoa*, NXB Đại học Huế, tr791-796.
3. **Nguyễn Duy Thắng** (2016), *Bệnh lý dạ dày tá tràng*, NXB Y học, tr29-46.”
4. **Phạm Khuê và cộng sự** (1979), *Thống kê tỷ lệ viêm loét dạ dày - tá tràng ở Miền Bắc*. Tạp chí thầy thuốc Việt Nam, 30 – 37.
5. **Nguyễn Đình Hối** (2013). *Bệnh học ngoại khoa tiêu hóa*, NXB Y học
6. **Nguyễn Bá Đức** (2001). *Bài giảng Ung thư học*, NXB y học, Hà Nội.
7. **Trần Thúy** (2011), *Bài giảng y học cổ truyền*, tập II, Trường đại học y Hà Nội, ‘Viêm loét dạ dày tá tràng’, NXB y học, tr. 87-91.
8. **Trần Thúy, Vũ Nam** (2004), *Vị quản thống*, Chuyên đề nội khoa Y học cổ truyền, NXB Y học, Tr 307- 316.
9. **Hoàng Bảo Châu** (2010). ‘*Vị quản thống*’, *Nội khoa Y học cổ truyền*, 2, tr 95-100.
10. **Khoa Y học cổ truyền, Trường Đại học Y Hà Nội** (2016). *Vị quản thống, Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền* (sách đào tạo sau đại học), NXB Y học, Hà Nội, 195 – 202.
11. **Trường Đại học Y Hà Nội, Bộ môn Nội Tổng hợp** (2009), *Bệnh học nội khoa bài giảng dành cho đối tượng sau đại học, tập 1*, NXB Y học.
12. **Phạm Quang Cử** (2015), *Bệnh các cơ quan tiêu hóa*, NXB Y học
- 13]. **Ngô Quý Châu** (2012). *Bệnh học nội khoa Tập 2*, NXB Y học, Hà Nội, tr43-49, 153-159.
14. **Học viện Quân Y** (2012), *Bài giảng Nội tiêu hóa*, NXB QĐ nhân dân.”
15. **Đặng Thị Kim Oanh, Nguyễn Khánh Trạch** (1996). ‘*Bệnh viêm dạ dày mạn tính, hình thái lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học*’, *Nội khoa*, 3
16. **Đào Văn Long** (2015), *Quy trình kỹ thuật nội khoa chuyên ngành tiêu hóa*, NXB Y học, tr57-59, 267-270.
17. **Đỗ Đức Vân** (2001), ‘*Trào ngược dạ dày thực quản*’, *Ngoại khoa 1*
18. **Nguyễn Thị Kim Loan, Nguyễn Văn Thịnh** (2013), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học của viêm dạ dày mạn theo hệ thống Sydney cập nhật*

- và giai đoạn viêm dạ dày theo hệ thống OLGA, Tạp chí Y học thực hành, 5(869), 4.
19. **Nguyễn Ngọc Lan** (1999), '*Cơ chế bệnh sinh loét dạ dày tá tràng*', Bài giảng sau đại học, Bộ môn miễn dịch - Sinh lý bệnh, Trường Đại học Y.
 20. **Nguyễn Đạt Anh** (2014), *Các thang điểm thiết yếu trong sử dụng trong thực hành lâm sàng*, NXB Thế giới, tr178.
 21. **Nguyễn Thị Lan** (2015), 'Đánh giá tác dụng giảm nhu động ruột của bài thuốc "Kiện tỳ hành khí chỉ tả thang" trên thực nghiệm', Luận văn thạc sỹ y học, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
 22. **Vũ Minh Hoàn** (2014), 'Nghiên cứu tác dụng của cao lỏng Vị quản kháng trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính Helicobacter Pylori dương tính', Luận án tiến sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
 23. **Nguyễn Thanh Trung** (2021), *Đánh giá tác dụng chống loét dạ dày – tá tràng của bài thuốc 'Kiện tỳ chỉ thống HV' trên mô hình thực nghiệm*, Luận văn thạc sỹ y học, Học viện Y Dược Học Cổ Truyền Việt Nam.
 24. **Đào Văn Phan** (2007), Dược lý học, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
 25. **Học viện Quân Y, Bộ môn Nội Tiêu hóa** (2011), Nội tiêu hóa
 26. **Burroughs Mc Donald John W.D Andrew K, Brian G. Feagan and M Brian** (2010), Gastroesophageal reflux disease, Gastroenterology.
 27. **Lã Tuấn Phương** (2011). *Quan sát lâm sàng trung y biện chứng điều trị vị quản thống*, Y dược Trung quốc thực dụng, 6(18), 140-141.
 28. **Hải Thượng Lãn Ông Lê Hữu Trác** (1997), Vị quản thống, Hải thượng y tông tâm lĩnh, NXB Y học Hà Nội, tr. 92-482.
 29. **Trần Thúy, Phạm Duy Nhac, Hoàng Bảo Châu** (1994), *GERD tá tràng*, y học cổ truyền, NXB Y học Hà Nội, tr. 470-475.
 30. **Dương Ngọc Hồng, Trương Thúc Hoa** (2009). *Vị quản thống biện chứng*. Y dược trung quốc, 6(10), 222-223.
 31. **Nguyễn Thị Lan Anh** (2009), *Bệnh dạ dày và cách điều trị*, NXB Lao động
 32. **Bộ Y tế** (2017), *Dược điển Việt Nam*, tập 2, NXB Y học, tr 1080, 1095, 1111, 1127, 1153, 1183, 1292, 1305, 1358
 33. **Viện Dược liệu** (2006), *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ thảo dược*, NXB Khoa học và kỹ thuật, tr 44, 45, 163-170.

34. **Đỗ Tất Lợi** (2019), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, NXB Hồng Đức.
35. **林青, 曹东, 杨玉琪, 和同事** (2001). *康复新液抗实验性胃溃疡作用的研究*. *中成药*, 23(2), 122-124.
- Lâm Thanh, Tào Đông, Dương Ngọc Kỳ và cộng sự** (2001). Nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày của dịch Kangfuxin trên thực nghiệm. *Trung thành dược*, 23(2), 122-124.
36. **李继生** (2011). *加味黄芪建中汤治疗胃溃疡 78 例临床效果分析*. *中医临床研究*, 3(12), 34-35.
- Lý Kế Sinh** (2011). Phân tích hiệu quả điều trị 78 ca lâm sàng viêm loét dạ dày - tá tràng bằng Gia vị hoàng kỳ kiến trung thang. *Nghiên cứu trung y lâm sàng*, 3(12), 34-35.
37. **李祎, 刘利民, 李超, 和同事** (2016). *老鹳草提取物抗胃溃疡作用实验研究*. *南京中医药大学学报*, 32(1), 54-57.
- Lý Y, Lưu Lợi Dân, Lý Siêu và cộng sự** (2016). Nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày trên thực nghiệm của dịch chiết Phong lữ thảo. *Báo đại học Trung y dược Nam Kinh*, 32(1), 54-57.
38. **Vũ Minh Hoàn, Nguyễn Nhược Kim, Vũ Thị Ngọc Thanh** (2013). *Đánh giá tác dụng của thuốc Vị quân kháng trên mô hình loét dạ dày bằng Indomethacin ở chuột cống trắng*. *Y học thực hành*, 7(875), 61 – 63.
39. **Nguyễn Thị Ngọc** (2018). *Nghiên cứu tác dụng điều trị viêm loét dạ dày - tá tràng và ức chế vi khuẩn HP trên thực nghiệm của bài thuốc DDHV*, Luận văn thạc sỹ y học, Học viện Y dược học cổ truyền.
40. **Dương Thị Quyên** (2019). *‘Đánh giá tác dụng điều trị Hội chứng ruột kích thích của bài thuốc Kiện tỳ hành khí chỉ tả thang trên lâm sàng’*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.
41. **Đỗ Trung Đàm** (1996), *Phương pháp Litchfield – Wilcoxon. Phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc*, NXB Y học, tr. 101-112.
42. **World Health Organization (2000)**. *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine. Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization*.
43. **Bộ Y Tế** (2000). *Thông tư Hướng dẫn về thử thuốc trên lâm sàng*

- (03/2012/TT-BYT).
44. **Đỗ Trung Đàm** (2014). *Phương Pháp Nghiên Cứu Độc Tính Của Thuốc*. NXB Y học, Hà Nội.
 45. **Cục khoa học Công nghệ và Đào tạo - Bộ Y tế** (2015). *Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu.*
 46. **Gerhard Vogel H** (2016). *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer.
 47. **World Health Organization** (2013). *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.
 48. **Koji Takeuchi, Kenji Nagahama** (2013). *Animal Model of Acid-Reflux Esophagitis: Pathogenic Roles of Acid/Pepsin, Prostaglandins, and Amino Acids*. BioMed Research International. 2014, 10 pages.
 49. **Takahiro Masuda, Sumeet K. Mittal** (2017). *Current Animal Models of Gastroesophageal Reflux Disease, Barrett's Esophagus, and Esophageal Adenocarcinoma*, Journal of Nature and Science (JNSCI), 3(6): 387.
 50. **Szabo S**(1978). *Animal models of human disease cysteamine induced acute and chronic duodenal ulcer in the rat*. American J Pathol, 93, 273-276.
 51. **Prasenjit Mitra, Tanaya Ghosh, Prasanta Kumar Mitra** (2013). *Anti-peptic ulcer activity of TLC separated fractions of root extract of Astilbe rivularis in rats*. Eur J Biotechnol Biosci, 1, 37-42.
 52. **Szelenyi I, Thiemer K** (1978). *Distention ulcer as a model for testing of drugs for ulcerogenic side effects*. Archives of Toxicology, 41(1), 99-105.
 53. **Debiprasad G.M., Prasenjit G., Tanaya R., Prasanta K.M** (2013). *Anti-peptic ulcer activity of the leaves of Amaranthus spinosus Lin rats*. Mint. J. Pharm. Med. Sci, 1, 52-53.
 54. **Trần Thúy, Vũ Nam, Nguyễn Văn Toại** (2002). *Lý luận Y học cổ truyền*, NXB Y học Hà Nội, 70-76.
 55. **Nguyễn Thị Bảo An** (2020), *Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng tân tạo mạch máu não của bài thuốc 'Thông mạch Vintong' trên động vật thực nghiệm*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.

56. **Hoàng Bảo Châu** (2006). *Nội khoa Y học cổ truyền*. NXB Y học.
57. **Nguyen D, Tran Q, Do M** (2022), *et al. Anti-ulcer activity of spray-dried powders prepared from aerial parts extracts of ampelopsis cantoniensis*. *Pharmacogn J*;14(2):276-281.
58. **Liu Z, Zhang X, Cui W, et al** (2007). *Evaluation of short - term and sub-chronic toxicity of Magnolia bark extract in rats*, *Requ Toxicol Pharmacol*, 49(3), 160-71.
59. **Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương** (2001), *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*, NXB Y học.
60. **Vũ Đình Vinh** (2001), *Hướng dẫn sử dụng các xét nghiệm sinh hoá*, Nhà xuất bản Y học, tr 115-287.
61. **Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Thị Hương** (2013). *Các Xét Nghiệm Thường Quy Áp Dụng Trong Thực Hành Lâm Sàng*. NXB Y học, Hà Nội.
62. Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Thị Hương (2013). *Hướng Dẫn Sử Dụng Các Xét Nghiệm Sinh Hóa*. NXB Y học, Hà Nội.
63. **Adinortey MB, Ansah C, Galyuon I, Nyarko A** (2013). *In vivo models used for evaluation of potential antigastroduodenal ulcer agents*. *Ulcers*; 2013:e796405.
64. **Takeuchi K, Furukawa O, Tanaka H, Okabe S** (1986). *A new model of duodenal ulcers induced in rats by indomethacin plus histamine*. *Gastroenterology*. 1986; 90(3):636-645.
65. **Szabo S, Reichlin S**. *Somatostatin in rat tissues is depleted by cysteamine administration*. *Endocrinology*. 1981;109(6):2255-2257.
66. **Guo K, Tong C, Fu Q, Xu J, Shi S, Xiao Y** (2019). *Identification of minor lignans, alkaloids, and phenylpropanoid glycosides in Magnolia officinalis by HPLC-DAD-QTOF-MS/MS*. *J Pharm Biomed Anal*. 2019;170:153-160.
67. **Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BMR** (2006). *Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 4(12):1452-1458.
68. **Kenichi Nakahara et al.** (2014). *Acid Reflux Directly Causes Sleep Disturbances in Rat with Chronic Esophagitis*. *PLoS ONE*. 9(9):1-9.

69. **Phạm Bá Tuyền** (2014), *Nghiên cứu tác dụng của chế phẩm Hpmax trong điều trị loét hành tá tràng có Helicobacter pylori*, Hà Nội, Luận án Tiến sỹ y học cổ truyền. Trường Đại học y Hà Nội.
70. **Vũ Nam** (1995), *Góp phần nghiên cứu tác dụng của cây chè dây trong điều trị loét hành tá tràng*, Luận án phó TSKH Y dược, Tr. ĐH Y Hà Nội.
71. **Yiping Lin, Yuke Li, Yuanlian Zeng, et al** (2021). *Pharmacology, Toxicity, Bioavailability, and Formulation of Magnolol: An Update Toxicology*, 226(2-3), 152-160.
72. **Jianzhi Wu, Guangrui Huang, Yajing Li** (2020). *Flavonoids from Aurantii Fructus Immaturus: promising phytomedicines for the treatment of liver diseases*. Chinese Medicine; 15 (89).
73. **Zhu Z, Zhang M, Shen Y, Wang H** (1997). *Pharmacological effect of cortex Magnoliae officinalis on digestion system*. J Chin Mater Medica. 1997;22(11): 686-688, 704.
74. **Yuli Li, Xiaoya Li, and Zhoujin Tan.** (2022). *Basic Traditional Chinese Medicinal Compound for Adjuvant Treatment of Helicobacter pylori Related Gastritis: Implication for Anti-H. pylori Related Gastritis Drug Discovery*, Natural Product Communications.17(7): 1–18.
75. **Babincová M, Schronerová K, Sourivong P.** (2008). *Antiulcer activity of water extract of Scoparia dulcis*. Fitoterapia. 79(7):587-588.
76. **Tsai J-C, Peng W-H, Chiu T-H, Lai S-C, Lee C-Y.** (2011). *Anti-inflammatory effects of Scoparia dulcis L. and betulinic acid*. Am J Chin Med. 39(5):943-956.
77. **Mamedov NA, Egamberdieva D.** *Phytochemical constituents and pharmacological effects of licorice: A review*.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1: QUY TRÌNH BÀO CHẾ VIÊN NANG CỨNG “Dạ dày tuệ Tĩnh”

