

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**
HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



LÊ DUY ĐẠI

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG LOÉT DẠ DÀY
VÀ GIẢM ĐAU CỦA BÀI THUỐC “SÀI HỒ SƠ CAN
THANG” KẾT HỢP “Ô BỐI THANG”
TRÊN THỰC NGHIỆM**

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM

BỘ Y TẾ



LÊ DUY ĐẠI

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG LOÉT DẠ DÀY
VÀ GIẢM ĐAU CỦA BÀI THUỐC “SÀI HỒ SƠ CAN
THANG” KẾT HỢP “Ô BỐI THANG”
TRÊN THỰC NGHIỆM**

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 8720115

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. TS. VŨ NGỌC THẮNG**
- 2. TS. TRẦN QUANG MINH**

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 tạo điều kiện của các tập thể, cá nhân, gia đình, bạn bè. Tôi xin bày tỏ lời cảm ơn sâu sắc tới:

Đảng ủy, Ban Giám đốc, Phòng Đào tạo Sau Đại học, các Bộ môn, khoa phòng và các thầy cô trong Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam. đã quan tâm, tạo điều kiện tốt nhất cho tôi học tập và nghiên cứu để hoàn thành đề tài này.

Với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới thầy TS. Vũ Ngọc Thắng, TS. Trần Quang Minh đã trực tiếp 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 luận văn này.

Tôi xin chân thành cảm ơn quý Thầy, Cô - những nhà khoa học trong Hội đồng thông qua đề cương và Hội đồng chấm luận văn đã đóng góp cho tôi nhiều ý kiến quý báu và khoa học để tôi hoàn thành luận văn này.

Cuối cùng tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến những người thân trong gia đình cùng những người bạn đã luôn bên tôi, chia sẻ và tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi trong thời gian học tập, nghiên cứu và hoàn thiện luận văn này.

Hà Nội, ngày 25 tháng 12 năm 2023

Học viên

Lê Duy Đại

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Lê Duy Đại, học viên lớp Cao học – Khóa 14, Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, tôi xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn khoa học của TS. Vũ Ngọc Thắng, TS. Trần Quang Minh

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp nhận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 25 tháng 12 năm 2023.

Người viết cam đoan

Lê Duy Đại

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ĐVTN	: Động vật thí nghiệm
H.P	: Helicobacter pylori
NSAID	: Non-steroidal anti-inflammatory drug
PPI	: Proton pump inhibitor
YHCT	: Y học cổ truyền
YHHĐ	: Y học hiện đại

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Tổng quan về bệnh viêm loét dạ dày theo y học hiện đại.....	3
1.1.1. Định nghĩa bệnh viêm loét dạ dày	3
1.1.2. Dịch tễ	3
1.1.3. Nguyên nhân gây bệnh.....	3
1.1.4. Cơ chế bệnh sinh.....	4
1.1.5. Hoạt động tiết dịch của dạ dày	4
1.1.6. Triệu chứng lâm sàng	6
1.1.7. Cận lâm sàng.....	6
1.1.8. Chẩn đoán xác định.....	7
1.1.9. Chẩn đoán phân biệt	7
1.1.10. Điều trị.....	7
1.1.11. Chế độ ăn uống nghỉ ngơi.....	8
1.1.12. Đại cương về đau:	9
1.2. Tổng quan chứng vị quản thống	10
1.2.1. Bệnh danh	10
1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh.....	11
1.2.3. Các thể bệnh trên lâm sàng	12
1.3. Tổng quan một số mô hình thực nghiệm đánh giá tác dụng của thuốc trên viêm loét dạ dày- tá tràng	15
1.3.1. Loét Shay	15
1.3.2. Loét do indomethacin	16
1.3.3. Loét do ethanol.....	16
1.3.4. Loét gây bởi stress do gò bó và hạ nhiệt	17
1.4. Tổng quan về bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bồi thang”	17

1.4.1. Nguồn gốc bài thuốc	17
1.4.2. Phân tích bài thuốc	18
1.4.3. Nguyên lý phối hợp Sài hồ sơ can thang và Ô bối thang	19
1.5. Nghiên cứu về bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” và “Ô bối thang”	19
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	22
2.1. Đối tượng và chất liệu nghiên cứu	22
2.1.1. Chất liệu nghiên cứu	22
2.1.2. Động vật nghiên cứu	23
2.1.3. Hóa chất nghiên cứu	23
2.1.4. Dụng cụ, máy móc, thiết bị	24
2.2. Phương pháp nghiên cứu	24
2.2.1. Đánh giá tác dụng chống loét dạ dày của bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” trên thực nghiệm	24
2.2.2. Đánh giá tác dụng giảm đau của bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” trên thực nghiệm.	26
2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	29
2.3.1. Địa điểm nghiên cứu	29
2.3.2. Thời gian nghiên cứu	29
2.4. Sơ đồ nghiên cứu	30
2.5. Xử lý số liệu	31
2.6. Đạo đức trong nghiên cứu	31
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	32
3.1. Kết quả đánh giá tác dụng chống loét dạ dày của bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” trên thực nghiệm	32
3.1.1. Tác dụng của bài thuốc lên các chỉ tiêu đánh giá chức năng bài tiết dịch vị	32
3.1.2. Tác dụng của bài thuốc lên các chỉ tiêu đánh giá tổn thương loét .	36
3.1.3. Kết quả đại thể và mô bệnh học dạ dày của chuột thí nghiệm	37

3.2. Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau của bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” trên thực nghiệm	40
3.2.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau theo phương pháp mâm nóng	40
3.2.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau của bài thuốc theo phương pháp gây đau quặn bằng acid acetic	41
Chương 4. BÀN LUẬN	45
4.1. Về tác dụng chống loét dạ dày của bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” trên thực nghiệm.....	45
4.1.1. Mô hình gây loét dạ dày bằng Aspirin	45
4.1.2. Tác dụng đến chức năng bài tiết dịch vị trong dạ dày	46
4.1.3. Tác dụng đến tổn thương loét	47
4.2. Về tác dụng giảm đau của bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” trên thực nghiệm.	50
4.3. Bàn luận về bài thuốc nghiên cứu	52
KẾT LUẬN	55
KIẾN NGHỊ	56
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2.1. Thành phần của bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang”	22
Bảng 2.2. Số lượng động vật thực nghiệm	23
Bảng 3.1. Tác dụng của bài thuốc lên thể tích dịch vị của chuột nghiên cứu	32
Bảng 3.2. Tác dụng của bài thuốc lên pH dịch vị của chuột nghiên cứu.....	33
Bảng 3.3. Tác dụng của bài thuốc lên độ acid tự do của dịch vị	34
Bảng 3.4. Tác dụng của bài thuốc lên độ acid toàn phần của dịch vị.....	35
Bảng 3.5. Tác dụng của bài thuốc lên các chỉ tiêu đánh giá tổn thương loét	36
Bảng 3.6: Tác dụng của thuốc nghiên cứu tới thời gian tiềm của chuột nhắt trắng	40
Bảng 3.7. Ảnh hưởng của thuốc nghiên cứu tới thời gian xuất hiện đau quặn	41
Bảng 3.8. Ảnh hưởng của thuốc nghiên cứu tới số cơn đau quặn ở mỗi khoảng thời gian 5 phút sau tiêm acid acetic	42
Bảng 3.9. Ảnh hưởng của thuốc nghiên cứu tới tổng số cơn đau quặn trong 25 phút sau tiêm acid acetic	43

DANH MỤC CÁC HÌNH

- Hình 3.1. Hình ảnh đại thể dạ dày chuột quan sát qua kính lúp. 37
- Hình 3.2. Hình ảnh đại thể dạ dày chuột quan sát qua kính hiển vi soi nổi. 38
- Hình 3.3. Hình ảnh vi thể dạ dày chuột nhuộm HE 39

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm loét dạ dày là bệnh lý khá phổ biến trên thế giới cũng như tại Việt Nam. Tùy theo từng nước và từng khu vực mà tỉ lệ mắc bệnh thay đổi theo từng thời kỳ khác nhau [1]. Ổ loét trong loét dạ dày là do sự phá hủy một vùng có giới hạn nhỏ làm mất lớp niêm mạc dạ dày, có thể lan xuống lớp dưới niêm mạc, lớp cơ thậm chí đến lớp thanh mạc [2]. Loét dạ dày này có thể gây ra các biến chứng nặng nề như xuất huyết tiêu hóa, thủng dạ dày, ung thư dạ dày,... do đó cần được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời sẽ làm giảm tỉ lệ tái phát và ngăn ngừa biến chứng [3]. Quan điểm hiện nay cho rằng cơ chế bệnh sinh của viêm loét dạ dày vẫn là do yếu tố tấn công vượt trội yếu tố bảo vệ. Có nhiều nguyên nhân gây viêm loét dạ dày, trong đó các nguyên nhân chính là loét do *Helicobacter pylori* (H.P), loét do sử dụng thuốc giảm đau, chống viêm NSAID, corticoid và loét do stress. Hiện nay điều trị viêm loét dạ dày thường dùng gồm có thuốc ức chế bơm proton, kháng acid và diệt trừ H.P.

Theo Y học cổ truyền (YHCT) loét dạ dày thuộc phạm vi chứng vị quản thống. Bệnh gây nên chủ yếu do các nguyên nhân: can khí phạm vị và tỳ vị hư hàn. Các phương pháp điều trị bằng YHCT như: châm cứu, cấy chỉ, nhĩ châm kết hợp dùng thuốc YHCT. Trong các bài thuốc điều trị chứng vị quản thống, bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” (Cảnh nhạc toàn thư) và “Ô bối thang” (Dược điển Trung Quốc) là những bài thuốc thường được áp dụng trên lâm sàng. Bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” có tác dụng hành khí chỉ thống [4], bài thuốc “Ô bối thang” có tác dụng liễm toan [5]. Trong cổ văn viết hai bài thuốc này được dùng dưới dạng thuốc tán, nhưng trên thực tế lâm sàng hai bài thuốc này dùng ở dạng thuốc thang. Chủ yếu điều trị nội khoa dựa vào cơ chế bệnh sinh loét dạ dày: Sự mất cân bằng giữa yếu tố tấn công và bảo vệ, nên mục đích điều trị nhằm tăng các yếu tố có

lợi như tăng sự đề kháng của niêm mạc, kích thích niêm mạc tái sinh và giảm thiểu các tác động có hại đến dạ dày như trung hòa acid trong dạ dày, ức chế bài tiết acid HCl và pepsin. Việc kết hợp hai bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” và “Ô bối thang” trong điều trị có đáp ứng được hai mục tiêu này? Để có thêm cơ sở khoa học minh chứng về tác dụng của sự kết hợp hai bài thuốc này trong điều trị giảm đau và chống loét dạ dày, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày và giảm đau của bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” trên thực nghiệm”** với 2 mục tiêu:

1. Đánh giá tác dụng chống loét dạ dày của bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” trên thực nghiệm.

2. Đánh giá tác dụng giảm đau của bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” trên thực nghiệm.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về bệnh viêm loét dạ dày theo y học hiện đại

1.1.1. Định nghĩa bệnh viêm loét dạ dày

Loét dạ dày tá tràng là tình trạng niêm mạc bị tổn thương bề mặt vượt qua 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 lớn bởi số lượng bệnh nhân nhiều, tính chất của bệnh là mạn tính và dễ tái phát, chi phí điều trị cao và có thể gây một số biến chứng [6].

1.1.2. Dịch tễ

- Bệnh loét dạ dày là một vấn đề toàn cầu với nguy cơ phát triển suốt đời từ 5% đến 10%. Năm 2015, tình trạng viêm loét mới phát hiện khoảng 87,4 triệu người trên toàn thế giới. Khoảng 10% dân số có ít nhất 1 lần viêm loét dạ dày trong đời. Khoảng 267.600 trường hợp tử vong do loét dạ dày trong năm 2015, con số này giảm đáng kể so với năm 1990 là 327.000 ca [7].

- Nhìn chung, tỉ lệ mắc loét dạ dày trên toàn thế giới đang giảm do điều kiện vệ sinh và vệ sinh được cải thiện kết hợp với điều trị hiệu quả và sử dụng NSAID hợp lý.

- Loét tá tràng phổ biến gấp bốn lần so với loét dạ dày, nam gặp nhiều hơn nữ [8].

1.1.3. Nguyên nhân gây bệnh

Do nhiều nguyên nhân gây ra nhưng thực tế lâm sàng có 3 nguyên nhân chính gây viêm loét dạ dày:

- Loét do H.P: là nguyên nhân chủ yếu gây loét dạ dày, viêm dạ dày cấp và mạn, ung thư dạ dày.

Tỉ lệ nhiễm chung của người Việt Nam khoảng 70% và người ta thấy chỉ 1 – 2% số người bị nhiễm H.P bị loét dạ dày.

- Các kháng viêm, giảm đau NSAID: 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 thường là 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 tỉ lệ 50 – 100%. Những bệnh nhân như vậy có tỉ 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 tỉ lệ tử vong [6], [9], [11].

1.1.4. Cơ chế bệnh sinh

Viêm loét dạ dày tá tràng là do sự mất cân bằng giữa 2 yếu tố: Yếu tố gây loét và yếu tố bảo vệ tế bào [6].

- Yếu tố gây loét:

+ Acid HCl, pepsin.

+ Các yếu tố bên ngoài: thuốc, rượu, H.P ...

+ Các yếu tố bên trong: dịch mật, lysolecithin.

- Yếu tố bảo vệ tế bào:

+ Lớp chất nhày và bicarbonat 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 còn gọi là hàng rào bảo vệ thứ ba.

1.1.5. Hoạt động tiết dịch của dạ dày

Dịch vị do các tuyến của dạ dày tiết ra. Các tuyến này nằm trong niêm mạc của thành dạ dày, chúng bài tiết những chất tiết khác nhau tùy từng vùng của dạ dày, được phân thành 2 nhóm:

- Nhóm tuyến dạ dày tiết: HCl, pepsinogen, chất nhầy.
- Nhóm tuyến môn vị tiết: chất nhầy, gastrin, pepsinogen.

Nhóm dạ dày có ba loại tế bào:

- + Tế bào cổ tuyến tiết nhầy (mucous neck cells)
- + Tế bào chính tiết pepsinogen (chief cells)
- + Tế bào thành tiết HCl, yếu tố nội tại (intrinsic factor, được tế bào thành tiết ra)

Vùng quanh tâm vị tiết nhiều chất nhầy và một ít enzyme pepsinogen. Vùng hang vị tiết vị tố gastrin và một ít chất nhầy. Vùng tế bào thành tiết ra HCl, HCl đóng vai trò quan trọng tạo môi trường acid (pH 1-2) cho pepsinogen hoạt động, tham gia làm trương nở protein tạo thuận lợi cho quá trình tiêu hóa ở dạ dày.

Thành phần dịch vị gồm có: acid chlohydric (HCl), pepsin, chimosine, lipase, yếu tố nội tại.

Cơ chế điều hòa bài tiết dịch vị:

- Số lượng dịch vị thay đổi theo từng giai đoạn của bữa ăn hay ngoài bữa ăn, theo thành phần và vị trí thức ăn trong ống tiêu hóa. Bài tiết dịch dạ dày được chi phối bởi hai yếu tố: thần kinh và thể dịch.

- Vai trò thần kinh trong quá trình bài tiết dịch vị: phụ thuộc vào hệ giao cảm và phó giao cảm, phó giao cảm có vai trò kích thích gây tăng tiết dịch vị qua trung gian chất dẫn truyền thần kinh acetylcholine, thần kinh giao cảm có các sợi giao cảm thuộc dây tạng là những sợi thần kinh ức chế hoạt động tiết của dạ dày.

- Vai trò thể dịch trong bài tiết dịch vị: Gastrin kích thích tế bào viền và tế bào chính tiết HCl và pepsinogen, thời gian tác dụng kéo dài hơn thời gian tác dụng của thần kinh; Histamin tác động lên thụ thể H₂ có trên niêm mạc dạ dày làm tăng tiết HCl; Prostagladine A₂ có tác dụng ứng chế bài tiết dịch vị [10].

1.1.6. Triệu chứng lâm sàng

Đau bụng chủ yếu ở vùng thượng vị là triệu chứng gần như hằng định. Đau có thể từ mức độ khó chịu, đau âm ỉ đến dữ dội. Tùy thuộc vào vị trí ổ loét, tính chất đau có ít nhiều khác biệt:

Loét hành tá tràng thường xuất hiện lúc đói hoặc sau bữa ăn 2-3 giờ, đêm đau tăng lên, ăn vào hoặc dùng thuốc trung hòa acid thì đỡ đau nhanh.

Loét dạ dày: tùy vào vị trí ổ loét mà vị trí và hướng lan của tính chất đau có thể khác nhau. Thường là đau sau ăn vài chục phút đến vài giờ.

Một số bệnh nhân gia tăng theo mùa đặc biệt là vào mùa đông.

Đau giảm khi dùng các thuốc kháng acid, kháng tiết.

Có thể có các triệu chứng: buồn nôn, nôn, chán ăn, cảm giác nóng rát ở hơi ợ chua, buồn nôn.

Khám bụng: thường không có gì đặc biệt [6], [11].

1.1.7. Cận lâm sàng

- Chụp dạ dày tá tràng có uống Barite hoặc chụp đối quang hiện nay ít dùng.

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

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

- Test xác định H.P: có nhiều phương pháp:

+ Ure test (xét nghiệm mô bệnh học) hoặc nuôi cấy được làm từ mảnh sinh thiết.

+ Tìm kháng thể kháng H.P trong máu, thường dùng trong điều tra dịch tễ học.

+ Test thở C13, C14

- + Tìm kháng nguyên của H.P trong phân.
- Thăm dò acid dịch vị của dạ dày:
 - + Hút dịch vị lúc đói: để đánh giá bài tiết, HCl và pepsin.
 - + Dùng các nghiệm pháp kích thích như: nghiệm pháp histamin hoặc insulin.

Các kỹ thuật này hiện ít dùng trong lâm sàng [6], [9], [11].

1.1.8. Chẩn đoán xác định

- Dựa vào triệu chứng lâm sàng
- Đặc điểm và những tổn thương trên nội soi [6].

1.1.9. Chẩn đoán phân biệt

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

- Trào ngược dạ dày thực quản: loét dạ dày 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 [6].

1.1.10. Điều trị

1.1.10.1 Nguyên tắc

- Làm giảm acid và pepsin ở dịch vị bằng các thuốc ức chế bài tiết hoặc trung hòa acid.
- Tăng cường các yếu tố bảo vệ niêm mạc bằng các thuốc tạo màng che phủ, băng bó ổ loét, kích thích sự tái sinh của tế bào niêm mạc dạ dày.
- Diệt trừ H.P bằng các thuốc kháng sinh hoặc 1 số loại thuốc khác như bismuth, metronidazole,...
- Nâng đỡ sức khỏe toàn thân theo quan điểm điều trị toàn diện [11].

1.1.10.2 Các thuốc điều trị loét dạ dày

- Thuốc kháng acid: là những base yếu, phản ứng với acid dạ dày tạo thành nước và muối (trung hòa acid), giảm đau nhanh: Aluminium Hydroxide, Magnesium Hydroxide.

- Kháng thụ thể H₂ histamin (cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatid): ức chế tiết acid ban đêm, tác dụng vừa phải đối với sự tiết acid sau ăn. Từ khi ra đời thuốc ức chế bơm proton, vai trò của kháng thụ thể H₂ trong điều trị loét dạ dày đã giảm.

- Thuốc ức chế bơm proton (omeprazol, esomeprazol, lansoprazole): tác dụng ức chế bài tiết acid HCl triệt để. Là thuốc có tác dụng ức chế tiết acid mạnh nhất trong các thuốc hiện nay.

- Thuốc bảo vệ niêm mạc: Sucralfat giảm nhanh triệu chứng nhưng không dùng kéo dài; các hợp chất bismuth cải thiện triệu chứng, phối hợp trong phác đồ điều trị H.P nhưng không nên sử dụng kéo dài [9], [11].

- Phác đồ điều trị H.P:

Hiện nay ở Việt Nam tỉ lệ kháng clarithromycin rất cao, vì vậy cần lựa chọn phác đồ điều trị dành cho nhóm kháng clarithromycin > 15%. Nhóm thuốc ức chế bơm proton nên dùng liều cao 2 lần/ ngày làm tăng khả năng diệt H.P (esomeprazol 40 mg, pantoprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg).

Phác đồ khuyến cáo:

+ Phác đồ đồng thời amoxicillin clarithromycin metronidazole + PPI. Thời gian điều trị 14 ngày.

+ Phác đồ 4 thuốc có bismuth + tetracycline + tinidazole + PPI. Thời gian điều trị 14 ngày [12].

1.1.11. Chế độ ăn uống nghỉ ngơi

- Ăn thức ăn mềm, dễ tiêu hóa, ít dầu mỡ béo, hạn chế ăn đồ cay nóng để giảm kích thích tiết acid dạ dày. Nên chia thành nhiều bữa ăn nhỏ trong ngày, không để bụng quá đói hoặc quá no do thức ăn khi vào dạ dày có tác dụng là một chất đệm trung hòa acid dạ dày trong khoảng 30 – 60 phút.

- Ngưng sử dụng thuốc giảm đau chống viêm không steroid, khi bắt buộc phải sử dụng thì cần có chỉ định của bác sĩ và dự phòng loét dạ dày.

- Ngưng uống bia rượu, hút thuốc lá, giảm stress, căng thẳng [13].

1.1.12. Đại cương về đau:

1.1.12.1 Định nghĩa về đau

Theo hiệp hội quốc tế nghiên cứu về đau (International Association for the Study of Pain - IASP) đau là một cảm nhận thuộc về giác quan và xúc cảm do tổn thương đang tồn tại hoặc tiềm tàng ở các mô gây nên và phụ thuộc vào mức độ nặng, nhẹ của tổn thương ấy. Cảm giác đau có thể bắt nguồn từ bất cứ một điểm nào trên đường dẫn truyền đau.

Đau là một trải nghiệm khó chịu về cảm giác cũng như về cảm xúc do tổn thương có thực ở mô hoặc được cho là có tổn thương như thế gây ra [14].

1.1.12.2 Phân loại đau

* Theo cơ chế gây đau:

- Đau cảm thụ (nociceptive pain): là đau do tổn thương tổ chức (cơ, da, nội tạng...) gây kích thích vượt ngưỡng đau.

+ Đau cảm thụ có 2 loại:

- Đau thân thể (somatic pain) là đau do tổn thương mô da, cơ, khớp...
- Đau nội tạng (visceral pain) là đau do tổn thương nội tạng.

+ Đau thần kinh (neuropathic pain): là chứng đau do những thương tổn nguyên phát hoặc những rối loạn chức trong hệ thần kinh gây nên.

+ Đau thần kinh chia 2 loại:

- Đau thần kinh ngoại vi (peripheral neuropathic pain) do tổn thương các dây hoặc rễ thần kinh.

- Đau thần kinh trung ương (central neuropathic pain) do tổn thương ở não hoặc tủy sống.

- Đau hỗn hợp (mixed pain): gồm cả 2 cơ chế đau cảm thụ và đau thần kinh.

- Đau do căn nguyên tâm lý.

* Theo thời gian:

- Đau cấp tính (acute pain): là đau mới xuất hiện, có cường độ mạnh mẽ, có thể được coi là một dấu hiệu báo động hữu ích. Đau cấp giúp việc chẩn đoán cần thiết nhằm xác định chứng đau có nguồn gốc thực thể hay không. Thời gian đau dưới 3 tháng.

- Đau mạn tính (chronic pain): là chứng đau dai dẳng tái đi tái lại nhiều lần.

1.1.12.3 Thuốc giảm đau

Thuốc giảm đau chỉ điều trị triệu chứng, thuốc có thể che lấp các dấu hiệu của bệnh trong khi bệnh vẫn tiến triển, nên phải hết sức cân nhắc khi sử dụng các thuốc giảm đau.

* Thuốc giảm đau trung ương

+ Nhóm thuốc này gồm:

+ Thuốc chủ vận trên receptor opioid:

- Các opioid tự nhiên: morphin, codein, ...
- Các opioid tổng hợp: pethidin, methadon, ...

+ Thuốc chủ vận - đối kháng hỗn hợp và chủ vận từng phần trên receptor opioid: pentazocin, nalorphin, nalbuphil, butorphanol,

+ Thuốc đối kháng đơn thuần trên receptor opioid: naloxon, naltrexon.

* Thuốc giảm đau ngoại vi

Các thuốc nhóm này chỉ có tác dụng với các chứng đau nhẹ, đau khu trú

Các thuốc trong nhóm: paracetamol, ibuprofen, indomethacin, diclofenac,... [15].

1.2. Tổng quan chứng vị quản thống

1.2.1. Bệnh danh

Theo YHCT, bệnh viêm dạ dày được xếp vào phạm vi của chứng vị quản thống, Sách Nội kinh có ghi: vị quản thống là chỉ vùng thượng vị đau âm ỉ hay dữ dội, đau từng cơn kèm theo có ợ hơi, ợ chua [16].

1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

- Do tình chí bị kích thích, u uất buồn giận lâu ngày gây can khí uất kết, mất khả năng sơ tiết làm rối loạn khí cơ hoành nghịch phạm vị lên tỳ vị bất hòa, rối loạn sự thanh thăng giáng trọc của tỳ vị gây ra đau, ợ hơi, ợ chua, buồn nôn.

- Ăn uống thất thường, ăn nhiều đồ cay, nóng, chua, sống làm tỳ vị bị tổn thương, tỳ mất khả năng kiện vận, vị mất hòa giáng, khí cơ trở trệ gây đau thượng vị. Bệnh kéo dài sẽ gây ra tổn thương dương khí vùng trung tiêu dẫn đến tỳ vị hư hàn.

- Tiên thiên bất túc: do thận khí hư (khi sinh ra thận dương đã bất túc, không nuôi dưỡng được tỳ dương làm tỳ dương hư, gây vị ú trệ và hư); do tỳ vị hư (do bẩm tố hư yếu hoặc làm việc khó nhọc vất vả hoặc do hàn thấp nội sinh làm tỳ vị càng thêm bị thương tổn) [16].

*** Cơ chế bệnh sinh:**

Cơ chế bệnh của thực chứng chủ yếu gồm:

Khí trệ

Hàn ngưng khí trệ

Thực chứng

Huyết ú

Thấp nhiệt

Cơ chế bệnh của hư chứng chủ yếu gồm:

Khí (dương) hư

Âm hư

Cơ chế bệnh chủ yếu của loét dạ dày là khí cơ của vị bị tắc trở hoặc mạch lạc thất dưỡng dẫn đến vị không thể hòa giáng mà sinh ra bất thông tắc thống, thất vinh tắc thống [17].

1.2.3. Các thể bệnh trên lâm sàng

Chứng vị quản thông trong YHCT được căn cứ vào chứng trạng biểu hiện và thông qua tứ chẩn để phân ra các thể bệnh. Ở Trung Quốc, vị quản thông chia thành 7 thể bao gồm [18].

- + Thể can khí phạm vị
- + Thể hàn tà phạm vị
- + Thể thấp nhiệt trung trở
- + Thể ẩm thực thương vị
- + Thể ú trở kinh lạc
- + Thể vị âm hư tổn
- + Thể tỳ vị hư hàn

Ở Việt Nam hiện nay vẫn thống nhất vị quản thông phân thành hai thể lớn can khí phạm vị và tỳ vị hư hàn. Trong đó can khí phạm vị chia thành 3 loại như thể khí trệ, thể hỏa uất và huyết ú [19], [20].

1.2.3.1 Thể can khí phạm vị: gồm 3 thể nhỏ

Thể khí trệ khí uất, thể hỏa uất và thể huyết ú.

a. Thể khí trệ (khí uất):

- Triệu chứng:
 - + Đau thượng vị từng cơn, đau lan ra sau lưng, và 2 bên ngang sườn
 - + Án đau (cự án), bụng đầy trướng, ợ hơi, ợ chua
 - + Chát lưỡi đỏ, rêu lưỡi trắng hoặc hơi vàng
 - + Mạch huyền
- Phân tích triệu chứng:

Khí trệ do ăn uống không điều hòa, tinh thần bị sang chấn, cảm phải ngoại tà gây đau ở vùng thượng vị, kèm theo đầy trướng bụng, đau lúc nhiều lúc ít, ợ hơi.

Can khí uất kết làm cho khí huyết vận hành không thông xướng gây nên rêu lưỡi trắng, mạch huyền. Do lo nghĩ nhiều, can khí mất điều hòa gây ngực sườn đầy tức, đầy bụng, tình chí uất ức.

- Phương: sơ can lý khí (sơ can hòa vị)
- Bài thuốc: bài Sài hồ sơ can thang gia giảm, Trầm hương giải khí tán
- Châm cứu: châm tả, các huyết thái xung, hợp cốc, túc tam lý,... [21], [22].

b. Thể hỏa uất:

- Triệu chứng:
 - + Thượng vị đau nhiều, cảm giác nóng rát, cự án
 - + Miệng khô đắng, ợ chua
 - + Tiểu tiện đỏ, đại tiện táo
 - + Chết lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch huyền sắc.

- Phân tích triệu chứng:

Do can khí uất hóa hỏa, vốn vị dương bẩm tố mạnh, tình chí có hỏa, ngoại tà vào trong hóa hỏa, ăn đồ cay ngọt béo gây nên bệnh. Biểu hiện đau vùng thượng vị cảm giác như nóng bỏng, miệng khô, khát nước, thích uống nước mát, ăn mau tiêu, mau đói, ợ hơi, ợ chua, chết lưỡi đỏ, rêu vàng, mạch huyền sắc.

- Pháp: sơ can tiết nhiệt (thanh nhiệt lợi thấp, hòa vị khoan trung)
- Bài thuốc: Hóa can tiễn phối hợp với tả kim hoàn gia giảm.
- Châm cứu: châm tả các huyết trên + hợp cốc, nội đình, hạ quan [21], [22].

c. Thể huyết ú:

- Triệu chứng:

+ Đau ở 1 vị trí, cự án, chia làm 2 loại thực chứng và hư chứng.

● Thực chứng: nôn ra máu, ỉa phân đen, môi đỏ, lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch huyền sắc hữu lực.

● Hư chứng: sắc mặt xanh nhợt, người mệt mỏi, tay chân lạnh, môi nhợt, chết lưỡi đỏ bệu, có điểm huyết ú, rêu lưỡi nhuận, mạch hư đại hoặc tế sáp

- Phân tích triệu chứng:

Do can khí uất trệ gây nên ứ huyết, gây đau tại nơi ứ huyết, đau dữ dội, cự án, sắc mặt xanh tối, miệng môi tím, chất lưỡi xanh tím có những điểm ứ huyết.

Chảy máu do huyết ứ gây ra thoát quản gây các biểu hiện máu ra tím, có cục kèm theo đau dữ dội, lưỡi xanh tím, có ban ứ huyết, mạch sáp.

- Phương:

+ Hư chứng: bổ huyết chỉ huyết

+ Thực chứng: lương huyết chỉ huyết

- Bài thuốc:

+ Thực chứng: thất tiêu tán

+ Hư chứng: bài tứ quân tử thang gia giảm

- Châm cứu:

+ Hư chứng: châm bổ hoặc cứu can du, tỳ du, cách du, tâm du,...

+ Thực chứng: tả can du, thái xung, huyết hội, tỳ du, hợp cốc [21], [22].

1.2.3.2 *Thể tỳ vị hư hàn*

- Triệu chứng:

+ Đau vùng thượng vị, nôn nhiều, nôn ra nước trong, đầy bụng

+ Người mệt mỏi, thích xoa bóp, chườm nóng, sợ lạnh, tay chân lạnh, phân nát, có lúc táo

+ Rêu lưỡi trắng, chất lưỡi nhợt, mạch hư tế.

- Phân tích triệu chứng: do tỳ vị hư hàn, dương khí không vận chuyển được, ăn uống đình trệ nên đầy bụng, đau bụng, nôn ra nước trong. tỳ vị dương hư, dương hư sinh ngoại hàn nên sợ lạnh, chân tay lạnh, phân nát. Người mệt mỏi, mạch hư tế, lưỡi nhợt là do biểu hiện của hư hàn.

- Phương: ôn bổ tỳ vị

- Bài thuốc: Hoàng kỳ kiến trung thang gia giảm

- Châm cứu: ôn châm hoặc cứu. Trung quản, thiên khu, tỳ du, túc tam lý, tỳ du, vị du, quan nguyên, khí hải. [21], [22]

1.3. Tổng quan một số mô hình thực nghiệm đánh giá tác dụng của thuốc trên viêm loét dạ dày- tá tràng

1.3.1. Loét Shay

Mô hình loét Shay được Shay H mô tả lần đầu vào năm 1945 [23].

Mô hình được nhiều tác giả sử dụng trong các nghiên cứu đánh giá tác dụng chống loét dạ dày của các mẫu thử.

Chuột cống trắng Wistar được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm. Nhóm 1 được cho uống thuốc thử nghiệm, nhóm 2 được cho uống cimetidine (100 mg/kg) là đối chứng dương, nhóm 3 được cho uống dung môi, là dung dịch 12% Tween 80 (10ml/kg). Thực hiện thắt môn vị dưới sự gây mê bằng ether. Đóng vết thương lại và để chuột phục hồi. Bốn giờ sau, giết chuột, mở bụng và thắt một dây khác quanh thực quản sát với cơ hoành. Cô lập dạ dày và quan sát bên ngoài, và dẫn lưu chất chứa bên trong vào trong một ống ly tâm có chia độ, và ly tâm ở 2000 vòng/ phút trong 10 phút. Ghi thể tích dịch nổi trên mặt và pH. Cũng xác định lượng acid toàn phần của dịch vị bằng chuẩn độ tới pH 7,0 với dung dịch NaOH 0,05 N. Đánh giá các tổn thương dạ dày bằng cách soi bề mặt bên trong dạ dày với một kính hiển vi phẫu tích 2 thị kính. Đếm các tổn thương niêm mạc và xác định chỉ số loét trên cơ sở đánh giá mức độ của mỗi tổn thương loét theo Abidemi J. Akindele và cộng sự (2016) theo thang điểm sau:

- 0 : Không có tổn thương
- 0,5 : Chảy máu nhỏ
- 1,0 : Chảy máu
- 1,5 : Loét niêm mạc có sự lan tỏa hạn chế không quá 1/3 toàn bộ bề mặt bên trong của dạ dày
- 2,0 : Loét niêm mạc có sự lan tỏa hạn chế không 2/3 toàn bộ bề mặt
- 2,5 : Loét niêm mạc có sự lan tỏa trên toàn bộ bề mặt

- 3,0 : Loét sâu có sự lan tỏa hạn chế
- 3,5 : Loét sâu có sự lan tỏa toàn bộ bề mặt
- 4,0 : Loét thủng.

Mức độ trung bình của loét dạ dày đối với mỗi nhóm chuột được xác định bằng cộng gộp các tổn thương loét cho mỗi nhóm chuột cống trắng rồi chia cho số lượng chuột [24], [25], [26].

1.3.2. Loét do indomethacin

Loét dạ dày do indomethacin là mô hình gây loét dạ dày được nhiều tác giả sử dụng trong nghiên cứu

NSAID có liên quan đến sự phát triển loét dạ dày và các tác dụng phụ khác đối với môi trường đường tiêu hóa. Ngoài ra, các nghiên cứu còn cho thấy indomethacin gây tổn thương dạ dày ở chuột bằng cách tạo ra nồng độ các loại oxy phản ứng (ROS). Tiến hành nghiên cứu thường được thực hiện trên chuột cống trắng, được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm và để nhịn ăn trong 24 giờ, và được uống nước tùy ý trước khi thí nghiệm. Ba mươi phút sau khi cho uống thuốc thử nghiệm, cimetidin (100 mg/kg), hoặc dung dịch 12% Tween 80 (10 ml/kg), tiêm dưới da indomethacin cho chuột không gây mê ở mỗi nhóm. Giết chuột 4 giờ sau, cô lập và mở dạ dày và xác định các tổn thương dạ dày như mô tả ở trên [27], [28].

1.3.3. Loét do ethanol

Loét dạ dày do ethanol cũng là mô hình được nhiều tác giả sử dụng trong nghiên cứu.

Sinh lý bệnh của loét dạ dày do ethanol gây ra ở động vật tương tự như bệnh loét ở người. Tiến hành nghiên cứu thường được thực hiện trên chuột cống trắng, được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm và để nhịn ăn trong 24h, và được uống nước tùy ý trước khi thí nghiệm. Cho chuột uống 1ml ethanol 99,5% một giờ sau khi cho uống thuốc thử nghiệm, omeprazol (20 mg/kg), hoặc dung dịch 12% Tween 80 (10 ml/kg). Một giờ sau khi cho uống ethanol, giết chuột, cô lập và mở dạ dày và xác định chỉ số loét [29], [30].

1.3.4. Loét gây bởi stress do gò bó và hạ nhiệt

Tổn thương niêm mạc dạ dày do kiềm chế cơ thể có thể được tăng cường khi kết hợp với ngâm nước lạnh [31].

Mô hình này được nhiều tác giả sử dụng để đánh giá tác dụng của các mẫu thử chống loét dạ dày do cơ chế stress gây ra [32], [33].

Một số chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm, để nhịn ăn trong 48 giờ, và được cho uống nước tùy ý trước khi thí nghiệm. Gây loét dạ dày do stress theo phương pháp được mô tả theo Souza Brito, 1998, bằng cách đặt chuột trong một chuồng gò bó ở 4°C. Cho chuột ở các lô thí nghiệm uống 2 lần (18 giờ và 1,5 giờ) trước khi gây stress do gò bó-hạ nhiệt các chất sau đây: thuốc thử nghiệm, cimetidine (100 mg/kg), và dung dịch Tween 12% 80 (100 ml/kg), tương ứng. Sau 3 giờ, giết chuột, cô lập, mở dạ dày và xác định chỉ số loét.

1.4. Tổng quan về bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bồi thang”

Trong y học cổ truyền, viêm dạ dày thuộc chứng vị quản thống, nguyên nhân dẫn đến tình trạng này do người bệnh căng thẳng kéo dài, ảnh hưởng đến tạng tỳ, can và vị. Từ đó dẫn đến khí trệ, huyết ứ và xuất hiện triệu chứng ợ hơi, ợ chua, buồn nôn, cơ thể mệt mỏi, suy nhược.

1.4.1. Nguồn gốc bài thuốc

Bài thuốc Sài hồ sơ can thang được viết trong cuốn Cảnh nhạc toàn thư của Trương Cảnh Nhạc (1563-1640, Danh y đời nhà Minh), tập 56 trang 1682 gồm các vị thuốc [4]:

Sài hồ:	6g	Chỉ xác:	4,5g
Trần bì:	6g	Cam thảo:	1,5g
Xuyên khung:	4,5g	Hương phụ:	4,5g
Bạch thược:	4,5g		

- Cách dùng: tán bột mịn, uống 31,5g/ ngày.
- Tác dụng: sơ can, lý khí, hòa vị, chỉ thống.
- Chủ trị: can khí uất kết.

- Phân tích bài thuốc: Sài hồ sơ can tán là bài thuốc có tác dụng sơ can lý khí. Sài hồ, Chỉ xác sơ can lý khí, điều vị chỉ thống, thúc đẩy quá trình tiêu hóa trong vị và tiểu trường. Sài hồ phối ngũ với Bạch thược, Cam thảo để hòa dinh, chỉ thống; Chỉ xác lý khí hành trệ, chỉ thống tiêu đạo. Bạch thược dưỡng can liễm âm, hòa vị chỉ thống hỗ trợ Sài hồ sơ can. Xuyên khung hành khí hoạt huyết giúp Sài hồ trừ uất trệ ở kinh can. Hương phụ sơ can giải uất tiêu thực, Trần bì lý khí hòa trung, Bạch thược, Chích thảo hoãn cấp chỉ thống, điều hòa các vị thuốc [34].

Bài thuốc Ô bối tán được viết trong Dược điển nước cộng hoà nhân dân Trung Hoa bản năm 2020, bộ 1, tập 4, trang: 691-695 gồm các vị thuốc:

Thỏ bối mẫu 15%

Ô tặc cốt 85%

- Cách dùng: nghiền thành bột mịn, uống trước ăn 10g/ ngày.
- Tác dụng: Ưc toan chỉ thống, thu liễm chỉ huyết
- Ứng dụng lâm sàng: Bài thuốc dùng trong các trường hợp can vị bất hòa dẫn tới đau dạ dày, nôn ói ra nước chua, cồn cào.

- Phân tích bài thuốc: Thỏ bối mẫu có công dụng thanh nhiệt, giải đờm, tiêu khối, giảm sưng tấy. Ô tặc cốt có tác dụng liễm huyết, chỉ huyết, ức toan [5].

1.4.2. Phân tích bài thuốc

Sài hồ	Sơ can giải uất	Quân
Hương phụ	Lý khí, sơ can, giúp sài hồ sơ can giải uất	Thần
Bạch thược	Dưỡng huyết nhu can, hoãn cấp chỉ thống	
Xuyên khung	Hành khí hoạt huyết giúp sài hồ trừ uất trệ ở kinh can	
Chỉ xác	Lý khí hành trệ, chỉ thống	Tá
Trần bì	Lý khí kiện tỳ, hóa đờm ráo thấp	
Ô tặc cốt	Chỉ huyết thông kinh, liễm sang chỉ thống	
Bối mẫu	Thông uất khí, tan kết tụ	
Cam thảo	Điều hòa các vị thuốc	Sứ

1.4.3. Nguyên lý phối hợp Sài hồ sơ can thang và Ô bối thang

Viêm loét dạ dày do khí uất thì thường xuất hiện các triệu chứng đau nhiều vùng thượng vị, ợ hơi ợ chua, rối loạn tiêu hóa. Các trường hợp viêm loét dạ dày thể này thì bài thuốc Sài hồ sơ can thang được viết trong cuốn Cảnh nhạc toàn thư của Trương Cảnh Nhạc (1563-1640, Danh y đời nhà Minh), tập 56 trang 1682 gồm các vị thuốc: Sài hồ, Trần bì, Xuyên khung, Bạch thược, Chỉ xác, Cam thảo, Hương phụ [3] đã được sử dụng rộng rãi. Bài thuốc Ô bối thang được viết trong Dược điển (Nước cộng hoà nhân dân Trung Hoa) bản năm 2020, bộ 1 2020 trang: 691-695 gồm các vị thuốc: Ô tặc cốt, Bối mẫu [4] có tác dụng ức chế tiết acid. Nguyên tắc điều trị của loét dạ dày là giảm tiết acid và bảo vệ niêm mạc dạ dày. Tác dụng của hai bài thuốc khi kết hợp với nhau đáp ứng được nguyên tắc điều trị loét dạ dày.

1.5. Nghiên cứu về bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” và “Ô bối thang”

Lin WC (1998) đã nghiên cứu tác dụng phòng chống đau dạ dày của “Ô bối tán” trên chuột thí nghiệm đã bị gây hoại tử dạ dày bằng ethanol. Kết quả cho thấy thuốc đã chữa lành và ngăn ngừa việc tổn thương niêm mạc dạ dày của chuột thêm [35].

Tại Trung Quốc, Ô bối tán (Wu-Bei-San) và Sài hồ sơ can tán (Chaihu-Shugan-San) đã được sản xuất thành chế phẩm có dạng viên hoàn cứng để tiện cho việc sử dụng. Theo một số nghiên cứu lâm sàng ở Trung Quốc, Sài hồ sơ can tán đã cho thấy tác dụng tích cực trong việc giảm các triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống và giảm các thay đổi bệnh lý của thực quản trên GERD [36], [37].

Bài thuốc “Sài hồ sơ can tán” được ứng dụng rộng rãi để chữa các chứng tổn thương gan mật, rối loạn kinh nguyệt, viêm dạ dày mạn tính, trào ngược dạ dày thực quản [38].

Yang Wang và cộng sự (2012) đã có một phân tích tổng hợp về việc sử dụng bài thuốc “Sài hồ sơ can tán” trong việc điều trị chống trầm cảm. Kết quả cho thấy, nhóm bệnh nhân sử dụng thuốc chống trầm cảm kết hợp với bài thuốc “Sài hồ sơ can tán” cải thiện đáng kể các triệu chứng và tăng tỉ lệ hiệu quả so với điều trị đơn thuần thuốc chống trầm cảm. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào được báo cáo trong bất kỳ thử nghiệm nào [39].

Phạm Thị Minh Hiền (2013) tiến hành nghiên cứu đề tài “Đánh giá tác dụng của bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” trên bệnh nhân viêm gan mạn tính do rượu thể nhẹ”. Kết quả cho thấy bài thuốc có hiệu quả rõ rệt trên lâm sàng sau 2 tháng điều trị: các triệu chứng suy gan, hội chứng cai rượu, đều hết hoặc giảm nhiều; tác dụng cải thiện chức năng gan: làm hạ men gan và bilirubin. Chỉ số Maddrey trung bình giảm sau điều trị là $4,03 \pm 2,88$ điểm, giảm nhiều nhất 13 điểm. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng làm gián đoạn điều trị [40].

Nguyễn Thị Thanh Tú (Trường Đại học Y Hà Nội), Lý Hải Yên (Bệnh viện Đa khoa tỉnh Lào Cai) (2022) Nghiên cứu thực hiện đánh giá tác dụng của bài thuốc Sài hồ sơ can tán (Sài hồ, Trần bì, Xuyên khung, Bạch thược, Chỉ xác, Cam thảo, Hương phụ) kết hợp Ô bối tán (Ô tặc cốt, Bối mẫu) trong điều trị hội chứng trào ngược dạ dày thực quản và theo dõi tác dụng không mong muốn của bài thuốc trên lâm sàng và cận lâm sàng. Nghiên cứu can thiệp, so sánh trước sau và có đối chứng, 60 bệnh nhân được chẩn đoán trào ngược dạ dày thực quản được chia thành hai nhóm đảm bảo tương đồng về tuổi, giới, mức độ trào ngược theo thang điểm GERD – Q. Nhóm nghiên cứu sử dụng bài thuốc Sài hồ sơ can tán kết hợp Ô bối tán liều dùng 39g/ ngày, nhóm đối chứng sử dụng Lomec (omeprazol) liều dùng 40 mg/ ngày, thời gian điều trị 1 tháng. Kết quả cho thấy điểm trung bình các triệu chứng của hội chứng trào ngược dạ dày thực quản và điểm trung bình GERD – Q của 2 nhóm đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ($p < 0,05$) và không

có sự khác biệt giữa hai nhóm ($p > 0,05$). Chưa thấy tác dụng không mong muốn của bài thuốc trên lâm sàng và cận lâm sàng [41].

Vũ Đức Lợi cùng cs (2021), nghiên cứu tác dụng chống viêm loét dạ dày và tác dụng giảm đau của bài thuốc Sài hồ sơ can thang gia vị trên thực nghiệm, kết quả cho thấy Bài thuốc Sài hồ sơ can thang gia vị liều 150 mg/kg/ngày cho thấy có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày trên mô hình gây loét dạ dày bằng indomethacin ở chuột cống trắng thông qua các chỉ tiêu: Làm giảm tỉ lệ chuột có loét so với lô mô hình tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), nhưng lại làm giảm rõ rệt chỉ số loét và phần trăm ức chế loét ($p < 0,05$); Làm giảm rõ rệt tổn thương trên hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột. Bài thuốc Sài hồ sơ can thang gia vị ở cả 3 mức liều dùng (30 mg/kg/ngày, 60 mg/kg/ngày và 120 mg/kg/ngày) có tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau quặn bằng acid acetic, làm giảm số cơn đau quặn có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$ và $p < 0,01$) [42].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và chất liệu nghiên cứu

2.1.1. Chất liệu nghiên cứu

Bảng 2.1. Thành phần của bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang”

STT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Hàm lượng	Tiêu chuẩn
1	Sài hồ	<i>Radix Bupleuri</i>	8g	Dược điển Việt Nam V [43]
2	Trần bì	<i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i>	8g	
3	Xuyên khung	<i>Rhizoma Ligustici wallichii</i>	8g	
4	Bạch thược	<i>Radix Paeoniae lactiflorae</i>	12g	
5	Chỉ xác	<i>Fructus Aurantii</i>	8g	
6	Cam thảo	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	4g	
7	Hương phụ	<i>Rhizoma Cyperi</i>	8g	
8	Ô tặc cốt	<i>Os sepiae</i>	8.5g	
9	Thỏ bối mẫu	<i>Bulbus Pseudolarix</i>	1.5g	
Tổng:			66g	

Các dược liệu trong bài thuốc được dùng dưới dạng dược liệu khô và đạt tiêu chuẩn trong Dược điển Việt Nam V.

Từ các dược liệu khô của bài thuốc, tiến hành chiết xuất cao lỏng 1:1 bằng máy chiết tự động của Hàn Quốc, tiến hành tại Bộ môn - Khoa Y học cổ truyền, Bệnh viện Quân y 103. Tùy theo mức liều sử dụng cho chuột uống, cao lỏng 1:1 được pha loãng trong nước cất thành các dung dịch có nồng độ khác nhau, dùng để đánh giá tác dụng trên động vật thực nghiệm.

Liều dùng được tính theo g dược liệu khô/kg/ngày. Tổng bài thuốc 66g, sử dụng cho người uống 1 thang/ngày. Theo quy ước tính liều lấy quân bình một người 50kg thì liều dùng dự kiến trên người sẽ là 1,32g dược liệu khô/kg/ngày. Quy đổi ra liều tương đương trên chuột nhắt với hệ số quy đổi là 12 thì liều dự kiến có tác dụng trên chuột nhắt là 15,84g dược liệu khô/kg/ngày. Quy đổi ra liều tương đương trên chuột cống với hệ số quy đổi là 07 thì liều dự kiến có tác dụng trên chuột cống là 9,24g dược liệu khô/kg/ngày.

2.1.2. Động vật nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng Swiss trọng lượng $20 \pm 02g$, Chuột cống trắng chủng Wistar trọng lượng 180 – 200g với số lượng được trình bày ở bảng 2.2.

Bảng 2.2. Số lượng động vật thực nghiệm

Động vật	n	Tiêu chuẩn	Nghiên cứu
Chuột nhắt trắng chủng Swiss	40	khỏe mạnh, trọng lượng $20 \pm 02g$	Mô hình mâm nóng
	40		Mô hình gây đau quặn bằng acid acetic
Chuột cống trắng chủng Wistar	50	khỏe mạnh, trọng lượng 180 - 200g	Mô hình gây loét dạ dày

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

2.1.3. Hóa chất nghiên cứu

- Dung dịch chuẩn độ NaOH 0,01N
- Các thuốc thử Toper, thuốc thử phenolphthalein
- Các thuốc tham chiếu: Aspirin, Paracetamol, Omeprazol

- Dung dịch acid acetic.
- Hematoxylin (sigma)
- Eosin (sigma)
- Một số hóa chất khác.

2.1.4. Dụng cụ, máy móc, thiết bị

- Cân phân tích 10-4, model CP224S (Sartorius - Đức)
- Kính lúp độ phóng đại 10 lần.
- Kính hiển vi soi nổi Luxeo 2S (Labomed - Mỹ)
- Máy đo đau bản nóng lạnh - Hot Cold Plate (Ugo Basile 35100 - Ý)
- Bộ dụng cụ mổ động vật cỡ nhỏ, kim cho chuột uống thuốc và các dụng cụ thí nghiệm khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Đánh giá tác dụng chống loét dạ dày của bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” trên thực nghiệm

Đánh giá tác dụng chống loét dạ dày của bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” trên mô hình thực nghiệm gây loét dạ dày bằng Aspirin kết hợp thất môn vị ở chuột cống trắng, theo phương pháp mô tả bởi Vijayakumar AR và cộng sự (2016) [44] có sửa đổi cho phù hợp với điều kiện nghiên cứu.

*** Cách tiến hành**

Chuột cống trắng được đánh số thứ tự và được chia thành 5 lô, mỗi lô 10 con với tỉ lệ đực/cái như nhau ở mỗi lô.

Các lô chuột được uống thuốc như sau:

- + Lô 1 (lô chứng): không gây loét dạ dày, uống nước cất.
- + Lô 2 (lô mô hình): gây loét dạ dày, uống nước cất.
- + Lô 3 (lô tham chiếu): gây loét dạ dày, uống Omeprazol liều 20 mg/kg/ngày.
- + Lô 4 (lô trị 1): gây loét dạ dày, uống thuốc nghiên cứu liều 9,24 g/kg/ngày.

+ Lô 5 (lô trị 2): gây loét dạ dày, uống uống thuốc nghiên cứu liều 18,48 g/kg/ngày.

Chuột (ở các lô 2, 3, 4, 5) được gây loét dạ dày bằng cách cho uống Aspirin liều 200 mg/kg (Aspirin được hòa tan trong dung dịch natri carboxymethyl cellulose - CMC 1%), trong 5 ngày liên tiếp. Vào ngày thứ 6 tiến hành thắt môn vị chuột (trong điều kiện gây mê chuột) ngay sau khi uống Aspirin lần cuối. Thuốc tham chiếu (Omeprazol) và thuốc nghiên cứu (“Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bồi thang”) ở liều 1, liều 2 được cho uống hàng ngày 30 phút trước khi cho chuột uống Aspirin.

* Đánh giá kết quả

Sau 4 giờ kể từ khi thắt môn vị, tất cả chuột được gây mê bằng thiopental. Chuột được mổ bụng, bộc lộ dạ dày. Cắt mở dạ dày dọc theo bờ cong lớn. Dịch chứa bên trong dạ dày được ly tâm, thu lấy phần dịch trong để xác định thể tích và độ acid của dịch vị. Bề mặt dạ dày được rửa sạch bằng dung dịch nước muối lạnh, thấm bề mặt vết loét bằng Fomaldehyd 5% để đánh giá mức độ loét.

- Các chỉ tiêu đánh giá về chức năng bài tiết dịch vị trong dạ dày

+ Thể tích dịch vị tính theo 100g cân nặng: Đo thể tích dịch vị từng chuột công trắng, tính ra theo 100g cân nặng. Lấy trị số trung bình của từng lô để so sánh.

+ pH dịch vị: đo bằng máy đo pH.

+ Xác định độ acid dịch vị: độ acid tự do và độ acid toàn phần được xác định bằng phương pháp chuẩn độ acid – base, dùng dung dịch NaOH 0,01N. Độ acid tự do được xác định bằng chuẩn độ NaOH cho tới khi thuốc thử Toper chuyển màu cam. Tiếp tục chuẩn độ cho tới khi thuốc thử phenolphthalein chuyển màu hồng. Tổng lượng NaOH dùng chuẩn độ được dùng để tính độ acid toàn phần.

- Các chỉ tiêu đánh giá tổn thương loét:

+ Tính chỉ số loét:

Quan sát bằng kính lúp độ phóng đại 10 lần và quan sát bằng kính hiển vi soi nổi. Tính chỉ số loét bằng phương pháp cho điểm được mô tả bởi V. Prasanth Reddy và cộng sự (2012). Cụ thể: 0 điểm cho niêm mạc dạ dày màu sắc bình thường; 0,5 điểm cho niêm mạc dạ dày xung huyết đỏ; 1 điểm cho chấm loét nhỏ (< 3mm); 1,5 điểm cho vết xuất huyết; 2 điểm cho vết loét kích thước từ 3 đến 5 mm; và 3 điểm cho vết loét kích thước trên 5 mm.

Chỉ số loét được đánh giá theo công thức:

$$UI = UN + US + UP \times 10^{-1}$$

Trong đó, UI (Ulcer Index) là chỉ số loét; UN (Average number of ulcers per animal) là số vết loét trung bình trên mỗi động vật; US (Average number of severity score) là trung bình của điểm tổn thương; UP (Percentage of animals with ulcers) là phần trăm số động vật bị loét.

+ Phần trăm ức chế loét: được tính theo công thức

$$I (\%) = \frac{(UI_C - UI_T)}{UI_C} \times 100 (\%)$$

Trong đó I (%) là phần trăm ức chế loét; UI_C là chỉ số loét ở lô chứng gây loét; UI_T là chỉ số loét ở lô dùng thuốc.

- Đánh giá tổn thương mô bệnh học

Mẫu mô dạ dày được cố định trong dung dịch formalin đậm trung tính trong 24h, sau đó được đúc khối paraffin và cắt lát dày 5 µm làm tiêu bản nhuộm HE. Soi tiêu bản trên kính hiển vi đánh giá các thay đổi mô bệnh học của dạ dày chuột ở các lô [45].

2.2.2. Đánh giá tác dụng giảm đau của bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” trên thực nghiệm.

2.2.2.1. Đánh giá tác dụng giảm đau theo phương pháp mâm nóng (Hotplate)

Tác dụng giảm đau trung ương của bài thuốc được đánh giá trên chuột nhắt trắng theo phương pháp mâm nóng (Hotplate), được mô tả bởi Woolfe. G và Mc Donald. A.D., (1944) [46].

Chuột nhắt trắng chia ngẫu nhiên làm 4 lô, mỗi lô 10 con.

+ Lô 1 (chứng sinh lý): uống nước cất, thể tích 10ml/kg/ngày.

+ Lô 2 (tham chiếu): uống Paracetamol liều 180 mg/kg/ngày.

+ Lô 3 (trị 1): Uống thuốc nghiên cứu liều 15,84 g/kg/ngày.

+ Lô 4 (trị 2): Uống thuốc nghiên cứu liều 31,68 g/kg/ngày.

Chuột ở lô 1 được uống nước cất liều 10ml/kg/ngày, chuột ở lô 2 được uống Paracetamol liều 180 mg/kg/ngày, chuột ở lô 3, 4 được uống thuốc nghiên cứu liều 15,84 g/kg/ngày và 31,68 g/kg/ngày mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng trong 5 ngày liên tục.

Nguyên lý của phương pháp nghiên cứu được mô tả như sau:

- Chuột được đặt lên mâm nóng có nhiệt độ ổn định ở 56⁰C của Máy đo đau bản nóng, lạnh. Bàn chân chuột sau một thời gian tiếp xúc với nhiệt độ này sẽ có cảm giác đau. Khi cảm giác đau xuất hiện và truyền về não bộ của chuột, chuột sẽ có đáp ứng với cảm giác đau bằng cách đưa bàn chân lên liếm để giảm đau. Chỉ khi chuột đưa bàn chân sau lên liếm mới được tính, không tính khi chuột đưa chân trước lên liếm. Điều này được giải thích vì đưa chân trước lên liếm là hành vi bình thường của chuột, còn được gọi là hành vi làm duyên. Chuột thường xuyên đưa chân trước lên vuốt ve râu, mép và liếm chân trước mà không liên quan gì đến cảm giác đau để lòng bàn chân.

- Thời gian từ khi chuột được đặt lên bản nóng đến khi chuột đưa chân sau lên liếm gọi là thời gian tiềm. Thời gian tiềm càng dài chứng tỏ hoặc là ngưỡng đau của chuột cao hơn nên phải thời gian lâu hơn mới có cảm nhận đau, hoặc là khả năng chịu đau (dung nạp đau) của chuột tốt hơn nên đáp ứng

với cảm giác đau chậm hơn. Vì vậy, thuốc có tác dụng giảm đau sẽ làm kéo dài thời gian tiềm.

- Các thuốc có tác dụng giảm đau trung ương sẽ thể hiện tác dụng trên mô hình này, vì vậy mô hình này là mô hình sàng lọc các thuốc có tác dụng giảm đau trung ương. Paracetamol cũng thể hiện tác dụng giảm đau trên mô hình này và được sử dụng làm thuốc tham chiếu trong nghiên cứu.

Trong nghiên cứu này, để đánh giá tác dụng giảm đau của chế phẩm, thời gian tiềm được đo tại hai thời điểm: trước khi cho chuột uống thuốc thử và sau khi cho chuột uống thuốc thử 5 ngày.

- Trước khi cho chuột uống thuốc: tiến hành đo thời gian tiềm của từng chuột, loại bỏ những chuột phản ứng trước 8 giây và sau 30 giây.

- Sau khi cho chuột uống thuốc thử 5 ngày: vào ngày thứ 5, sau khi chuột uống thuốc lần cuối 1 giờ hoặc sau khi uống Paracetamol 30 phút, đặt chuột lên mâm nóng có nhiệt độ ổn định ở 56⁰C của Máy đo đau bản nóng, lạnh để đo thời gian tiềm của từng chuột ở các lô nghiên cứu.

Đánh giá tác dụng giảm đau thông qua chỉ tiêu mức tăng thời gian tiềm. So sánh giữa các lô với nhau, tính phần trăm kéo dài thời gian tiềm.

2.2.2.2. *Đánh giá tác dụng giảm đau của bài thuốc theo phương pháp gây đau quặn bằng acid acetic (phương pháp Koster)*

Tác dụng giảm đau ngoại vi của thuốc nghiên cứu được đánh giá trên chuột nhắt trắng theo phương pháp của Koster và cs (1959) [47]. Các thuốc có tác dụng giảm đau ngoại vi (aspirin, diclofenac...) sẽ thể hiện tác dụng trên mô hình này.

Chuột nhắt trắng chia ngẫu nhiên làm 4 lô, mỗi lô 10 con.

+ Lô 1 (lô chứng): Uống nước cất, thể tích 10 ml/kg/ngày.

+ Lô 2 (lô tham chiếu): Uống Aspirin liều 200 mg/kg/ngày.

+ Lô 3 (trị 1): Uống thuốc nghiên cứu liều 15,84 g/kg/ngày

+ Lô 4 (trị 2): Uống thuốc nghiên cứu liều 31,68 g/kg/ngày.

Chuột được uống thuốc hoặc nước cất 7 ngày liên tục, vào một giờ cố định (8h sáng).

Ngày thứ 8, sau khi dùng thuốc 60 phút, tiến hành gây đau quặn bằng cách tiêm phúc mạc dung dịch acid acetic 0,6% liều 0,1 ml/10g thể trọng. Chuột sẽ xuất hiện những cơn đau quặn biểu hiện như thóp bụng lại, áp bụng xuống sàn, duỗi dài thân và chân sau. Đếm số cơn đau quặn mỗi 5 phút kể từ khi tiêm acid acetic. So sánh kết quả giữa các lô nghiên cứu, tính % ức chế đau quặn theo công thức:

$$A\% = \frac{D_c - D_t}{D_c} \times 100$$

Trong đó: A% là tỉ lệ giảm số cơn đau quặn của lô thử thuốc; D_c là số cơn đau quặn của lô chứng sinh lý; D_t là số cơn đau quặn của lô thử thuốc.

2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

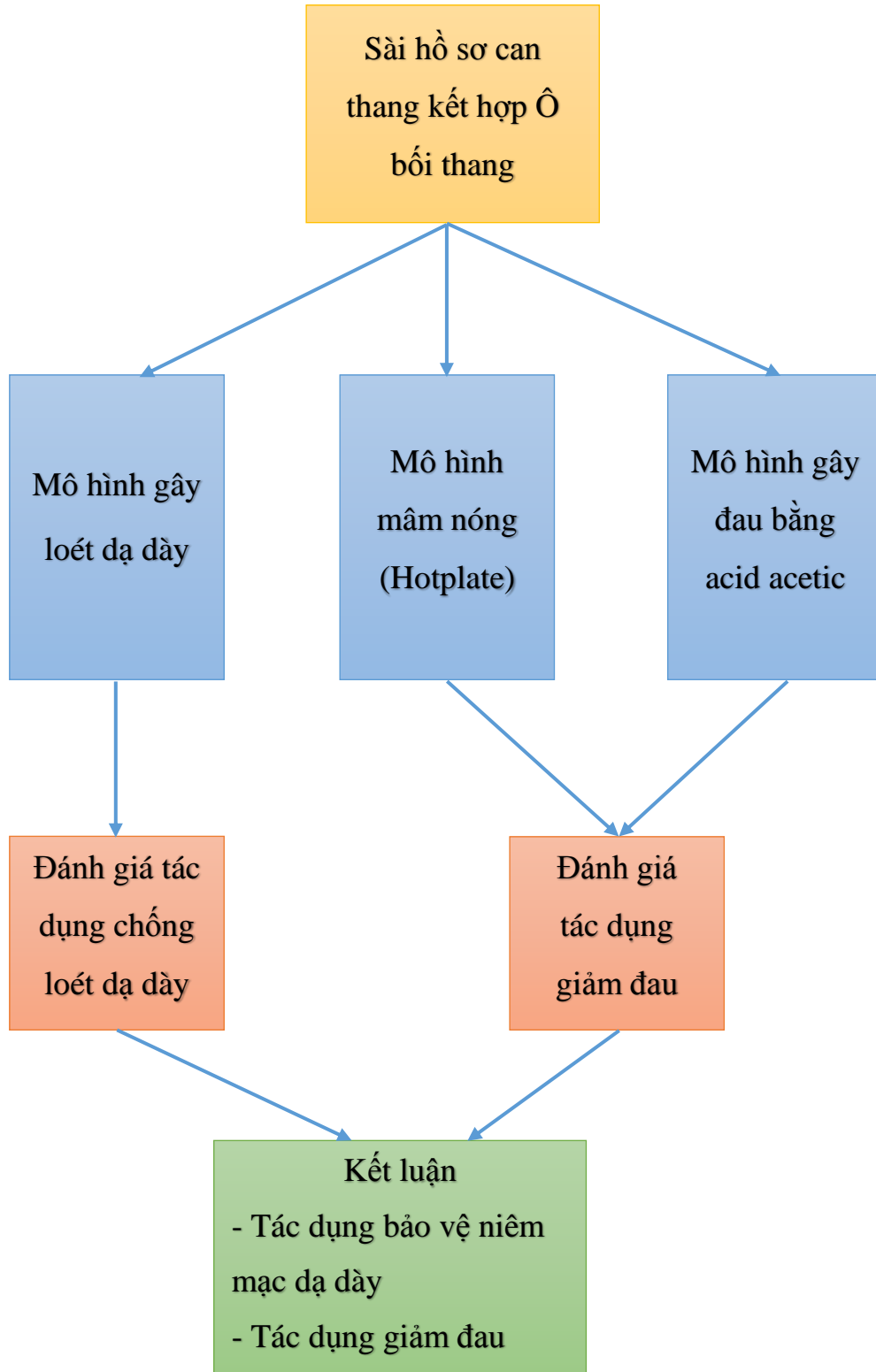
2.3.1. Địa điểm nghiên cứu

Bộ môn Dược lý – Học viện Quân y

2.3.2. Thời gian nghiên cứu

Tháng 4/2023 đến tháng 10/2023

2.4. Sơ đồ nghiên cứu



2.5. Xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý theo các phương pháp thống kê y sinh học, so sánh bằng ANOVA test sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

Được sự cho phép của Hội đồng thông qua đề cương Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam.

Nghiên cứu được thực hiện trên chuột cống trắng và chuột nhắt 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 [48], [49].

Việc lựa chọn động vật thí nghiệm, điều kiện nuôi, chăm sóc và sử dụng động vật đều tuân thủ chặt chẽ theo quy định chung trong nghiên cứu y sinh học [48], [49].

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả đánh giá tác dụng chống loét dạ dày của bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” trên thực nghiệm

3.1.1. Tác dụng của bài thuốc lên các chỉ tiêu đánh giá chức năng bài tiết dịch vị

Kết quả nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.1, bảng 3.2, bảng 3.3 và bảng 3.4:

Bảng 3.1. Tác dụng của bài thuốc lên thể tích dịch vị của chuột nghiên cứu

Lô nghiên cứu		Thể tích dịch vị (ml/100g)	P so với (1)	P so với (2)	P so với (3)
Chứng sinh lý	(1)	0,456 ± 0,079	-	< 0,05	> 0,05
Mô hình	(2)	0,589 ± 0,083	< 0,01	-	< 0,05
Thuốc tham chiếu	(3)	0,490 ± 0,069	> 0,05	< 0,05	-
Thuốc nghiên cứu liều 1	(4)	0,497 ± 0,075	> 0,05	< 0,05	> 0,05
Thuốc nghiên cứu liều 2	(5)	0,483 ± 0,081	> 0,05	< 0,05	> 0,05

Nhận xét:

- So với lô chứng sinh lý, thể tích dịch vị của lô mô hình tăng cao có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- So với lô mô hình, thể tích dịch vị của các lô thuốc tham chiếu (Omeprazol) và thuốc nghiên cứu đều giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Thuốc tham chiếu và thuốc nghiên cứu ở các mức liều đã dùng đều có tác dụng làm giảm sự tăng thể tích dịch vị.

- So với lô thuốc tham chiếu, thể tích dịch vị ở lô dùng thuốc nghiên cứu mức liều 1 và 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thuốc nghiên cứu ở cả 2 mức liều dùng có tác dụng làm giảm thể tích dịch vị tương đương so với lô thuốc tham chiếu Omeprazol liều 20 mg/kg/ngày.

- So sánh giữa hai lô dùng thuốc nghiên cứu, ở lô mức liều cao thể tích dịch vị ít hơn chưa có ý nghĩa thống kê so với ở lô dùng mức liều thấp ($p > 0,05$).

Bảng 3.2. Tác dụng của bài thuốc lên pH dịch vị của chuột nghiên cứu

Lô nghiên cứu		pH dịch vị	P so với (1)	P so với (2)	P so với (3)
Chứng sinh lý	(1)	3,64 ± 0,39	-	< 0,01	> 0,05
Mô hình	(2)	2,76 ± 0,41	< 0,001	-	< 0,01
Thuốc tham chiếu	(3)	3,39 ± 0,45	> 0,05	< 0,01	-
Thuốc nghiên cứu liều 1	(4)	3,35 ± 0,52	> 0,05	< 0,05	> 0,05
Thuốc nghiên cứu liều 2	(5)	3,43 ± 0,61	> 0,05	< 0,05	> 0,05

Nhận xét:

- So với lô chứng sinh lý, pH dịch vị của lô mô hình thấp hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- So với lô mô hình, pH dịch vị của các lô thuốc tham chiếu (Omeprazol) và thuốc nghiên cứu đều tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$ và $p < 0,05$). Thuốc tham chiếu và thuốc nghiên cứu ở các mức liều đã dùng đều có tác dụng làm tăng pH dạ dày trên chuột gây loét.

- So với lô thuốc tham chiếu, pH dịch vị ở các lô dùng thuốc nghiên cứu khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thuốc nghiên cứu ở cả 2 mức liều dùng đều có tác dụng làm tăng pH dịch vị tương đương so với thuốc tham chiếu Omeprazol liều 20 mg/kg/ngày.

- So sánh giữa hai lô dùng thuốc nghiên cứu, ở lô mức liều cao pH dịch vị cao hơn chưa có ý nghĩa thống kê so với ở lô dùng mức liều thấp ($p > 0,05$).

Bảng 3.3. Tác dụng của bài thuốc lên độ acid tự do của dịch vị

Lô nghiên cứu		Độ acid tự do (Meq/l/100g)	P so với (1)	P so với (2)	P so với (3)
Chứng sinh lý	(1)	10,15 ± 1,12	-	< 0,001	> 0,05
Mô hình	(2)	13,61 ± 1,54	< 0,001	-	< 0,01
Thuốc tham chiếu	(3)	10,98 ± 1,25	> 0,05	< 0,01	-
Thuốc nghiên cứu liều 1	(4)	11,21 ± 1,41	> 0,05	< 0,01	> 0,05
Thuốc nghiên cứu liều 2	(5)	10,63 ± 1,38	> 0,05	< 0,01	> 0,05

Nhận xét:

- So với lô chứng sinh lý, độ acid tự do của dịch vị ở lô mô hình cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- So với lô mô hình, độ acid tự do của dịch vị ở các lô thuốc tham chiếu (Omeprazol) và thuốc nghiên cứu đều giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Thuốc tham chiếu và thuốc nghiên cứu ở các mức liều đã dùng đều có tác dụng làm giảm acid tự do của dịch vị trên chuột gây loét.

- So với lô thuốc tham chiếu, độ acid tự do của dịch vị ở các lô dùng thuốc nghiên cứu khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thuốc nghiên cứu ở cả 2 mức liều dùng đều có tác dụng làm giảm acid tự do của dịch vị tương đương so với thuốc tham chiếu Omeprazol liều 20 mg/ kg/ngày.

- So sánh giữa hai lô dùng thuốc nghiên cứu, ở lô mức liều cao độ acid tự do của dịch vị thấp hơn chưa có ý nghĩa thống kê so với ở lô dùng mức liều thấp ($p > 0,05$).

Bảng 3.4. Tác dụng của bài thuốc lên độ acid toàn phần của dịch vị

Lô nghiên cứu		Độ acid toàn phần (Meq/l/100g)	P so với (1)	P so với (2)	P so với (3)
Chứng sinh lý	(1)	21,12 ± 2,35	-	< 0,001	> 0,05
Mô hình	(2)	26,61 ± 2,97	< 0,001	-	< 0,01
Thuốc tham chiếu	(3)	22,85 ± 2,46	> 0,05	< 0,01	-
Thuốc nghiên cứu liều 1	(4)	23,16 ± 2,52	> 0,05	< 0,05	> 0,05
Thuốc nghiên cứu liều 2	(5)	22,62 ± 2,38	> 0,05	< 0,01	> 0,05

Nhận xét:

- So với lô chứng sinh lý, độ acid toàn phần của dịch vị ở lô chứng gây loét cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- So với lô chứng gây loét, độ acid toàn phần của dịch vị ở các lô thuốc tham chiếu (Omeprazol) và thuốc nghiên cứu đều giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$ và $p < 0,05$). Thuốc tham chiếu và thuốc nghiên cứu ở các mức liều đã dùng đều có tác dụng làm giảm acid toàn phần của dịch vị trên chuột gây loét.

- So với lô thuốc tham chiếu, độ acid toàn phần của dịch vị ở các lô dùng thuốc nghiên cứu khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thuốc nghiên cứu ở cả 2 mức liều dùng đều có tác dụng làm giảm acid toàn phần của dịch vị tương đương so với thuốc tham chiếu Omeprazol liều 20 mg/kg/ngày.

- So sánh giữa hai lô dùng thuốc nghiên cứu, ở lô mức liều cao độ acid toàn phần của dịch vị thấp hơn chưa có ý nghĩa thống kê so với ở lô dùng mức liều thấp ($p > 0,05$).

3.1.2. Tác dụng của bài thuốc lên các chỉ tiêu đánh giá tổn thương loét

Kết quả nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.5:

Bảng 3.5. Tác dụng của bài thuốc lên các chỉ tiêu đánh giá tổn thương loét

Lô nghiên cứu	Chỉ số loét	Phần trăm ức chế loét	Số chuột không phát hiện loét/tổng số chuột
Chứng sinh lý	Không có vết loét	-	10/10
Mô hình	18,35 ± 5,54	-	0/10
Thuốc tham chiếu	11,65 ± 4,44**	36,51	4/10
Thuốc nghiên cứu liều 1	13,05 ± 4,91*	28,88	3/10
Thuốc nghiên cứu liều 2	11,50 ± 4,80**	37,33	4/10

* p_{so} với mô hình < 0,05; ** p_{so} với mô hình < 0,01

Nhận xét:

- Lô 1 (lô chứng sinh lý): tất cả các chuột đều không quan sát thấy ổ loét, dạ dày hoàn toàn bình thường.

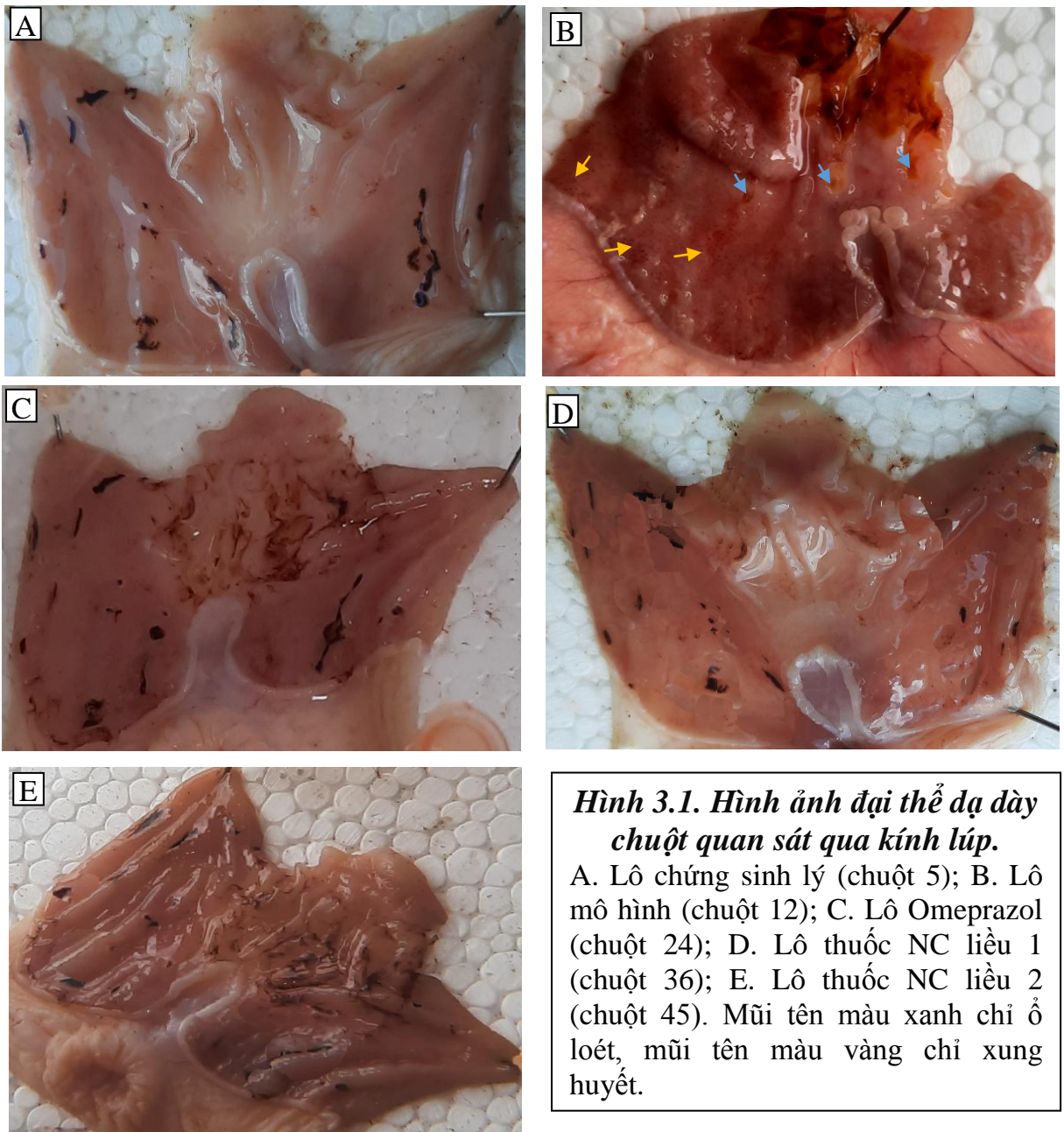
- Lô 2 (lô mô hình): quan sát thấy các ổ loét dạ dày ở toàn bộ chuột. Chỉ số loét đánh giá theo V. Prasanth Reddy là 18,35 ± 5,54.

- Lô 3 (lô thuốc tham chiếu): Chuột được cho uống Omeprazol liều 20 mg/kg/ngày: loét xuất hiện ở 6/10 chuột; chỉ số loét giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,01$; phần trăm ức chế loét là 36,51%.

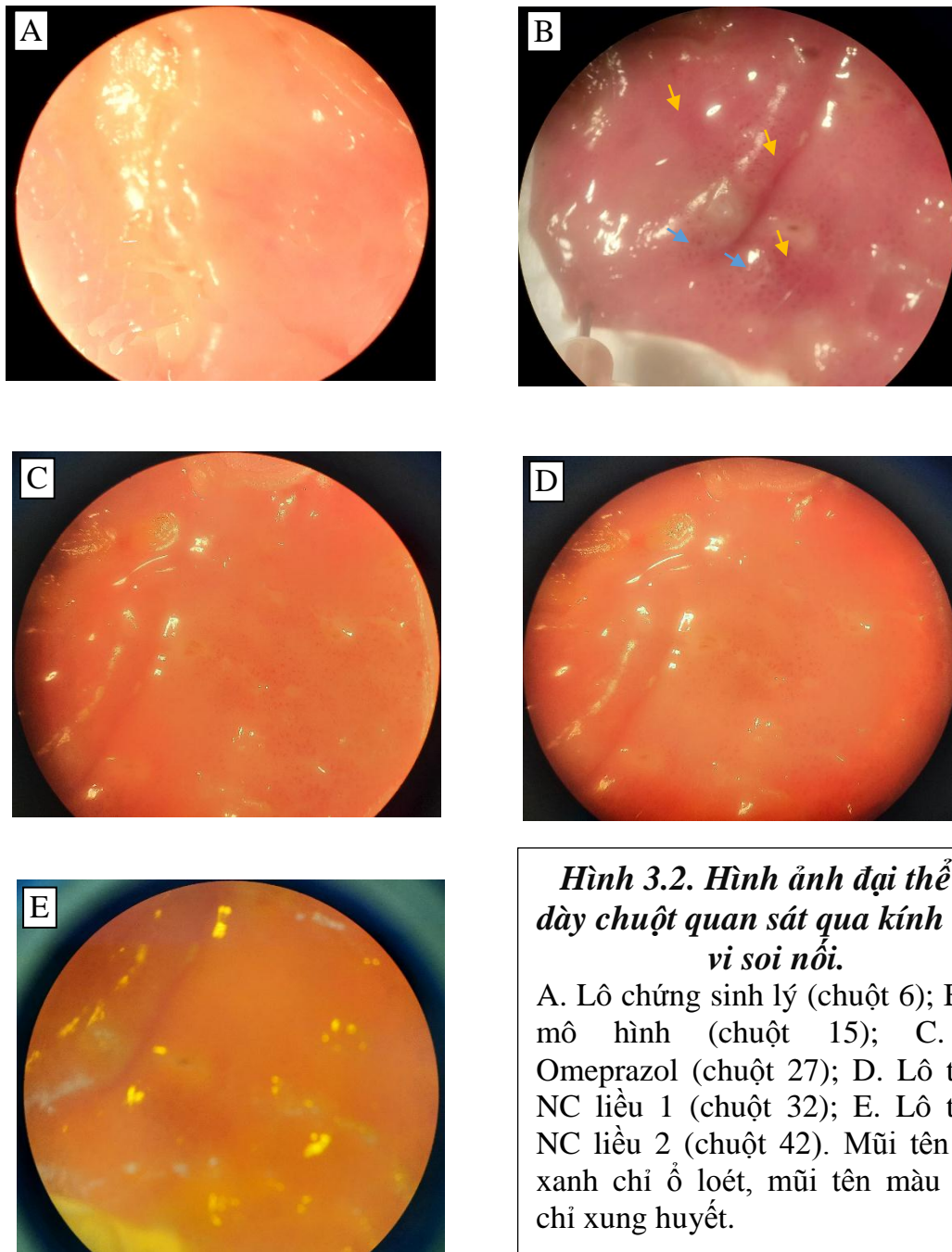
- Lô 4 (thuốc nghiên cứu liều 1): Chuột được cho uống thuốc nghiên cứu liều 9,24g dược liệu khô/kg/ngày: loét xuất hiện ở 7/10 chuột; chỉ số loét giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,05$; phần trăm ức chế loét là 28,88%.

- Lô 5 (thuốc nghiên cứu liều 2): Chuột được cho uống thuốc nghiên cứu liều 18,48g dược liệu khô/kg/ngày: loét xuất hiện ở 6/10 chuột; chỉ số loét giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,01$; phần trăm ức chế loét là 37,33%.

3.1.3. Kết quả đại thể và mô bệnh học dạ dày của chuột thí nghiệm



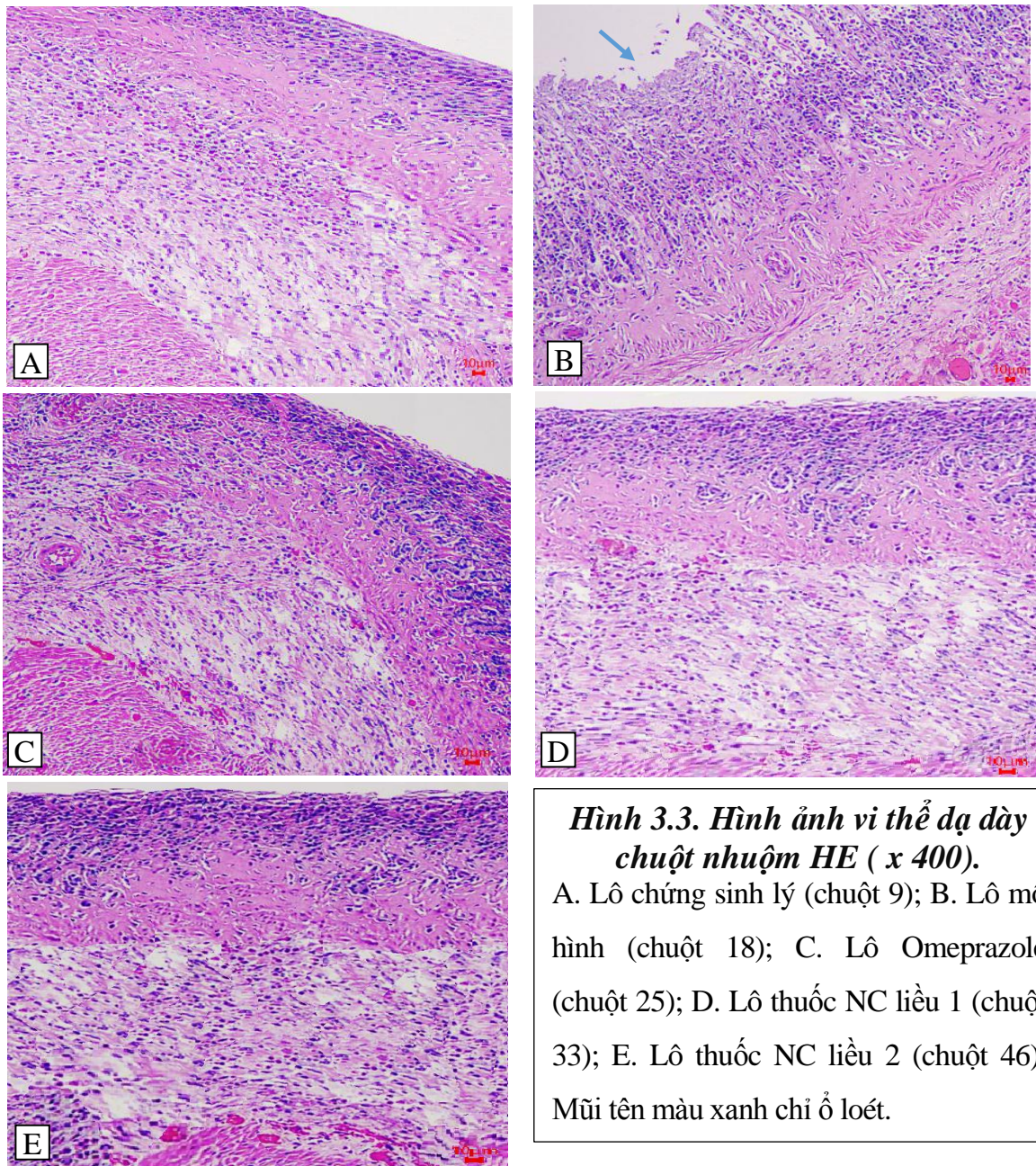
Nhận xét ảnh: Niêm mạc dạ dày chuột lô chứng sinh lý bình thường, không có tổn thương (ảnh 3.1A). Niêm mạc dạ dày chuột lô mô hình có tổn thương loét (mũi tên màu xanh) và xung huyết (mũi tên màu vàng) (ảnh 3.1B). Niêm mạc dạ dày chuột ở các lô dùng Omeprazol cũng như ở hai lô dùng thuốc nghiên cứu giảm rõ các biểu hiện tổn thương so với hình ảnh niêm mạc dạ dày chuột ở lô mô hình (ảnh 3.1 C, D, E).



Hình 3.2. Hình ảnh đại thể dạ dày chuột quan sát qua kính hiển vi soi nổi.

A. Lô chứng sinh lý (chuột 6); B. Lô mô hình (chuột 15); C. Lô Omeprazol (chuột 27); D. Lô thuốc NC liều 1 (chuột 32); E. Lô thuốc NC liều 2 (chuột 42). Mũi tên màu xanh chỉ ổ loét, mũi tên màu vàng chỉ xung huyết.

Nhận xét ảnh: Niêm mạc dạ dày chuột lô chứng sinh lý bình thường, không có tổn thương (ảnh 3.2 A). Niêm mạc dạ dày chuột lô mô hình có tổn thương loét (mũi tên màu xanh) và xung huyết (mũi tên màu vàng) (ảnh 3.2 B). Niêm mạc dạ dày chuột ở các lô dùng Omeprazol cũng như ở hai lô dùng thuốc nghiên cứu giảm rõ các biểu hiện tổn thương so với hình ảnh niêm mạc dạ dày chuột ở lô mô hình (ảnh 3.2 C, D, E).



Hình 3.3. Hình ảnh vi thể dạ dày chuột nhuộm HE (x 400).

A. Lô chứng sinh lý (chuột 9); B. Lô mô hình (chuột 18); C. Lô Omeprazole (chuột 25); D. Lô thuốc NC liều 1 (chuột 33); E. Lô thuốc NC liều 2 (chuột 46).
Mũi tên màu xanh chỉ ổ loét.

Nhận xét ảnh: Niêm mạc dạ dày chuột lô chứng sinh lý bình thường, không có tổn thương (ảnh 3.3 A). Niêm mạc dạ dày chuột lô mô hình có tổn thương loét biểu hiện niêm mạc dạ dày bị thoái hóa, bong tróc lớp biểu mô (mũi tên màu xanh) (ảnh 3.3 B). Niêm mạc dạ dày chuột ở các lô dùng Omeprazol cũng như ở hai lô dùng thuốc nghiên cứu giảm rõ các biểu hiện tổn thương so với hình ảnh niêm mạc dạ dày chuột ở lô mô hình (ảnh 3.3 C, D, E).

3.2. Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau của bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” trên thực nghiệm

3.2.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau theo phương pháp mâm nóng (Hotplate)

Kết quả nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.6:

Bảng 3.6: Tác dụng của thuốc nghiên cứu tới thời gian tiềm của chuột nhắt trắng

Lô nghiên cứu	Thời gian tiềm trong đáp ứng với đau (giây)			P _{so} sánh trước sau (P _{b-a})
	Trước uống thuốc nghiên cứu (a)	Sau uống thuốc nghiên cứu (b)		
		Mean ± SD	% tăng so với (1)	
Chứng sinh lý (1)	13,82 ± 2,19	13,38 ± 2,05	-	> 0,05
Paracetamol (2)	13,16 ± 1,68	17,16 ± 3,32	28,25 %	< 0,05
Thuốc nghiên cứu liều 1 (3)	12,97 ± 2,41	16,64 ± 2,93	24,36 %	< 0,05
Thuốc nghiên cứu liều 2 (4)	14,01 ± 2,74	16,95 ± 2,26	26,68 %	< 0,05
P _{so} sánh giữa các lô	p > 0,05	P _{2,3,4-1} < 0,05; p _{3,4-2} > 0,05; p ₃₋₄ > 0,05		-

Nhận xét:

- Trước khi uống thuốc nghiên cứu: thời gian tiềm trong đáp ứng với đau của chuột ở các lô nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

- Sau uống thuốc nghiên cứu:

+ So sánh giữa các lô với nhau: Thời gian tiềm trong đáp ứng với đau của chuột ở các lô dùng thuốc nghiên cứu (cả 2 mức liều) dài hơn có ý nghĩa thống kê so với ở lô chứng sinh lý với p < 0,05. Thuốc nghiên cứu dùng uống liều 15,84 g/kg/ngày và 31,68 g/kg/ngày đã thể hiện tác dụng giảm đau khi thử theo phương pháp mâm nóng (Hotplate). Tác dụng này tương đương so với Paracetamol liều 180 mg/kg (p_{3,4-2} > 0,05). Thời gian tiềm trong đáp ứng đau của chuột ở lô dùng thuốc nghiên cứu liều cao so với ở lô dùng thuốc nghiên cứu liều thấp, dài hơn chưa có ý nghĩa thống kê (p₃₋₄ > 0,05).

+ So sánh trong từng lô, thời gian tiềm trong đáp ứng đau của chuột ở các lô dùng thuốc nghiên cứu (cả 2 mức liều) tại thời điểm sau uống thuốc dài hơn có ý nghĩa thống kê so với tại thời điểm trước uống thuốc với p < 0,05.

3.2.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau của bài thuốc theo phương pháp gây đau quận bằng acid acetic (phương pháp Koster)

3.2.2.1. Thời gian tiềm xuất hiện đáp ứng với đau của chuột

Kết quả được trình bày ở bảng 3.7:

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của thuốc nghiên cứu tới thời gian xuất hiện đau quận

Lô nghiên cứu	Thời gian xuất hiện đau sớm nhất (giây)	Thời gian xuất hiện đau trễ nhất (giây)	Trung bình thời gian xuất hiện đau (giây)	
			Mean \pm SD	p
Lô chứng (1)	181	369	281,90 \pm 65,82	$p_{2,3,4-1} < 0,05$ $p_{3,4-2} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
Aspirin (2)	269	483	366,50 \pm 82,16	
Lô trị 1 (3)	258	474	352,80 \pm 79,24	
Lô trị 2 (4)	263	495	360,80 \pm 86,22	

Kết quả bảng 3.7 cho thấy:

- Thời gian xuất hiện đau quận sớm nhất cũng như thời gian xuất hiện đau quận trễ nhất ở các lô dùng thuốc đều lớn hơn so với ở lô chứng sinh lý.

- So với lô chứng, các lô dùng thuốc nghiên cứu và lô dùng thuốc tham chiếu Aspirin có trung bình thời gian xuất hiện đau lớn hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Như vậy, thuốc nghiên cứu và thuốc tham chiếu Aspirin đều thể hiện tác dụng làm thời gian xuất hiện đau quận muộn hơn so với lô chứng.

- So với lô tham chiếu dùng Aspirin, các lô dùng thuốc nghiên cứu có trung bình thời gian xuất hiện đau sau tiêm acid acetic là tương đương, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.3.2. Kết quả đánh giá số cơn đau quặn trong từng khoảng thời gian 5 phút sau tiêm acid acetic

Kết quả được thể hiện ở bảng 3.8 và biểu đồ 3.1:

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của thuốc nghiên cứu tới số cơn đau quặn ở mỗi khoảng thời gian 5 phút sau tiêm acid acetic

Lô nghiên cứu	Số cơn đau quặn trong các khoảng thời gian 5 phút sau tiêm acid acetic.				
	0 – 5 phút	5 – 10 phút	10 – 15 phút	15 – 20 phút	20 – 25 phút
Lô chứng (1)	2,30 ± 2,11	11,40 ± 2,59	12,40 ± 2,37	10,90 ± 2,23	8,90 ± 2,69
Lô Aspirin (2)	0,80 ± 1,14	8,60 ± 2,22	9,70 ± 2,31	8,50 ± 2,07	7,10 ± 2,56
Lô trị 1 (3)	1,00 ± 0,94	9,10 ± 2,13	10,10 ± 2,33	8,80 ± 1,99	7,40 ± 2,37
Lô trị 2 (4)	0,90 ± 0,99	8,80 ± 2,25	9,50 ± 2,22	8,20 ± 2,10	7,00 ± 2,21
<i>p</i>	$p_{2,3,4-1} > 0,05$ $p_{3,4-2} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$	$p_{2,3,4-1} < 0,05$ $p_{3,4-2} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$	$p_{2,3,4-1} < 0,05$ $p_{3,4-2} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$	$p_{2,3,4-1} < 0,05$ $p_{3,4-2} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$	$p_{2,3,4-1} > 0,05$ $p_{3,4-2} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$

Nhận xét: Kết quả bảng 3.8 cho thấy:

Trong cả 5 khoảng thời gian đo, số cơn đau quặn ở các lô dùng thuốc nghiên cứu và lô tham chiếu luôn nhỏ hơn so với lô chứng sinh lý. Tuy nhiên, tại các khoảng thời gian đo 0-5 phút và 20-25 phút, sự khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tại các khoảng thời gian đo 5-10 phút, 10-15 phút và 15-20 phút, sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.3.4. Kết quả đánh giá tổng số cơn đau quặn trong 25 phút sau tiêm acid acetic

Kết quả được trình bày ở bảng 3.9:

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của thuốc nghiên cứu tới tổng số cơn đau quặn trong 25 phút sau tiêm acid acetic

Lô nghiên cứu	Số cơn đau quặn trong 25 phút sau tiêm acid acetic	Tỉ lệ (%) giảm số cơn đau quặn so với lô chứng sinh lý
Lô chứng (1)	45,90 ± 10,05	-
Lô Aspirin (2)	34,70 ± 7,70	24,20 %
Lô trị 1 (3)	36,40 ± 6,75	20,70 %
Lô trị 2 (4)	34,40 ± 8,06	25,05 %
<i>P</i>	$p_{2,3,4-1} < 0,05$; $p_{3,4-2} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$	-

Nhận xét:

- So với lô chứng, số cơn đau quặn trong cả 25 phút sau tiêm acid acetic ở cả 2 lô dùng thuốc nghiên cứu liều 1, liều 2 và lô dùng thuốc tham chiếu Aspirin đều nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tính toán ở trong khoảng thời gian 25 phút này, tỉ lệ phần trăm làm giảm số cơn đau quặn ở lô dùng Aspirin liều 200 mg/kg/ngày, và các lô dùng thuốc nghiên cứu cả 2 mức liều 15,84 g/kg/ngày và 31,68 g/kg/ngày, lần lượt là 24,20 %; 20,70 %; và 25,05 %.

- So với lô tham chiếu dùng Aspirine liều 200 mg/kg/ngày, số cơn đau quặn trong cả 25 phút sau tiêm acid acetic ở các lô dùng thuốc nghiên cứu cả 2 mức liều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p_{3,4-2} > 0,05$).

- So với ở lô dùng thuốc nghiên cứu liều thấp, ở lô dùng thuốc nghiên cứu liều cao có số cơn đau quặn trong cả 25 phút sau tiêm acid acetic ít hơn chưa có ý nghĩa thống kê ($p_{3-4} > 0,05$).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Về tác dụng chống loét dạ dày của bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bồi thang” trên thực nghiệm

4.1.1. Mô hình gây loét dạ dày bằng Aspirin

Viêm loét dạ dày 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 bằng các tác nhân như thuốc chống viêm, giảm đau không steroid (indomethacin), glucocorticoid, ethanol, serotonin, histamin, cysteamin, phẫu thuật thắt môn vị [50]. Takeuchi và cộng sự (1986) đưa ra mô hình loét tá tràng bằng cách tiêm dưới da indomethacin 5 mg/kg một lần duy nhất sau đó tiêm dưới da histamin hidydrochlorid 40 mg/kg ba lần cách nhau 2,5 giờ, kết quả cho thấy gây loét rõ ở 100% chuột [51].

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

Mức độ loét dạ dày được đánh giá qua số chuột bị loét, số ổ loét và mức độ nặng của tổn thương loét. Theo kết quả của nghiên cứu này, chuột được uống Aspirin 200 mg/kg/ngày trong 5 ngày liên tiếp 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 bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bồi thang” (thuốc nghiên cứu) 2 mức liều đều xuất hiện hình ảnh loét dạ dày, 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 Omeprazol và thuốc nghiên cứu 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 ít thoái hóa hơn.

4.1.2. Tác dụng đến chức năng bài tiết dịch vị trong dạ dày

Từ trước đến nay đã có nhiều giả thuyết giải thích sự hình thành và phát triển thương tại ổ loét. Thuyết huyết quản Wirchow, thuyết ăn mòn của Claude Bernard, thuyết cơ giới của Aschof, thuyết viêm, thuyết rối loạn chuyển hóa, thuyết thần kinh thực vật... Nhưng cuối cùng, người ta nhận thấy rằng ổ loét phát triển là hậu quả của sự mất cân bằng giữa yếu tố tấn công và yếu tố bảo vệ. Mọi quá trình làm cho yếu tố tấn công tăng lên và yếu tố bảo vệ không được củng cố hoặc yếu tố bảo vệ giảm sút mà không có sự suy yếu tương ứng của yếu tố tấn công hoặc cả hai làm cho tổn thương không được sửa chữa dẫn đến loét dạ dày. Các yếu tố tấn công: Acid, pepsin, xoắn khuẩn *Helicobacter Pylori*, NSAIDs, Corticoid, pH thấp, cường phó giao cảm gây tăng tiết dịch vị...; Các yếu tố bảo vệ: Chất nhầy, HCO₃, hàng rào niêm mạc [52], [53], [54].

Trong nghiên cứu này, các chỉ số nghiên cứu về thể tích dịch dạ dày, pH, độ acid tự do và độ acid toàn phần đã được đánh giá. Sự gia tăng lượng acid và lượng dịch trong dạ dày là một yếu tố tăng nguy cơ gây viêm loét dạ dày. Kết quả bảng 3.1 cho thấy thể tích dịch vị ở nhóm uống thuốc nghiên cứu cả hai liều cho thấy có xu hướng giảm đáng kể so với lô mô hình ($p < 0,05$). Cơ chế gây tổn thương niêm mạc: pH thấp, Aspirin thành một dạng không ion, có thể vận chuyển qua màng tế bào, làm tăng tính thấm màng tế bào với Na⁺, Ca²⁺, nước, làm tế bào căng to và chết. Tế bào bề mặt chết cho phép khuếch tán ngược của acid, pepsin, Aspirin vào bề mặt, lần đầu tiên được đề cập bởi Davenport. Ngoài ra sự tổn thương tế bào mast, bạch cầu đa nhân trung tính, tế bào nội mô, làm giải phóng các chất trung gian viêm gây tổn thương mao mạch, bạch cầu đa nhân trung tính gây thâm nhập tế bào nội mô, co mạch, gây thiếu máu cục bộ, hoại tử tế bào [55], [56]. Kết quả trong bảng 3.2 cho thấy: so với lô mô hình độ pH ở nhóm dùng thuốc nghiên cứu ở cả 2 liều tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tính acid là yếu tố ảnh hưởng trực tiếp đến độ

pH, acid clohydric là tác nhân chính ảnh hưởng đến độ pH dịch dạ dày. Ở loài động vật gặm nhấm có nhiều sinh vật cộng sinh trong dạ dày, các vi sinh vật này tiết ra các acid hữu cơ như acid lactic, acid axetic... Đây là các acid yếu góp phần làm thay đổi độ pH của dịch vị. Do đó, việc đánh giá độ acid trong dịch vị đòi hỏi phải xác định nồng độ của cả acid hữu cơ và acid clohydric và được đánh giá thông qua 2 chỉ số độ acid tự do và độ acid toàn phần của dịch vị. Kết quả nghiên cứu trong bảng 3.3, độ acid tự do ở nhóm dùng thuốc nghiên cứu ở cả 2 mức liều có xu hướng giảm so với lô mô hình; Kết quả nghiên cứu trong bảng 3.4 cho thấy độ acid toàn phần cho thấy giảm có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm uống thuốc nghiên cứu ($p < 0,01$).

4.1.3. Tác dụng đến tổn thương loét

4.1.3.1. Tác dụng của thuốc nghiên cứu đến chỉ số loét

Theo bảng 3.5, Lô chuột uống Omeprazol 20 mg/kg/ngày loét xuất hiện ở 6/10 chuột; chỉ số loét giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,01$); phần trăm ức chế loét là 36,51 %. Lô chuột uống thuốc nghiên cứu ở cả 2 mức liều 9,24g/kg/ngày và 18,48g/kg/ngày làm giảm đáng kể chỉ số loét trung bình có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).

Từ kết quả nghiên cứu có thể kết luận chúng tôi đã thực hiện 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 bài thuốc trong thử nghiệm. Trong nghiên cứu, chúng tôi chọn, Omeprazol 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 [57]. Việc sử dụng đồng thời này thường được coi là an toàn và được đưa vào nhiều hướng dẫn kê đơn NSAID. Omeprazol là một chất ức chế bơm proton và như vậy ngăn chặn sự giải phóng axit dạ dày. Dựa trên nghiên cứu hiệu quả điều trị của thuốc trong nhóm PPI, chúng tôi đã chọn Omeprazol làm thuốc chứng dương [58].

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 [59]. 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 [60]. 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.

4.1.3.2. 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 Aspirin 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 Omeprazol 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 thuốc nghiên cứu 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 thuốc nghiên cứu 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.

Kết quả nghiên cứu này là phù hợp với các nghiên cứu trước đó về tác dụng bảo vệ dạ dày do cơ chế của từng loại dược liệu trong bài thuốc:

- Ô tặc cốt (mai mực) với thành phần chủ yếu calci carbonat vốn được coi là chất trung hòa acid tự nhiên và còn chứa chitin có tác dụng làm lành vết thương do tăng các yếu tố sinh mạch [61], [62]. Lifeng Qui và cs (2020) nghiên cứu trên mô hình gây loét dạ dày bằng indomethacin cho thấy, ô tặc

côt liều 3g/kg gây tăng tiết FGF, PGE₂ và kích hoạt các yếu tố chống oxy hóa tốt hơn Omeprazol, có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày chuột [63].

- Bối mẫu có công dụng thanh nhiệt, giải đờm, tiêu khối, giảm sưng tấy. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng các alkaloid, thành phần hoạt chất chính trong Bối mẫu, có tác dụng an thần, giảm đau, tăng cường chức năng co bóp cơ trơn đường tiêu hóa

- Licorice (dịch chiết rễ Cam thảo) có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày bằng cách chống oxy hóa, tăng nồng độ PG ở đường tiêu hóa, tăng tiết chất nhầy, chứa carbenoxolon làm giảm tiết gastrin, acid [64]. Ngoài ra, licorice chứa các flavonoid có tác dụng ức chế HP trong thí nghiệm in vitro, kể cả với vi khuẩn kháng clarithromycin và amoxicillin [65]; licorice trong Cam thảo còn làm tăng nồng độ prostaglandin ở đường tiêu hóa, tăng tiết chất nhầy, chứa carbenoxolone làm giảm tiết gastrin [66]. Một số nghiên cứu khác cho thấy 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 [67]. 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 [68].

- Bupleuran 2 trong Sài hồ có tác dụng phòng ngừa và điều trị loét dạ dày chuột trên mô hình gây loét bằng acid acetic, ethanol, stress, thắt môn vị do làm giảm tiết acid và pepsinogen tạo thành lớp áo polysaccharide bảo vệ niêm mạc và dọn dẹp các gốc tự do. Tác dụng này không phụ thuộc liều và xảy ra ở cả các đường uống, tiêm dưới da, tiêm màng bụng [69].

- Dịch chiết methanol rễ Bạch thược ở liều 10 mg/kg có tác dụng bảo vệ dạ dày chuột gây loét bằng HCl-ethanol (88,89% so với tác dụng bảo vệ của chúng dương Sucralfat là 75,9%). Cơ chế được cho là Bạch thược chứa

catechin và pentagalloylglucose có tác dụng loại bỏ các gốc tự do, paeoniflorin tạo ra protein sốc nhiệt Hsp70 là yếu tố nội sinh bảo vệ tế bào khỏi các stress từ môi trường [70], [71]. Ngoài ra, pentagalloylglucose còn ức chế bơm H^+/K^+ -ATPase làm giảm tiết acid dịch vị [72].

Như vậy, với sự phối hợp của các loại dược liệu kể trên bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” đã thể hiện tác dụng chống loét dạ dày trên mô hình gây loét bằng Asprine ở chuột cống trắng.

4.2. Về tác dụng giảm đau của bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” trên thực nghiệm.

Trong nghiên cứu này, để đánh giá tác dụng giảm đau trung ương và tác dụng giảm đau ngoại biên của “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang”, chúng tôi sử dụng hai mô hình nghiên cứu đã được áp dụng phổ biến cả trong nước và trên thế giới.

Mô hình mâm nóng sử dụng nhiệt là tác nhân gây đau nhằm đánh giá tác dụng giảm đau trung ương của thuốc và so sánh với tác dụng của Paracetamol liều tương đương lâm sàng. Kết quả nghiên cứu cho thấy “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” cả hai liều 15,84 g/kg/ngày và 31,68 g/kg/ngày thời gian xuất hiện đáp ứng đau của chuột dài hơn có ý nghĩa thống kê so với ở lô chứng ($p < 0,05$). Như vậy, “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” có tác dụng giảm đau trên thực nghiệm theo cơ chế trung ương. Tác dụng này tương đương với Paracetamol 180 mg/kg/ngày ($p_{3,4-2} > 0,05$). Thời gian đáp ứng đau của chuột ở lô dùng “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” liều cao dài hơn so với ở lô dùng “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” liều thấp, chứng tỏ tác dụng giảm đau theo phương pháp mâm nóng của “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” có xu hướng đáp ứng theo liều, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p_{3-4} > 0,05$). Từ kết quả này, phải chăng ở các thử nghiệm tiếp theo, chúng tôi cần đánh giá tác dụng giảm đau của

“Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bồi thang” ở mức liều cao hơn 31,68 g/kg/ngày?

Trên mô hình gây đau bằng acid acetic: Mô hình gây đau quặn trên chuột nhất là mô hình được dùng để đánh giá tác dụng giảm đau ngoại vi của các thuốc. Mô hình này được sử dụng một cách phổ biến do tính đơn giản của nó để sàng lọc, đánh giá tác dụng giảm đau của thuốc. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng Aspirin là chứng dương để đánh giá tác dụng giảm đau ngoại biên của thuốc. Aspirin ức chế sinh tổng hợp prostaglandin do ức chế có hồi phục enzym cyclooxygenase (COX), làm giảm $PGF2\alpha$, làm giảm tính cảm thụ của các ngọn dây thần kinh cảm giác với các chất gây đau của phản ứng viêm như bradykinin, histamin, serotonin [73].

Thông qua đánh giá thời gian xuất hiện đau quặn của chuột, nghiên cứu cho thấy “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bồi thang” ở cả hai mức liều thời gian xuất hiện đau lớn hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$); thể hiện tác dụng làm thời gian xuất hiện đau quặn muộn hơn so với lô chứng. Thông qua đánh giá số cơn quặn đau của chuột, nghiên cứu cho thấy “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bồi thang” ở cả hai mức liều số cơn quặn đau trong cả 25 phút sau tiêm acid acetic đều nhỏ hơn lô chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ở lô dùng “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bồi thang” liều 15,84 g/kg/ngày, ở lô dùng “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bồi thang” liều 31,68 g/kg/ngày có số cơn đau quặn trong cả 25 phút sau tiêm acid acetic ít hơn, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p_{3-4} > 0,05$).

Như vậy, “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bồi thang” có tác dụng giảm đau ngoại biên khi sử dụng liều lâm sàng rõ nhất sau 25 phút và thể hiện tác dụng giảm đau trung ương rõ rệt khi sử dụng liều gấp 2 lần lâm sàng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự một số nghiên cứu về tác dụng giảm đau ngoại biên của dược liệu khác. Theo nghiên cứu của tác giả

Trương Thị Huyền về nghiên cứu bài thuốc GT1, khi dùng liều tương đương với liều trên lâm sàng và liều gấp 3 liều dùng trên lâm sàng uống trong 4 tuần liên tục cũng thể hiện tác dụng giảm đau có ý nghĩa thống kê khi nghiên cứu bằng phương pháp gây đau quận bằng acid so với lô chứng [74].

Mô hình nghiên cứu giảm đau của Hamid khảo sát các liều MCX 10, 30, 100, 300 mg/kg trên chuột cũng cho thấy hiệu quả giảm số cơn đau quận. Trong đó liều tối ưu tương đương với thuốc nhóm chứng dương là 20 mg/kg [75].

Kết quả nghiên cứu của tác giả Đỗ Thị Hương Lan, tác dụng chống viêm giảm đau của bột cao khô tảo dương trên thực nghiệm bằng phương pháp giảm đau này cho thấy, bột cao khô tảo dương có tác dụng giảm đau theo mô hình gây đau quận bằng acid acetic và phiến nóng [76].

Cũng theo nghiên cứu tác giả Nguyễn Vinh Quốc, đánh giá tác dụng chống viêm giảm đau của thuốc hoàn chỉ thống trên thực nghiệm bằng phương pháp giảm đau này cho thấy, Thuốc Hoàn chỉ thống liều 6,8 g/kg thể trọng chuột nhất có tác dụng giảm đau trên mô hình quận đau bằng axit acetic, ức chế 34,74% số cơn đau quận của chuột nhất trắng thực nghiệm [77].

4.3. 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 ấn. can khí uất nhiệt, hoành nghịch lên gây phiền táo, ợ hơi, ợ chua, cồn cào [20].

Hai bài thuốc Sài hồ sơ can tán và Ô bối tán từ lâu đã được sử dụng điều trị chống loét dạ dày trên lâm sàng đã từ lâu cho tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng trên lâm sàng. Trong nghiên cứu của chúng tôi đã kết hợp “Sài hồ sơ can thang” với “Ô bối thang”. Bài thuốc gồm 9 vị dược liệu: Sài hồ, Trần bì, Xuyên khung, Bạch thược, Chỉ xác, Cam thảo, Hương phụ, Ô tặc cốt, Bối mẫu. 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.

Sài hồ sơ can thang là bài thuốc tiêu biểu sơ can lý khí. Sài hồ, Chỉ xác sơ can lý khí, điều vị chỉ thống, thúc đẩy quá trình tiêu hóa trong vị và tiêu trường. Bạch thược dưỡng can liễm âm, hòa vị chỉ thống, phối cùng Sài hồ 1 tán 1 thu, hỗ trợ Sài hồ sơ can. Bạch thược phối Cam thảo ức chế đáng kể sự bài tiết quá mức của acid dịch vị và giảm đau, giảm sự hưng phấn của dây thần kinh phế vị và cải thiện độ căng của cơ thắt thực quản dưới, Xuyên khung hành khí khai uất, hoạt huyết chỉ thống, Hương phụ lại sơ can giải uất tiêu thực, Trần bì lý khí hòa trung, Bạch thược, Cam thảo hoãn cấp chỉ thống, điều hòa các vị thuốc, làm nên tác dụng chung sơ can [34], [78]. Ô bối thang thành phần gồm 2 vị: Ô tặc cốt và Bối mẫu. Bối mẫu có công dụng thanh nhiệt, giảm đờm, tiêu khối, giảm sưng tấy. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng các alcaloid, thành phần hoạt chất chính trong Bối mẫu, có tác dụng an thần, giảm đau, tăng cường chức năng co bóp cơ trơn đường tiêu hóa. Phối ngũ với Ô tặc cốt tác dụng liễm huyết, chỉ thống đồng thời có tác dụng ức chế chất chua trong dịch vị, thẩm thấp và thúc đẩy quá trình chữa lành vết loét, giảm các triệu chứng đau nóng rát trong ngực, ở chua của người bệnh [79], [80]. Việc kết hợp 2 bài thuốc giải quyết được nguyên nhân gây loét và đau trong bệnh lý loét dạ dày.

Tóm lại, xét trên phương diện tác dụng dược lý của các vị thuốc trong bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” thì có tác dụng chống loét dạ dày và giảm đau. Xây dựng bài thuốc trên cơ sở biện chứng luận trị theo lý luận YHCT, sau đó nghiên cứu theo mô hình YHHĐ để đánh giá hiệu quả là hướng nghiên cứu đang được ứng dụng nhằm mục đích thêm bằng chứng khoa học và hiện đại hóa các bài 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 nghiên cứu về thuốc YHCT trong điều trị bệnh lý dạ dày.

KẾT LUẬN

Từ các kết quả thử nghiệm tác dụng trên thực nghiệm của bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang”, rút ra một số kết luận:

1. Tác dụng chống loét dạ dày của bài thuốc trên mô hình thực nghiệm gây loét dạ dày ở chuột cống trắng

Bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” ở cả 2 mức liều dùng (9,24 g/kg/ngày và 18,48 g/kg/ngày, tính theo dược liệu khô) có tác dụng tốt trong điều trị loét dạ dày trên mô hình gây loét bằng Asprine kết hợp thắt môn vị ở chuột cống trắng, thông qua các chỉ tiêu:

+ Làm giảm thể tích dịch vị, tăng pH dịch vị, giảm độ acid tự do và acid toàn phần của dịch vị, có ý nghĩa thống kê so với lô chứng gây loét.

+ Làm giảm số động vật bị loét, giảm chỉ số loét có ý nghĩa thống kê so với lô chứng gây loét.

+ Làm giảm rõ rệt tổn thương trên hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột.

2. Tác dụng giảm đau của bài thuốc

Bài thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối thang” dùng trên chuột nhắt trắng liều 15,84 g/kg/ngày và 31,68 g/kg/ngày (tính theo dược liệu khô) thể hiện tác dụng giảm đau cả trên mô hình đánh giá bằng thử nghiệm hotplate và trên mô hình gây đau quặn bằng acid acetic.

Trên mô hình đánh giá bằng thử nghiệm hotplate, thuốc nghiên cứu làm trễ thời gian thời gian tiềm trong đáp ứng đau của chuột so với lô chứng sinh lý cũng như so với trước uống thuốc ($p < 0,05$), tương đương so với khi dùng Paracetamol 180 mg/kg/ngày.

Trên mô hình gây đau quặn bằng acid acetic, thuốc nghiên cứu làm trễ thời gian xuất hiện đau và làm giảm số cơn đau quặn so với lô chứng ($p < 0,05$), tương đương so với khi dùng Aspirin 200 mg/kg/ngày.

KIẾN NGHỊ

- Tiếp tục nghiên cứu đánh giá tính an toàn và tác dụng chống viêm loét dạ dày, chống trào ngược dạ dày thực quản, kháng *Helicobacter pylori* ... trên thực nghiệm

- Tiếp tục nghiên cứu lâm sàng về tác dụng điều trị và tác dụng không mong muốn của bài thuốc trên bệnh nhân viêm loét dạ dày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Xie X., Ren K., Zhou Z., et al.** (2022). The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: a population-based study. *BMC gastroenterology*, 22(1), 58.
2. **Malik T. F., Gnanapandithan K., & Singh K.** (2022). Peptic Ulcer Disease. In StatPearls. *StatPearls Publishing*.
3. **Dang NQH, Ha TMT, Nguyen ST, et al** (2020). High rates of clarithromycin and levofloxacin resistance of *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis in the south east area of Vietnam. *J Glob Antimicrob Resist.* 22:620-624.
4. **Trương Cảnh Nhạc** (2010), *Cảnh nhạc toàn thư*, Nhà xuất bản Báo chí khoa học và công nghệ Sơn Tây, tr :1682-1690
5. **Biên hội uỷ viên dược điển quốc gia** (2020). *Dược điển (Nước cộng hoà nhân dân Trung Hoa)*. Bản năm 2020, bộ 1. Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật Y Dược Trung Quốc, tr 691-695
6. **Ngô Quý Châu** (2020), *Bệnh học nội khoa tập 2*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. Trang 52-58.
7. **Mark Feldman, MD, et al.** (2016), *Sleisenger and Fordtradtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, eleventh edition, 7th ed. Philadenphia, Saunders, 2002.
8. **Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. Lancet.** (2017). Aug 5;390 (10094):613-624. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7. Epub 2017 Feb 25. PMID: 28242110.
9. **Phạm Quang Cử** (2010), *Bệnh các cơ quan tiêu hóa*, NXB Y học Hà Nội, tr 92-101.

10. **Bộ môn Sinh lý học, Đại học y dược thành phố Hồ Chí Minh (2020),** *Sinh lý học y khoa*, NXB Đại Học Quốc Gia Hồ Chí Minh, tr 220-225.
11. **Bộ môn Nội, Đại học Huế trường đại học Y dược (2019),** *Bệnh học nội khoa*, NXB đại học Huế, tr 201-210,
12. **Vũ Trường Khanh (2021),** *Hướng dẫn điều trị nội tiêu hóa – gan mật*, NXB Y học, tr 18- 20.
13. **Bộ môn Nội tổng quát, trường đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch (2020),** *Điều trị bệnh nội khoa*, NXB Y học, tr 525.
14. **Phạm Thị Minh Đức (2011),** *Sinh lý học*, NXB Y học, tr 401.
15. **Đào Văn Phan (2020),** *Dược lý học lâm sàng*, NXB Y học, tr 167 – 181.
16. **Bộ Y Tế (2020),** *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh theo y học cổ truyền, kết hợp y học cổ truyền với y học hiện đại tập 1*, NXB Y học, tr 134 – 142.
17. **Bộ môn Nội khoa Đông Y, Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh (2022),** *Bệnh học và điều trị nội khoa kết hợp đông tây y tập 2*, NXB Y học, tr 42-58.
18. **中医内科学 (2001),** 胃脘病, 人民卫生出版社: 375-384.
Nội khoa học Trung y (2001), *Bệnh vị quản*, Nhà xuất bản Y tế nhân dân, tr 375-384.
19. **Bài giảng Y học cổ truyền tập 2 (2005),** *Viêm loét dạ dày tá tràng*, Nhà xuất bản y học Hà Nội, tr. 87.
20. **Hoàng Bảo Châu (2010),** vị quản thông, *Nội khoa Y học cổ truyền, 2*, tr 95-100.
21. **Bộ môn Nội, Học viện Y- Dược học cổ truyền Việt Nam (2015),** *Bệnh học nội khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, tr 91-94.
22. **Bộ môn Nội, Học viện Y- Dược học cổ truyền Việt Nam (2015),** *Điều trị nội khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, tr 55-58.

23. **Shay H., Komarov S. A., Fels S. E., et al** (1945). A simple method for the uniform production of gastric ulceration in rat. *The Gastroenterologist* . 5:43–61.
24. **Meng J., Chen T., Zhao Y., et al.** (2019). Study of the mechanism of anti-ulcer effects of virgin coconut oil on gastric ulcer-induced rat model. *Archives of medical science : AMS*, 15(5), 1329–1335.
25. **Thi Xuan B., Minh Ngoc T., & Thanh Hoa T.** (2022). Anti-peptic Ulcer of the N-hexane Fraction from *Sanchezia nobilis* Hook.F. Leaves and its Isolated Compounds. *VNU Journal Of Science: Medical And Pharmaceutical Sciences*, 38(4).
26. **Abidemi J. Akindele, Olanrewaju A. Salako, Margaret O. Sofidiya, et al** (2016). Gastroprotective effects of the aqueous seed extract of *Entada gigas* (Linn.) Fawc. and Rendle (Fabaceae) in ulcer models in rats. *African Journal of Pharmacology and Therapeutics*. 5 (3), 155-162.
27. **Shaik R. A., & Eid B. G.** (2022). Piceatannol Affects Gastric Ulcers Induced by Indomethacin: Association of Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Angiogenesis Mechanisms in Rats. *Life* (Basel, Switzerland), 12(3), 356.
28. **Hamza S. E., Wahdan S. A., & El-Demerdash E.** (2023). Effect of phylloquinone on indomethacin-induced gastric ulceration in rats: Role of SIRT-1. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 50(5), 369–379.
29. **Jabbar A. A. J., Mothana R. A., Ameen Abdulla M., et al** (2023). Mechanisms of anti-ulcer actions of *Prangos pabularia* (L.) in ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Saudi pharmaceutical journal: SPJ: the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 31(12), 101850.

30. **Zhang Y., Yuan Z., Chai J., et al.** (2023). ALDH2 ameliorates ethanol-induced gastric ulcer through suppressing NLPR3 inflammasome activation and ferroptosis. *Archives of biochemistry and biophysics*, 743, 109621.
31. **Landeira-Fernandez J.** (2004). Analysis of the cold-water restraint procedure in gastric ulceration and body temperature. *Physiology & behavior*, 82(5), 827–833.
32. **Di Cerbo A., Carnevale G., Avallone R., et al.** (2020). Protective Effects of *Borago officinalis* (Borago) on Cold Restraint Stress-Induced Gastric Ulcers in Rats: A Pilot Study. *Frontiers in veterinary science*, 7, 427.
33. **Foudah A. I., Aloneizi F. K., Alqarni M. H., et al.** (2022). Potential Active Constituents from *Opophytum forsskalii* (Hochst. ex Boiss.) N.E.Br against Experimental Gastric Lesions in Rats. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland), 15(9), 1089.
34. 沈映君 .中药药理 .北京 (2000).人民卫生出版社 : tr 557-605 .
Thảm Ảnh Quân (2000). *Dược lý Trung Dược*, Nhà xuất bản Vệ sinh nhân dân; 557-605.
35. **Lin WC** (1998). Prevention of ethanol-induced gastric lesions in rats by wu-bei-san. *Am J Chin Med.* 26(1):65-72.
36. **Li Y, Su D, Bai H.** (2016). Clinical observation of modified Bupleurum liversoothing powder in 98 reflux esophagitis patients with liver-stomach Disharmony syndrome. *World Chin Med.* 11(1437):9
37. **Guo L** (2013). Chaihu Shugansan combined with Western medicine treatment of reflux esophagitis randomized controlled study. *Pract Trad Chin Intern Med.* 27(23):4
38. **Qin F, Liu JY, Yuan JH** (2013). Chaihu-Shugan-San, an oriental herbal preparation, for the treatment of chronic gastritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ethnopharmacol.* 146(2): 433-439.

39. **Wang Y, Fan R, Huang X**, (2012). Meta-analysis of the clinical effectiveness of traditional Chinese medicine formula Chaihu-Shugan-San in depression. *J Ethnopharmacol*. 141(2):571-577.
40. **Phạm Thị Minh Hiền** (2013). *Đánh giá tác dụng điều trị của bài “Sài hồ sơ can thang” trên bệnh nhân viêm gan mạn tính do rượu thể nhẹ*. Luận văn Thạc sĩ y học. Đại học Y Hà Nội.
41. **Nguyễn Thị Thanh Tú, Lý Hải Yến** (2022), Kết quả của Sài hồ sơ can tán kết hợp Ô bồi tán trong điều trị hội chứng trào ngược dạ dày thực quản. *Tạp chí nghiên cứu Y học*. 9/2022 147-155.
42. **Hương N. T. T., Lợi V. Đ., & Mai N. T.** (2023). Study on the anti-inflammatory effect of gastric ulcer and analgesic effect of traditional remedy “Sai ho so can thang gia vi” in the experiment. *Tạp chí Y Dược cổ truyền Việt Nam*, 47(1), 72-78.
43. **Bộ Y tế** (2019), *Dược điển Việt Nam, lần xuất bản thứ năm*, tập 2, Nhà xuất bản Y học, tr 1076, 1089, 1095, 1111, 1204, 1243, 1307, 1333, 1387.
44. **A Vijayakumar A. R., Daniel E. P., Ilavarasan R., et al** (2016). Ulcer Protective Activity of *Jatropha gossypifolia* Linn. in *Wistar Rats*. *Pharmacognosy research*, 8(Suppl 1), S61–S66.
45. **Bộ Y Tế** (2015), Về việc ban hành tài liệu chuyên môn Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu. Số 141/QĐ-K2ĐT, 27/10/2015.
46. **Woolf G, McDonald AD** (1944) The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol). *J Pharmacology and Experimental Therapeutic*. 80(3): 300-307.
47. **Koster R., Anderson M. and De Beer E.J.** (1959) Acetic Acid for Analgesic Screening. *Federation Proceedings*, 18, 412-417.
48. **Bộ Y tế** (2012), Thông tư 03/2012/TT-BYT, Thông tư hướng dẫn về thử thuốc trên lâm sàng.

49. **Lê Quang Cường chủ biên** (2015). *Hướng dẫn thử nghiệm phi lâm sàng và lâm sàng đông y, thuốc từ dược liệu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
50. **Adinortey MB, Ansah C, Galyuon I, Nyarko A** (2013). *In vivo models used for evaluation of potential antigastroduodenal ulcer agents*. *Ulcers*; 2013:e796405.
51. **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.
52. **Brounwald E, Fauci A.S, Kasper D.L. et al** (2001). *Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th Edition*. McGraw-Hill Professional Publishing, New York.
53. **David W.Day, Jeremy R. Jass, Ashley B. Price et al** (2008). *Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology*. Wiley-Blackwell, 91-99, 141-162.
54. **Ford A.C, Gurusamy K.S, Delaney B et al** (2016). Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori-positive people. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD003840.
55. **Guo K, Tong C, Fu Q, et al** (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
56. **Yang S., Deng W., Xie Z., et al.** (2022). Efficacy and safety of proton pump inhibitors versus vonoprazan in treatment of erosive esophagitis: A PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis. *Medicine*, 101(47).
57. **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.

58. **Kenichi Nakahara et al.** (2014). *Acid Reflux Directly Causes Sleep Disturbances in Rat with Chronic Esophagitis*. PLoS ONE. 9(9):1-9.
59. **Mostoufi A., Bavarsad N., Aryanfar S., et al.** (2018). New Natural Marine Antacid Drug from Cuttlebone. *Pharm Sci.* 24(3). 227-234.
60. **Kirkegaard P., Poulsen S.S., Halse C., et al.** (1981). The effect of cysteamine on the Brunner gland secretion in the rat. *Scand J, Gastroenterol*, 16(1), 93-96.
61. **Qiu L., Yao L., Fang Y., et al.** (2020). Effect of Cuttlebone on Healing of Indomethacin-Induced Acute Gastric Mucosal Lesions in Rats, *Evidence-Based Complement Altern Med ECAM*, 2020.
62. **Mamedov N.A. and Egamberdieva D.** (2019). Phytochemical Constituents and Pharmacological Effects of Licorice: A Review. *Plant and Human Health Volume 3: Pharmacology and Therapeutic Uses*. Springer International Publishing, Cham, 1-21
63. **Fukai T., Marumo A., Kaitou K., et al.** (2002). Anti-Helicobacter pylori flavonoids from licorice extract. *Life Sci*, 71(12), 1449-1463.
64. **Mamedov NA, Egamberdieva D.** *Phytochemical constituents and pharmacological effects of licorice: A review*.
65. **Babincová M, Schronerová K, Sourivong P.** (2008). *Antiulcer activity of water extract of Scoparia dulcis*. *Fitoterapia*. 79(7):587-588
66. **Tsai J-C, Peng W-H, Chiu T-H, Lai S-C, Lee C-Y.** (2011). *Antiinflammatory effects of Scoparia dulcis L. and betulinic acid*. *Am J Chin Med*. 39(5):943-956.
67. **Matsumoto T., Sun X., Hanawa T., et al.** (2002). Effect of the antiulcer polysaccharide fraction from *Brupleurum falcatum* L. on the healing of gastric ulcer induced by acetic acid in rats. *Phytother Res PTR*, 16, 91-3.

68. **Bae J.-Y., Kim C.Y., Kim H.J., et al.** (2014). Differences in the Chemical Profiles and Biological Activities of *Paeonia lactiflora* and *Paeonia obovata*. *J Med Food*, 18(2), 224-232.
69. **Assi M., Kawashima D., Katagiri K., et al.** (2011). Protective effect of a molecular chaperone inducer, paeoniflorin on the HCl- and ethanol-triggered gastric mucosal injury, *Life Sci*, 88(7), 350-357.
70. **EMA Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)** (2017). Assessment report on *Paeonia lactiflora* Pallas, radix (*Paeoniae radix alba*).
71. **B. B. Newbould** (1963), chemotherapy of arthritis induced in rats by mycobacterial adjuvant, *Brit. J. Pharmacol.* 21, 127-136
72. **Trương Thị Huyền** (2011), *Nghiên cứu tính an toàn và tác dụng giảm đau, chống viêm của bài thuốc GT1 trên thực nghiệm*, Luận văn thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội
73. **Hamid RA et al.** (2012), Antinociceptive and anti-ulcerogenic activities of the ethanolic extract of *Annona muricata* leaf. *Braz J Pharmacogn* 2012; 22: 630–641.
74. **Đỗ Thị Hương Lan** (2018), Nghiên cứu tác dụng chống viêm giảm đau của bột cao khô tảo dương (*Balanophora indica* (arnott) Griff., Balanophoraceae) trên thực nghiệm, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 1, 117-121.
75. **Nguyễn Vinh Quốc** (2018), Đánh giá tác dụng chống viêm giảm đau của thuốc hoàn chỉ thông trên thực nghiệm, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 1, 48-53.
76. **Ngưu Cửu Vượng, Tử Dĩ Thuận Khí**, Giảng nghịch thang điều trị 36 ca trào ngược dạ dày, *Tạp chí thực dụng Trung Y nội khoa*, 2004 tr 317.
77. **Cục quản lý quốc gia Trung Y Dược (Trung Hoa bản thảo) hội ủy biên. Trung Hoa bản thảo (quyển hạ)**, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật Thượng Hải; 1998 tr 2042-2044.

78. **Học viện Tân y Giang Tô, Trung dược đại từ điển**, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật Thượng Hải; 2003 tr 54-56, 667-700.
79. **Viện dược liệu** (2006), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam tập 1*, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật, tr 158 – 161, 251 – 253, 326 – 331, 432 – 434.
80. **Viện dược liệu** (2006), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam tập 2*, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật, tr 660 – 666, 1133 – 1137.
81. **Đỗ Tất Lợi** (2022), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam, tái bản lần thứ 21*, NXB Hồng Đức, tr 33, 65, 363, 384, 485, 633, 654, 752, 863.

PHỤ LỤC

1. Sài hồ (*Radix Bupleuri*)



Hình 1.1: Sài hồ (*Radix Bupleuri*)

Rễ đã phơi hay sấy khô của cây Bắc Sài hồ (*Bupleurum chinense* DC.), họ Hoa tán (Apiaceae).

- Tên khoa học: *Radix Bupleuri*

- Mô tả: Rễ hình trụ hoặc hình nón thon dài, dài 6 cm đến 15 cm, đường kính 0,3 cm đến 0,8 cm. Phần đầu rễ phình to; ở đỉnh rễ có từ 3 đến 15 góc thân hoặc có góc lá dạng sợi ngắn. Phần dưới của rễ phân nhánh. Mặt ngoài màu nâu đen hoặc nâu sẫm, có nhiều vết nhăn dọc, vết sẹo của rễ con và lỗ vỏ. Chất cứng và dai, khó bẻ gãy, mặt gãy có những lớp sợi, vỏ màu nâu sáng, phần gỗ màu trắng ngà. Mùi thơm nhẹ, vị hơi đắng.

- Thành phần hoá học: Trong sài hồ có chừng 0,50% chất saponin, một chất rượu gọi là bupleurumola $C_{37}H_{64}O_2$ độ chảy 163-164°C, phytosterola $C_{30}H_{48}O_2$ và một ít tinh dầu.

- Tính vị, quy kinh: Khô. tân, vị, hàn. Quy vào các kinh: can, đờm, tâm bào, tam tiêu.

- Tác dụng: Hòa giải biểu lý, sơ can, thăng dương
- Liều dùng: 3-9 g/ngày [43], [80], [81].

2. Trần bì (*Pericarpium Citri reticulatae perettne*)



Hình 1.2: Trần bì (*Pericarpium Citri reticulatae perettne*)

Vỏ quả chín đã phơi hoặc sấy khô và để lâu năm của cây Quýt (*Citrus reticulata* Blanco), họ Cam (*Rutaceae*).

- Tên khoa học: *Pericarpium Citri reticulatae perettne*
- Mô tả: Vỏ cuộn lại hoặc quăn, dày 0,1 cm đến 0,15 cm, có mảnh còn vết tích của cuống quả. Mặt ngoài màu vàng nâu hay nâu nhạt, có nhiều chấm màu sẫm hơn và lõm xuống (túi tiết). Mặt trong xốp, màu trắng ngà hoặc hồng nhạt, thường lộn ra ngoài. Vỏ nhẹ, giòn, dễ bẻ gãy. Mùi thơm, vị hơi đắng, hơi cay.
- Thành phần hoá học: Thành phần chính là tinh dầu (khoảng 2%). Các hoạt chất quan trọng trong thành phần tinh dầu, bao gồm: limonene, isopropenyl-toluen, humulene, hesperidin, vitamin B1, vitamin C...
- Tính vị: Khô, tân. ôn, quy vào hai kinh phế, tỳ.

- Tác dụng: Lý khí kiện tỳ, hóa đờm ráo thấp
- Liều dùng: 3 - 9 g/ngày [3], [81].

3. Xuyên khung (*Rhizoma Ligustici wallichii*)



Hình 1.3: Xuyên khung (*Rhizoma Ligustici wallichii*)

Thân rễ đã phơi hay sấy khô của cây Xuyên khung (*Ligusticum wallichii* Franch.), Họ Hoa tán (Apiaceae).

- Tên khoa học: *Rhizoma Ligustici wallichii*

- Mô tả: Thân rễ (quen gọi là củ) có hình khối méo mó, nhiều dạng, đường kính 2 cm đến 5 cm, có nhiều u không đều nổi lên. Bề ngoài màu nâu đất, có nếp nhăn, xù xì, có vết tích của rễ con còn sót lại. Phía đỉnh có vết thân cây cắt đi, hình tròn, lõm xuống. Chất cứng, khó bẻ gãy. Mặt cắt ngang màu vàng nâu. Mùi thơm, vị cay hơi tế.

- Thành phần hóa học: Tinh dầu 1%, dầu béo, acid ferulic,...

- Tính vị, quy kinh: Tân, ôn, quy vào các kinh can, đờm, tâm bào.

- Tác dụng: Hành khí hoạt huyết, trừ phong, giảm đau

- Liều dùng: 6 - 12g/ ngày [43], [80], [81].

4. Bạch thược (*Radix Paeoniae lactiflorae*)



Hình 1.4: Bạch thược (*Radix Paeoniae lactiflorae*)

Rễ đã cạo bỏ lớp vỏ và phơi hay sấy khô của cây Thược dược (*Paeonia lactiflora* Pall.), họ Hoàng liên (*Ranunculaceae*)

- Tên khoa học: *Radix Paeoniae lactiflorae*

- Mô tả: Rễ hình trụ tròn, thẳng hoặc đôi khi hơi uốn cong, hai đầu phẳng; đều nhau hoặc một đầu to hơn, dài 5 cm đến 18 cm, đường kính 1 cm đến 2,5 cm. Mặt ngoài hơi trắng hoặc hồng nhạt, đôi khi có màu nâu thẫm, nhăn hoặc có nếp nhăn dọc và vết tích của rễ nhỏ. Chất rắn chắc, nặng, khó bẻ gãy. Mặt cắt phẳng màu trắng ngà hoặc hơi phớt hồng, vỏ hẹp, gỗ thành tia rõ đôi khi có khe nứt. Không mùi. vị hơi đắng và chua.

Dược liệu thái lát: Lát mỏng gần tròn, bên ngoài nhăn mịn, màu trắng hoặc hơi phớt hồng. vị hơi đắng và chua.

- Thành phần hoá học: Tinh bột, Tanin, Calci oxalat, 1 ít tinh dầu, Chất béo, Acid Benzoic (1,07%), nhựa và chất nhầy.

- Tác dụng dược lý: Tác dụng trên sự co bóp của ống tiêu hóa: Năm 1940, Tào Khuê Toàn đã dùng nước sắc thược dược thí nghiệm trên mẫu ruột cô lập của thỏ thì thấy với nồng độ thấp có tác dụng ức chế, với nồng độ cao lúc đầu có tác dụng hưng phấn, sau ức chế. Năm 1953 (Nhật Bản Đông Dương y học tạp chí) một số tác giả Nhật Bản đã nghiên cứu thấy thược có tác dụng kích nhu động được có tác dụng kích thích nhu động ruột cô lập của thỏ.

- Tính vị, quy kinh: Khô, toan, vị hàn, quy vào các kinh tỳ, can, phế.

- Tác dụng: Bình can, chỉ thống, dưỡng huyết, điều kinh, liễm âm, chỉ hàn, tiêu viêm, làm mát, lợi tiểu.

- Liều dùng: 6-12g [43], [79], [81].

5. Chỉ xác (*Fructus Aurantii*)



Hình 1.5: Chỉ xác (*Fructus Aurantii*)

Quả chưa chín đã bỏ đôi, phơi hay sấy khô của cây Cam chua (*Citrus aurantium* L-), họ Cam (Rutaceae)

- Tên khoa học: *Fructus Aurantii*

- Mô tả: Chỉ xác có hình bán cầu, đường kính 3 cm đến 5 cm, vỏ quả ngoài màu nâu hoặc nâu thẫm, ở đỉnh có những điểm túi tinh dầu dạng hạt trung xuống, thấy rõ có vết vôi nhụy còn lại hoặc vết sẹo của cuống quả. Mặt cắt lớp vỏ quả giữa màu trắng vàng, nhẵn, hơi nhô lên, dày 0,4 cm đến 1,3 cm, có 1 đến 2 hàng túi tinh dầu ở phần ngoài vỏ quả ngoài. Chất cứng, rán, khó bẻ gãy. Ruột quả có từ 7 đến 12 múi, một số ít quả có tới 15 đến 16 múi. Múi khô, nhẵn nheo, có màu từ nâu đến nâu thẫm. trong có hạt. Mùi thơm, vị đắng, hơi chua.

- Thành phần hoá học: 0,09% ancaloit, 20,49% glucozit, 5,86% saponin

- Tính vị, quy kinh: Khô, tân, lương, vào các kinh tỳ, vị

- Tác dụng: Phá khí, tiêu tích, đồng thời có tác dụng tả đàm, trừ bí tích, hành khí (Lâm Sàng Thường Dụng Trung Dược Thủ Sách).

- Liều dùng: 4-12g/ ngày [43], [79], [81].

6. Cam thảo (*Glycyrrhiza uralensis*)



Hình 1.6: Cam thảo (*Glycyrrhiza uralensis*)

Rễ còn vỏ hoặc đã cạo lớp bên, được phơi hay sấy khô của cây Cam thảo (*Radix Glycyrrhizae*), họ đậu (Fabaceae)

- Tên khoa học: *Glycyrrhiza uralensis*

- Mô tả: Đoạn rễ hình trụ, thẳng hay hơi cong queo, thường dài 20 cm đến 100 cm, đường kính 0,6 cm đến 3,5 cm. Lớp bên ngoài cùng bị cạo bỏ hoặc dính chặt. Rễ chưa cạo lớp bên ngoài có màu nâu đỏ hoặc nâu xám có các vết sẹo của rễ con, những vết nhăn dọc và các lỗ vỏ nhô lên. Rễ đã cạo lớp bên có màu vàng nhạt. Chất cứng chắc, khó bẻ gãy, vết bẻ màu vàng nhạt có nhiều xơ dọc, có tinh bột. Mặt cắt ngang có nhiều tia ruột từ trung tâm tỏa ra, trông giống như nan hoa bánh xe, đôi khi có khe nứt, tầng phát sinh libe-gỗ thành vòng rõ. Đoạn thân rễ hình trụ, bên ngoài có các nướm sẹo, tùy ở trung tâm mặt cắt ngang. Mùi đặc biệt, vị ngọt hơi khé cổ.

- Thành phần hoá học: 3 – 8% glucoza, 2,4 - 6,5% sacaroza, 25 – 30% tinh bột, 0,3 – 0,35% tinh dầu, 2 – 4% asparagin, 11 – 30 mg% vitamin C, gôm, nhựa, ...

- Tính vị, quy kinh: Cam, bình. Vào các kinh tâm, phế, tỳ, vị và thông 12 kinh.

- Tác dụng: Bổ tỳ, ích khí, phục mạch

- Liều dùng: 4 -12 g/ngày [43], [79], [81].

7. Hương phụ (*Rhizoma Cyperi*)



Hình 1.7: Hương phụ (*Rhizoma Cyperi*)

Thân rễ đã loại bỏ rễ con và lông, phơi hay sấy khô của cây Hương phụ vườn (*Cyperus rotundus* L.), họ Cói (*Cyperaceae*), hoặc cây Củ gấu biển (*Cyperus stoloniferus* Retz).

- Tên khoa học: *Rhizoma Cyperi*

- Mô tả: Hương phụ vườn: Thân rễ (thường gọi là củ) hình thoi, thể chất chắc, dài 1 cm đến 3 cm, đường kính 0,4 cm đến 1 cm. Mặt ngoài màu xám đen, có nhiều nếp nhăn dọc và đốt ngang (mỗi đốt cách nhau 0,1 cm đến 0,6 cm); trên mỗi đốt có lông cứng mọc thẳng góc với củ, màu xám đen và có nhiều vết tích của rễ con. vết cắt ngang có sợi, mặt nhẵn bóng, phần vỏ có màu xám nhạt, trụ giữa màu nâu sẫm. Mùi thơm, vị hơi đắng ngọt, sau đó có vị cay.

- Thành phần hoá học: Có từ 0,3 đến 2,8% thành phần là tinh dầu màu vàng, mùi thơm nhẹ đặc biệt của hương phụ. Thành phần chính của loại tinh dầu này là 32% cyperen, 49% rượu cyperola, axit béo, phenol, alkaloid, glycoside,....

- Tính vị, quy kinh: vị cay, hơi đắng, hơi ngọt, tính bình (hoặc ấm), quy kinh: can, tỳ, tam tiêu

- Tác dụng: Hành khí giải uất, điều kinh, giảm đau

- Liều dùng: 8-12g/ ngày [43], [80].

8. Ô tặc cốt (*Os Sepiae*)



Hình 1.8: Ô tặc cốt (*Os Sepiae*)

Mai rửa sạch phơi hay sấy khô của con Cá mực (*Sepia esculenta* Hoyle), họ Mực nang (Sepiidae).

- Tên khoa học: *Os Sepiae*

- Mô tả: Mai mực hình bầu dục dài 13 cm đến 23 cm, rộng 6,5 cm đến 8 cm và dẹt, mép mỏng. Lưng cứng, màu trắng hay trắng ngà, hai bên có rìa màu vàng đậm hơn. Trên mặt lưng có u hạt nổi lên, xếp thành những đường vân hình chữ u mờ. Mặt bụng màu trắng, xốp, có những đường vân ngang nhỏ, dày đặc, tựa như những làn sóng gợn, có 1 rãnh dọc nông ở giữa mặt bụng. Mép như sừng của phần đuôi mở rộng dần và uốn cong về phía bụng, tận cùng phần đuôi có gai như chất xương, thường bị gãy và rơi rụng. Trừ phần lưng và mép bụng, có thể chất cứng, còn toàn bộ mai mực có thể dùng móng tay nghiền dễ dàng thành bột mịn. Vị hơi mặn và chát. Mùi hơi tanh.

- Thành phần hóa học: Trong mai mực có các muối canxi cacbonat, canxi photphat, muối natri clorua, các chất hữu cơ và chất keo

- Tính vị, quy kinh: Hàm, ôn, quy kinh can thận

- Tác dụng: Thông huyết mạch, trừ hàn thấp, chi huyết.

- Liều dùng: 5-9g/ ngày [43], [81].

9. Thổ bói mẫu (*Bulbus Pseudolarix*)



Hình 1.9: Thổ bói mẫu (*Bulbus Pseudolarix*)

Thân hành đã phơi hay sấy khô của cây Thổ bói mẫu (*Bulbus fritillariae cirrhosae*), họ Hành (*Alliaceae*).

- Tên khoa học: *Bulbus Pseudolarix*

- Mô tả: Thân hành hình nón hoặc hình cầu, cao 0,3 cm đến 0,8 cm, đường kính 0,3 cm đến 0,9 cm. Mặt ngoài màu trắng ngà, 2 vảy ngoài có kích thước rất khác nhau, vảy ngoài lớn hơn bao lấy vảy trong, phần vảy không bị bao bọc có hình trăng lưỡi liềm, phần này có tên là hoài trung bảo nguyệt (ôm trăng trong tay). Đỉnh thân hành kín, chồi hình cầu hơi thon, có 1 đến 2 vảy nhỏ, đỉnh tù hoặc hơi nhọn, góc bằng, hơi lõm, ở giữa cổ chấm tròn màu nâu xám, thỉnh thoảng thấy vết tích rễ. Chất cứng, giòn, vết bẻ trắng, có chất bột. Vị hơi đắng.

- Thành phần hóa học: Trong Thổ bói mẫu có những ancaloit sau đây: Peiminin, Peimin, Peimisin, Peimidin, Peimitidin, Fritimin.

- Tính vị, quy kinh: Khô, cam, vi hàn. Quy vào các kinh phế, tâm.

- Tác dụng: Thanh nhiệt, nhuận phế, hóa đờm, tán kết.

- Liều dùng: 4-9 g/ ngày [43], [79], [81].

NHẬT KÝ LÂM SÀNG

Thời gian xuất hiện đau quặn trong nghiên cứu bài thuốc SHSCT kết hợp OBT

STT	Thời gian xuất hiện đau quặn (s)			
	Chúng	Aspirin	Trị 1	Trị 2
1	181	269	268	263
2	352.9	435.2	441.2	291.3
3	280.8	290.3	294.8	439.4
4	320.1	446.8	296.5	443.1
5	227.3	421.4	439.2	375
6	351.1	285.3	298.1	289.9
7	214.5	423.5	299.9	284.5
8	233.3	292.1	442.3	291
9	289	318.4	294	435.8
10	369	483	454	495
mean	281.90	366.50	352.80	360.80
SD	65.82	82.16	79.24	86.22

Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau quặn của bài thuốc SHSCT kết hợp OBT trên CNT

STT	Số cơ đau quặn trong khoảng 0-5 phút				Số cơ đau quặn trong khoảng 5-10 phút			
	Chúng	Aspirin	Trị 1	Trị 2	Chúng	Aspirin	Trị 1	Trị 2
1	5	3	2	2	16	10	10	13
2	0	0	0	1	10	11	8	9
3	5	2	2	0	14	12	13	7
4	0	0	2	0	11	9	7	9
5	4	0	0	0	10	8	10	7
6	0	2	1	2	8	10	9	7
7	3	0	1	2	13	7	12	12
8	3	1	0	2	13	8	7	10
9	3	0	2	0	11	6	8	7
10	0	0	0	0	8	5	7	7
mean	2.30	0.80	1.00	0.90	11.40	8.60	9.10	8.80
SD	2.11	1.14	0.94	0.99	2.59	2.22	2.13	2.25

Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau quặn của bài thuốc SHSCT kết hợp OBT trên CNT

STT	Số cơ đau quặn trong khoảng 10-15 phút				Số cơ đau quặn trong khoảng 15-20 phút			
	Chứng	Aspirin	Trị 1	Trị 2	Chứng	Aspirin	Trị 1	Trị 2
1	15	11	14	13	14	11	13	11
2	11	12	10	11	11	10	10	11
3	15	8	13	7	14	10	9	7
4	9	12	9	11	8	7	11	11
5	14	12	11	10	12	11	8	9
6	9	9	9	7	9	6	8	6
7	13	12	8	12	9	10	7	7
8	15	7	7	8	13	6	7	7
9	12	7	12	9	10	7	8	7
10	11	7	8	7	9	7	7	6
mean	12.40	9.70	10.10	9.50	10.90	8.50	8.80	8.20
SD	2.37	2.31	2.33	2.22	2.23	2.07	1.99	2.10

Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau quận của bài thuốc SHSCT kết hợp OBT trên CNT

STT	Số cơ đau quận trong khoảng 20-25 phút				Số cơ đau quận trong tổng 25 phút			
	Chúng	Aspirin	Trị 1	Trị 2	Chúng	Aspirin	Trị 1	Trị 2
1	12	10	9	9	62	45	48	48
2	11	9	10	8	43	42	38	40
3	11	5	5	5	59	37	42	26
4	12	10	10	9	40	38	39	40
5	7	10	9	10	47	41	38	36
6	6	6	6	5	32	33	33	27
7	7	8	5	9	45	37	33	42
8	11	5	5	6	55	27	26	33
9	6	4	10	5	42	24	40	28
10	6	4	5	4	34	23	27	24
mean	8.90	7.10	7.40	7.00	45.90	34.70	36.40	34.40
SD	2.69	2.56	2.37	2.21	10.05	7.70	6.75	8.06

**THỜI GIAN TIỀM ĐÁP ỨNG VỚI ĐAU CỦA CHUỘT TRONG NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG
GIẢM ĐAU HOTPLATE CỦA BÀI THUỐC SHSCT kết hợp OBT TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG**

STT	Thời gian tiềm (s) trước dùng thuốc				Thời gian tiềm (s) sau dùng thuốc			
	Chứng SL	Paracetamol	Trị 1	Trị 2	Chứng SL	Paracetamol	Trị 1	Trị 2
1	11.89	14.18	11.08	18.42	11.92	20.03	21.35	18.89
2	16.31	10.74	15.68	14.36	12.37	19.24	16.98	19.69
3	15.23	12.79	10.14	14.16	16.51	15.34	16.18	13.03
4	12.66	14.92	10.71	18.42	12.13	17.11	21.43	18.12
5	11.63	14.59	14.46	14.51	14.61	21.62	16.98	17.64
6	16.28	11.57	11.14	11.09	11.13	18.36	14.22	15.13
7	11.43	14.48	15.01	12.08	16.39	20.56	13.12	19.35
8	12.71	10.85	15.21	10.35	12.05	13.26	15.11	17.46
9	12.93	12.51	15.73	14.26	11.66	12.35	17.61	14.33
10	17.16	14.97	10.51	12.47	15.06	13.69	13.43	15.82
mean	13.82	13.16	12.97	14.01	13.38	17.16	16.64	16.95
SD	2.19	1.68	2.41	2.74	2.05	3.32	2.93	2.26

Kết quả đánh giá tổn thương loét NC bài thuốc SHSCT kết hợp OBT

STT	Số vết loét					Điểm tổn thương (theo V. Prasanth Reddy)					Chỉ số loét				
	Chứng	Mô hình	Th. Chiều	Trị 1	Trị 2	Chứng	Mô hình	Th. Chiều	Trị 1	Trị 2	Chứng	Mô hình	Th. Chiều	Trị 1	Trị 2
1	0.00	1.00	0.00	4.00	2.00	0.00	1.00	0.50	8.00	4.50	0.00	12.00	6.50	19.00	12.50
2	0.00	3.00	4.00	2.00	5.00	0.00	3.50	5.50	3.50	7.00	0.00	16.50	15.50	12.50	18.00
3	0.00	1.00	3.00	0.00	0.00	0.00	1.00	5.50	0.50	0.50	0.00	12.00	14.50	7.50	6.50
4	0.00	4.00	0.00	4.00	1.00	0.00	9.50	0.50	9.00	8.50	0.00	23.50	6.50	20.00	15.50
5	0.00	4.00	3.00	3.00	4.00	0.00	7.50	6.00	5.00	6.00	0.00	21.50	15.00	15.00	16.00
6	0.00	5.00	0.00	2.00	0.00	0.00	12.50	0.50	1.50	1.50	0.00	27.50	6.50	10.50	7.50
7	0.00	3.00	3.00	0.00	0.00	0.00	4.50	6.00	0.00	0.50	0.00	17.50	15.00	7.00	6.50
8	0.00	2.00	4.00	4.00	3.00	0.00	2.00	5.50	7.00	8.00	0.00	14.00	15.50	18.00	17.00
9	0.00	4.00	0.00	2.00	1.00	0.00	10.50	0.50	4.50	2.00	0.00	24.50	6.50	13.50	9.00
10	0.00	2.00	3.00	0.00	0.00	0.00	2.50	6.00	0.50	0.50	0.00	14.50	15.00	7.50	6.50
Mean	0.00	2.90	2.00	2.10	1.60	0.00	5.45	3.65	3.95	3.90	0.00	18.35	11.65	13.05	11.50
SD	0.00	1.37	1.76	1.66	1.84	0.00	4.23	2.72	3.30	3.27	0.00	5.54	4.44	4.91	4.80
I (%)													36.51	28.88	37.33

Kết quả đánh giá t/d của bài thuốc lên các chỉ tiêu đánh giá chức năng bài tiết dịch vị

Lô 1: Chứng sinh lý

TT	Dấu	Thể tích dịch vị (ml/100g)	pH dịch vị	Độ acid tự do (Meq/l/100g)	Độ acid toàn phần (Meq/l/100g)
1	Đầu	0.423	3.60	10.15	21.22
2	Đ – C.trước (P)	0.391	3.48	10.50	21.85
3	Đ – C.trước (T)	0.582	4.01	9.11	18.96
4	Đ – C.Sau (P)	0.351	3.12	11.71	24.37
5	Đ – C.Sau (T)	0.495	3.21	11.38	23.69
6	Đ – 2. C.Trước	0.408	3.83	9.54	19.85
7	Đ – 2. C.Sau	0.438	3.99	9.16	19.06
8	Đ – 2. C. (P)	0.567	4.06	9.00	18.63
9	Đ – 2. C. (T)	0.393	3.11	11.75	24.45
10	Đầu - SF	0.512	3.98	9.18	19.11
SD		0.079	0.39	1.12	2.35
Xmean		0.456	3.64	10.15	21.12

Kết quả đánh giá t/d của bài thuốc lên các chỉ tiêu đánh giá chức năng bài tiết dịch vị

Lô 2: Mô hình

TT	Dấu	Thể tích dịch vị (ml/100g)	pH dịch vị	Độ acid tự do (Meq/l/100g)	Độ acid toàn phần (Meq/l/100g)
11	Đuôi	0.482	2.33	15.81	30.91
12	Đ – C.trước (P)	0.693	3.27	12.29	22.02
13	Đ – C.trước (T)	0.598	2.76	13.42	26.09
14	Đ – C.Sau (P)	0.574	2.64	13.95	28.28
15	Đ – C.Sau (T)	0.592	2.75	12.29	26.19
16	Đ – 2. C.Trước	0.489	2.25	16.37	27.01
17	Đ – 2. C.Sau	0.613	2.92	13.61	24.66
18	Đ – 2. C. (P)	0.489	2.29	14.08	31.61
19	Đ – 2. C. (T)	0.715	3.47	11.61	24.59
20	Đuôi - SF	0.649	2.91	12.66	24.75
SD		0.083	0.41	1.54	2.97
Xmean		0.589	2.76	13.61	26.61

Kết quả đánh giá t/d của bài thuốc lên các chỉ tiêu đánh giá chức năng bài tiết dịch vị

Lô 3: Tham chiếu

TT	Dấu	Thể tích dịch vị (ml/100g)	pH dịch vị	Độ acid tự do (Meq/l/100g)	Độ acid toàn phần (Meq/l/100g)
21	Lung	0.422	2.91	12.6	26.23
22	L – C.trước (P)	0.576	3.79	9.68	21.14
23	L – C.trước (T)	0.493	3.4	10.79	22.25
24	L – C.Sau (P)	0.437	3.29	11.15	23.63
25	L – C.Sau (T)	0.493	3.4	10.79	22.12
26	L – 2. C.Trước	0.419	2.88	12.73	25.68
27	L – 2. C.Sau	0.504	3.61	10.16	20.11
28	L – 2. C. (P)	0.414	2.8	12.54	26.29
29	L – 2. C. (T)	0.615	4.21	9.38	20.03
30	Lung - SF	0.528	3.63	10.01	21.02
SD		0.069	0.45	1.25	2.46
Xmean		0.490	3.39	10.98	22.85

Kết quả đánh giá t/d của bài thuốc lên các chỉ tiêu đánh giá chức năng bài tiết dịch vị

TT	Dấu	Thể tích dịch vị (ml/100g)	pH dịch vị	Độ acid tự do (Meq/l/100g)	Độ acid toàn phần (Meq/l/100g)
31	Đầu - Lung	0.515	3.25	11.32	23.36
32	Đ- L – C.trước (P)	0.472	3.69	9.97	20.16
33	Đ- L – C.trước (T)	0.603	3.17	11.6	23.98
34	Đ- L – C.Sau (P)	0.415	2.85	12.71	25.77
35	Đ- L – C.Sau (T)	0.554	3.93	9.56	20.74
36	Đ- L – 2. C.Trước	0.433	2.96	12.43	25.68
37	Đ- L – 2. C.Sau	0.611	4.04	10.11	20.81
38	Đ- L – 2. C. (P)	0.515	2.79	12.19	26.24
39	Đ- L – 2. C. (T)	0.407	2.82	13.05	24.95
40	Đ- L – Sườn (P)	0.443	4.01	9.17	19.95
	SD	0.075	0.52	1.41	2.52
	Xmean	0.497	3.35	11.21	23.16

Kết quả đánh giá t/d của bài thuốc lên các chỉ tiêu đánh giá chức năng bài tiết dịch vị

Lô 5: NC2

TT	Dấu	Thể tích dịch vị (ml/100g)	pH dịch vị	Độ acid tự do (Meq/l/100g)	Độ acid toàn phần (Meq/l/100g)
41	Đầu - Đuôi	0.462	3.13	11.34	24.12
42	Đ- Đ – C.trước (P)	0.434	4.17	8.51	20.11
43	Đ- Đ – C.trước (T)	0.597	4.18	9.49	20.06
44	Đ- Đ – C.Sau (P)	0.356	2.86	11.41	23.66
45	Đ- Đ – C.Sau (T)	0.475	3.09	11.48	24.63
46	Đ- Đ – 2. C.Trước	0.549	3.97	8.94	20.32
47	Đ- Đ – 2. C.Sau	0.561	4.21	9.43	19.13
48	Đ- Đ – 2. C. (P)	0.412	2.83	11.54	24.68
49	Đ- Đ – 2. C. (T)	0.568	2.92	12.15	24.86
50	Đ-Đ- SF	0.412	2.95	12.03	24.59
SD		0.081	0.61	1.38	2.38
Xmean		0.483	3.43	10.63	22.62