

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN THỊ HÀ

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP,
BẢN TRƯỜNG ĐIỂN VÀ TÁC DỤNG
CHỐNG LOÉT TÁ TRÀNG THỰC NGHIỆM CỦA
VIÊN NANG CỨNG VIÊN KHÔI TÍM BAVIECO**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2024

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN THỊ HÀ

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP,
BÁN TRƯỜNG ĐIỂN VÀ TÁC DỤNG
CHỐNG LOÉT TÁ TRÀNG THỰC NGHIỆM
CỦA VIÊN NANG CỨNG VIÊN KHÔI TÍM BAVIECO**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 8720115

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. TS. Nguyễn Thị Minh Thu

2. TS. Phạm Thanh Tùng

HÀ NỘI - 2024

LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình học tập, nghiên cứu và thực hiện luận văn này, tôi luôn nhận được sự hướng dẫn tận tình của các thầy, cô giáo và sự giúp đỡ nhiệt tình của các bạn đồng nghiệp. Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được gửi lời cảm ơn tới:

Ban giám hiệu, Phòng Quản lý đào tạo sau đại học Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận văn.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành tới cô TS. Nguyễn Thị Minh Thu và thầy TS. Phạm Thanh Tùng đã trực tiếp hướng dẫn khoa học, tận tụy chỉ bảo giúp cho tôi hướng nghiên cứu phù hợp trong quá trình thực hiện luận văn.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn tới toàn thể thầy cô, các anh chị kỹ thuật viên, đang nghiên cứu khoa học tại Viện Nghiên cứu Y Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh và Bộ môn Dược lý, Đại Học Y Hà Nội đã luôn bên tôi, giúp đỡ tôi trong quá trình tôi thực hiện và nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn các thầy cô trong Hội đồng chấm luận văn đã đóng góp cho tôi nhiều ý kiến quý báu để tôi hoàn thành luận văn này.

Cuối cùng tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến gia đình, bạn bè, đồng nghiệp đã luôn động viên, khích lệ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu. Mặc dù đã cố gắng rất nhiều, nhưng luận văn không tránh khỏi những thiếu sót, tôi rất mong nhận được sự thông cảm, chỉ dẫn, giúp đỡ và đóng góp ý kiến của các nhà khoa học, của quý thầy cô, các cán bộ quản lý và các bạn đồng nghiệp.

Xin chân thành cảm ơn!

Học viên

Nguyễn Thị Hà

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là Nguyễn Thị Hà, học viên cao học khóa 14 chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

- Luận văn này do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn khoa học của cô TS. Nguyễn Thị Minh Thu và thầy TS. Phạm Thanh Tùng.
- Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố trước đó.
- Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày tháng năm 2024

Người viết cam đoan

Nguyễn Thị Hà

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

DD - TT	: Dạ dày - tá tràng
ĐĐVN V	: Dược điển Việt Nam V
ĐVTN	: Động vật thực nghiệm
H.P	: <i>Helicobacter pylori</i>
TCCS	: Tiêu chuẩn cơ sở
UI	: Ulcer index (chỉ số loét)
YHCT	: Y học cổ truyền

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Tổng quan về loét dạ dày tá tràng theo y học hiện đại.....	3
1.1.1. Giải phẫu và sinh lý dạ dày, tá tràng	3
1.1.2. Nguyên nhân	5
1.1.3. Cơ chế bệnh sinh	5
1.1.4. Điều trị.....	7
1.2. Tổng quan về viêm loét dạ dày - tá tràng theo y học cổ truyền.....	9
1.2.1. Bệnh danh.....	9
1.2.2. Nguyên nhân bệnh sinh.....	10
1.2.3. Biện chứng luận trị chứng vị quản thống.....	10
1.2.4. Nguyên tắc điều trị	11
1.2.5. Phân thể điều trị.....	11
1.3. Tình hình các nghiên cứu liên quan đến bài thuốc mô hình thực nghiệm trên dạ dày – tá tràng.....	13
1.3.1. Tình hình các nghiên cứu trên thế giới	13
1.3.2. Tình hình các nghiên cứu tại Việt Nam	14
1.4. Tổng quan về Viên Khôi tím Bavienco	16
1.4.1. Thành phần.....	16
1.4.2. Phân tích thành phần của viên thuốc.....	17
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	20
2.1. Đối tượng, vật liệu nghiên cứu	20
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu.....	20
2.1.2. Động vật dùng trong nghiên cứu.....	21
2.1.3. Hóa chất, dung môi và thuốc dùng trong nghiên cứu	21
2.1.4. Máy móc, dụng cụ nghiên cứu	21
2.2. Phương pháp nghiên cứu	22
2.2.1. Nghiên cứu độc tính cấp.....	22
2.2.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn.....	22

2.2.3. Nghiên cứu tác dụng chống loét trên mô hình gây loét tá tràng bằng cysteamin	23
2.3. Địa điểm, thời gian nghiên cứu.....	26
2.4. Phương pháp xử lý số liệu	26
2.5. Đạo đức trong nghiên cứu	26
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	28
3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco trên chuột nhắt trắng và chuột cống trắng.....	28
3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco trên chuột nhắt trắng	28
3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco trên chuột cống trắng.....	29
3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống loét của viên Khôi tím Baviéco trên mô hình thực nghiệm gây loét tá tràng ở chuột cống trắng.....	44
3.2.1. Ảnh hưởng của Viên Khôi tím Baviéco đến tỉ lệ chuột chết sau khi uống cysteamin và tỉ lệ chuột có loét	44
3.2.2. Ảnh hưởng của viên Khôi tím Baviéco đến chỉ số loét tá tràng	45
3.2.3. Ảnh hưởng của viên Khôi tím Baviéco đến hình ảnh mô bệnh học	46
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	53
4.1. Bàn luận về độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco.....	53
4.1.1. Độc tính cấp của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco.....	53
4.1.2. Độc tính bán trường diễn của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco ..	54
4.2. Bàn luận về tác dụng chống loét của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco trên mô hình gây loét tá tràng bằng Cysteamin.....	60
KẾT LUẬN.....	64
KIẾN NGHỊ.....	66
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Các tế bào ngoại tiết theo vị trí giải phẫu dạ dày	3
Bảng 1.2.	Thành phần viên Khôi tím Baviéco.....	17
Bảng 2.1.	Thành phần viên nang cứng Viên Khôi tím Baviéco	20
Bảng 2.3.	Thang điểm đánh giá tổn thương vi thể.....	25
Bảng 3.1.	Kết quả độc tính cấp của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco	28
Bảng 3.2.	Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco đến trọng lượng chuột	29
Bảng 3.3.	Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco đến số lượng hồng cầu trong máu chuột	30
Bảng 3.4.	Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco đến số lượng huyết sắc tố trong máu chuột trong thời gian nghiên cứu	30
Bảng 3.5.	Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco đến lượng hematocrit	31
Bảng 3.6.	Ảnh hưởng của viên nang cứng Viên Khôi Tím đến thể tích trung bình hồng cầu.....	31
Bảng 3.7.	Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco đến số lượng bạch cầu	32
Bảng 3.8.	Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco đến công thức bạch cầu	32
Bảng 3.9.	Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco đến số lượng tiểu cầu.....	33
Bảng 3.10.	Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco đến hoạt độ AST.....	33
Bảng 3.11.	Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco đến hoạt độ ALT	34
Bảng 3.12.	Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu chuột	34

Bảng 3.13. Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco đến nồng độ albumin	35
Bảng 3.14. Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco đến nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột.....	35
Bảng 3.15. Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco đến nồng độ creatinin trong máu chuột.....	36
Bảng 3.16. Ảnh hưởng của viên Khôi tím Baviéco đến tỉ lệ chuột chết sau khi uống cysteamin và tỉ lệ chuột có loét	44
Bảng 3.17. Ảnh hưởng của viên Khôi tím Baviéco đến chỉ số loét tá tràng theo thang điểm của Szelenyi và Thiemer	45
Bảng 3.18. Điểm đánh giá tổn thương vi thể tá tràng chuột	46
Bảng 3.19. Hình ảnh mô bệnh học tá tràng.....	49

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Các thông số đánh giá trên hình ảnh vi thể	47
---	----

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Cây Khôi.....	17
Hình 1.2.	Cây Hoàn ngọc	17
Hình 1.3.	Cây Bò công anh	18
Hình 1.4.	Nghệ vàng.....	18
Hình 1.5.	Cam thảo bắc	19
Hình 2.1.	Viên Khôi tím Baviéco	20
Hình 2.2.	Kim đầu tù để cho động vật uống thuốc.....	22
Hình 2.3.	Sơ đồ nghiên cứu.....	27
Hình 3.1.	Hình ảnh gan và thận chuột lô chứng.....	36
Hình 3.2.	Hình ảnh gan và thận chuột lô uống viên Khôi tím Baviéco 415,8 mg/kg/ngày sau 30 ngày uống mẫu thử.....	37
Hình 3.3.	Hình ảnh gan và thận chuột lô uống viên Khôi tím Baviéco 1.247,4 mg/kg/ngày sau 30 ngày uống mẫu thử.....	37
Hình 3.4.	HE x 100. Hình thái vi thể gan ở chuột lô chứng (chuột số 9).....	37
Hình 3.5.	HE x 400. Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (chuột số 9).....	38
Hình 3.6.	HE x 400. Hình thái vi thể gan chuột lô uống viên Khôi tím Baviéco 415,8 mg/kg/ngày sau 30 ngày uống mẫu thử (chuột số 45)	38
Hình 3.7.	HE x 100. Hình thái vi thể gan chuột lô uống viên Khôi tím Baviéco 1.247,4 mg/kg/ngày sau 30 ngày uống mẫu thử (chuột số 54)	39
Hình 3.8.	HE x 400. Hình thái vi thể gan chuột lô uống viên Khôi tím Baviéco 1.247,4 mg/kg/ngày sau 30 ngày uống mẫu thử (chuột số 54)	39
Hình 3.9.	HE x 100. Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (chuột số 7).....	40
Hình 3.10.	HE x 400. Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (chuột số 7).....	40
Hình 3.11.	HE x 400. Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (chuột số 11).....	41
Hình 3.12.	HE x 100. Hình thái vi thể thận chuột lô uống viên Khôi tím Baviéco 415,8 mg/kg/ngày (chuột số 37) sau uống mẫu thử 30 ngày liên tiếp ..	41
Hình 3.13.	HE x 400. Hình thái vi thể thận chuột lô uống viên Khôi tím Baviéco 415,8 mg/kg/ngày (chuột số 37) sau uống mẫu thử 30 ngày liên tiếp ..	42

Hình 3.14. HE x 400. Hình thái vi thể thận chuột lô uống viên Khôi tím Bavienco 415,8 mg/kg/ngày (chuột số 39) sau uống mẫu thử 30 ngày liên tiếp ..42	
Hình 3.15. HE x 100. Hình thái vi thể thận chuột lô uống viên Khôi tím Bavienco 1.247,4 mg/kg/ngày (chuột số 53) sau uống mẫu thử 30 ngày liên tiếp43	
Hình 3.16. HE x 400. Hình thái vi thể thận chuột lô uống viên Khôi tím Bavienco 1.247,4 mg/kg/ngày (chuột số 53) sau uống mẫu thử 30 ngày liên tiếp43	
Hình 3.17. Đại thể và vi thể tá tràng chuột lô chứng sinh học (mã C01)	50
Hình 3.18. Đại thể và vi thể tá tràng chuột lô mô hình (mã C15).....	50
Hình 3.19. Đại thể và vi thể tá tràng chuột lô chứng dương (mã C22).....	51
Hình 3.20. Đại thể và vi thể tá tràng chuột lô viên Khôi tím Bavienco liều cao	51
Hình 3.21. Đại thể và vi thể tá tràng chuột lô viên Khôi tím Bavienco liều thấp.....	52

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý về hệ tiêu hóa ngày càng gia tăng ở mức báo động và trở thành gánh nặng cho sức khỏe, kinh tế, xã hội. Tại Việt Nam, có tới 10% dân số mắc bệnh liên quan đến hệ tiêu hóa ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Loét dạ dày, tá tràng đã được biết đến từ lâu và khá phổ biến trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Được định nghĩa là tình trạng niêm mạc bị tổn thương bề mặt vượt qua lớp cơ niêm do tác động của dịch vị dạ dày [1], [2]. Theo Hội khoa học tiêu hóa Việt Nam, tỷ lệ loét dạ dày tá tràng chiếm 26% trong các bệnh về tiêu hóa [3]. 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 [4].

Trong y học hiện đại, việc điều trị loét dạ dày tá tràng thường phối hợp cả điều trị nội khoa và can thiệp ngoại khoa trên những bệnh nhân có biến chứng nguy hiểm như xuất huyết dạ dày, thủng hay ung thư dạ dày... Điều trị nội khoa lâu dài nhằm bảo tồn chức năng của dạ dày và phòng tránh những biến chứng có thể xảy ra [1]. Tuy nhiên việc sử dụng các thuốc tân dược lâu dài có thể gây ra những tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân. Vì vậy, việc bào chế và phát triển các thuốc và sản phẩm y học cổ truyền là hướng phát triển tốt, góp phần cải thiện điều trị loét dạ dày tá tràng hiệu quả và an toàn hơn.

Loét dạ dày tá tràng trong y học cổ truyền thuộc phạm vi chứng “Vị quản thống” [5], [6], [7]. Hiện nay, nhiều dược liệu có tác dụng điều trị loét dạ dày tá tràng đã được chứng minh trên thực nghiệm, lâm sàng có hiệu quả điều trị cao như Chè dây, Dạ cẩm, lá Khôi, Nghệ,... [8], [9], [10], [11]. Sản phẩm viên Khôi tím Bavienco là viên nang cứng bao gồm các dược liệu được xác định có tác dụng trong điều trị bệnh liên quan đến dạ dày là Khôi tía, Hoàn ngọc, Bồ công anh, Nghệ, Cam thảo bắc. Bài thuốc đã được sử dụng nhiều trong dân gian và cho kết quả cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng. Để góp phần đánh giá tính an toàn và tác dụng chống loét tá tràng

của viên Khôi tím Bavienco chúng tôi tiến hành đề tài: “**Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng chống loét tá tràng thực nghiệm của viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco**” với 2 mục tiêu:

1. Đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco.

2. Đánh giá tác dụng chống loét của viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco trên mô hình gây loét tá tràng bằng Cysteamin.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về loét dạ dày tá tràng theo y học hiện đại

1.1.1. Giải phẫu và sinh lý dạ dày, tá tràng

1.1.1.1. Giải phẫu – sinh lý dạ dày

❖ *Giải phẫu dạ dày*: Là đoạn phình to nhất của ống tiêu hóa, nối giữa thực quản và tá tràng, nằm sát dưới vòm hoành trái, ở sau cung sườn và vùng thượng vị trái [12], [13].

❖ *Tổ chức học dạ dày*: Cấu trúc vi thể dạ dày gồm 4 lớp: Lớp niêm mạc, lớp dưới niêm mạc, lớp cơ và lớp thanh mạc [12], [13].

- Phần tuyến ở các vùng dạ dày không giống nhau; dạ dày có ba loại tuyến: tuyến tâm vị, tuyến thân vị và tuyến môn vị với sự phân bố các loại tế bào theo các vị trí tương ứng như sau:

- Phần khe và cổ tuyến có tế bào tiết nhày và tế bào cổ tuyến;

- Phần chế tiết gồm ba loại tuyến (tuyến tâm vị, tuyến thân vị và tuyến môn vị) có sự khác nhau về cấu trúc và chức năng.

Bảng 1.1. Các tế bào ngoại tiết theo vị trí giải phẫu dạ dày

Vùng tuyến (%)	Vị trí	Các tế bào ngoại tiết của tuyến	Các sản phẩm bài tiết
Tâm vị (<5%)	Vùng nối thực quản vướì dạ dày	Cổ nhày	Mucin, PGII
Acid (75%)	Đáy và thân vị	Cổ nhày	Mucin, PGI, PGII
		Chính	PGI, PGII, leptin
		Thành	HCl, yếu tố nội tại
Môn vị (25%)	Hang và môn vị	Cổ nhày	Mucin, PGII

❖ *Các pha bài tiết dịch vị*

Quá trình bài tiết dịch vị dạ dày xảy ra nguyên phát theo 3 pha liên quan đến kích thích ở những vị trí phát ra tín hiệu như ở não, dạ dày và ruột.

Trong pha dạ dày, trước khi thức ăn đi vào, các trạng thái sinh lý, tâm lý như nhìn, ngửi, nếm, giận dữ, âu lo, ... kích thích bài tiết acid theo dây thần kinh phế vị. Lượng dịch vị ở pha này chiếm khoảng 1/5 lượng dịch vị bữa ăn.

Pha dạ dày theo cơ chế thần kinh nội tiết với sự kích thích trực tiếp của thức ăn lên tế bào G giải phóng gastrin thông qua lần lượt hóa tế bào thành theo cơ chế gián tiếp hoặc trực tiếp.

Pha cuối cùng là pha ruột khi thức ăn đi vào ruột non làm căng tá tràng cùng với các sản phẩm tiêu hóa protein (acid amin và các amin) thích niêm mạc tá tràng bài tiết thêm một lượng nhỏ gastrin. Trong pha này cũng có những con đường khác dẫn đến ức chế sản xuất acid dạ dày. Các tế bào D trong các tế bào nội tiết giải phóng somatostatin ức chế sản xuất acid theo cơ chế trực tiếp đối với tế bào thành và gián tiếp bằng sự giảm giải phóng histamin từ tế bào ECL và gastrin từ tế bào D [14].

1.1.1.2. Giải phẫu - sinh lý tá tràng

❖ *Tá tràng* là đoạn ruột nối môn vị và ruột non; chiều dài 25 – 30cm, có hình dạng chữ C được chia thành bốn phần: phần trên, phần xuống, phần ngang và phần lên. Phần thứ tư của tá tràng nối với hồi tràng được cố định ở mặt sau bởi dây chằng Treitz. Tá tràng không có mạc treo và được phúc mạc bọc ở mặt trước. Tá tràng là đoạn ống tiêu hóa quan trọng vì là nơi ống mật và ống tụy đổ vào tại đỉnh nhú tá tràng lớn. Niêm mạc tá tràng có nhiều nếp gấp tạo thành các van ngang.

Dạ dày và tá tràng đều nằm ở vùng thượng vị nên khi dạ dày tá tràng bị loét thì có triệu chứng lâm sàng chính là đau vùng thượng vị. Hệ thống tuần hoàn mao mạch của tá tràng dày đặc và nằm rất nông, ngay dưới lớp tế bào biểu mô, do đó khi viêm loét tá tràng dễ có biến chứng bị chảy máu.

❖ *Tổ chức học tá tràng*: Trong niêm mạc tá tràng có nhiều nang bạch huyết nhỏ. Bề mặt niêm mạc mang các nhung mao; trên đó có các nhú nhỏ hình ngón tay cao khoảng 0,5 - 1mm và được nối bởi các tuyến Lieberkuhn. Ở đoạn I (phần trên) tá tràng có đặc điểm nổi bật là trong lớp dưới niêm mạc có các tuyến nhầy chia nhánh gọi là tuyến Brunner. Nhờ có tuyến này mà niêm mạc tá tràng được bảo vệ, tránh được sự tác động của acid dạ dày. Nằm sâu trong lớp biểu mô gồm có các tế bào

hấp thu gọi là tế bào Paneth (tiết ra lysozym và các yếu tố bảo vệ khác), tế bào nội tiết và tế bào tiết nhầy.

Tại tá tràng không có hiện diện của tế bào chế tiết acid mà chỉ có các tế bào bài tiết chất nhầy, bicarbonat là những yếu tố bảo vệ chống loét. Nhưng tá tràng chịu ảnh hưởng của acid clohydric từ dịch vị đổ xuống, ảnh hưởng của dịch mật, dịch tụy trong đó có acid mật và muối mật các tế bào nội tiết của tá tràng cũng bài tiết ra entero-gastrin, chất này vào máu quay lại dạ dày kích thích các tế bào thành sản xuất ra HCl [12], [15].

Từ những đặc điểm nêu trên cho thấy bệnh loét tá tràng phụ thuộc rất nhiều vào độ pH của dịch vị ở dạ dày đổ xuống tá tràng.

1.1.2. Nguyên nhân

Loét dạ dày tá tràng là tình trạng “*tổn thương niêm mạc, xuyên qua lớp cơ niêm xuống đến lớp cơ*”, do nhiều nguyên nhân khác nhau và được chia thành 3 typ nguyên nhân:

Typ A (Autoimmune): Do tự miễn

Typ B (Bacteria): Do vi khuẩn. Nguyên nhân gây viêm dạ dày do vi khuẩn *Helicobacter pylori* chiếm đến 70-80% [3].

Typ C (Chemical): Do các thuốc và hóa chất [1].

1.1.3. Cơ chế bệnh sinh

Bệnh loét dạ dày tá tràng đã biết đến từ rất lâu, có nhiều công trình nghiên cứu lâm sàng và thực nghiệm đã nêu ra các thuyết về cơ chế bệnh sinh nhưng cho đến nay vẫn chưa được sáng tỏ hoàn toàn. Không có một cơ chế duy nhất nào cho bệnh loét. Tổn thương hệ thần kinh trung ương do tai nạn, do phẫu thuật, do căng thẳng trong chiến tranh nói chung là do stress có thể dẫn đến loét DD-TT. Các chất sinh học gây loét trong bệnh nội tiết của tuyến yên, tuyến thượng thận, tuyến giáp.

Acid clohydric cần thiết cho quá trình tiêu hóa nhưng cũng là tác nhân gây bệnh loét dạ dày tá tràng. Ổ loét được hình thành là do sự phá hủy mô do dịch dạ dày có độ toan cao và hoạt tính phân giải protein khi dinh dưỡng bị rối loạn. Khả năng hình thành ổ loét tăng lên khi hàng rào bảo vệ niêm mạc bị suy giảm.

Vai trò của HP đặc biệt được nhấn mạnh và là yếu tố chính gây ra loét. Các độc tố cùng với các men của HP đã gây ra quá trình viêm, phù nề, hoại tử trong quá trình xâm nhập và đáp ứng của vật chủ. Bên cạnh đó, với tác động của acid, của pepsin đã gây trợt rồi tạo thành ổ loét [14].

Ngày nay bệnh loét dạ dày tá tràng được cho rằng do mất cân bằng giữa hai nhóm yếu tố: yếu tố gây loét gọi là yếu tố tấn công và yếu tố bảo vệ [1], [4], [16].

+ Yếu tố gây loét: acid HCl, pepsin, vi khuẩn *Helicobacter pylori*, thuốc chống viêm không steroid...

+ Yếu tố bảo vệ: chất nhầy mucin, hệ thống mạch máu niêm mạc dạ dày hành tá tràng, muối kiềm... [1].

Sự phá vỡ cân bằng giữa hai nhóm yếu tố xảy ra khi nhóm yếu tố gây loét tăng cường hoạt động mà nhóm yếu tố bảo vệ không được củng cố hoặc ngược lại hệ thống bảo vệ bị suy yếu nhưng yếu tố gây loét không giảm một cách tương ứng. Loét tá tràng xuất hiện là do các yếu tố bảo vệ không thích ứng được với sự tấn công của acid-pepsin tăng quá mức; trong khi đó loét dạ dày là do các yếu tố bảo vệ niêm mạc bị suy yếu không đủ khả năng chống đỡ với sự tấn công của pepsin.

Yếu tố quan trọng trong bệnh sinh loét dạ dày là sức đề kháng niêm mạc dạ dày bị suy yếu làm tổn thương trực tiếp niêm mạc dạ dày. Nồng độ gastrin huyết thanh tăng với tỷ lệ đáng kể ở bệnh nhân loét dạ dày, nhưng sự gia tăng bị hạn chế trong giảm bài tiết acid dạ dày. Sức đề kháng niêm mạc dạ dày bị giảm do ức chế tổng hợp prostaglandin niêm mạc dạ dày tạo điều kiện cho sự khuếch tán ngược các ion hydro và được bài tiết.

Ở bệnh nhân loét tá tràng nồng độ gastrin huyết thanh lúc đói bình thường. Tuy nhiên ở nhiều bệnh nhân loét tá tràng, gastrin được giải phóng vào tuần hoàn, đáp ứng với bữa ăn chứa protein nhiều hơn ở người bình thường. Bệnh nhân loét tá tràng cũng có đáp ứng bài tiết acid dạ dày với gastrin cho vào lớn hơn ở người không bị loét. Ở bệnh nhân loét tá tràng acid trong dạ dày có thể kém hiệu lực ức chế giải phóng gastrin và tiết acid dạ dày thêm. Bệnh nhân loét tá tràng có khuynh hướng làm trống rỗng dạ dày nhanh hơn người không có loét tá tràng. Hiện tượng này, khi ghép với tăng tiết acid dạ dày tương đối có thể góp phần vào phân phối acid với tốc độ lớn

hơn vào phần đầu của tá tràng (vị trí ban đầu của loét) ở bệnh nhân loét tá tràng. Sự acid hóa của đoạn gần tá tràng ở bệnh nhân bị loét tá tràng dẫn đến các tế bào niêm mạc tá tràng thì bicarbonic vào trong lòng tràng kém hơn ở người không bị loét. Ngày nay, người ta nhận thấy dị sản dạ dày ở hành tá tràng là điều kiện cần trước hết để có loét tá tràng. Dị sản dạ dày là một hiện tượng thường xuyên có trong loét tá tràng hoạt động [14].

Hiện nay, trên thế giới có nhiều mô hình gây viêm loét dạ dày tá tràng trên nhiều loại động vật khác nhau. Các tác nhân được lựa chọn gây loét mô hình bao gồm thuốc chống viêm, giảm đau không steroid, glucocorticoid, ethanol, acid acetic, cysteamin, stress hay phẫu thuật thắt môn vị... Trong đó mô hình gây loét tá tràng bằng cysteamin trên chuột cống trắng được Szabo sử dụng đầu tiên năm 1978 để đánh giá tác dụng của thuốc chống loét dạ dày - tá tràng. Mặc dù cơ chế liên quan đến việc tạo ra vết loét chưa được sáng tỏ nhưng nhìn chung cysteamin ức chế sự bài tiết chất nhày từ các tuyến Brunner ở phần gần tá tràng đồng thời làm tăng tiết acid, pepsin ở niêm mạc dạ dày, giảm tiết bicarbonat và yếu tố tăng trưởng biểu bì. Các nghiên cứu chỉ ra rằng cysteamin làm giảm nồng độ của somatostatin ở niêm mạc tá tràng, làm tăng sinh các gốc oxi hóa, làm giảm khả năng loại bỏ các gốc tự do, tăng biểu hiện endothelin-1, một chất có tác dụng co mạch, làm ảnh hưởng đến khả năng tưới máu, giảm lưu lượng máu niêm mạc tá tràng kèm theo tăng thiếu máu mô và giảm oxy máu. Ngoài ra, cysteamin còn làm tăng nồng độ gastrin huyết tương, giảm nhu động và thời gian rỗng dạ dày [17], [18], [19].

1.1.4. Điều trị

❖ Nguyên tắc điều trị

- 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 HP 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 [20].

❖ **Các thuốc điều trị loét dạ dày – tá tràng**

- Thuốc trung hòa acid: là những base yếu, phản ứng với acid dạ dày tạo thành nước và muối, giảm đau nhanh: Aluminium Hydroxide, Magnesium Hydroxide. Chúng làm giảm hấp thu kháng H₂, metronidazol và các kháng sinh khác. Ngày nay, các chế phẩm điều trị loét DD- TT hiệu quả hơn nên thuốc trung hòa này được chỉ định chủ yếu điều trị các rối loạn khó tiêu.

- Kháng thụ thể H₂ (cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatid): Thuốc kháng tiết ức chế tác dụng của histamin ở cơ quan thụ cảm H₂ của tế bào thành, làm giảm cả bài tiết khi ăn và acid cơ bản. Chúng không hiệu quả bằng PPI. Thường gặp các dụng phụ đau đầu, co giật, trầm cảm và ảo giác, ít gặp hơn là viêm gan, nhiễm độc máu.

- Thuốc ức chế bơm proton (PPI) (omeprazole, esomeprazole, 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. Điều trị loét với PPIs dài hạn đặc biệt ở liều cao làm tăng nguy cơ gãy xương, giảm hấp thu B12, viêm dạ dày ruột do Clostridium difficile. Thuốc dung nạp tốt và có thể xảy ra tình trạng tăng tiết acid dội lại sau trị liệu PPIs ngắt quãng. Tác dụng phụ thường gặp là đau đầu, buồn nôn, đau bụng, táo bón, tiêu chảy, suy gan, ...

- Thuốc bảo vệ niêm mạc:

Sucralfate tạo hàng rào bảo vệ chống lại sự tấn công acid, làm gia tăng mức prostaglandin niêm mạc, kích thích bài tiết nhầy và bicarbonate, liên kết các yếu tố phát triển biểu bì và tăng sinh mạch máu. Trong điều trị, 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 do thuốc bài tiết chậm có nguy cơ tiềm tàng bệnh lý thần kinh đặc biệt ở người suy thận.

Prostaglandin E₂ (Cytotec, Misoprostol): Điều hòa lưu lượng máu niêm mạc, tăng sinh tế bào biểu mô, bài tiết chất nhầy và acid cơ bản. Prostaglandin E₂ giúp ngăn ngừa tổn thương DD - TT do NSAID [14], [20], [21].

- **Phác đồ điều trị H.P:**

Hiện nay ở Việt Nam tỷ 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 (esomeprazole 40mg, pantoprazole 40mg, rabeprazole 20mg).

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 [22].

❖ **Chế độ ăn uống nghỉ ngơi**

- *Chế độ ăn uống*: 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.

Trong cơn đau người bệnh cần tránh dùng các thức uống có nhiều cà phê, rượu, thuốc lá, rượu bia... Chế độ ăn toàn sữa không phù hợp vì khả năng trung hòa mạnh của sữa sau đó gây tăng tiết mạnh hơn cả cà phê và trà; tránh ăn phụ ban đêm hoặc trước khi đi ngủ gây tiết acid ban đêm.

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 DD - TT.

- *Chế độ nghỉ ngơi*: Bệnh nhân cần được nghỉ ngơi tại giường nếu đau nhiều và hạn chế làm việc. Bệnh nhân cần được thư giãn, được giải thích để yên tâm và hợp tác trong điều trị; có thể chỉ định thuốc an thần giảm lo lắng trong trường hợp bệnh nhân quá căng thẳng, lo lắng [14] [23].

1.2. Tổng quan về viêm loét dạ dày - tá tràng theo y học cổ truyền

1.2.1. Bệnh danh

Theo YHCT, các triệu chứng mô tả trong bệnh viêm loét DD – TT 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 [5], [6], [7].

Trong Tố Vấn, Lục nguyên chính kỹ đại luận cho rằng: mộc uất thái quá làm cho người bệnh đau tức vùng vị quản và tâm. Linh khu tà khí tạng phủ bệnh hình cho rằng: Vị bệnh giả, phúc chấn trưởng. Vị quản dương, tâm nhi thống. Do vị trí của vị

quản ở dưới, cận kề với tâm cho nên khi vị thống dễ làm phát sinh nhằm lẫn tâm thống, nhất là ở những người cao tuổi để phân biệt giữa vị thống và tâm thống rất khó khăn. Về sau này các thầy thuốc thường căn cứ vào kinh nghiệm lâm sàng để phân biệt chính xác giữa tâm thống và vị quản thống [6].

1.2.2. Nguyên nhân bệnh sinh

- Lục dâm xâm nhập: bệnh thường khởi phát vào mùa thu đông và đông xuân, thời tiết hay thay đổi là yếu tố thuận lợi cho tà khí của lục dâm như hàn tà, thấp tà dễ gây bệnh. Hàn tà tính ngưng trệ, thấp tà tính dính nhờn, hoặc lâu ngày uất hóa nhiệt đều có thể gây hàn thấp nhiệt tà uất tích làm trở trệ khí cơ gây tổn thương vị; đường vận hành khí của vị bị trở trệ làm vị khí bất hòa gây nên bệnh [6].

- Bệnh tà trở lạc: bao gồm các sản phẩm bệnh lý được sinh ra như đàm, ứ, thấp trệ gây trở trệ vị lạc; đồng thời lại kết hợp với ăn uống không điều độ, ăn uống quá nhiều chất đậm, mỡ, nóng lạnh... đều làm cho trung khí trở trệ, vị khí bất hòa gây bệnh [6].

- Tình chí thất điều: cáu gắt, giận dữ làm cho can khí uất kết, sơ tiết thất thường, đường vận hành khí bị trở trệ dẫn đến hoành nghịch phạm vị làm vị mất hòa giáng gây nên bệnh [6].

- Chính khí hư suy: bẩm tố bất túc (không đầy đủ) hoặc lao thương quá độ hoặc tỳ vị bị tổn thương lâu ngày hoặc thận dương bất túc làm rối loạn công năng ôn ấm... đều là nguyên nhân gây nên bệnh [6].

1.2.3. Biện chứng luận trị chứng vị quản thống

Loét dạ DD - TT theo YHCT thì biểu hiện triệu chứng chủ yếu là vị thống (đau vùng thượng vị). Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh rất đa dạng và phức tạp. Do đó, diễn biến của bệnh cũng rất phong phú.

Nếu nguyên nhân do cảm thụ hàn tà thì vùng thượng vị đau nhiều, chườm nóng giảm đau, bệnh phần nhiều thuộc về hàn chứng. Nếu đau nóng rát vùng thượng vị, miệng đắng và khô, đại tiện táo bón thì bệnh phần nhiều thuộc về nhiệt chứng.

Nếu đau vùng thượng vị, ăn vào đỡ đau, thích xoa nắn thì bệnh phần nhiều thuộc về hư chứng. Nếu đau vùng thượng vị, ăn vào đau tăng, không thích xoa nắn thì bệnh phần nhiều thuộc về thực chứng. Nếu đau vùng thượng vị có trướng bụng, ợ

hơi thì bệnh phần nhiều thuộc về khí trệ. Nếu đau vùng thượng vị như châm kim, có điểm đau cố định thì bệnh phần nhiều thuộc về huyết ứ.

Tùy vào sự phát sinh phát triển và các giai đoạn khác nhau của bệnh tật, mỗi giai đoạn của bệnh có biểu hiện triệu chứng lâm sàng khác nhau. Thời kỳ sớm của bệnh chủ yếu thuộc về chứng can vị bất hòa, thời kỳ này chủ yếu là hàn nhiệt thác tạp, còn về giai đoạn sau của bệnh thường thuộc về chứng tỳ vị hư hàn. Loét dạ dày - hành tá tràng lâu ngày không khỏi thường là biểu hiện sự kết hợp giữa chứng tỳ vị hư hàn với đàm trọc, thấp trọc, khí trệ và huyết ứ [6].

1.2.4. Nguyên tắc điều trị

Nguyên tắc lấy pháp điều trị theo biện chứng thể bệnh, kết hợp với lý khí hòa vị chỉ thống.

Thời kỳ sớm của bệnh thì dùng pháp sơ can lý khí thanh nhiệt chỉ thống. Giai đoạn sau của bệnh thì dùng pháp kiện tỳ dưỡng vị hoạt huyết sinh cơ [6].

1.2.5. Phân thể điều trị

1.2.5.1. Can vị bất hòa

- Lâm sàng: can khí uất kết hoành nghịch phạm vị gây nên bệnh, thường gặp ở thời kỳ đầu của bệnh loét dạ dày - hành tá tràng. Triệu chứng chủ yếu là đau vùng thượng vị thành cơn thường có chu kỳ, bụng đầy trướng, ắn tức kèm ợ hơi, ợ chua, đại tiện táo bón, chất lưỡi hồng, rêu lưỡi vàng, mạch huyền.

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

Bài thuốc: Sài hồ sơ can tán (Cảnh Nhạc toàn thư).

Để tăng cường sơ can lý khí thì gia sa nhân, diễn hồ sách.

Nếu đau thượng vị cảm giác nóng rát, mất ngủ, bút rút khó chịu, rêu lưỡi vàng mỏng thì gia chỉ tử, hoàng cầm để thanh can vị uất nhiệt.

Nếu bụng trướng, đại tiện táo bón, rêu lưỡi nhớt thì gia đại phúc bì, đại hoàng để hành khí thông phủ.

Kinh nghiệm của Hải Thượng Lãn Ông (Bách bệnh cơ yếu) điều trị chứng nôn ra nước chua, ợ chua thì dùng bài Nhị trần thang (trần bì, bán hạ, phục linh, cam thảo) gia ngô thù du, hoàng liên, thương truật.

- Châm cứu: châm tả các huyệt Thái xung, Tam âm giao, Túc tam lý, Trung quản, Thiên khu, Can du, Tỳ du, Vị du.

1.2.5.2. Tỳ hư can uất

- Lâm sàng: thường gặp khi bệnh tình kéo dài không khỏi dẫn đến tỳ khí hư nhược, can uất khí trệ, hư thực thác tạp với biểu hiện: đau thượng vị từng cơn với tính chất nóng rát, bứt rứt khó chịu, hay cáu gắt, miệng khô và đắng, ợ chua nhiều, đại tiện táo bón, tiểu tiện vàng, chất lưỡi hồng nhợt, rêu lưỡi vàng, mạch huyền sắc

+ Pháp điều trị: kiện tỳ sơ can, lý khí chỉ thống.

- Phương thuốc: Tứ quân tử thang (Thái bình huệ dân hòa tễ cục phương) phối hợp với Tứ nghịch tán.

Để tăng cường hành khí giải uất thì gia uất kim, sa nhân.

Nếu loét dạ dày - hành tá tràng mà có xuất huyết thì gia bạch truật, tiên hạc thảo để lương huyết chỉ huyết.

Nếu thấy có đàm thấp thì gia bạch hoa xà thiệt thảo, bồ công anh để thanh nhiệt tiêu độc.

- Châm cứu: châm bổ các huyệt Túc tam lý, Khí hải, Tỳ du, Nội quan; châm tả các huyệt Thái xung, Tam âm giao, Can du.

1.2.5.3. Thử huyết ứ đình trệ

- Lâm sàng: đau dữ dội vùng thượng vị, không thích xoa nắn. Thử này có hai loại thực chứng và hư chứng.

+ Thực chứng: đau như châm kim vùng thượng vị, có điểm đau cố định, không thích xoa nắn, buồn nôn và nôn ra máu, đi ngoài phân đen, chất lưỡi ám tím, rêu lưỡi vàng, mạch huyền sắc.

+ Hư chứng: đau vùng thượng vị, cảm giác nóng rát, người gầy, mệt mỏi vô lực, không muốn ăn, chất lưỡi bệu có ban điểm ứ huyết, mạch tế sắc.

- Pháp điều trị:

+ Với thực chứng: hoạt huyết hóa ứ, hòa vị chỉ thống.

Bài thuốc: Thất tiêu tán phối hợp với Đan sâm ẩm.

Nếu đau nhiều thì gia diệp hồ sách, tam lăng, nga truật, mộc hương để tăng cường lý khí hoạt huyết chỉ thống.

+ Với hư chứng pháp điều trị: bổ huyết ích vị, hòa trung chỉ thống.

Bài thuốc: Nhất quán tiễn phối hợp với Thược dược cam thảo thang gia

Nếu đau nóng rát vùng thượng vị có thể phối hợp với bài Tả kim hoàn để điều trị. Nếu bệnh mắc lâu ngày can thận âm hư có thể dùng bài Ngọc nữ tiễn hoặc bài Ích vị thang.

- Châm cứu:

+ Thực chứng: châm tả các huyết Can du, Tỳ du, Thái xung, Huyết hải, Hợp cốc, Thái uyên.

+ Hư chứng: châm bổ các huyết Tam âm giao, Thận du, Can du, Tỳ du, Cao hoang, Cách du, Tâm du.

1.2.5.4. Thể tử vị hư hàn

- Lâm sàng: đau thượng vị liên tục thường không có chu kỳ, buồn nôn và nôn, cơ thể mệt mỏi, thích xoa bóp và chườm nóng, sợ lạnh, chân và tay lạnh, đại tiện thường phân nát, cũng có khi táo, chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng, mạch hư nhược.

- Pháp điều trị: ôn trung kiện tỳ, hòa vị chỉ thống.

- Bài thuốc: Hoàng kỳ kiến trung thang (Kim quỹ yếu lược).

Để tăng cường ôn trung hành khí thì gia bào khương, hương phụ, sa nhân.

Nếu hàn chứng mà nặng, đau bụng kịch liệt thì bỏ bào khương và gia can khương, chế phụ tử để ôn trung tán hàn chỉ thống.

Nếu nôn nhiều ra dịch trong thì gia ngô thù du, chế bán hạ để ôn trung giáng nghịch. Nếu nôn ra dịch vị mùi chua thì bỏ di đường, đại táo và gia ô tặc cốt để chế toan.

- Châm cứu: thường ôn châm hoặc cứu các huyết Trung quản, Thiên khu, Tỳ du, Vị du, Quan nguyên, Khí hải, Túc tam lý [6], [24], [25].

1.3. Tình hình các nghiên cứu liên quan đến bài thuốc mô hình thực nghiệm trên dạ dày – tá tràng

1.3.1. Tình hình các nghiên cứu trên thế giới

Quingqing Zhang và cộng sự (2022) đã nghiên cứu tổng số 482 đơn thuốc hỗn hợp với 603 vị thuốc thảo dược và thu được 6 loại thuốc từ dược liệu có tần suất cao hàng đầu Trung Quốc, gồm *Ume plum* (63.35%), *Curcuma longa* (58.54%), *Paeonia lactiflora* (54.06%), *Salvia miltiorrhiza* (49.92%), *Rhizoma alba* (46.43%), và

Astragalus membranaceus (45.44%) được dùng trong điều trị tổn thương tiền ung thư dạ dày. Các vị dược liệu này có liên quan đến sự tăng sinh tế bào, biệt hóa, miễn dịch, viêm và các quá trình khác chủ yếu thông qua tín hiệu ung thư PI3K-AKT, proteoglycans trong ung thư [26].

Aleandra Orona- Ortiz và cộng sự (2021) đã nghiên cứu tác dụng bảo vệ dạ dày từ chiết xuất của Nghệ (TEA) (*Curcuma longa* L. Zingiberaceae) trong dung môi acetone và so sánh với các curcuminoid của chính nó. Kết quả cho thấy, tỷ lệ curcuminoids trong TAE góp phần quan trọng trong việc bảo vệ dạ dày khỏi tác hại do ethanol gây ra [11].

Nguyễn Thị Quỳnh và cộng sự (2022) đã nghiên cứu đánh giá tác dụng của cây Khôi. Một trong những loài dược liệu quan trọng nhất trong chi *Ardisia* là *A. silvestris* Pitard. Hiện nay, người ta đã nhận thấy vai trò của sự kết hợp TDZ với các auxin khác nhau (NAA và IAA) và nồng độ của chúng trong việc tích lũy hàm lượng phenolic và flavonoid của mô sẹo. Trong nghiên cứu, hàm lượng phenolic tối đa được quan sát thấy trong môi trường với 1mg. L-1 TDZ bổ sung 0,2mg. L-1 NAA. Trong khi đó, một môi trường chứa 1,0mg. L-1 TDZ và 0,2 mg. L-1 IAA cho thấy hàm lượng flavonoid cao nhất [27].

1.3.2. Tình hình các nghiên cứu tại Việt Nam

Tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu thực nghiệm đánh giá độc tính, độc tính cấp và đánh giá tác dụng một số bài thuốc tác dụng trên dạ dày- tá tràng.

Nguyễn Văn Tuất và cộng sự đã nghiên cứu tác dụng của bột lá Khôi điều trị bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng. Kết quả cho thấy bột lá Khôi có tác dụng giảm đau nhanh, với liều 250g dược liệu/ngày hết đau sau 3-4 ngày, liều 80g/ngày đỡ đau sau 8-10 ngày, liều 40g/ngày giảm đau sau 12-15 ngày. Thuốc vẫn có tác dụng không mong muốn là táo bón hoặc ỉa lỏng, mệt mỏi, mất ngủ, thuốc có cả tác dụng với cơ thể nhiệt [10].

Nghiên cứu về thuốc “BV” và lá Khôi chữa một số bệnh dạ dày của Nguyễn Tuất và cộng sự cho thấy bột “BV” và lá Khôi có tác dụng đối với thể can khí phạm vị mà không có tác dụng đối với thể tỳ vị hư hàn [10].

Phạm Bá Tuyên và cộng sự (2014) đã tiến hành nghiên cứu độc tính cấp của chế phẩm HPmax trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo hướng dẫn của Bộ Y tế và Tổ chức y tế thế giới, nhận thấy Chế phẩm HPmax đường uống có tính an toàn cao. Liều dung nạp tối đa 25,2g/kg thể trọng không có biểu hiện độc tính cấp, chưa tìm được LD50. Tác giả cũng tiến hành thử độc tính bán trường diễn trên thỏ với liều 0,202g/kg/ngày (liều dùng tương đương trên người) và liều 1,010g/kg/ngày x 28 ngày liên tiếp. Kết quả cho thấy, ở các liều đã thử nghiệm, không làm biến đổi các chỉ số huyết học, hóa sinh máu và mô bệnh học gan, thận thỏ. Ngoài ra, chế phẩm HPmax có một số tác dụng sinh học theo hướng điều trị loét hành tá tràng và diệt *Helicobacter pylori* (HP). HPmax có tác dụng chống loét tá tràng trên mô hình gây loét bằng cysteamin; có tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau quận bằng phương pháp tiêm màng bụng acid acetic với cả 2 liều 840mg/kg/ngày và 1680 mg/kg/ngày; có tác dụng giảm thể tích dịch rỉ viêm trên mô hình gây viêm màng bụng chuột cống trắng ở liều 560mg/kg và có tác dụng chống viêm mạn tính, ở liều 840mg/kg; có tác dụng trung hòa acid bằng 10,7% tác dụng của Maalox [28].

Nghiên cứu của Phạm Thị Vân Anh và cộng sự (2021) về tác dụng của bài thuốc “Kiện tỳ chỉ thống HV” trên mô hình viêm loét dạ dày - tá tràng bằng cysteamin trên chuột cống trắng cho thấy cysteamin gây loét dạ dày tá tràng ở 100% chuột của lô mô hình. “Kiện tỳ chỉ thống HV” (KTHV) ở cả 2 mức liều 15 và 30g/kg/ngày x 7 ngày đều làm giảm số chuột bị loét dạ dày - tá tràng, giảm số ổ loét trung bình và chỉ số loét. Mức độ tổn thương đại thể và vi thể dạ dày và tá tràng cải thiện hơn so với lô mô hình. KTHV liều 30g/kg có tác dụng cải thiện tình trạng loét dạ dày tá tràng tốt hơn KTHV liều 15g/kg. Như vậy, bài thuốc “Kiện tỳ chỉ thống HV” có tác dụng bảo vệ dạ dày tá tràng do cysteamin gây ra trên động vật thực nghiệm [29].

Trần Thanh Tùng và cộng sự (2021) đã nghiên cứu tác dụng bảo vệ của viên nén “Dạ dày An Châu” trên chuột cống trắng được gây mô hình trào ngược dạ dày thực quản thực nghiệm. Chuột cống trắng được phẫu thuật thắt môn vị và tâm vị kết hợp với uống indomethacin liều 40mg/kg trước để gây trào ngược dạ dày thực quản. Kết quả cho thấy, viên nén “Dạ dày An Châu” ở cả hai liều 0,58g/kg/ngày 1,74g/kg/ngày x 15 ngày liên tục có tác dụng bảo vệ thực quản thông qua việc làm

giảm thể tích dịch vị, tăng pH dịch vị, giảm độ acid toàn phần và độ acid tự do, giảm diện tích tổn thương và chỉ số thực quản so với lô mô hình [30].

Vũ Minh Hoàn và cộng sự (2013) đánh giá tác dụng của “Vị quản kháng” trên mô hình thực nghiệm gây loét dạ dày- tá tràng bằng indomethacin liều 30mg/kg ở chuột cống trắng. Kết quả cho thấy, “Vị quản kháng” liều 26g được liều/kg: phần trăm ức chế loét là 33%, số ổ loét trung bình giảm một nửa so với lô mô hình (khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$). Tác dụng của Vị quản kháng liều cao tốt hơn misoprostol liều 100 mcg/kg [31], [32].

1.4. Tổng quan về Viên Khôi tím Baviéco

1.4.1. Thành phần

Mỗi viên nang cứng có chứa 495mg Cao khôi tím Baviéco tương đương lượng thảo mộc thô như sau:

1. Lá Khôi tím	1400mg
2. Hoàn ngọc (lá)	560mg
3. Bồ công anh	300mg
4. Nghệ	280mg
5. Cam thảo bắc	140mg

Phụ gia: Vỏ nang gelatin, chất độn (lactose, cellulose vi tinh thể, canxi carbonat), chất chống đông vón (magie stearat, aerosil, talc), chất kết dính (polyvinylpyrrolidone K30 - PVP K30).

Công dụng: Hỗ trợ giảm acid dịch vị, giúp bảo vệ niêm mạc dạ dày. Hỗ trợ giảm các triệu chứng do viêm loét dạ dày.

Chỉ định: Người lớn bị viêm loét dạ dày với các triệu chứng đau dạ dày, ợ hơi, ợ chua.

Cách dùng: Uống 2 -3 viên/ lần x 2 lần/ ngày. Uống sau bữa ăn sáng và tối.

1.4.2. Phân tích thành phần của viên thuốc

Bảng 1.2. Thành phần viên Khôi tím Bavieco

Thành phần	Khối lượng khô (g)	Công năng	
Lá khô tía	30	Giáng vị khí, hòa vị, chỉ thống	Quân
Hoàn ngọc	12	Thanh nhiệt, giải độc, tiêu viêm	Thần
Bồ công anh	6	Thanh nhiệt giải độc, tiêu viêm tán kết	Thần
Nghệ	6	Hành khí, chỉ thống, sinh cơ	Tá
Cam thảo bắc	3	Điều hòa các vị thuốc	Sứ

Tác dụng của các vị thuốc trong viên

* Lá khô:



- Tên gọi khác: cây động lực, đơn tướng quân
- Tên KH: *Folia Ardisiae sylvestris*, họ Đơn nem (Myrsinaceae)
- Bộ phận dùng: Lá phơi hay sấy khô của cây Khôi
- Tính vị, quy kinh: Vị nhạt, tính bình, Vào kinh tỳ, vị
- Thành phần hóa học: tanin, tinh dầu 2-3%.
- Công năng: Giáng vị khí, hòa vị, chỉ thống.

Hình 1.1. Cây Khôi

- Chủ trị: Đau dạ dày thể đa toan, nuốt chua, ợ hơi [33].

Ông Bùi Đức La, huyện Đại Từ dùng bài thuốc chữa viêm loét dạ dày bao gồm: Lá khô (*Ardisia gigantifolia* Stapf) – bộ phận sử dụng, Khô sâm (*Croton tonkinensis* Gagnep.) – bộ phận sử dụng: thân và lá. Cách dùng: Các bộ phận trên băm nhỏ, phơi khô hoặc sao vàng. Trộn hai loài này với nhau mỗi loại 1,5 kg tương ứng với một thang thuốc, sắc uống trong từ 3–5 ngày [34].

* Hoàn ngọc:



- Tên gọi khác: cây xuân hoa, nhật nguyệt, con khi
- Tên khoa học: *Folia Pseuderanthermi palatiferi* (Wall.) Radlk – thuộc họ Ô rô (Acanthaceae).
- Bộ phận dùng: lá phơi khô trong bóng râm
- Tính vị, quy kinh: Vị đắng, ngọt. Vào kinh tỳ, vị

Hình 1.2. Cây Hoàn ngọc

- Thành phần hóa học: flavonoid, sterol, saponin, acid hữu cơ, carotenol, đường khử có tác dụng kháng viêm, khử trùng, ngăn ngừa hình thành các gốc tự do gây bệnh ung thư

- Công năng: thanh nhiệt, giải độc, tiêu viêm.

- Chủ trị: viêm nhiễm đường tiêu hóa, viêm loét dạ dày, viêm ruột...

*** Bồ công anh:**



- Tên gọi khác: Cây mũi mác, diếp dại, diếp trời, rau bồ cóc.

- Tên khoa học: *Herba Lactucae indicae*. họ Cúc (Asteraceae)

- Bộ phận dùng: Thân mang lá đã phơi hay sấy khô

- Tính vị, quy kinh: Cam, vị khổ, hàn. Vào các kinh can, vị.

Hình 1.3. Cây Bồ công anh

- Thành phần hóa học: Trong toàn cây có: flavonoid, đường khử, chất nhựa, chất đắng, saponin.

- Công năng: Thanh nhiệt giải độc, tiêu viêm tán kết.

- Chủ trị: Mụn nhọt sang lở, tắc tia sữa, viêm tuyến vú, nhiễm trùng đường tiết niệu [33].

*** Nghệ:**



- Tên khác: Nghệ vàng, Khương hoàng, Co hem, Co khăn mịn (Thái)

- Tên khoa học: *Rhizoma Curcumae longae*, họ Gừng (Zingiberaceae).

- Bộ phận dùng: Thân rễ đã phơi khô hay đồ chín rồi phơi hoặc sấy khô

- Tính vị, quy kinh: Cay đắng, mùi thơm, tính ấm. Vào các kinh can, tỳ.

Hình 1.4. Nghệ vàng

-Thành phần hóa học: Curcumin 0,3%, tinh dầu 1-5%, tinh bột, canxi oxalat, chất béo

- Công năng: Hành khí, phá huyết, chỉ thống, sinh cơ.

- Chủ trị: Kinh nguyệt không đều, bế kinh, đau tức sườn ngực, khó thở. Phụ nữ đau bụng sau đẻ do máu xấu không sạch, kết hờn cục, hoặc ứ huyết do sang chân; viêm loét dạ dày; vết thương lâu liền miệng [33].

*** Cam thảo bắc**



- Tên gọi khác: bắc cam thảo, cam thảo, sinh cam thảo, quốc lão.

- Tên khoa học *Radix et Rhizoma Glycyrrhizae uralensis*. thuộc họ Cánh bướm Fabaceae.

- Bộ phận dùng: Rễ và thân rễ còn vỏ hoặc đã cạo lớp bần, được phơi hay sấy khô

Hình 1.5. Cam thảo bắc

- 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 - 30mg% vitamin C, gôm, nhựa, ...

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

- Công năng: Kiện tỳ, ích khí, nhuận phế, thanh nhiệt giải độc, điều hòa các vị thuốc [33].

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, vật liệu nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Mẫu nghiên cứu là viên nang cứng viên Khôi tím Bavieco do Công ty Cổ phần Bavieco sản xuất (hình 2.1), đạt TCCS số 02.2022/TCCS/CVI-BAVIECO ký ngày 30 tháng 09 năm 2022 (Phụ lục 1, 2).



Hình 2.1. Viên Khôi tím Bavieco

Mỗi viên nang cứng có chứa 495mg Cao khôi tím Bavieco tương đương lượng thảo mộc thô như sau:

Bảng 2.1 Thành phần viên nang cứng Viên Khôi tím Bavieco

Thành phần	Hàm lượng	Tiêu chuẩn
Lá Khôi tía (<i>Folia Ardisiae sylvestris</i>)	1400mg	ĐDVN V
Lá Hoàn ngọc (<i>Folia Pseuderanthemi palatiferi</i>)	560mg	TCCS
Bồ công anh (<i>Herba Lactucae indicae</i>)	300mg	ĐDVN V
Nghệ (<i>Rhizoma Curcumae longae</i>)	280mg	ĐDVN V
Cam thảo bắc (<i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae uralensis</i>)	140mg	ĐDVN V
Vỏ nang gelatin, chất độn (lactose, cellulose vi tinh thể, canxi carbonat), chất chống đông vón (magie stearat, aerosil, talc), chất kết dính (polyvinylpyrrolidone K30 - PVP K30).		

Thuốc được đóng trong vỉ, mỗi vỉ có 10 viên, mỗi hộp gồm 6 hoặc 10 vỉ. Dạng đóng trong lọ gồm 60, 90, 120 viên. Dự kiến dùng trên người với liều lượng: uống 2-3 viên/lần \times 2 lần/ngày sau bữa ăn sáng và tối.

2.1.2. Động vật dùng trong nghiên cứu

Chuột nhắt trắng (*Mus musculus*), chủng *Swiss*, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 18 - 22g, do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm 3 - 5 ngày trước khi nghiên cứu bằng thức ăn do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương sản xuất, uống nước tự do.

Chuột cống trắng (*Ratus norvegicus*) có trọng lượng từ 180 - 200g/con, trưởng thành, khỏe mạnh, 8 tuần tuổi, do Học viện Quân y cung cấp. Tất cả số chuột này được nuôi trong lồng, điều kiện phòng ổn định với nhiệt độ trung bình 25 - 27°C, chu kỳ 12 giờ sáng 12 giờ tối. Chuột được cho ăn và uống tự do theo nhu cầu, 02 lần/ngày.

2.1.3. Hóa chất, dung môi và thuốc dùng trong nghiên cứu

Kít định lượng các enzym và chất chuyển hóa trong máu: TC, TG, HDL-C, ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase) của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo).

Dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX- Diagnostic.

Các hóa chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học: Ethanol 95⁰, ethanol tuyệt đối, xylene, formol, dung dịch hematoxylin, eosin 1%, mẫu thử Schiff (acid periodic 1%), baume Canada, paraffin.

Cysteamin (Energy Chemical, Trung Quốc).

Famotidin viên nén 40 mg (Công ty cổ phần Dược phẩm Trung ương Vidiphar)

Nước muối sinh lý (Braun).

Chloral hydrate (Shanghai Zhanyun Chemical Co.Ltd - Trung Quốc).

Formaldehyd.

2.1.4. Máy móc, dụng cụ nghiên cứu

Máy xét nghiệm sinh hóa máu XC-55 Chemistry Analyzer của hãng Meikang medical (Trung Quốc);

Máy xét nghiệm sinh hóa máu XC-55 Chemistry Analyzer của hãng Meikang medical (Trung Quốc);

Máy IR- HALOGEN, hãng sản xuất UGO-Basile, Itali;

Máy huyết học Vet abc™ Animal Blood Counter.

Máy chuyển tự động STP 120 (hãng Microm, Đức), máy đúc khối nền AP 280-1 (Microm – Đức), máy cắt tiêu bản vi thể (microtome – Đức), bàn hơi tiêu bản Prolabo (hot plate - Pháp), lưỡi dao cắt vi thể 1 lần S35 (Nhật), lam kính, lamên, kính hiển vi Olympus, bộ bể nhuộm (Nhật): để nghiên cứu hình thái vi thể gan và thận;

Kim cong đầu tù dùng cho chuột uống thuốc, sản xuất tại Nhật (hình 2.2);

Ống micropipette chuyên dụng;

Bộ dụng cụ mô động vật cỡ nhỏ và các dụng cụ thí nghiệm khác.



Hình 2.2. Kim đầu tù để cho động vật uống thuốc

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Nghiên cứu độc tính cấp

Tiến hành theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam [35].

Chuột nhắt trắng trọng lượng 20 ± 2 g được chia thành 4 lô, mỗi lô 10 con. Cho từng lô chuột uống mẫu thử với liều từ liều cao nhất không gây chết tới liều thấp nhất gây chết 100% chuột. Chuột được nhịn ăn 12 giờ trước khi uống thuốc, vẫn uống nước đầy đủ. Theo dõi số chuột chết trong 72 giờ đầu và tình trạng chung của chuột trong 7 ngày sau khi uống thuốc (ăn uống, hoạt động thần kinh, đi lại, leo trèo, bài tiết, ...). Mô tất cả các chuột ở ngày 7 để đánh giá đại thể các tổn thương của các cơ quan. Xác định liều chết 50% (LD 50) theo tỷ lệ chuột chết trong vòng 72 giờ đầu. Tính liều LD50 (nếu có) bằng phần mềm probit.

2.2.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Theo quy định của Bộ Y tế Việt Nam [35], [36] và hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới [37] và hướng dẫn của OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) [38] về đánh giá tính an toàn và hiệu lực của thuốc.

Chuột được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con. Nhốt riêng chuột đực và chuột cái ở từng lô.

Lô chứng (n = 10): uống nước cất với thể tích 1ml/100g.

Lô trị 1 (n = 10): uống mẫu thử liều 415,8 mg/kg/ngày (là liều dùng dự kiến tương đương trên người, tính theo hệ số 7) \times 30 ngày liên tiếp.

Lô trị 2 (n = 10): uống mẫu thử liều gấp 3 liều lô trị 1: 1247,4mg/kg/ngày \times 30 ngày liên tiếp.

Chuột được uống nước hoặc mẫu thử trong 30 ngày liên tục, mỗi ngày một lần vào buổi sáng bằng kim đầu tù.

Trước khi uống thuốc (ngày D0), chuột được cân trọng lượng, lấy máu tĩnh mạch đùi để xét nghiệm sinh hóa, huyết học. Các ngày cân trọng lượng và lấy máu tĩnh mạch để xét nghiệm sinh hóa và huyết học tiếp theo là D15 và D30. Ở ngày D30, sau khi lấy máu, mổ 30% số chuột, quan sát đại thể gan, thận chuột. Sau đó, lấy mẫu gan, thận để làm xét nghiệm mô học.

*** Các chỉ tiêu đánh giá:**

- Sinh lý: theo dõi tình trạng chung, hoạt động, ăn uống, cân nặng của chuột;
- + Huyết học: Hồng cầu, bạch cầu, công thức bạch cầu, tiểu cầu;
- + Sinh hóa máu: nồng độ men gan AST, ALT, creatinin, glucose, cholesterol toàn phần;
- + Mô bệnh học: Sau 30 ngày uống thuốc, chuột được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số chuột ở mỗi lô.

Thời điểm xét nghiệm: lấy máu xét nghiệm các chỉ số sinh hóa, huyết học, cân nặng của chuột ở 3 thời điểm: xuất phát điểm, 15 ngày, sau 30 ngày uống thuốc.

2.2.3. Nghiên cứu tác dụng chống loét tá tràng bằng cysteamin

Chuẩn bị mẫu thuốc cho chuột uống: nghiền kỹ lượng thuốc trong nang, hòa với nước để cho chuột uống, mỗi lần uống với thể tích là 1 ml/100g, tương đương 415,8 mg/kg; 1247,4mg dược liệu/kg và 50mg famotidin/kg thể trọng.

Đánh giá tác dụng chống loét tá tràng của viên Khôi tím Baviéco trên mô hình thực nghiệm gây loét tá tràng bằng cysteamin ở chuột cống trắng theo phương pháp của Szabo và cộng sự [39], [40]. Tác dụng chống loét tá tràng của mẫu thử được đánh

giá trên mô hình gây loét tá tràng trên chuột cống trắng bằng cysteamin liều duy nhất 400mg/kg, uống 2 lần, khoảng cách giữa 2 lần uống cách nhau 4 giờ [39], [40], [41], [42], [43], [44].

60 chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 12 con với tỉ lệ đực/cái như nhau ở mỗi lô.

Lô 1 (Chứng sinh học): Uống nước cất 10mL/kg

Lô 2 (Mô hình): Uống nước cất 10mL/kg + uống cysteamin.

Lô 3 (chứng dương): Uống famotidin 50mg/kg + uống cysteamin.

Lô 4 (liều cao): Uống mẫu thử liều 1247,4 mg/kg (liều tương đương gấp 3 lần liều dùng dự kiến trên người, tính theo hệ số 7) + uống cysteamin.

Lô 5 (liều thấp): Uống mẫu thử liều 415,8 mg/kg (liều tương đương liều dùng dự kiến trên người, tính theo hệ số 7) + uống cysteamin.

Chuột ở các lô được uống mẫu thử hoặc nước cất liên tục trong thời gian 10 ngày. Tại ngày thứ 10 của nghiên cứu, sau 1 giờ uống thuốc, chuột ở các lô 2, 3, 4, 5 được uống cysteamin liều 400 mg/kg hai lần, khoảng cách giữa 2 lần uống là 4 giờ. Chuột được nhịn ăn 18 tiếng trước khi uống cysteamin. Tiến hành xác định các chỉ số nghiên cứu tại thời điểm sau 24 giờ kể từ khi chuột được uống cysteamin liều đầu tiên.

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

Chuột được mổ bụng, bộc lộ dạ dày - tá tràng. Phần ống tiêu hóa từ thực quản (sát tâm vị) đến ruột non (cách môn vị 3cm) được cắt riêng rẽ, mở tá tràng và dạ dày bằng kéo theo đường bờ cong lớn. Rửa sạch bằng nước muối sinh lý, thấm bề mặt vết loét bằng formaldehyd 5%, cố định dạ dày - tá tràng trên tấm xốp bằng ghim. Quan sát bằng kính lúp độ phóng đại 10 lần, đánh giá mức độ của tổn thương và tính chỉ số loét.

Quan sát bằng kính lúp độ phóng đại 10 lần, đánh giá mức độ loét theo thang điểm của Raish M và cộng sự [45]:

Bảng 2.2. Thang điểm đánh giá mức độ loét của Raish M và cộng sự (2021)

Triệu chứng	Điểm
Dạ dày bình thường (Normal colored stomach)	0
Sung huyết (Red coloration)	0.5
Xuất huyết (Hemorrhagic spots)	1
1-5 loét nhỏ (1-5 small ulcers)	2
Nhiều loét nhỏ (many small ulcers)	3
Nhiều loét nhỏ và lớn (many small and large ulcers)	4
Thủng dạ dày (stomach full of ulcers with perforations)	5

*** Các chỉ số đánh giá**

- + Tỷ lệ chuột chết sau khi uống cysteamin.
- + Tỷ lệ chuột có loét tá tràng ở mỗi lô.
- + Chỉ số loét (Ulcer Index – UI) là điểm mức độ loét đại thể ở mỗi lô.
- + Phần trăm ức chế loét được tính theo công thức:
% Ức chế loét = ((UI mô hình-UI mẫu thử)×100)/(UI mô hình).
- + Hình ảnh đại thể, vi thể tá tràng chuột.

Bảng 2.3. Thang điểm đánh giá tổn thương vi thể

	Điểm 0	Điểm 1	Điểm 2	Điểm 3
Độ sâu của tổn thương trượt	Tế bào bình thường, không tổn thương trượt	Lên đến 1/3 độ dày niêm mạc	Lên đến 2/3 độ dày niêm mạc	Toàn bộ niêm mạc
Độ sâu của tổn thương loét	Tế bào bình thường, không tổn thương loét	Tổn thương giới hạn tại cơ niêm	Tổn thương vượt qua cơ niêm, giới hạn ở tầng dưới niêm mạc	Tổn thương loét sâu đến tầng cơ
Xuất huyết	Tế bào bình thường, không xuất huyết	Tại chỗ	Nhẹ	Nặng
Viêm	Tế bào bình thường, không viêm	Có thể quan sát được	Nhẹ	Nặng
Apoptosis	Tế bào bình thường, không apoptosis	Có thể quan sát được	Nhẹ	Nặng

+ Hình ảnh vi thể các mẫu bệnh phẩm của 30% số chuột cống trắng ở mỗi lô. Đánh giá mức độ tổn thương trên hình ảnh vi thể theo thang điểm của Simões S và cộng sự [46] và được điều chỉnh như trong Bảng 2.3. Điểm tổn thương vi thể được tính bằng tổng điểm của các tham số đánh giá, với điểm tối đa có thể là 15.

2.3. Địa điểm, thời gian nghiên cứu

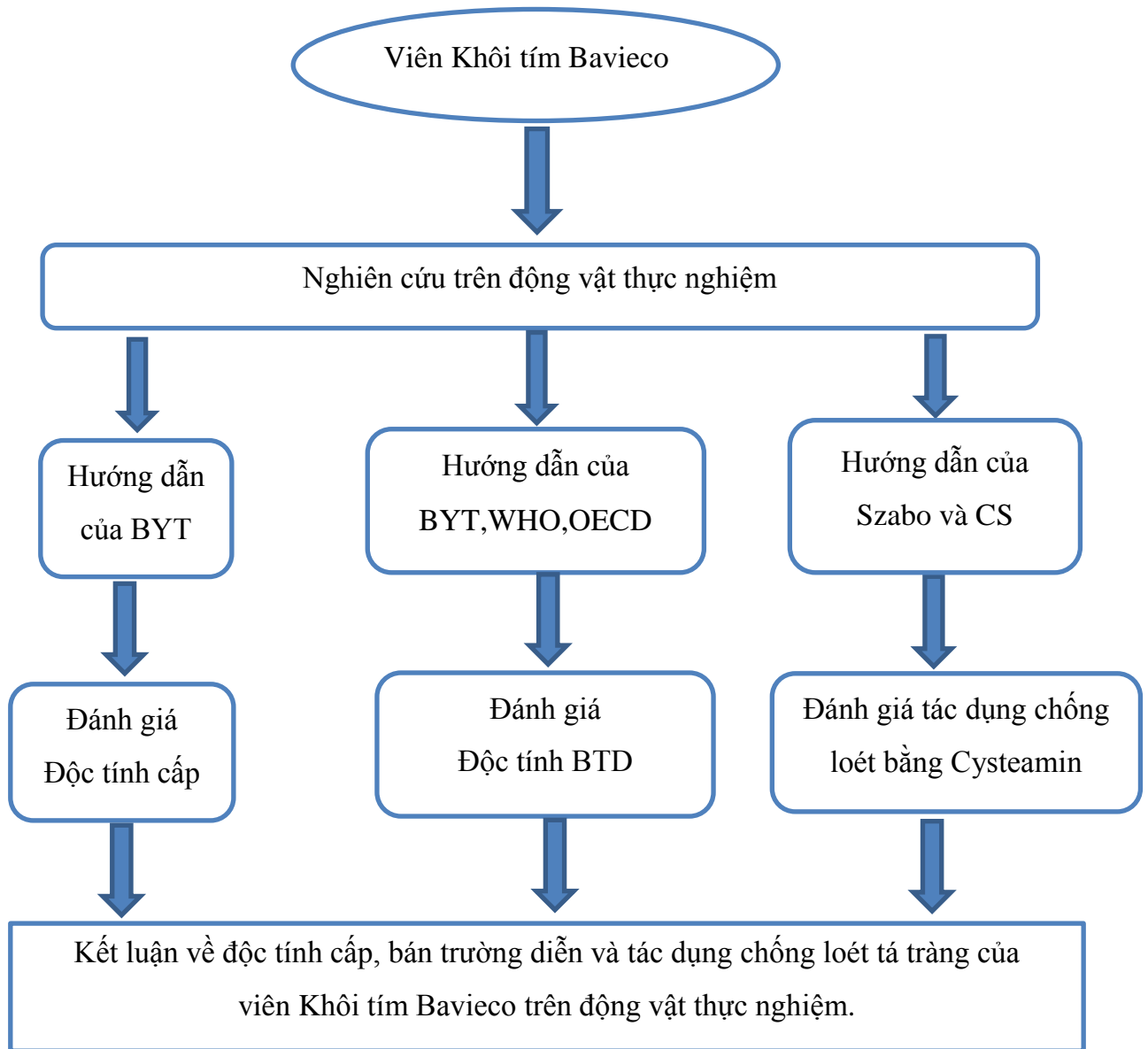
Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 6 - 12/2023, tại Viện Nghiên cứu Y Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh (Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam) và Đại học Y Hà Nội.

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Các giá trị ở mỗi lô được tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$). So sánh hai giá trị trung bình: test t-student. Xử lý số liệu theo phần mềm Microsoft Excel 2019, SPSS 22.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ theo quy định về thử nghiệm trong nghiên cứu y sinh học. Động vật chết sau thử nghiệm được loại bỏ theo quy định. Số liệu được phản ánh trung thực, khách quan với phương pháp khoa học.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

Hình 2.3. Sơ đồ nghiên cứu

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco trên chuột nhắt trắng và chuột cống trắng.

3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco trên chuột nhắt trắng

Chuột nhắt trắng được uống viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Các lô chuột đã uống đến liều 0,25 ml/10g chuột, 3 lần trong 24 giờ. Dung dịch đậm đặc nhất có thể cho uống được là 353,5 mg cao dược liệu/1ml. Theo dõi chuột liên tục sau khi uống thuốc, nhận thấy ở tất cả các lô uống viên nang cứng viên Khôi tím, các chuột không có biểu hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống mẫu thử, không phát hiện thấy chuột chết. Trong 7 ngày theo dõi, các chuột vẫn ăn uống, đại tiện, tiểu tiện, hô hấp bình thường, chuột vẫn đi lại, hoạt động, chùi lông, liếm đuôi, rửa mặt. Kết quả được trình bày ở bảng 3.1.

Bảng 3.1. Kết quả độc tính cấp của viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco

Lô chuột	Số lượng chuột	Liều (viên/kg)	Liều (mg cao dược liệu/kg/24h)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	21,44	10.612,8	0	Không
Lô 2	10	32,20	15.939,0	0	Không
Lô 3	10	42,80	21.213,7	0	Không
Lô 4	10	53,60	26.517,8	0	Không

Kết quả bảng 3.1 cho thấy, các lô chuột uống viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco liều từ 10612,8mg cao dược liệu/kg chuột đến liều tối đa 26517,8mg cao dược liệu/kg không có biểu hiện độc tính cấp. Liều dung nạp tối đa đã thử nghiệm của viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco là 26517,8mg cao dược liệu/kg chuột. Chưa xác định được liều LD50.

Mổ toàn bộ chuột ở ngày 7, quan sát thấy tim, gan, thận, phổi, bàng quang và ruột các chuột vẫn bình thường.

3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco trên chuột cống trắng

a. Tình trạng chung

Trong thời gian thí nghiệm, chuột cống ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Không có biểu hiện bất thường về thần kinh hay hô hấp.

b. Sự thay đổi trọng lượng chuột

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco đến trọng lượng chuột

Thời gian	Trọng lượng chuột (g) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	179,5 ± 12,57	183,0 ± 25,52	174,5 ± 17,07	> 0,05
Ngày D15	203,0 ± 14,94	218,0 ± 29,74	200,5 ± 22,91	> 0,05
p (test trước-sau)	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	
Ngày D30	250,5 ± 19,92	262,5 ± 36,38	252,5 ± 35,92	> 0,05
p (test trước-sau)	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	

Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy, ở ngày D15 và D30, trọng lượng chuột ở tất cả các lô tăng có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống mẫu thử, các giá trị $p < 0,001$. Trọng lượng chuột giữa lô chứng và các lô dùng thuốc tại cùng thời điểm khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

c.Đánh giá chức năng tạo máu

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco đến số lượng hồng cầu trong máu chuột ($n = 10$, $\bar{X} \pm SD$)

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	8,39 ± 0,80	8,22 ± 0,43	7,93 ± 0,72	> 0,05
Ngày D15	8,14 ± 1,19	8,50 ± 0,33	8,32 ± 0,46	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Ngày D30	8,22 ± 0,78	8,42 ± 0,61	8,25 ± 1,05	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.3 cho thấy, sau 15 và 30 ngày uống mẫu thử, số lượng hồng cầu ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco đến số lượng huyết sắc tố trong máu chuột trong thời gian nghiên cứu

Thời gian	Số lượng huyết sắc tố (g/dL) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	14,67 ± 1,38	14,20 ± 0,86	14,22 ± 1,03	> 0,05
Ngày D15	14,11 ± 0,87	14,80 ± 0,69	14,335 ± 0,72	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Ngày D30	13,96 ± 0,92	14,45 ± 0,92	14,62 ± 1,13	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Từ bảng 3.4, ta thấy sau 15 và 30 ngày uống mẫu thử, số lượng huyết sắc tố ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học tại cùng thời điểm nghiên cứu và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco đến lượng hematocrit

Thời gian	Hematocrit (%) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	48,10 ± 3,03	46,67 ± 2,27	44,82 ± 4,01	> 0,05
Ngày D15	46,75 ± 5,40	47,65 ± 3,31	46,75 ± 2,41	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Ngày D30	45,94 ± 3,08	47,30 ± 3,72	48,57 ± 4,28	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 3.5 cho thấy, tại các thời điểm nghiên cứu, hàm lượng hemtocrit ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$)

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của viên nang cứng Viên Khôi Tím đến thể tích trung bình hồng cầu

Thời gian	Thể tích trung bình hồng cầu (fL) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	56,28 ± 2,82	56,82 ± 0,97	56,58 ± 2,42	> 0,05
Ngày D15	55,77 ± 2,47	56,78 ± 1,39	56,19 ± 1,90	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Ngày D30	55,34 ± 3,13	56,16 ± 1,21	57,30 ± 1,68	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.6 cho thấy, thể tích trung bình hồng cầu của chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học tại cùng thời điểm nghiên cứu và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco đến số lượng bạch cầu

Thời gian	Số lượng bạch cầu (G/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chúng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	13,61 ± 2,31	13,99 ± 2,34	13,92 ± 3,79	> 0,05
Ngày D15	12,89 ± 1,45	12,85 ± 2,06	14,08 ± 3,91	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Ngày D30	12,70 ± 2,27	12,41 ± 2,74	13,28 ± 2,06	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 3.7 cho thấy, số lượng bạch cầu ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco đến công thức bạch cầu

Thời gian	Công thức bạch cầu ($\bar{X} \pm SD$)					
	Lô chứng (n = 10)		Lô trị 1 (n = 10)		Lô trị 2 (n = 10)	
	Lympho (%)	Trung tính (%)	Lympho (%)	Trung tính (%)	Lympho (%)	Trung tính (%)
Trước uống thuốc	80,4 ± 5,1	12,6 ± 2,7	82,2 ± 9,1	12,3 ± 7,1	79,2 ± 7,4	15,5 ± 3,9
Ngày D15	80,9 ± 6,1	12,1 ± 4,1	81,7 ± 7,3	13,8 ± 7,9	79,4 ± 7,3	14,5 ± 7,5
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Ngày D30	82,4 ± 5,3	11,7 ± 6,2	83,7 ± 6,8	10,6 ± 7,3	83,9 ± 4,5	9,8 ± 5,5
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Bảng 3.8 cho thấy, tỷ lệ % bạch cầu lympho và bạch cầu trung tính ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học tại ngày D0, D15 và D30 và so với trước khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco đến số lượng tiểu cầu

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	605,1 ± 109,03	542,00 ± 99,38	563,00 ± 90,47	> 0,05
Ngày D15	582,49 ± 104,06	589,50 ± 106,16	559,4 ± 92,11	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Ngày D30	567,50 ± 62,46	540,60 ± 89,98	561,5 ± 63,25	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 3.9 cho thấy, sau 15 và 30 ngày uống mẫu thử, số lượng tiểu cầu ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

d. Đánh giá chức năng gan

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco đến hoạt độ AST

Thời gian	Hoạt độ AST (UI/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	159,72 ± 23,25	156,30 ± 25,80	162,05 ± 36,09	> 0,05
Ngày D15	163,92 ± 32,85	158,62 ± 42,39	173,34 ± 34,73	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Ngày D30	168,98 ± 30,40	166,12 ± 16,11	164,93 ± 39,79	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 3.10 cho thấy, hoạt độ AST ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học tại mỗi thời điểm nghiên cứu ngày D0, D15 và D30 và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco đến hoạt độ ALT

Thời gian	Hoạt độ ALT (UI/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chúng)
	Lô chúng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	53,01 ± 14,05	57,23 ± 8,85	60,59 ± 15,31	> 0,05
Ngày D15	60,25 ± 10,63	61,67 ± 9,95	63,20 ± 12,09	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Ngày D30	59,50 ± 10,87	64,82 ± 14,17	62,3 ± 12,81	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Từ bảng 3.11, ta thấy hoạt độ ALT ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chúng sinh học tại mỗi thời điểm nghiên cứu và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu chuột

Thời gian	Nồng độ bilirubin toàn phần (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chúng)
	Lô chúng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	20,07 ± 6,60	20,50 ± 6,06	20,62 ± 4,91	> 0,05
Ngày D15	21,49 ± 5,53	21,62 ± 5,64	20,78 ± 11,6	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Ngày D30	20,04 ± 9,52	20,49 ± 4,46	18,21 ± 7,10	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.12 cho thấy:

Sau khi uống mẫu thử, nồng độ bilirubin toàn phần ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chúng sinh học tại các ngày nghiên cứu D0, D15 và D30 và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.13. Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco đến nồng độ albumin

Thời gian	Nồng độ albumin (g/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	51,06 ± 8,70	56,80 ± 6,98	51,66 ± 3,95	> 0,05
Ngày D15	55,31 ± 6,44	59,05 ± 9,11	53,68 ± 8,19	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Ngày D30	45,03 ± 10,63	61,25 ± 9,35	54,77 ± 8,70	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.13 cho thấy, sau 15 và 30 ngày uống mẫu thử, nồng độ albumin ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.14. Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco đến nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột

Thời gian	Nồng độ cholesterol toàn phần (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	3,06 ± 0,76	3,07 ± 0,47	2,91 ± 0,46	> 0,05
Ngày D15	3,33 ± 0,37	3,23 ± 0,48	3,16 ± 0,42	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Ngày D30	3,30 ± 1,16	3,33 ± 0,62	3,07 ± 0,55	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.14 cho thấy, sau 15 và 30 ngày uống mẫu thử, nồng độ cholesterol toàn phần ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống mẫu thử. Đồng thời, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh nồng độ cholesterol toàn phần của các lô trị 1 và lô trị 2 so với lô chứng (các giá trị $p > 0,05$).

e. Đánh giá chức năng thận

Bảng 3.15. Ảnh hưởng của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco đến nồng độ creatinin trong máu chuột

Thời gian	Nồng độ creatinin (mg/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống thuốc	43,78 ± 3,43	41,33 ± 12,49	44,02 ± 13,70	> 0,05
Ngày D15	45,21 ± 4,88	47,44 ± 11,22	49,27 ± 7,52	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Ngày D30	46,94 ± 4,67	49,90 ± 4,63	50,68 ± 5,68	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

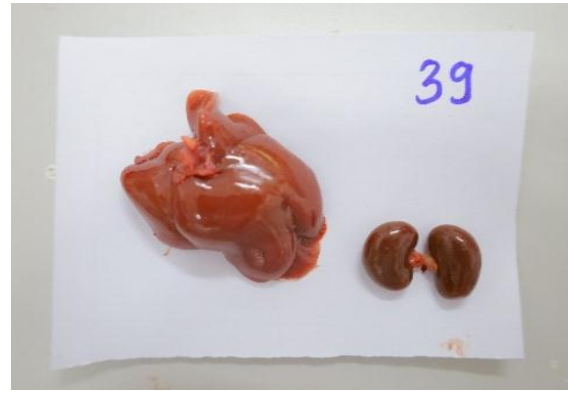
Bảng 3.15 cho thấy, sau 15 và 30 ngày uống viên nang Viên Khôi Tím, ở cả lô trị 1 (uống viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco liều 415,8 mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco liều 1247,4 mg/kg/ngày), nồng độ creatinin trong máu chuột không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

f. Đánh giá hình thái và cấu trúc vi thể gan, thận của chuột

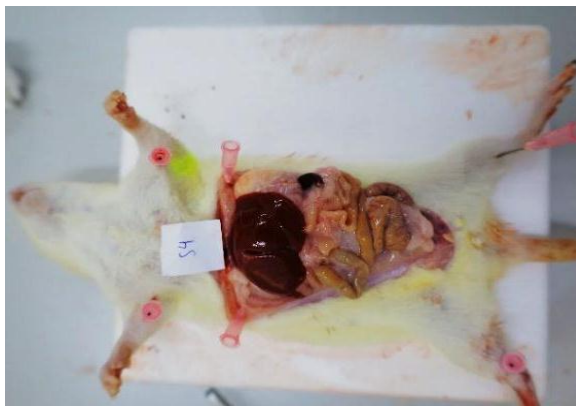
Hình thái đại thể của gan và thận: Trên tất cả các chuột thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của gan và thận.



Hình 3.1. Hình ảnh gan và thận chuột lô chứng



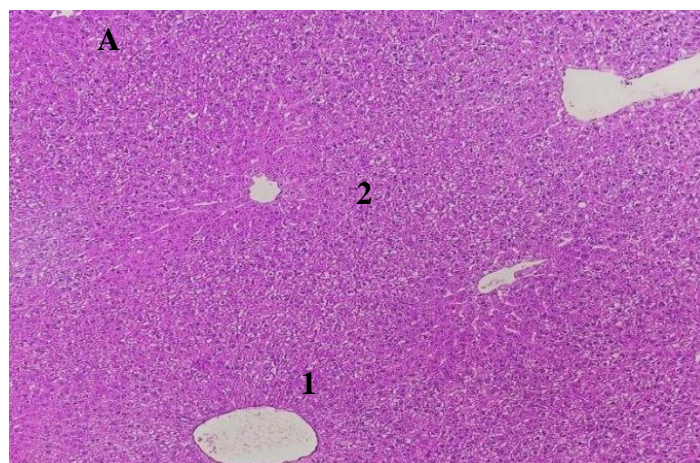
Hình 3.2. Hình ảnh gan và thận chuột lô uống viên Khôi tím Baviéco 415,8 mg/kg/ngày sau 30 ngày uống mẫu thử



Hình 3.3. Hình ảnh gan và thận chuột lô uống viên Khôi tím Baviéco 1.247,4 mg/kg/ngày sau 30 ngày uống mẫu thử

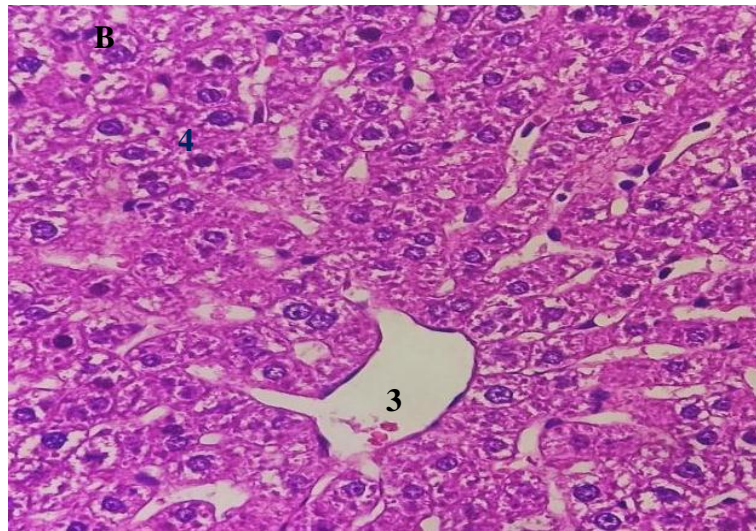
Hình thái vi thể của gan và thận:

- Hình thái vi thể gan:



**Hình 3.4. HE x 100. Hình thái vi thể gan ở chuột lô chứng (chuột số 9)
Cấu trúc tiểu thùy gan bình thường**

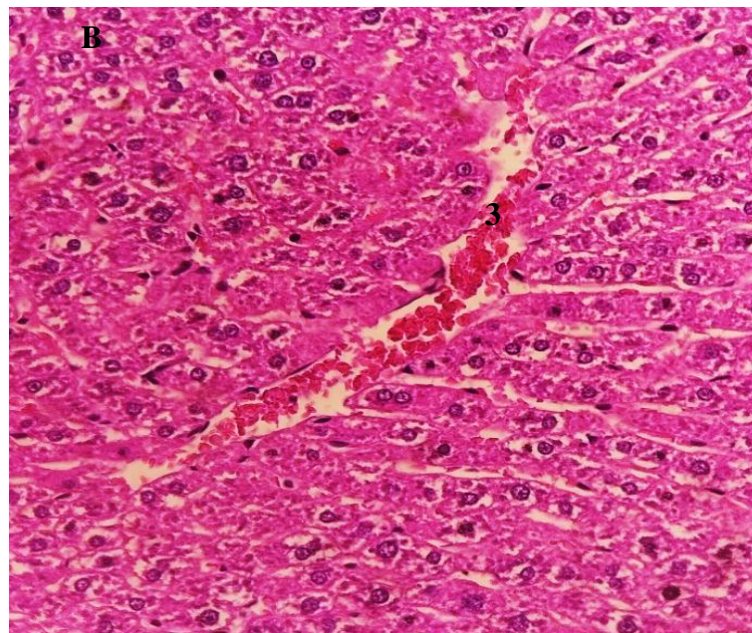
[1]. Khoảng cửa; [2]. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy.



Hình 3.5. HE x 400. Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (chuột số 9)

[3]. Tĩnh mạch trung tâm tiêu thụ;

[4]. Tế bào gan nhân tròn, nằm chính giữa tế bào, bào tương sáng màu.

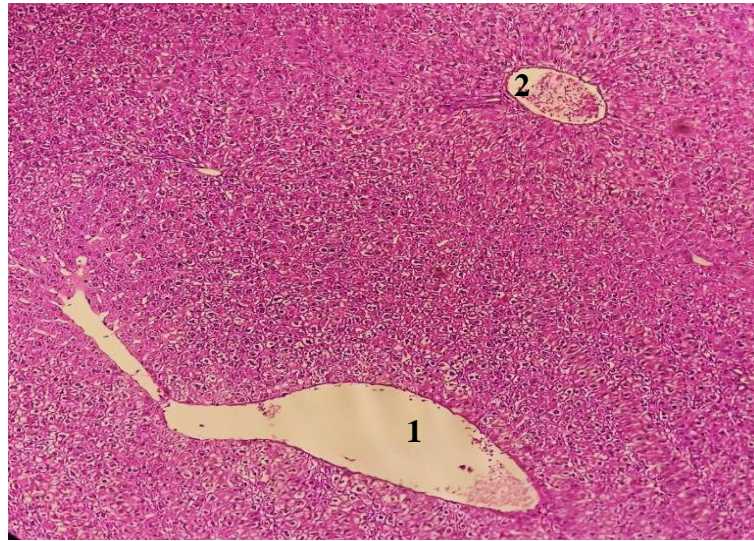


Hình 3.6. HE x 400. Hình thái vi thể gan chuột lô uống viên Khôi tím Bavienco

415,8 mg/kg/ngày sau 30 ngày uống mẫu thử (chuột số 45)

Sung huyết tĩnh mạch trung tâm tiêu thụ [3]

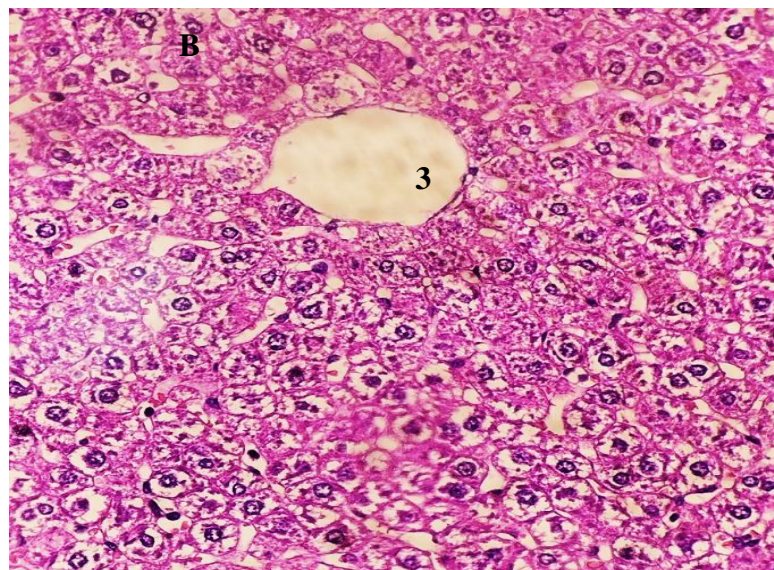
[1]. Vùng tiểu thùy gan bình thường; [2]. Tĩnh mạch cửa sung huyết



Hình 3.7. HE x 100. Hình thái vi thể gan chuột lô uống viên Khôi tím Baviéco 1.247,4 mg/kg/ngày sau 30 ngày uống mẫu thử (chuột số 54)

[1]. Tĩnh mạch trung tâm trong giới hạn bình thường;

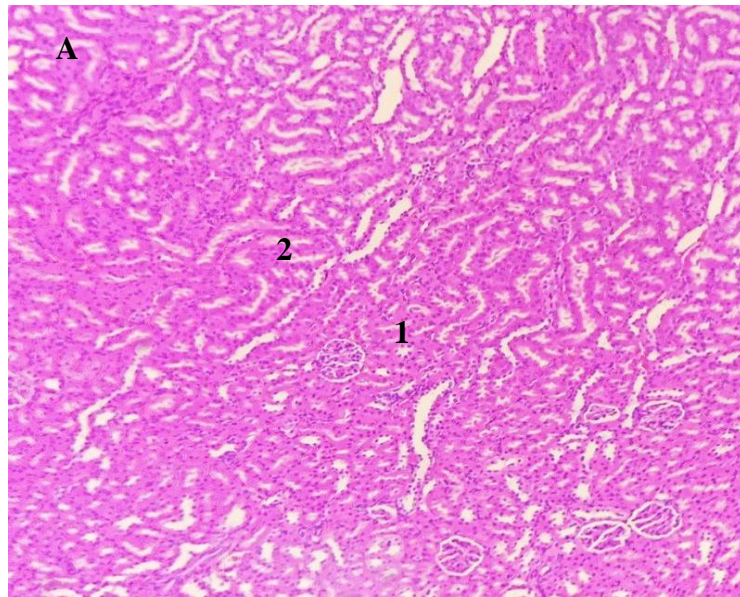
2. Tĩnh mạch cửa sung huyết



Hình 3.8. HE x 400. Hình thái vi thể gan chuột lô uống viên Khôi tím Baviéco 1.247,4 mg/kg/ngày sau 30 ngày uống mẫu thử (chuột số 54)

Mô gan vùng tĩnh mạch trung tâm tiêu thụ [3] tương đối bình thường

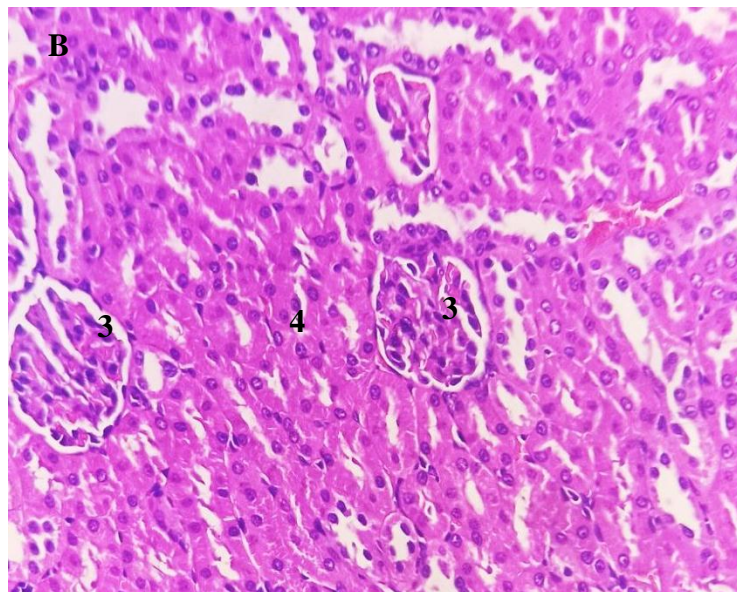
Hình thái vi thể thận chuột:



Hình 3.9. HE x 100. Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (chuột số 7)

Cầu thận và ống thận bình thường

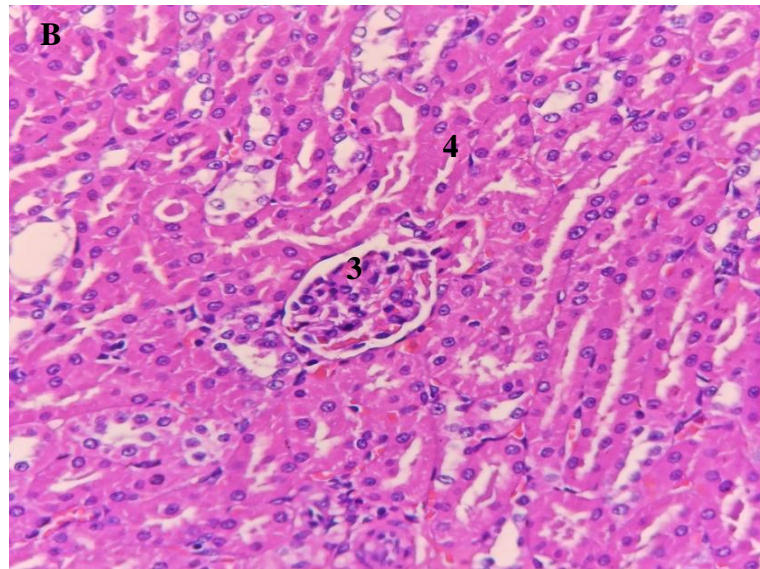
1. Cầu thận; 2. Các ống thận



Hình 3.10. HE x 400. Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (chuột số 7)

Cầu thận, ống thận bình thường

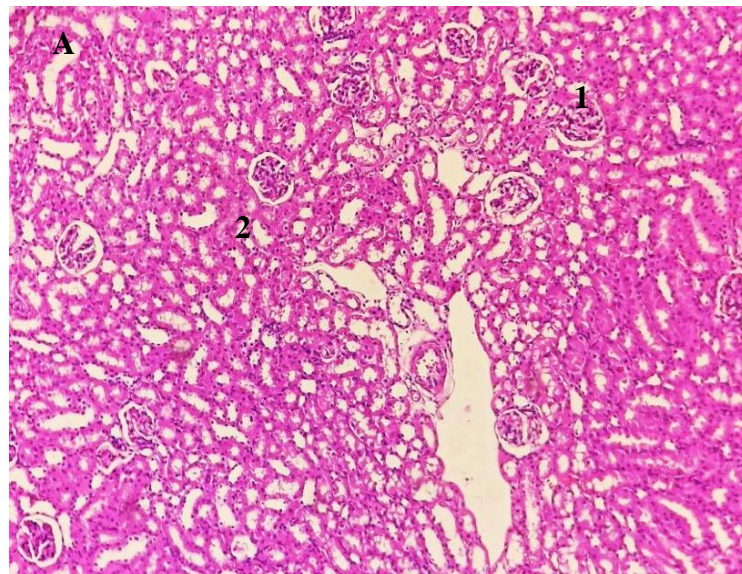
3. Cầu thận; 4. Ống thận



Hình 3.11. HE x 400. Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (chuột số 11)

Cầu thận, ống thận bình thường

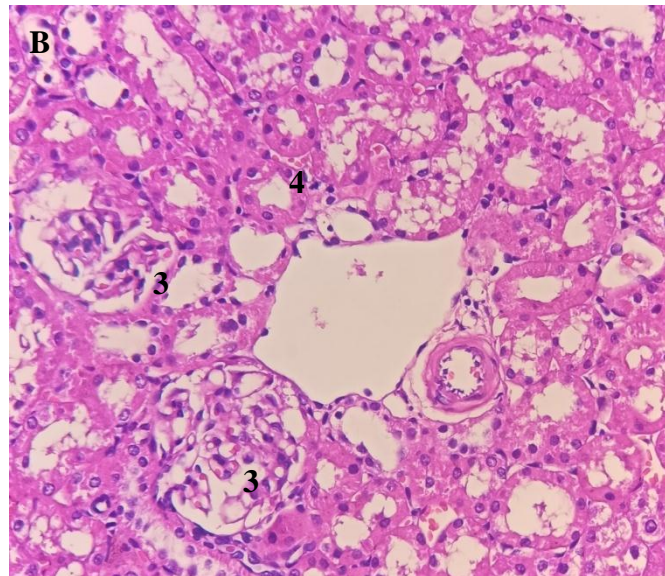
3. Cầu thận; 4. Ống thận



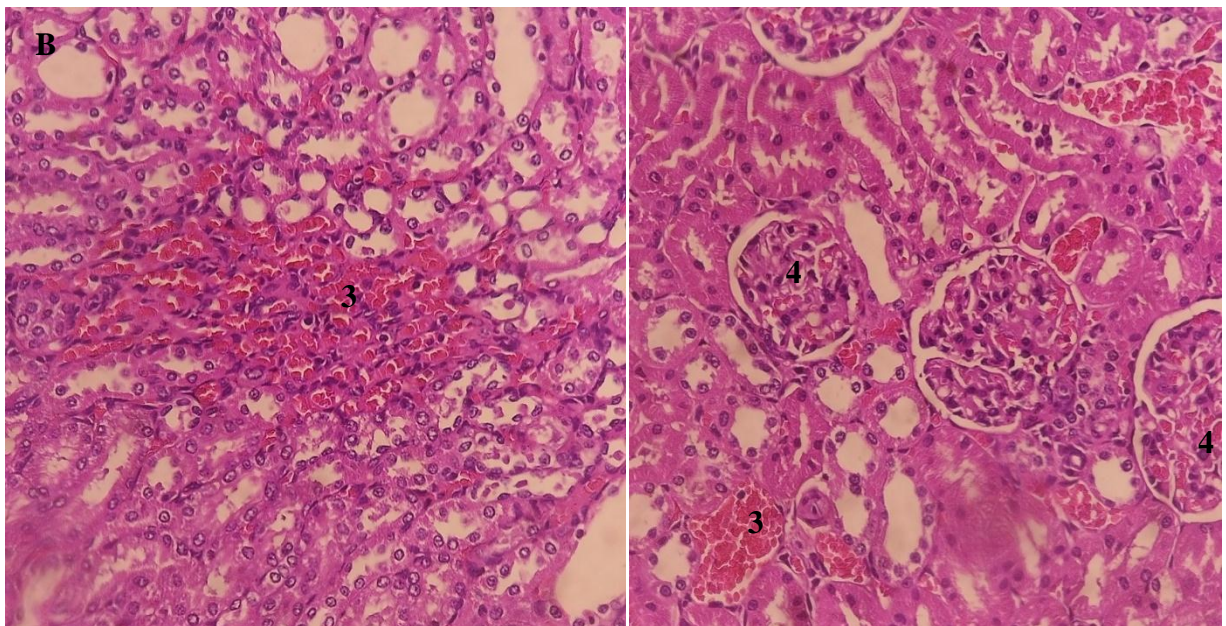
Hình 3.12. HE x 100. Hình thái vi thể thận chuột lô uống viên Khôi tím Baviecto

415,8 mg/kg/ngày (chuột số 37) sau uống mẫu thử 30 ngày liên tiếp

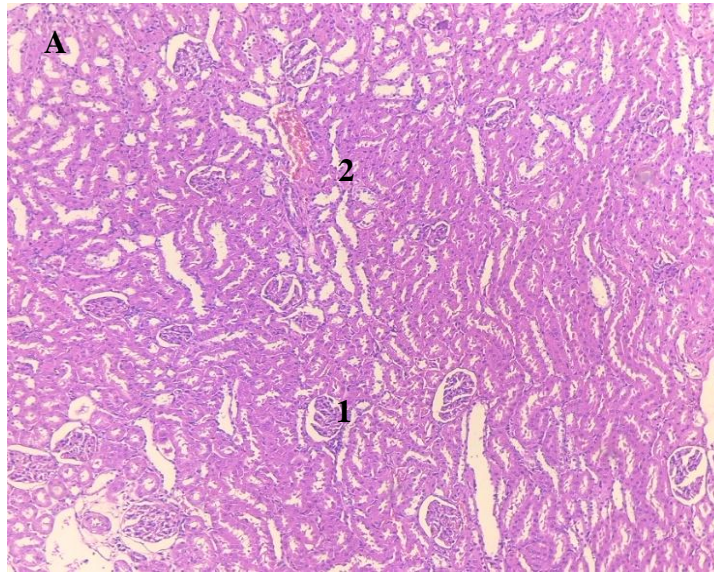
1. Cầu thận; 2. Ống thận bình thường



Hình 3.13. HE x 400. Hình thái vi thể thận chuột lô uống viên Khôi tím Baviéco 415,8 mg/kg/ngày (chuột số 37) sau uống mẫu thử 30 ngày liên tiếp
3. Cầu thận; 4. Ống thận trong giới hạn bình thường

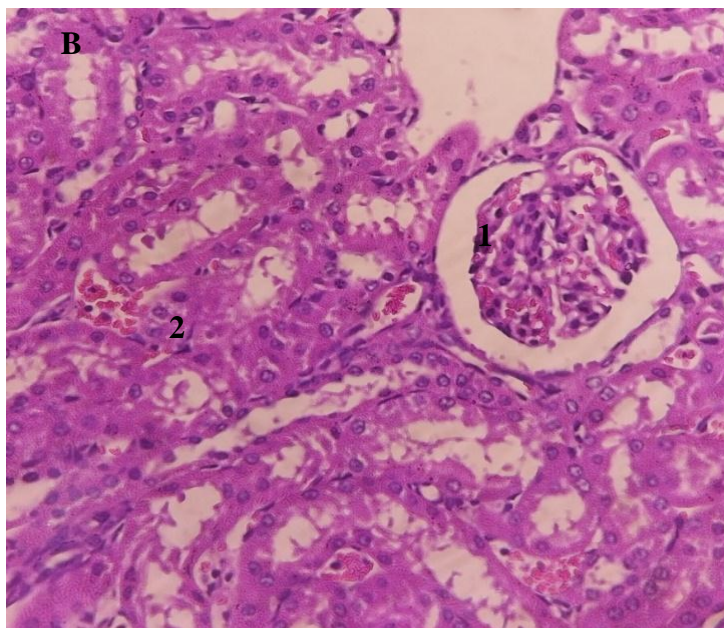


Hình 3.14. HE x 400. Hình thái vi thể thận chuột lô uống viên Khôi tím Baviéco 415,8 mg/kg/ngày (chuột số 39) sau uống mẫu thử 30 ngày liên tiếp
3. Mạch máu quanh ống thận và 4. cầu thận sung huyết



Hình 3.15. HE x 100. Hình thái vi thể thận chuột lô uống viên Khôi tím Baviéco 1.247,4 mg/kg/ngày (chuột số 53) sau uống mẫu thử 30 ngày liên tiếp

1. Cầu thận; 2. Mạch máu quanh ống thận sung huyết



Hình 3.16. HE x 400. Hình thái vi thể thận chuột lô uống viên Khôi tím Baviéco 1.247,4 mg/kg/ngày (chuột số 53) sau uống mẫu thử 30 ngày liên tiếp

1. Cầu thận sung huyết; 2. Mạch máu quanh ống thận sung huyết

Nhận xét: Kết quả đánh giá hình thái vi thể gan chuột cho thấy: 2/3 (66,67%) chuột ở lô chứng có tế bào gan bình thường, không sung huyết hay hoại tử. Tuy nhiên, 1

chuột lô chứng (33,33%) có sung huyết ở tĩnh mạch cửa, tế bào gan rải rác có hoại tử, nhân co nhỏ, tăng sắc. Ở lô chuột uống Viên Khôi Tím liều 415,8 mg/kg/ngày × 30 ngày, 2/3 chuột (66,67%) có sung huyết rõ ở cả tĩnh mạch cửa và tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy, đồng thời viêm nhẹ ở mô liên kết/mô kẽ khoảng cửa; chuột còn lại (33,33%) có sung huyết nhẹ ở tĩnh mạch cửa. Ở lô 3, chuột uống viên Khôi tím Bavienco liều 1.247,4mg/kg/ngày × 30 ngày, cả 3/3 (100%) chuột đều có sung huyết ở tĩnh mạch cửa nhưng mô gan và vùng tiểu thùy gan lại tương đối bình thường.

Với hình thái vi thể thận chuột: Tất cả 3/3 (100%) chuột ở lô chứng đều có tế bào thận, cầu thận và ống thận bình thường. Ở lô 2 (lô trị 1), uống Viên Khôi Tím liều 415,8 mg/kg/ngày × 30 ngày, 1/3 (33,33%) chuột có sung huyết các mạch máu quanh ống thận, 1/3 chuột khác có sung huyết cả cầu thận và mạch máu quanh ống thận, 1 chuột còn lại (33,33%) có cấu tạo thận bình thường. Với liều uống 1.247,4mg/kg/ngày × 30 ngày (lô trị 2), 2/3 (66,67%) chuột có sung huyết ở cầu thận và mạch máu quanh ống thận, chuột còn lại (33,33%) có sung huyết ở mạch máu quanh ống thận và tăng sinh xơ. Các mô thận ở tất cả các lô vẫn bình thường.

3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống loét của viên Khôi tím Bavienco trên mô hình thực nghiệm gây loét tá tràng ở chuột cống trắng

3.2.1. Ảnh hưởng của Viên Khôi tím Bavienco đến tỉ lệ chuột chết sau khi uống cysteamin và tỉ lệ chuột có loét

Bảng 3.16. Ảnh hưởng của viên Khôi tím Bavienco đến tỉ lệ chuột chết sau khi uống cysteamin và tỉ lệ chuột có loét

Lô nghiên cứu	Tỷ lệ chuột chết sau uống cysteamin	Tỉ lệ chuột có loét
Lô 1: Chứng sinh học	0	0
Lô 2: Mô hình	16.7%	70%
Lô 3: Famotidin	8.3%	18%*
Lô 4: Viên Khôi tím Bavienco liều cao	8.3%	45%
Lô 5: Viên Khôi tím Bavienco liều thấp	8.3%	64%

* $p < 0,05$ so với lô mô hình

Kết quả nghiên cứu ở Bảng 3.16 cho thấy:

- Ở các lô được gây loét bằng cysteamin (lô 2 đến lô 5), tỉ lệ chuột chết sau khi uống cysteamin không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các lô ($p > 0,05$).
- Ở lô chuột uống famotidin, tỉ lệ chuột có loét giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$). Ở các lô chuột uống viên Khôi tím Bavieco, tỉ lệ chuột có loét có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.2. Ảnh hưởng của viên Khôi tím Bavieco đến chỉ số loét tá tràng

Bảng 3.17. Ảnh hưởng của viên Khôi tím Bavieco đến chỉ số loét tá tràng theo thang điểm của Szelenyi và Thiemer

Lô nghiên cứu	Chỉ số loét (UI)	% ức chế loét
Lô 2: Mô hình	4,1 ± 2,6	--
Lô 3: Famotidin	2,0 ± 1,4*	51,2%
Lô 4: Viên Khôi tím Bavieco liều cao	1,9 ± 1,4*	53,7%
Lô 5: Viên Khôi tím Bavieco liều thấp	1,7 ± 1,6*	58,5%

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

Kết quả ở Bảng 3.17 cho thấy:

- Ở lô chuột uống famotidin, chỉ số loét tá tràng giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$) với % ức chế loét là 51,2%.
- Ở lô chuột uống viên Khôi tím Bavieco liều cao, chỉ số loét tá tràng giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$) với % ức chế loét là 53,7%.
- Ở lô chuột uống viên Khôi tím Bavieco liều thấp, chỉ số loét tá tràng giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$) với % ức chế loét là 58,5%.

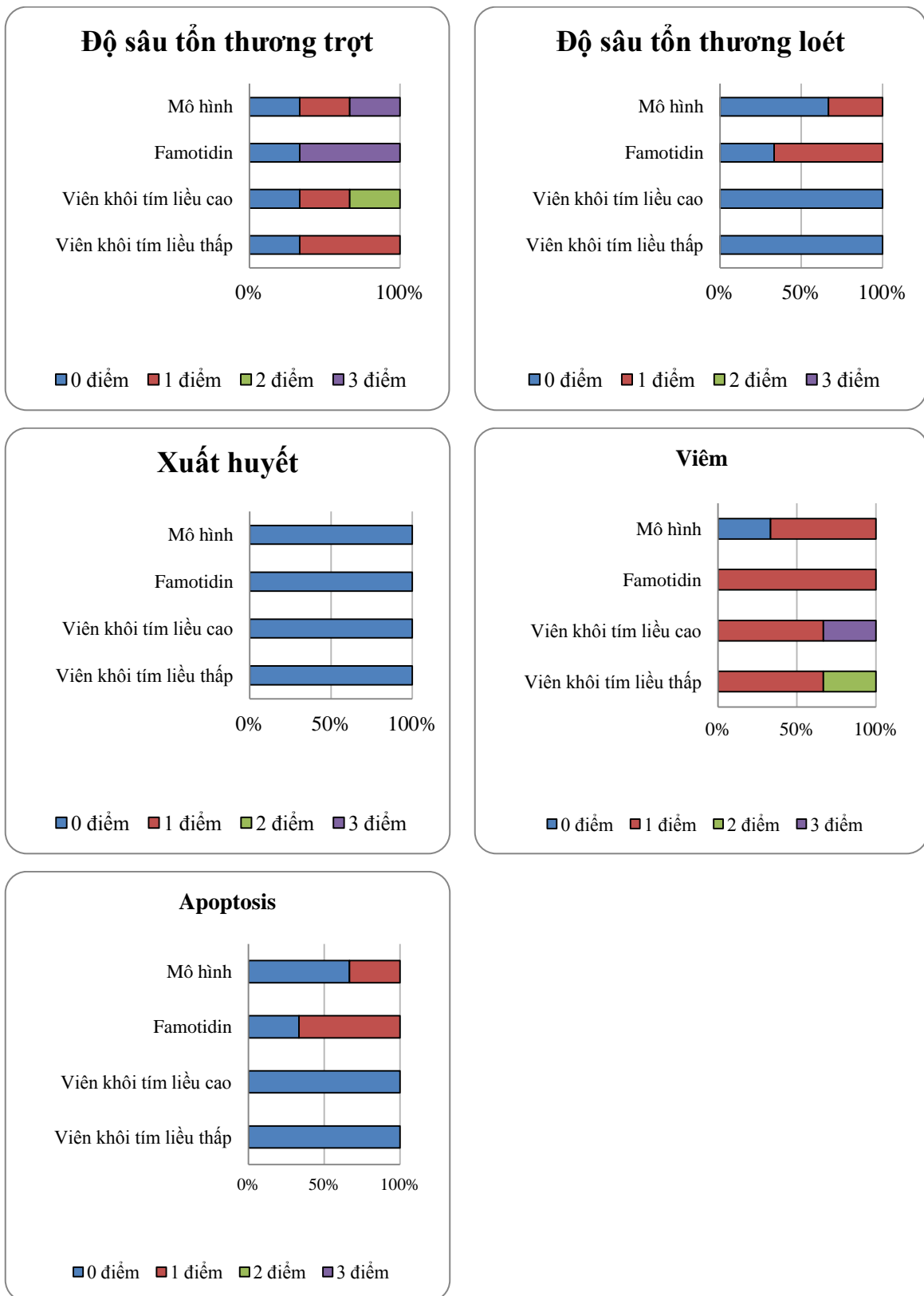
3.2.3. Ảnh hưởng của viên Khôi tím Baviéco đến hình ảnh mô bệnh học

Bảng 3.18. Điểm đánh giá tổn thương vi thể tá tràng chuột

Lô nghiên cứu	Tổng điểm vi thể			Tổng điểm trung bình
	Mẫu 1	Mẫu 2	Mẫu 3	
Lô 1: Chứng	0	0	0	0,00
Lô 2: Mô hình	6	0	2	2,70 ± 3,10
Lô 3: Famotidin	6	1	6	4,30 ± 2,90
Lô 4: Viên Khôi tím Baviéco liều cao	3	3	2	2,67 ± 0,58
Lô 5: Viên Khôi tím Baviéco liều thấp	3	2	1	2,00 ± 1,00

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

Quan sát điểm đánh giá tổn thương vi thể ở Bảng 3.18 nhận thấy, ở lô uống viên Khôi tím Baviéco liều thấp, điểm vi thể trung bình có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.1. Các thông số đánh giá trên hình ảnh vi thể

Nhận xét:

- Độ sâu của tổn thương trượt: Mức độ trượt nặng được quan sát thấy ở lô mô hình với 33,33% mẫu bệnh phẩm có độ sâu tổn thương ở mức toàn bộ niêm mạc (3 điểm); 33,33% mẫu có độ sâu tổn thương lên đến 1/3 độ dày niêm mạc. 33,33% mẫu ở lô viên Khôi tím Bavienco liều cao được quan sát thấy mức độ tổn thương trượt lên đến 2/3 độ dày niêm mạc (2 điểm). Ở lô viên Khôi tím Bavienco liều thấp quan sát thấy 66,67% mẫu có tổn thương trượt lên đến 1/3 độ dày niêm mạc (1 điểm).

- Độ sâu của tổn thương loét: Tổn thương loét ở lô mô hình có 33,33% mẫu bệnh phẩm có hình ảnh tổn thương loét giới hạn ở cơ niêm. 100% mẫu của các lô uống viên Khôi tím Bavienco không tổn thương loét (0 điểm).

- Xuất huyết: 100% mẫu bệnh phẩm không có tổn thương dạng xuất huyết

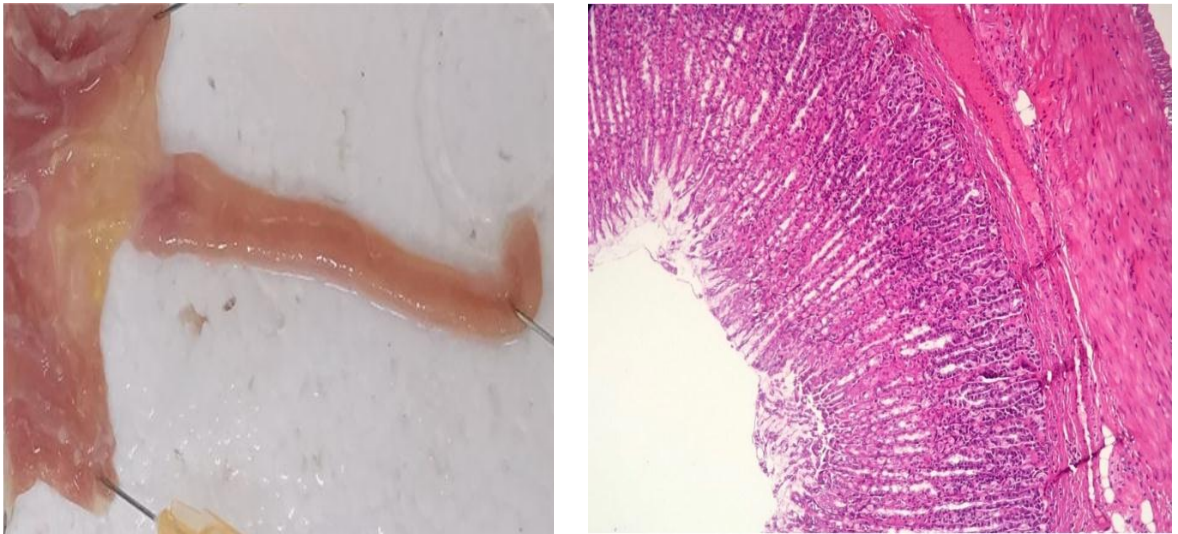
- Viêm: 66,67% mẫu bệnh phẩm ở lô mô hình quan sát được viêm (mức độ 1). 100% mẫu ở 2 lô uống viên Khôi tím Bavienco có hình ảnh viêm.

- Apoptosis: Lô mô hình có 33,33% mẫu có thể quan sát được apoptosis (mức độ 1). Ở các lô uống viên Khôi tím Bavienco các liều đều không quan sát thấy apoptosis.

Bảng 3.19. Hình ảnh mô bệnh học tá tràng

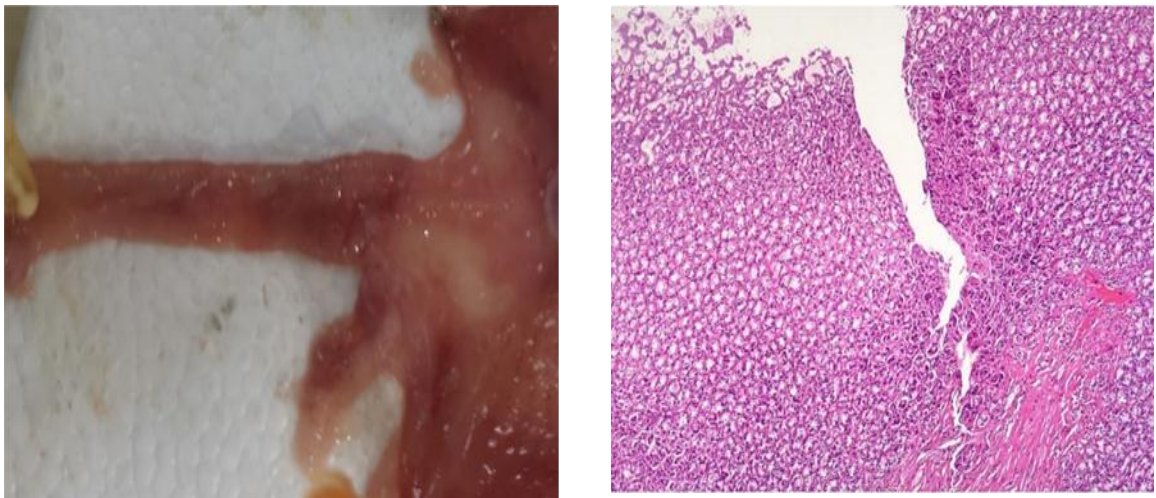
Lô	Hình ảnh vi thể
Các mảnh cắt đều có cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài	
Chứng sinh học	4/4 mảnh cắt có cấu trúc bình thường: hình ảnh tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô trụ đơn phía dưới là mô liên kết thưa. Không xuất hiện tổn thương trên các tầng mô.
Mô hình	2/3 mảnh cắt có hình ảnh viêm, trong đó: + 1/3 mảnh cắt có hình ảnh viêm loét: Rải rác một số điểm có tổn thương loét hoại tử đến lớp cơ niêm. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính và lympho bào. + 1/3 mảnh cắt có hình ảnh viêm trợt: Rải rác một số vùng niêm mạc bong tróc ở 1/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính.
Famotidin	2/3 mảnh cắt có hình ảnh viêm loét: Rải rác một số điểm có tổn thương loét hoại tử đến lớp cơ niêm. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính và lympho bào. 1/3 mảnh cắt có hình ảnh viêm mức độ nhẹ: Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô trụ đơn phía dưới là mô liên kết thưa. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính.
Viên Khôi tím Bavieco liều cao	2/3 mảnh cắt có hình ảnh viêm trợt: Rải rác một số vùng niêm mạc bong tróc đến 2/3 chiều dày lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính và lympho bào. 1/3 mảnh cắt có hình ảnh viêm mức độ nặng: Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô trụ đơn chế nhày lạnh tính. Mô đệm xâm nhập nhiều bạch cầu hạt trung tính và lympho bào tập trung thành đám đến hết chiều dày lớp biểu mô.
Viên Khôi tím Bavieco liều thấp	2/3 mảnh cắt có hình ảnh viêm mức độ nhẹ: Rải rác một số vùng niêm mạc bong tróc ở 1/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính. 1/3 mảnh cắt có hình ảnh viêm trợt: Rải rác một số vùng niêm mạc bong tróc ở 1/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập nhiều lympho bào và bạch cầu hạt trung tính.

***Hình ảnh đại thể của tá tràng: (Xem thêm phụ lục 5)**



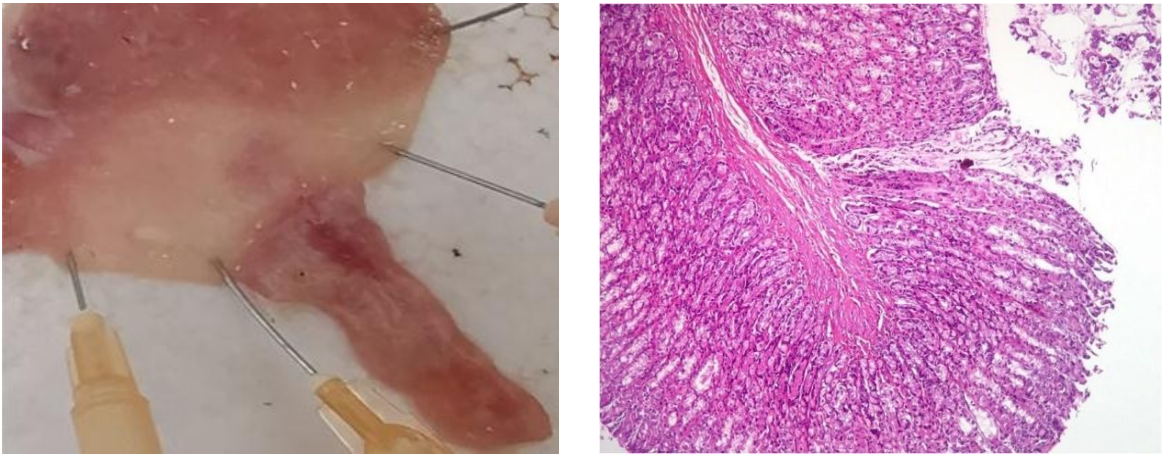
Hình 3.17. Đại thể và vi thể tá tràng chuột lô chứng sinh học (mã C01)

Mảnh cắt có cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô trụ đơn phía dưới là mô liên kết thưa. Không xuất hiện tổn thương trên các tầng mô (HE $\times 100$)



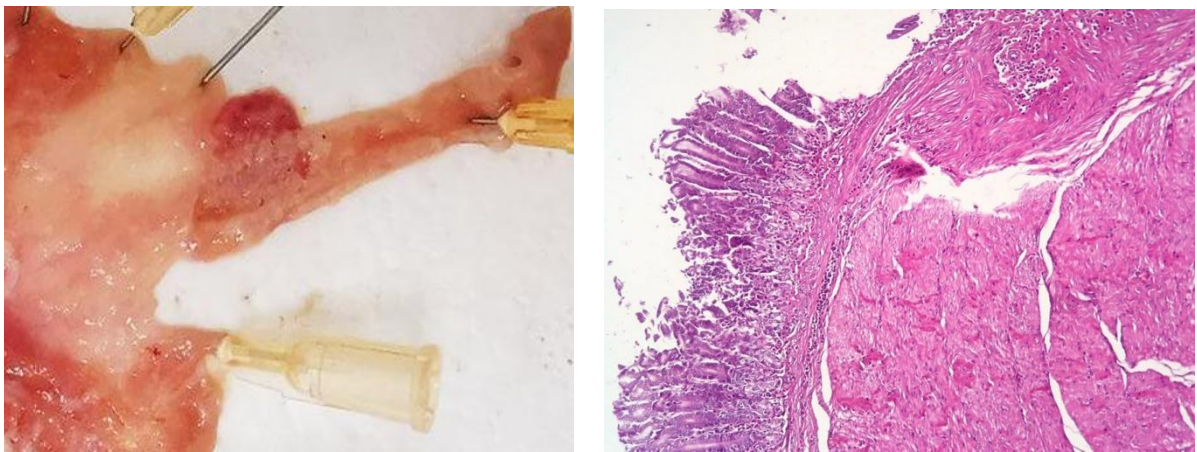
Hình 3.18. Đại thể và vi thể tá tràng chuột lô mô hình (mã C15)

Mảnh cắt có cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Rải rác một số điểm có tổn thương loét hoại tử đến lớp cơ niêm. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính và lympho bào (HE $\times 100$)



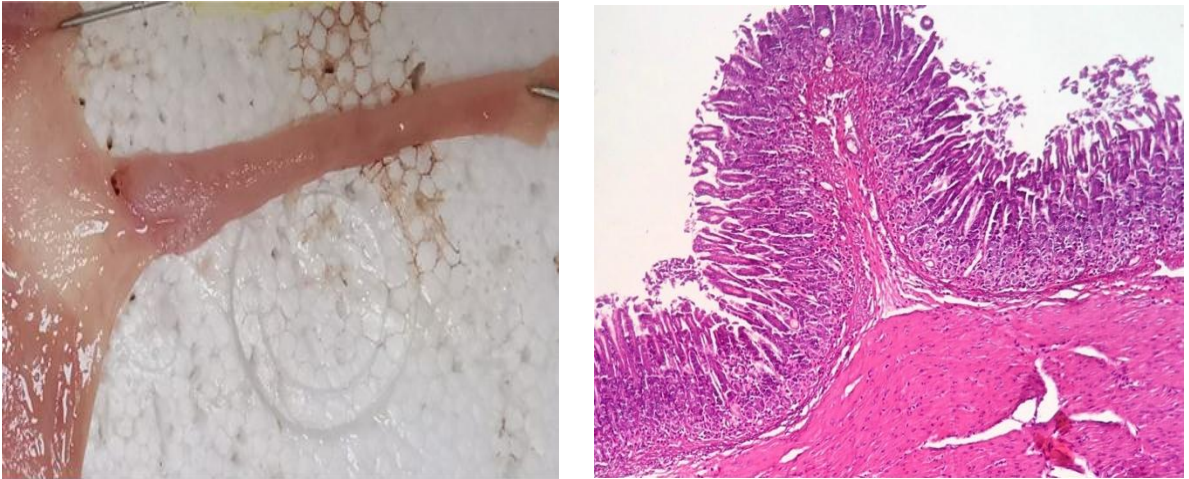
Hình 3.19. Đại thể và vi thể tá tràng chuột lô chứng dương (mã C22)

Mảnh cắt có cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Rải rác một số điểm có tổn thương loét hoại tử đến lớp cơ niêm. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính và lympho bào. (HE $\times 100$)



Hình 3.20. Đại thể và vi thể tá tràng chuột lô viên Khôi tím Bavienco liều cao (mã C96)

Mảnh cắt có cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Rải rác một số vùng niêm mạc bong tróc đến 2/3 chiều dày lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính và lympho bào (HE $\times 100$).



**Hình 3.21. Đại thể và vi thể tá tràng chuột lô viên Khôi tím Bavienco liều thấp
(mã C110)**

Mảnh cắt có cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Rải rác một số vùng niêm mạc bong tróc ở 1/3 trên của lớp biểu mô.

Mô đệm xâm nhập nhiều lympho bào và bạch cầu hạt trung tính (HEx100).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco

4.1.1. Độc tính cấp của viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco

Thử nghiệm độc tính cấp là phép thử thường được thực hiện đầu tiên khi đánh giá tính an toàn của thuốc nhằm phân loại mức độ độc của thuốc đó. Trong nghiên cứu này, độc tính cấp của viên nang viên Khôi tím Bavienco được thử nghiệm trên chuột nhắt trắng bằng đường uống (đúng như đường dùng dự kiến để điều trị trên người) theo phương pháp được Bộ Y tế hướng dẫn [35], như vậy là phù hợp yêu cầu về đường dùng của thuốc.

Thử nghiệm được tiến hành ở các mức liều 10.612,8; 15.939,0; 21.213,7 và 26.517,8mg cao dược liệu/kg thể trọng. Các chuột được theo dõi liên tục trong 72 giờ đầu, và theo dõi đến hết 7 ngày nhưng không có chuột nào chết. Các chuột vẫn hoạt động, ăn uống, đi lại, đại tiểu tiện bình thường, lông mượt. Do đó, chưa xác định được liều LD50. Điều này chứng tỏ, ở mức liều cao nhất đã thử nghiệm (26.517,8mg cao dược liệu/kg, gấp 37,2 lần liều dùng dự kiến trên người), viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco vẫn an toàn với chuột nhắt trắng. Chuột vẫn dung nạp được thuốc và không thấy có biểu hiện bất thường nào trong suốt thời gian nghiên cứu.

Cho đến nay, chưa có công trình nghiên cứu nào tiến hành đánh giá độc tính cấp của thuốc phối hợp 5 vị dược liệu như trong viên cứng viên Khôi tím Bavienco gồm lá Khôi tía, lá Hoàn ngọc, Bồ công anh, Nghệ và Cam thảo bắc. Rất ít nghiên cứu tiến hành đánh giá độc tính cấp của từng thành phần riêng lẻ.

Năm 1999, Nguyễn Thị Minh Thu và cộng sự [47] đã tiến hành nghiên cứu độc tính cấp của lá cây Hoàn ngọc (lá Xuân hoa) nhận thấy, cao đặc toàn phần của lá cây Xuân hoa ở các liều 0,83; 1,67; 3,13; 5,56; 9,19 và 11,5g/kg thể trọng không gây độc tính cấp điển ở chuột, chuột sống hoàn toàn khỏe mạnh qua 48 giờ, chưa xác định được giá trị LD50. Như vậy, lá Hoàn ngọc an toàn với chuột nhắt trắng ở các liều đã thử nghiệm kể cả liều cao tới 11,5g/kg. Lá Hoàn ngọc cũng là 1 thành phần

trong viên Khôi tím Baviéco và ở mức liều 26,5178g/kg viên Khôi tím Baviéco cũng không gây độc tính cấp diễn ở chuột nhắt trắng.

Kamsu G. T. và cộng sự (2019) [48] đã đánh giá độc tính cấp đường uống của mẫu chiết từ bột củ nghệ bằng ethanol 95% (sau đó làm bay hơi hết dung môi) trên chuột cống Wistar nhận thấy, với liều 5000mg/kg, mẫu chiết nghệ không làm chết chuột, không gây ảnh hưởng đến hoạt động bình thường của chuột (theo dõi liên tục trong 48 giờ đầu, theo dõi tiếp đến hết 14 ngày), không tìm được giá trị LD50. Điều này chứng tỏ, chất chiết từ nghệ cũng an toàn với chuột cống Wistar ở liều 5g/kg. Kết quả này tương đồng với kết quả thử nghiệm độc tính cấp của Viên Khôi Tím trong đó nghệ cũng là 1 thành phần của viên Khôi tím.

Như vậy, kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco ở trên phù hợp với kết quả của 2 nghiên cứu trước đó về độc tính cấp của các vị dược liệu thành phần.

4.1.2. Độc tính bán trường diễn của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco

a. Liều lượng và phương pháp nghiên cứu

Nói chung, mọi chất đều có khả năng gây độc hại ở những liều lượng nhất định. Biểu hiện ngộ độc thuốc có thể xuất hiện ngay sau khi dùng liều đầu tiên hoặc xuất hiện chậm (sau một đợt dùng thuốc kéo dài). Vì vậy, thử nghiệm độc tính bán trường diễn rất cần thiết đối với những thuốc được dự định dùng dài ngày trên người. Thử độc tính đa liều (đánh giá ảnh hưởng độc do dùng mẫu thử nhiều lần) có thể thực hiện trong 14, 30 hay thậm chí tới 90 ngày [49].

Viên Khôi tím Baviéco được dự kiến dùng điều trị cho người bệnh viêm loét dạ dày - tá tràng được dùng 15-30 ngày liên tiếp. Do đó, thử nghiệm độc tính bán trường diễn có thể tiến hành tới 90 ngày. Tuy nhiên, do điều kiện thời gian và kinh phí còn hạn chế, chúng tôi đã lựa chọn thử nghiệm độc tính bán trường diễn 30 ngày cũng được coi là phù hợp và có thể quan sát được độc tính xuất hiện chậm (nếu có).

Viên Khôi tím Baviéco được bào chế dưới dạng viên nang, dùng đường uống. Nó không ảnh hưởng khi tiếp xúc qua da hay đường hô hấp. Mặt khác, kết quả thử độc tính cấp cho thấy, thuốc không thể hiện độc tính cấp ở liều 26,5178 g/kg. Vì vậy,

thử nghiệm thuốc bằng đường uống trên một loài gặm nhấm (cụ thể là trên chuột cống trắng, cả hai giống), với 10 con trong mỗi lô thử là đạt yêu cầu.

Trong thử nghiệm độc tính bán trường diễn, viên Khôi tím Bavienco được thử nghiệm ở hai mức liều 415,8 và 1.247,4mg/kg/ngày \times 30 ngày liên tiếp, tiến hành song song với một nhóm chứng (uống nước cất, thể tích tương ứng liều điều trị thuốc). Liều 415,8mg/kg/ngày tương đương với liều dùng điều trị trên người và liều 1.247,4mg/kg/ngày để nghiên cứu các biểu hiện độc tính ở liều cao hơn nếu có. Ảnh hưởng của thuốc đến thể trạng, chức năng gan, thận và biến đổi mô học gan, thận sau 30 ngày uống thuốc đã được đánh giá. Mỗi chỉ số nghiên cứu được đánh giá theo phương pháp tự chứng, so sánh các số liệu của chính lô động vật (ĐV) đó tại các thời điểm trước, trong và sau khi uống thuốc, đồng thời so sánh với lô chứng.

b. Ảnh hưởng đến thể trạng chuột

Theo dõi sự thay đổi trọng lượng của ĐV trong và sau thời gian dùng thuốc là tiêu chí quan trọng để đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến sự phát triển cơ thể ĐV nghiên cứu. Vì mỗi loại thuốc đều có thể ảnh hưởng đến các cơ quan, các quá trình khác nhau trong cơ thể và cuối cùng ảnh hưởng đến thể trạng chung.

Trong nghiên cứu này, các chuột ở lô uống viên Khôi tím Bavienco liều 415,8 và 1.247,4mg/kg/ngày \times 30 ngày và lô chứng vẫn ăn uống, hoạt động, đại tiểu tiện bình thường trong suốt đợt nghiên cứu. Chuột ở cả ba lô đều nhanh nhẹn, lông mượt. Trọng lượng của chuột ở hai lô uống thuốc và lô chứng tăng lên đều đặn trong suốt đợt nghiên cứu và tăng lên có ý nghĩa thống kê ở D15 và D30 so với D0 ($p < 0,001$). Tuy nhiên, trọng lượng chuột giữa lô chứng và hai lô uống thuốc tại các thời điểm tương ứng khác nhau không có ý nghĩa thống kê (các giá trị $p > 0,05$). Điều này chứng tỏ các chuột được ăn uống, chăm sóc tốt, và viên nang Viên Khôi Tím không ảnh hưởng đến sức lớn của chuột.

Ngoài độc tính cấp, cho đến nay chưa có nghiên cứu nào tiến hành đánh giá độc tính bán trường diễn của dạng chế phẩm viên nang phối hợp 5 vị thuốc như trong viên Khôi tím. Một số nghiên cứu trước đó đã tiến hành đánh giá độc tính bán trường diễn của các vị thuốc thành phần.

Kamsu và cộng sự (2019) [48] đã nghiên cứu độc tính bán trường diễn của mẫu chiết từ bột nghệ bằng ethanol 95% (sau khi đã làm bay hết dung môi) trên chuột cống trắng phát hiện thấy, ở liều 30, 60, 120 và 240 mg/kg/ngày \times 28 ngày liên tiếp, mẫu thử làm tăng có ý nghĩa thống kê khả năng tiêu thụ thức ăn của chuột, làm tăng trọng lượng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng.

Sau khi nghiên cứu độc tính bán trường diễn 90 ngày của mẫu chiết từ nghệ trên chuột cống trắng, Murugan S. và cộng sự (2021) đã nhận thấy, với liều 250, 500 và 1.000 mg/kg/ngày \times 90 ngày, mẫu chiết nghệ không ảnh hưởng đến sự tăng trọng lượng của chuột. Trọng lượng chuột ở các lô tăng có ý nghĩa thống kê tại các thời điểm nghiên cứu so với trước khi dùng thuốc ($p < 0,05$) nhưng không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa lô chứng và lô dùng thuốc [50].

Như vậy, các kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với hai nghiên cứu ở trên và viên Khôi tím Bavieco không ảnh hưởng đến sức lớn của chuột sau khi dùng mẫu thử với liều 415,8 hoặc 1.247,4 mg/kg/ngày \times 30 ngày liên tiếp.

c. Đánh giá chức phận tạo máu của chuột nghiên cứu

Máu là tổ chức đặc biệt của cơ thể. Các chỉ số về tế bào máu có giá trị lớn trong việc đánh giá chức năng của máu.

Trong nghiên cứu này, viên Khôi tím với liều 415,8 và 1.247,4 mg/kg/ngày \times 30 ngày không ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến các chỉ số: hàm lượng hemoglobin, số lượng hồng cầu, số lượng bạch cầu, tỷ lệ % bạch cầu, lượng hematocrit, số lượng tiểu cầu và thể tích trung bình tế bào ở các ngày D15 và D30 so với trước khi uống thuốc (D0) và so với lô chứng ở các thời điểm tương ứng (các giá trị $p > 0,05$).

Các kết quả nghiên cứu trên cũng phù hợp với nghiên cứu của Murugan và cộng sự (2021) khi đánh giá ảnh hưởng của mẫu chiết bột nghệ (1 vị thành phần của viên Khôi tím Bavieco) đến chức năng tạo máu của chuột cống. Tác giả cũng nhận thấy, ở liều 250, 500, và 1.000 mg/kg/ngày \times 90 ngày, mẫu thử không làm thay đổi có ý nghĩa thống kê đến các chỉ số huyết học của chuột tại các thời điểm nghiên cứu so với lô chứng và so với D0 (các giá trị $p > 0,05$) [50].

Kamsu và cộng sự (2019) khi nghiên cứu mẫu chiết bột nghệ với liều 30, 60, 120 và 240 mg/kg/ngày \times 28 ngày nhận thấy, mẫu thử làm giảm có nghĩa nghĩa thống kê chỉ số gây xơ vữa động mạch ở lô dùng mẫu thử so với lô chứng, làm tăng số lượng bạch cầu. Tuy nhiên, mẫu thử không ảnh hưởng đến số lượng hồng cầu và không ảnh hưởng đến cơ quan sin dục của chuột cống cả cái và đực [48].

Như vậy, với hai liều 415,8 và 1.247,4 mg/kg/ngày \times 30 ngày, viên Khôi tím Bavienco không ảnh hưởng đến chức năng tạo máu của chuột thực nghiệm.

d. Đánh giá mức độ tổn thương gan của chuột nghiên cứu

Gan là cơ quan chính đảm nhiệm chức năng chống độc của cơ thể. Các thuốc được đưa vào cơ thể với một lượng lớn hoặc kéo dài có thể gây tổn thương tế bào gan và làm giảm chức năng gan. Người ta thường đánh giá hàm lượng các enzym có nguồn gốc từ gan trong huyết thanh để nghiên cứu ảnh hưởng của các chất độc đến chức năng gan. Bình thường, các enzym khu trú trong các mô làm nhiệm vụ xúc tác phản ứng chuyển hoá các chất trong tế bào gan. Khi tế bào bị phá huỷ, một lượng lớn các enzym được giải phóng vào huyết thanh. Đo hoạt độ các enzym này sẽ đánh giá được các tổn thương ở mô. Trong nhiễm độc cấp, tổn thương càng rộng thì lượng enzym giải phóng vào máu càng nhiều. Còn trong nhiễm độc mãn tính, tổn thương tế bào ở mức không nặng nề, thì chỉ một lượng enzym nhất định được giải phóng vào máu. Xác định hoạt độ của các enzym ALT, γ -GT, CHE, AST, ALP, GLDH cho phép đánh giá hầu như tất cả các bệnh về gan hoặc tắc mật. Thông thường nhất là đánh giá hàm lượng của các enzym AST và ALT [49].

ALT có trong bào tương của tế bào nhu mô gan. Khi tổn thương huỷ hoại tế bào gan, thậm chí chỉ cần thay đổi tính thấm của màng tế bào, hoạt độ ALT đã tăng cao. Khác với ALT, 2/3 lượng AST khu trú trong ty thể, chỉ 1/3 lượng AST ở trong bào tương. Khi tổn thương tế bào gan ở mức độ dưới tế bào, AST trong ty thể được giải phóng ra. Vì vậy, trong viêm gan nói chung, hoạt độ ALT luôn tăng cao hơn AST [49].

Khi uống viên Khôi tím Bavienco liều 415,8 hoặc 1.247,4 mg/kg/ngày \times 30 ngày liên tiếp, hàm lượng các enzym AST và ALT trong huyết thanh chuột ở các lô

uống thuốc tại D15 và D30 thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với D0 và so với lô chứng tại các thời điểm tương ứng (các giá trị $p > 0,05$).

Các kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu ảnh hưởng của viên Khôi tím Baviéco đến sự biến đổi hình thái tế bào gan. Với liều đã nghiên cứu, gan chuột vẫn trong giới hạn bình thường, tế bào gan ở lô uống mẫu thử không có thoái hoá hay hoại tử, bào tương sáng, giàu glycogen. Ở liều 415,8 mg/kg/ngày, 2/3 chuột có sung huyết nhẹ các tĩnh mạch trung tâm; còn với liều 1.247,4 mg/kg/ngày, thuốc gây ảnh hưởng không đáng kể, cả 3/3 chuột đều có sung huyết ở tĩnh mạch cửa nhưng tế bào mô gan và vùng tiểu thùy gan lại bình thường. Lô chứng có 1 chuột bị sung huyết tĩnh mạch cửa và tế bào gan bị thoái hóa, hoại tử, nhân co nhỏ. Điều này có thể do chuột đã bị ảnh hưởng từ trước vì đây là chuột lô chứng, không dùng thuốc.

Chúng tôi cũng nghiên cứu ảnh hưởng của viên Khôi tím Baviéco tới chức năng chuyển hoá và tổng hợp protid thông qua định lượng albumin. Đánh giá chức năng bài tiết và chuyển hoá mật của gan thông qua định lượng bilirubin toàn phần. Kết quả cho thấy, hàm lượng albumin và bilirubin toàn phần trong huyết thanh chuột của lô dùng mẫu thử thay đổi không có ý nghĩa thống kê ở ngày D15 và D30 so với D0 và so với lô chứng tại các thời điểm tương ứng ($p > 0,05$).

Các kết quả trên đây rất phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Minh Thu và cộng sự (1999) khi đánh giá ảnh hưởng của lá Hoàn ngọc đến gan chuột nhắt trắng. Kết quả nghiên cứu cho thấy, với liều 5mg dược liệu/20g chuột (250 mg/kg), cao đặc toàn phần lá Hoàn ngọc (Xuân hoa) có tác dụng làm giảm có ý nghĩa thống kê hàm lượng MDA trong gan chuột ở lô chứng so với lô dùng thuốc, có tác dụng chống peroxy hóa màng tế bào, nghĩa là có tác dụng bảo vệ tế bào gan [47].

Ảnh hưởng của mẫu chiết từ bột nghệ đến chức năng gan cũng được Kamsu và cộng sự nghiên cứu năm 2019. Với liều 30, 60, 120 và 240 mg/kg/ngày \times 28 ngày, mẫu chiết từ bột nghệ làm giảm có ý nghĩa thống kê hoạt tính của enzym transaminase LDL cholesterol huyết thanh và chỉ số gây xơ vữa động mạch ở lô dùng mẫu thử so với lô chứng và tăng hàm lượng HDL cholesterol [48].

Murugan và cộng sự (2021) khi nghiên cứu ảnh hưởng của mẫu chiết bột nghệ đến chức năng gan chuột cống cũng nhận thấy, ở liều 250, 500 và 1.000 mg/kg/ngày \times

90 ngày liên tiếp, mẫu thử không làm thay đổi có tính thống kê tới các thông số sinh hóa, không làm biến đổi mô học của gan chuột so với lô chứng [50].

Như vậy, ở hai liều 415,8 và 1.247,4 mg/kg/ngày \times 30 ngày liên tiếp, viên Khôi tím Bavienco an toàn với chức năng gan của chuột thí nghiệm.

e. Đánh giá chức năng thận của chuột nghiên cứu

Thận là cơ quan bài tiết, cùng với gan, thận tham gia vào cơ chế thải độc cho cơ thể. Ảnh hưởng của thuốc đến chức năng thận có thể được đánh giá qua hàm lượng creatinin, urê và những biến đổi vi thể mô thận. Creatinin là thành phần đậm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý, mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Vì vậy, để đánh giá ảnh hưởng của thuốc với chức năng thận thường thông qua định lượng creatinin huyết thanh. Khi cầu thận bị tổn thương, creatinin huyết thanh tăng sớm hơn urê. Nó là chỉ tiêu tin cậy và quan trọng hơn urê. Do đó hiện nay, định lượng creatinin huyết thanh được sử dụng nhiều để đánh giá chức năng thận [49].

Với hai liều đã nghiên cứu, viên Khôi tím Bavienco không làm thay đổi có ý nghĩa thống kê hàm lượng creatinin ở các lô uống thuốc tại D15 và D30 so với D0 ($p > 0,05$). Không có sự khác biệt thống kê giữa các lô uống thuốc so với lô chứng tại các thời điểm tương ứng về hàm lượng creatinin trong máu chuột ($p > 0,05$).

Phù hợp với kết quả trên, các kết quả nghiên cứu vi thể mô thận chuột cho thấy, ở cả hai liều đã thử nghiệm, hiện tượng sung huyết nhẹ cầu thận được phát hiện trong cả hai lô uống thuốc mà không thấy ở lô chứng, tuy nhiên không thấy tổn thương tế bào vi thể mô thận.

Kamsu và cộng sự (2019) [48] khi đánh giá ảnh hưởng của mẫu chiết bột nghệ đến chức năng thận của chuột cống trắng cũng nhận thấy, ở liều 30, 60, 120 và 240 mg/kg/ngày \times 28 ngày, mẫu chiết từ bột nghệ làm giảm có ý nghĩa thống kê nồng độ creatinin trong huyết thanh, tăng nồng độ creatinin trong nước tiểu và không ảnh hưởng đến mô học thận chuột. Murugan và cộng sự (2021) [50] cũng cho kết quả tương tự như nghiên cứu của chúng tôi khi đánh giá ảnh hưởng của 1 vị thuốc thành phần là mẫu chiết bột nghệ trên chức năng thận chuột cống với liều 250, 500 và 1.000 mg/kg/ngày \times 90 ngày. Kết quả cho thấy, bột nghệ không gây thay đổi có ý

nghĩa thống kê hàm lượng creatinin trong huyết thanh chuột và không làm biến đổi mô học của lô dùng thuốc so với lô chứng.

Như vậy, viên Khôi tím Bavienco an toàn với chức năng thận của chuột cống trắng ở hai liều 415,8 và 1.247,4 mg/kg/ngày \times 30 ngày.

4.2. Bàn luận về tác dụng chống loét của viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco trên mô hình gây loét tá tràng bằng Cysteamin

a. Ảnh hưởng của viên Khôi tím Bavienco đến tỉ lệ chuột chết sau khi uống cysteamin và tỉ lệ chuột có loét

Loét dạ dày tá tràng là tình trạng “tổn thương niêm mạc, xuyên qua lớp cơ niêm xuống đến lớp cơ” do sự mất cân bằng giữa yếu tố tấn công và yếu tố bảo vệ.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi dùng mô hình gây loét tá tràng bằng cysteamin. Đây là mô hình đầu tiên được thực hiện tại Việt Nam. Loét tá tràng có thể gây ra ở chuột bằng một liều Cysteamine. Sự hình thành vết loét đi kèm với sự tăng tiết acid và nồng độ gastrin trong huyết thanh tăng cao [51]. Cơ chế gây loét tá tràng của cysteamin gồm: gây co mạch (do tăng indothelin1, tăng yếu tố gây thiếu máu HIF-1 α) làm giảm lượng máu đến tá tràng, gây thiếu máu và thiếu oxi ở mô; tăng tiết acid dạ dày; làm chậm thời gian tháo rỗng dạ dày, giảm tiết bicarbonat ở tá tràng, tăng nhu động tá tràng và cuối cùng gây loét [52], [53]. Cysteamin sau khi uống sẽ đạt nồng độ cao ở tá tràng, làm giảm sản xuất chất nhầy kiềm từ tuyến Brunner và tăng nhu động tá tràng, dẫn đến sự giảm đáp ứng trung hòa acid của dịch tá tràng (chất nhầy, dịch mật, dịch tụy) kèm theo tổn thương lớp màng nhầy trong tá tràng [54], [55]. Chính vì cysteamin tác động chủ yếu ở tá tràng: gây co mạch, thiếu máu và thiếu oxi trước khi gây loét, ít ảnh hưởng tới mô dạ dày nên nó gây loét tá tràng trước khi gây loét ở dạ dày. Do vậy, cysteamin chủ yếu dùng để gây loét tá tràng thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu cho thấy cysteamin 400mg/kg uống 2 lần gây loét tá tràng rõ rệt so với lô chứng sinh học với 70% chuột bị loét. Lô uống viên Khôi tím Bavienco liều 415,8 mg/kg/ngày và 1.247,4 mg/kg/ngày uống liên tục trong 10 ngày ở chuột cống trắng có xu hướng làm giảm tỷ lệ chuột chết và tỷ lệ chuột có loét tá tràng gây ra bởi cysteamin so với chuột không dùng thuốc (8.3% chuột chết so với 16.7%, tỷ lệ chuột có loét 64% và 45% so với 70%).

Nếu đối chiếu với kết quả nghiên cứu của chúng tôi (dùng viên Khôi tím Bavieco), thì tỷ lệ chuột có loét trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Vân Anh [56] (dùng viên Dạ dày Tuệ Tĩnh) đều có xu hướng làm giảm ở cả 2 mức liều (liều thấp là 90% và liều cao là 100%), chưa có sự khác biệt so với lô mô hình. Tuy nhiên, để đánh giá hiệu quả của viên Khôi tím Bavieco đến loét tá tràng thì vẫn cần có một nghiên cứu sâu hơn trong thời gian tới.

b. Ảnh hưởng của viên Khôi tím Bavieco đến chỉ số loét tá tràng

Theo bảng 3.17, lô chuột uống famotidin 50mg/kg làm giảm chỉ số loét tá tràng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$) với % ức chế loét là 51,2%. Lô chuột uống viên Khôi tím Bavieco liều cao làm giảm đáng kể chỉ số loét tá tràng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$) với % ức chế loét là 53,7%. Ở lô chuột uống viên Khôi tím Bavieco liều thấp, chỉ số loét tá tràng giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$) với % ức chế loét là 58,5%.

So sánh kết quả của chúng tôi với Trần Thanh Tùng, Bùi Thị Ngọc Ánh và Đặng Thị Thu Hiền [57] khi đánh giá tác dụng chống loét dạ dày- tá tràng của chế phẩm Dạ dày HP Gia Phát trên động vật thực nghiệm, kết quả cho chỉ số loét ở lô trị 1 và lô trị 2 lần lượt là $9,00 \pm 3,02$ và $10,00 \pm 4,78$ giảm đáng kể so với lô mô hình là $16,40 \pm 6,80$ ($p < 0,01$ và $p < 0,05$), kết quả nghiên cứu là tương đương. Đối chiếu với nghiên cứu của Nguyễn Thị Vân Anh [56], tác dụng của viên Dạ dày Tuệ Tĩnh ở cả 2 mức liều với chỉ số loét so với lô mô hình (giảm từ $10,60 \pm 5,48$ xuống $5,90 \pm 4,91$ và $6,40 \pm 4,53$) nhưng chưa có ý nghĩa thống kê, thì kết quả nghiên cứu viên Khôi tím Bavio ở liều 415,8 mg/kg/ngày và 1.247,4 mg/kg/ngày có tác dụng làm giảm chỉ số loét tốt hơn. Trong nghiên cứu của Phạm Bá Tuyển [28], đánh giá tác dụng của Hpmax trên mô hình gây loét tá tràng bằng cysteamin ở chuột cống trắng, dùng thuốc chứng dương Ranitidin làm giảm chỉ số loét so với lô mô hình ($p < 0,05$), tương đương với kết quả nghiên cứu của chúng tôi dùng Famotidin cùng thuộc nhóm thuốc kháng Histamin H2 làm thuốc chứng dương.

Từ kết quả nghiên cứu có thể kết luận chúng tôi đã thực hiện thành công mô hình gây loét tá tràng trên động vật thực nghiệm và mô hình đủ tin cậy để đánh giá tác dụng của các chế phẩm YHCT trong thử nghiệm. Chúng tôi đã chọn famotidin

làm thuốc đối chứng dương. Famotidin là thuốc kháng thụ thể H₂ thế hệ mới có nhiều ưu điểm nhưng độ tan thấp, hấp thu không hoàn toàn ở đường tiêu hóa, sinh khả dụng 40 - 45%. Famotidine làm giảm bài tiết acid dạ dày và đặc tính dược lý của nó được sử dụng trong điều trị các tình trạng đường tiêu hóa liên quan đến sản xuất acid quá mức. Tác dụng dược lý của thuốc ức chế sự tiết dịch dạ dày bằng cách đồng thời ức chế nồng độ acid và thể tích dịch tiết dạ dày. Famotidine cũng ức chế sự tiết acid dạ dày cơ bản và về đêm, đồng thời làm giảm thể tích, độ acid và dịch tiết dạ dày do thức ăn, caffeine, insulin và pentagastrin gây ra. Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phê duyệt famotidine là thuốc kê đơn để điều trị loét tá tràng, loét dạ dày và bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD) ở người lớn và trẻ em, cũng như các tình trạng tăng tiết bệnh lý ở người lớn. Thuốc cũng đã nhận được sự chấp thuận của FDA cho việc sử dụng OTC để điều trị và ngăn ngừa chứng ợ nóng do GERD gây ra ở người lớn và trẻ em. Famotidin ức chế bài tiết acid dịch vị mạnh gấp 3 – 20 lần so với ranitidin và mạnh gấp 20 – 150 lần so với cimetidin [58]. Dựa trên tác dụng của thuốc nhóm kháng thụ thể H₂, chúng tôi đã chọn Famotidin 40mg làm thuốc chứng dương.

c. Ảnh hưởng của viên Khôi tím Bavienco đến hình ảnh mô bệnh học

Hình ảnh đại thể, vi thể tá tràng trong mô hình thực nghiệm bằng cysteamin không có tổn thương xuất huyết, chủ yếu là tổn thương viêm cấp tính. Viêm cấp tính làm biến đổi các cấu trúc niêm mạc và dưới niêm mạc của tá tràng như: một số vùng niêm mạc bong tróc, có vùng được bao phủ bởi một lớp biểu mô trụ đơn chế nhày lành tính, mô đệm xâm nhập bạch cầu hạt trung tính và lympho bào, các tổn thương này rất đặc trưng và thể hiện rõ rệt khi làm xét nghiệm vi thể hành tá tràng. Trên lô famotidin đa số hình ảnh viêm loét, rải rác có tổn thương loét hoại tử đến lớp cơ niêm. Trên lô “viên Khôi tím Bavienco” cả liều thấp và liều cao, 100% không có hình ảnh tổn thương loét, không có apoptosis mà chỉ quan sát thấy tổn thương viêm. Trong khi ở lô mô hình có tổn thương loét (ở 33,33% mẫu bệnh phẩm), apoptosis (ở 33,33% mẫu bệnh phẩm).

Viên Khôi tím Bavienco được xây dựng từ bài thuốc nghiệm phương. Trong thành phần thuốc nghiên cứu viên nang Khôi tím Bavienco, nghiên cứu tác dụng dược

lý cho thấy các vị thuốc có khả năng giảm tiết acid dịch vị, tăng cường khả năng bảo vệ niêm mạc dạ dày tá tràng, từ đó làm giảm các chỉ số chống loét. Vị thuốc Khôi tía có chứa các thành phần chính là tanin và glucosid, có tác dụng chống viêm, làm se vết loét, làm liền sẹo và giảm sự gia tăng acid dạ dày [59], [60], [61]. Nguyễn Thị Phương Dung tiến hành nghiên cứu khả năng ức chế loét dạ dày của lá Khôi trên mô hình gây loét bằng thắt môn vị chuột. Kết quả cho thấy ở cả 2 lô thuốc thử mẫu 1 (cao lỏng 1:1 liều 10g dược liệu/kg) và mẫu 2 (dịch chiết toàn phần của lá Khôi) đều ức chế loét rõ, mẫu 1 chỉ số loét là 2,5 giảm 74,2% so với lô chứng, mẫu 2 chỉ số loét là 2,9 giảm 70% so với lô chứng [62]. Vị thuốc Hoàn ngọc có nhiều thành phần hóa học như β -sitosterol, stysterol, kaempferol, apigenin, phytol, triterpenoids saponin và acid salicylic bao gồm các acid amin thiết yếu như lysine, methionine và threonine, có tác dụng chống oxy hóa, chống vi khuẩn, chống nấm và chống tiêu chảy đã được báo cáo. Có một số tác dụng dược lý tương ứng với thành phần hóa học và công dụng truyền thống của nó như chống tiêu chảy liên quan đến E. coli và hoạt động chống oxy hóa. Nó cũng được dùng trong các trường hợp tăng huyết áp, viêm khớp, trĩ, đau dạ dày, khối u, viêm đại tràng, chảy máu, vết thương, táo bón, cúm, ung thư ruột kết, viêm thận hoặc tiểu đường [63] [64]. Ngoài ra, trong thành phần thuốc có vị Bồ công anh chứa nhiều hoạt chất đắng giúp giảm đau và chống viêm mạnh mẽ. Nghệ, Cam thảo bắc cũng là những loại thảo dược hỗ trợ điều trị bệnh đau dạ dày, cải thiện các triệu chứng do viêm loét dạ dày tá tràng [33].

Từ kết quả nghiên cứu của viên Khôi tím Bavienco trên thực nghiệm với sự phối ngũ của 5 loại dược liệu khác nhau đã cộng hưởng được những tác dụng có lợi của các dược liệu riêng lẻ, tác dụng ức chế loét tá tràng giúp cho việc điều trị mang lại hiệu quả. Đây cũng là cơ sở khoa học góp phần cải thiện chất lượng cuộc sống, điều trị trên lâm sàng cho bệnh nhân loét dạ dày tá tràng.

KẾT LUẬN

1. Kết luận về độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco

a/ Kết luận về độc tính cấp của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco

- Chưa xác định được LD50 trên chuột nhắt trắng của cao viên Khôi tím Baviéco theo đường uống.

- Cao viên Khôi tím Baviéco không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 26.517,8 mg/kg.

- Cao viên Khôi tím Baviéco ở liều gấp 37,2 lần liều dùng dự kiến trên người nhưng không có độc tính cấp trên chuột nhắt trắng, theo đường uống.

b/ Kết luận về độc tính bán trường diễn của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco

Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên Khôi tím Baviéco cho thấy:

- Viên Khôi tím Baviéco với 2 mức liều 415,8 mg/kg/ngày (tương đương liều điều trị dự kiến trên người) và 1.247,4 mg /kg/ngày uống liên tục trong 30 ngày không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng. Trọng lượng chuột ở các lô nghiên cứu tăng lên có ý nghĩa thống kê ở ngày D15 và D30 so với D0 ($p < 0,001$).

- Các chỉ số huyết học, sinh hóa giữa lô chứng và các lô dùng thuốc và tại các thời điểm D15, D30 so với D0 thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Chuột ở các lô dùng thuốc có gây sưng huyết tĩnh mạch cửa gan, cầu thận và mạch máu quanh ống thận, nhưng mô gan và mô thận vẫn bình thường.

2. Kết luận về tác dụng chống loét của viên nang cứng viên Khôi tím Baviéco trên mô hình gây loét tá tràng bằng cysteamin

Kết quả đánh giá tác dụng chống loét tá tràng của viên Khôi tím Baviéco cho thấy:

- Trên quan sát đại thể: Viên Khôi tím Baviéco ở cả 2 mức liều 415,8 mg/kg/ngày và 1.247,4 mg/kg/ngày đều làm giảm chỉ số loét so với lô mô hình, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$); % ức chế loét lần lượt là 58,5% và 53,7%.

- Trên quan sát vi thể:

+ Không có tổn thương loét, apoptosis trên các mẫu bệnh phẩm ở cả 2 lô uống viên Khôi tím Bavieco trong khi ở lô mô hình có 33,33% tổn thương loét, 33,33% apoptosis.

+ Chỉ số đánh giá tổn thương vi thể ở lô liều thấp có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

KIẾN NGHỊ

Do điều kiện thời gian và kinh phí có hạn nên nghiên cứu mới dừng lại ở đánh giá độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng chống loét tá tràng của viên nang cứng viên Khôi tím Bavienco trên động vật thí nghiệm. Để phát triển dạng thuốc có nguồn gốc YHCT, cần tiến hành các nghiên cứu tiếp theo như sau:

1. Tiếp tục đánh giá độc tính của viên Khôi tím Bavienco trên các cơ quan khác của động vật thí nghiệm (thần kinh trung ương, sinh sản, ...).

2. Tiến hành thử nghiệm tác dụng của thuốc trên người sau khi có các thông tin cơ bản về tính an toàn của thuốc trên động vật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Gia Tuyển (2022), *Bệnh học Nội khoa, Tập 2*, Đại học Y Hà Nội, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 56-62.
2. Ahmed M. Peptic Ulcer Disease [Internet]. Digestive System – Recent Advances. IntechOpen; 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.86652>.
3. Hội khoa học tiêu hóa Việt Nam (2013), *Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị Helicobacter pylori tại Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, tr 6- 22.
4. Ngô Quý Châu (2020), *Bệnh học nội khoa, tập 2*, Đại học Y Hà Nội, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 52-58.
5. 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.
6. Trần Ngọc Bảo (2012), *Bệnh học y học cổ truyền*, Học viện Quân y, *Bệnh loét dạ dày- hành tá tràng*, Nhà xuất bản quân đội nhân dân, trang 146- 153.
7. Trần Thúy (2011), *Bài giảng y học cổ truyền, tập II*, Trường đại học y Hà Nội, *Viêm loét dạ dày tá tràng*, Nhà xuất bản y học, tr 87-91.
8. Vũ Nam (1995), “*Góp phần nghiên cứu tác dụng của Chè Dây trong điều trị loét hành tá tràng*”, luận án phó tiến sĩ khoa học y dược, trường Đại học Y Hà Nội.
9. Lại Quang Long (2001), *Nghiên cứu về thực vật, thành phần hóa học và một số tác dụng sinh học của cây Dạ cẩm*. Luận án tiến sĩ dược học, Trường đại học Dược Hà Nội.
10. Tóm tắt các công trình nghiên cứu khoa học (1957-1987), viện y học cổ truyền Việt Nam, tr 16-25
11. A. Orona- Ortiz et al (2021), “*Effect of proportion of curcuminoids on the gastroprotective action of Curcuma longa L. in rats*”, Natural product research, vol.35 (11), pp. 1 – 6.
12. Nguyễn Quang Quyền (2012), *Giải phẫu học tập II, trường Đại học y dược Thành phố Hồ Chí Minh, Tá tràng và tụy*, Nhà xuất bản y học, tr 102-111, 119-130.

13. Nguyễn Văn Huy (2022), *Giải phẫu người*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, tr 656-669.
14. Hoàng Trọng Thắng (2014), *Bệnh loét dạ dày tá tràng*, Nhà xuất bản Đại học Huế, Trang 40.
15. Phạm Thị Minh Đức (2023), *Sinh lý học tập I, Tiêu hóa ở dạ dày*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, tr 420-433.
16. Châu Ngọc Hoa (2012), Điều trị học nội khoa, trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, *Điều trị loét dạ dày tá tràng*, Nhà xuất bản y học, tr225-235.
17. Szabo S, Haith LR, Reynolds ES. *Pathogenesis of duodenal ulceration produced by cysteamine or propionitrile*. Digestive diseases and sciences, 1979; 24: 471-477.
18. Jeitner TM, Lawrence DA. *Mechanisms for the cytotoxicity of cysteamine*. Toxicological sciences, 2001; 63: 57-64.
19. Khomenko T, Szabo S, Deng X, Ishikawa H, Anderson GJ, McLaren GD. *Role of iron in the pathogenesis of cysteamine-induced duodenal ulceration in rats*. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2009; 296: G1277-G1286
20. Nguyễn Khánh Trạch (2017), *Bệnh học nội khoa, tập 1*, Đại học y Hà Nội, NXB Y học, Hà Nội, tr 20- 31.
21. Phạm Quang Cử (2010), *Bệnh các cơ quan tiêu hóa*, NXB Y học Hà Nội, tr 92-101.
22. Vũ Trường Khanh (2021), *Hướng dẫn điều trị nội tiêu hóa – gan mật*, NXB Y học, tr 18- 20.
23. Trần Thị Khánh Tường (2020), *Điều trị bệnh nội khoa*, NXB Y học, tr 525.
24. Trương Việt Bình (2015), *Bệnh học nội khoa y học cổ truyền*, nhà xuất bản Y học, tr 91-94.
25. Trương Việt Bình (2015), *Điều trị nội khoa y học cổ truyền*, nhà xuất bản Y học, tr 55-58.
26. Qingqing Zhang et al (2022), “*Study on molecular biological mechanism of Chinese herbal medicines for the treatment of gastric precancerous lesions based on data mining and network pharmacology*”, Journal of Zhejiang University, vol.51 (5), pp. 573 – 584.

27. Quynh Nguyen Thi (2022), “The effects of plant growth regulaors on phenolic and flavonoid content in callus cultures of *Ardisia silvestris* Pitard”, *Plan cell Biotechnology and molecular biology*, vol. 23 (23 – 24), p.1 – 5.
28. Phạm Bá Tuyền (2014), “Nghiên cứu tác dụng của chế phẩm Hpmax trong điều trị loét hành tá tràng *Helicobacter Pylori* (+)”, Luận án tiến sỹ Y học.
29. Phạm Thị Vân Anh (2021), “Tác dụng của bài thuốc “Kiện tỳ chỉ thống HV” trên mô hình viêm loét dạ dày tá tràng bằng Cysteamin trên thực nghiệm”, Tạp chí nghiên cứu Y học, 143 (7), pp. 24 - 32.
30. Trần Thanh Tùng (2021), “Tác dụng bảo vệ của viên nén “Dạ dày An Châu” trên chuột cống trắng được gây mô hình trào ngược dạ dày thực quản thực nghiệm”, Tạp chí nghiên cứu Y học, 140 (4), pp. 155 – 162.
31. Vũ Minh Hoàn (2014), “Nghiên cứu tác dụng của cao lỏng Vị quân khang trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính *Helicobacter Pylori* dương tính”, Luận án tiến sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
32. Vũ Minh Hoàn, Nguyễn Nhược Kim, Vũ Thị Ngọc Thanh (2013). *Đánh giá tác dụng của thuốc Vị quân khang trên mô hình loét dạ dày bằng Indomethacin ở chuột cống trắng*. Y học thực hành, 7(875), 61 – 63.
33. Bộ Y tế (2017), *Dược điển Việt Nam V*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
34. Lê Thị Thanh Hương, Nguyễn Thị Quỳnh (2020), “Điều tra thực vật sử dụng làm thuốc chữa bệnh về dạ dày theo kinh nghiệm của cộng đồng các dân tộc ở tỉnh Thái Nguyên”, *TNU Journal of Science of technology*, 225 (8), pp.209 – 216.
35. Bộ Y tế (2012), *Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu*, Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27/10/2015, tr. 13-17.
36. Bộ Y tế (2014), *Công văn 19098/QLD-ĐK về việc lưu hành thuốc từ dược liệu có phối hợp với thành phần dược liệu*
37. World Health Organization (2013), *Working group on the safty and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization
38. OECD (2012), *Drug safety evaluation I: Acute and subchronic toxicity assessment*; USA Academy Press.

39. Prasenjit Mitra, Tanaya Ghosh, Prasanta Kumar Mitra (2013), “Anti-peptic Ulcer Activity of TLC Separated Fractions of Root Extract of *Astilbe rivularis* in rats”, *European Journal of Biotechnology and Bioscience*, 1(1), 37-42
40. Szabo S. (1978), “Animal models of human disease cysteamine induced acute and chronic duodenal ulcer in the rat”, *American J. Pathol*, 93, pp. 273- 276.
41. Selye H, Szabo S. Experimental Model for Production of Perforating Duodenal Ulcers by Cysteamine in the Rat . *Nature*. 1973; 244(5416): 458-459.
42. Singh, R., Gupta, A., & Patel, S. Pharmacological Screening Model and Its Treatment of Peptic Ulcer Disease. *Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology*, 21(5), 2022, 36–47.
43. Hoshino R, Kagoshima M, Shimada H. [Effects of 3-hydroxymethyl-2-methylimidazo [2, 1-b] benzothiazole (NIK-228) on gastric acid secretion and various experimental peptic ulcers in rats]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1991 May;97(5):287-96.
44. Raish M, Shahid M, Bin Jordan YA, Ansari MA, Alkharfy KM, Ahad A, Abdelrahman IA, Ahmad A, Al-Jenoobi FI. Gastroprotective Effect of Sinapic Acid on Ethanol-Induced Gastric Ulcers in Rats: Involvement of Nrf2/HO-1 and NF- κ B Signaling and Antiapoptotic Role. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 622815. doi: 10.3389/fphar.2021.622815.
45. Raish M, Shahid M, Bin Jordan YA, et al. Gastroprotective Effect of Sinapic Acid on Ethanol-Induced Gastric Ulcers in Rats: Involvement of Nrf2/HO-1 and NF- κ B Signaling and Antiapoptotic Role. *Front Pharmacol*.
46. Simões S, Lopes R, Campos MCD, Marruz MJ, da Cruz MEM, Corvo L. Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation. *Animal Model Exp Med*. 2019;2(2):121-126
47. Nguyễn Thị Minh Thu, Trần Công Khánh, Trần Vân Hiền, Tạ Thị Phòng, Trần Lê Dung (1999), “Thử độc tính cấp diễn và tác dụng bảo vệ tế bào gan của cây Xuân hoa (*Pseuderanthemum palatiferum* (Nees) Radlk.)”, *Tạp chí Dược học*, số 9, tr. 15-17

48. Kamsu G. T., Fodouop S.P.C., Tagne R.S., et al. (2019), Evaluation of the Acute and Sub-chronic Toxicity of the Ethanolic Extract of *Curcuma longa* (Zingiberaceae) in Wistar Albino Rats, *Modern Chemistry and Applications*, Vol. 7 Iss. 1 No: 267, pp. 1-9.
49. Osweiler, G.D, Hovda, L.R., Brutlag, A.G., Lee, J.A. ed. (2011), *Small Animal Toxicology*, Wiley-Blackwell Publisher
50. Murugan S., Solanki H., Purusothaman D., et al. (2021), Safety Evaluation of Standardized Extract of *Curcuma longa* (NRINF-02): A 90-Day Subchronic Oral Toxicity Study in Rats, *BioMed Research International*, Volume 2021, Article ID 6671853, 14 pages.
51. P Kirkegaard, S Petersen, P Skov Olsen, et al (1982). “*The mechanism of gastrin release in cysteamine-induced duodenal ulcer*”, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7178823/>
52. Antonio JM., Gracioso JS., Toma W., et al. (2004), Antiulcerogenic activity of ethanol extract of *Solanum variable*, *J. Ethnol.* 93, pp. 83-88.
53. Galunska B. et al. (2002), Effects of paracetamol and proparacetamol on gastric mucosal damage and gastric lipid peroxidation caused by acetylsalicylic acid (ASA) in rats, *Pharma Re*, 46(2), pp. 141-147.
54. Kirkegaard P, Poulsen SS, Halse C, et al (1981). The effect of cysteamine on the Brunner gland secretion in the rat. *Scand J Gastroenterol.*16(1):93-96.
55. Szabo S, Pihan G, Gallagher GT, Brown A. (1984). Role of local secretory and motility changes in the pathogenesis of experimental duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol Suppl.*92:106-111
56. Nguyễn Thị Vân Anh (2023), “*Nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn và tác dụng chống loét dạ dày của viên nang cứng Dạ dày Tuệ Tĩnh trên thực nghiệm*”, luận văn thạc sỹ Y học.
57. Trần Thanh Tùng (2021), “*Đánh giá tác dụng chống loét dạ dày- tá tràng của chế phẩm Dạ dày HP Gia Phát trên động vật thực nghiệm*”, Tạp chí nghiên cứu Y học, 138 (2), pp. 78 - 85.

58. Nguyen, K., Dersnah, G. D., & Ahlawat, R. (2021). Famotidin. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
59. C. J. Bulpitt (2005), "The uses and misuses of orchids in medicine," QJM: An International Journal of Medicine, vol. 98, pp. 625-631.
60. C. -P. Chang, (2011). "Antitubercular Resorcinol Analogs and Benzenoid CGlucoside from the Roots of *Ardisia cornudentata*," *Planta Medica*, vol. 77, pp. 60-65,
61. A. V. Trinh, (2017). "Research on chemical composition and biological activity of some *Ardisia silvestris* Pitard of Myrsinaceae family in Vietnam," PhD thesis of chemistry, Graduate University of Science and Technology.
62. Nguyễn Thị Phương Dung (2002), *Nghiên cứu đặc điểm thực vật, thành phần hóa học và một số tác dụng sinh học của cây Khôi*, Luận văn thạc sỹ Dược học- Trường Đại học Dược Hà Nội.
63. Peerawit Padee (2009), *Current Information of Medicinal Plants : Pseuderanthemum Palatiferum (Nees) Radlk*, *Journal of Health Sciences* 18(1):131-138.
64. Huỳnh Kim Diệu (2008), "*Khảo sát thành phần hóa học của lá Xuân hoa (Pseuderanthemum Palatiferum)*", *Tạp chí khoa học- Trường Đại học Cần Thơ*, 2008:9232-240

Phụ lục 1

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC MỸ PHẨM CVI

Số: 02.2022/TCCS/CVI-BAVIECO

BẢN TIÊU CHUẨN SẢN PHẨM



1. **Sản phẩm:** Thực phẩm bảo vệ sức khỏe **VIÊN KHÔI TÍM BAVIECO**

2. **Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất**

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC MỸ PHẨM CVI

Địa chỉ: Lô đất CN1-08B-3 Khu công nghiệp công nghệ cao 1 – Khu công nghệ cao Hòa Lạc, Km 29 đại lộ Thăng Long, xã Thạch Hòa, huyện Thạch Thất, thành phố Hà Nội.

3. **Trạng thái sản phẩm**

- Dạng bào chế: viên nang cứng
- Màu sắc: Bột trong nang màu nâu
- Khối lượng trung bình viên (tính cả vỏ nang): 620 mg \pm 7,5%

4. **Thành phần cấu tạo**

Mỗi viên nang cứng có chứa:

495mg **Cao khô tim Bavieco** tương đương thảo mộc thô:

Lá khô tía (Ardisia sylvestris): 1400mg

Hoàn ngọc (lá) (Pseuderanthemum palatiferum): 560mg

Bồ công anh (Lactuca indica): 300mg

Nghệ (Curcuma longa): 280mg

Cam thảo bắc (Glycyrrhiza uralensis): 140mg

Phụ liệu: Vỏ nang gelatin, chất độn (lactose, cellulose vi tinh thể, canxi carbonat), chất chống đông vón (magie stearat, aerosil, talc), chất kết dính (polyvinylpyrrolidone K30 (PVP K30)).

5. **Chỉ tiêu chất lượng chủ yếu**

Stt	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Mức chất lượng
1.	Lá khô tía	Định tính	Dương tính
2.	Bồ công anh	Định tính	Dương tính
3.	Nghệ	Định tính	Dương tính
4.	Cam thảo bắc	Định tính	Dương tính

6. **Chỉ tiêu an toàn**

6.1. **Giới hạn về vi sinh vật**

Stt	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Mức tối đa
1.	Tổng số vi sinh vật hiếu khí	CFU/g	10000
2.	Coliforms	CFU/g	10
3.	Cl.perfringens	CFU/g	10
4.	E.coli	CFU/g	10
5.	Tổng số bào tử nấm men nấm mốc	CFU/g	100

6.2. **Giới hạn về kim loại nặng**

Stt	Tên kim loại nặng	Đơn vị tính	Mức tối đa
1	Chì (Pb)	Ppm	3
2	Cadimi (Cd)	Ppm	1
3	Thủy ngân (Hg)	Ppm	0,1

7. Hướng dẫn sử dụng

Công dụng, đối tượng sử dụng, cách dùng, lưu ý: xem trên nhãn sản phẩm.

8. Chất liệu bao bì, quy cách đóng gói

- Chất liệu bao bì: sản phẩm được đóng trong vỉ PVC/Alu, Alu-Alu, lọ PVC/PP/HDPE/thùng tinh đảm bảo vệ sinh, đạt yêu cầu về vệ sinh an toàn thực phẩm theo quy định của Bộ Y tế.

- Quy cách đóng gói:

Hộp 1 lọ, 2 lọ, 3 lọ, 4 lọ, 5 lọ, 6 lọ. Lọ 30 viên, 45 viên, 60 viên, 90 viên, 120 viên.

Hộp 2 vỉ, 3 vỉ, 4 vỉ, 5 vỉ, 6 vỉ, 10 vỉ. Vỉ 10 viên.

9. Thời hạn sử dụng

3 năm kể từ ngày sản xuất. Ngày sản xuất và hạn sử dụng in trên bao bì.

10. Hướng dẫn bảo quản

Bảo quản: Nơi khô, mát, tránh ánh nắng trực tiếp, nhiệt độ không quá 30°C.

Hà Nội, ngày 30 tháng 09 năm 2022

ĐẠI DIỆN TÓ CHỨC CÁ NHÂN



Phan Văn Liệu
CHỦ TỊCH HĐQT
Phan Văn Liệu

Phụ lục 2



CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh Phúc

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC MỸ PHẨM CVI

PHIẾU KIỂM NGHIỆM THÀNH PHẨM

SỐ PKN: 0123/TP/3102

Mẫu kiểm nghiệm : Thành phẩm thực phẩm bảo vệ sức khỏe Viên khôi tím Bavieco
Nhà sản xuất : Công ty cổ phần Dược mỹ phẩm CVI
Số đăng ký : 6493/2022/ĐKSP
Số lô : 020123
Ngày sản xuất : 100123
Ngày lấy mẫu : 31/01/2023
Người lấy mẫu : Vương Phương Thảo
Tiêu chuẩn thử : TCCS
Hạn dùng : 090126
Nơi lấy mẫu : Kho thành phẩm
Quy cách : 10 viên/vĩ x 6 vĩ/hộp

STT	Chỉ tiêu	Yêu cầu	Kết quả
1.	Hình thức	Viên nang cứng, vỏ màu nâu – nâu, bên trong chứa bột màu nâu, viên không móp méo, rách nang.	Đạt
2.	Đồng đều khối lượng	620 mg \pm 7,5%	Đạt
3.	Độ ẩm	Không quá 12,0%	Đạt (8,06 %)
4.	Độ rã	Không quá 30 phút	Đạt (17 phút)
5.	Định tính	Lá khôi tía: Dương tính	Đúng
		Bỏ công anh: Dương tính	Đúng
		Nghệ: Dương tính	Đúng
		Cam thảo bắc: Dương tính	Đúng
6.	Vi sinh vật	Tổng số vi khuẩn hiếu khí sống lại không quá 10000 CFU/g	Đạt 3000 CFU/g
		Tổng số nấm men, nấm mốc không quá 100 CFU/g	< 10 CFU/g
		Coliforms không quá 10 CFU/g.	< 10 CFU/g
		<i>Cl.perfringens</i> không quá 10 CFU/g.	< 10 CFU/g
		<i>E.coli</i> không quá 10 CFU/g.	< 10 CFU/g
7.	Kim loại nặng	Hàm lượng Pb: \leq 3 ppm	Đạt
		Cd: \leq 1 ppm	
		Hg: \leq 0,1 ppm	

Kết luận: Đạt theo các chỉ tiêu đã thử.

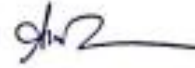
Hà Nội, ngày 04 tháng 02 năm 2023

Kiểm nghiệm viên

TP. Kiểm nghiệm



Vũ Thị Nhật Lệ



Trần Thị Mơ

Phụ lục 3

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM
VIỆN NGHIÊN CỨU Y DƯỢC CỔ TRUYỀN TUỆ TĨNH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 07 tháng 09 năm 2023

GIẤY XÁC NHẬN

Viện nghiên cứu Y Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh, Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam xác nhận:

Học viên cao học: **Nguyễn Thị Hà**

Lớp cao học: K14 ngành Y học cổ truyền

Mã học viên: 21CHY010

Cơ sở đào tạo : Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam

Đã tham gia nghiên cứu và thực hiện đề tài: **Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng chống loét tá tràng thực nghiệm của viên nang cứng “viên khô tím Bavieco”.**

Tại: Viện nghiên cứu Y Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh, với sự giúp đỡ của nghiên cứu viên và kỹ thuật viên viện nghiên cứu .

Nội dung thực hiện: Phần nghiên cứu độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nang cứng viên khô tím Bavieco trên thực nghiệm

Thời gian từ: 06 /2023 đến 08/2023

Cán bộ hướng dẫn khoa học: TS. Nguyễn Thị Minh Thu.

TS. Phạm Thanh Tùng

VIỆN NGHIÊN CỨU Y DƯỢC
CỔ TRUYỀN TUỆ TĨNH



PHÓ VIỆN TRƯỞNG PHỤ TRÁCH

PGS.TS. *Vũ Đức Lợi*

Phụ lục 4

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
BỘ MÔN DƯỢC LÝ
TRUNG TÂM DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 02 tháng 01 năm 2024

GIẤY XÁC NHẬN

Bộ môn Dược Lý, Trường Đại học Y Hà Nội xác nhận:

Học viên cao học: **Nguyễn Thị Hà**

Lớp cao học: K14 ngành Y học cổ truyền

Mã học viên: 21CHY010

Cơ sở đào tạo : Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam

Đã tham gia nghiên cứu và thực hiện đề tài: **Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng chống loét tá tràng thực nghiệm của viên nang cứng “viên khô tim Bavienco”.**

Tại: Trường Đại học Y Hà Nội, với sự giúp đỡ của nghiên cứu viên, kỹ thuật viên Bộ môn Dược Lý và Trung tâm dược lý lâm sàng

Nội dung thực hiện: Phần nghiên cứu tác dụng chống loét tá tràng của viên nang cứng viên khô tim Bavienco trên mô hình gây loét tá tràng bằng cysteamin.

Thời gian từ: 10/2023 đến 12/2023.

Cán bộ hướng dẫn khoa học: TS. Nguyễn Thị Minh Thu

TS. Phạm Thanh Tùng

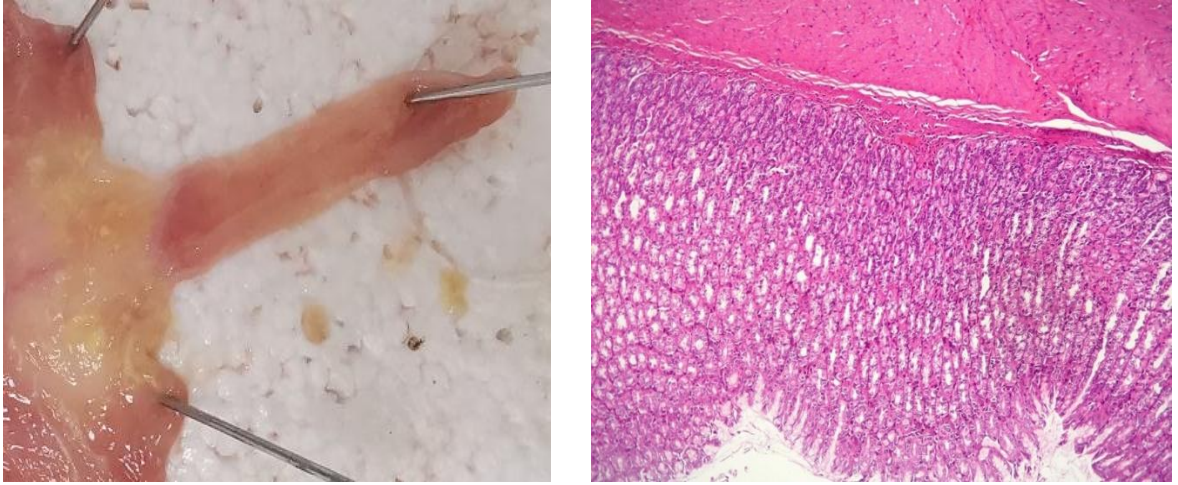
**BỘ MÔN DƯỢC LÝ
TRUNG TÂM DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**



GIÁM ĐỐC TRUNG TÂM
Phạm Thị Vân Anh

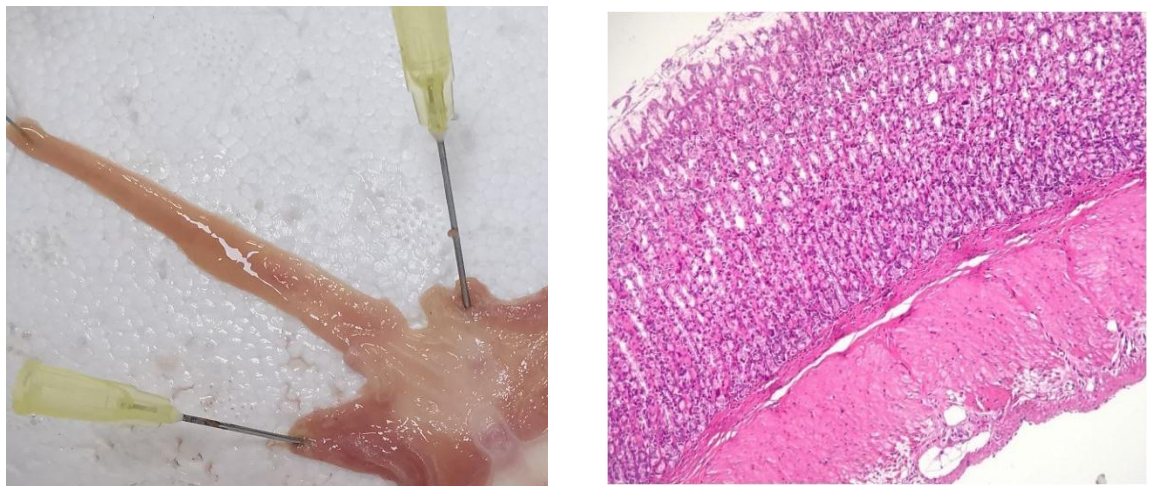
Phụ lục 5

Hình ảnh đại thể, vi thể của tá tràng:



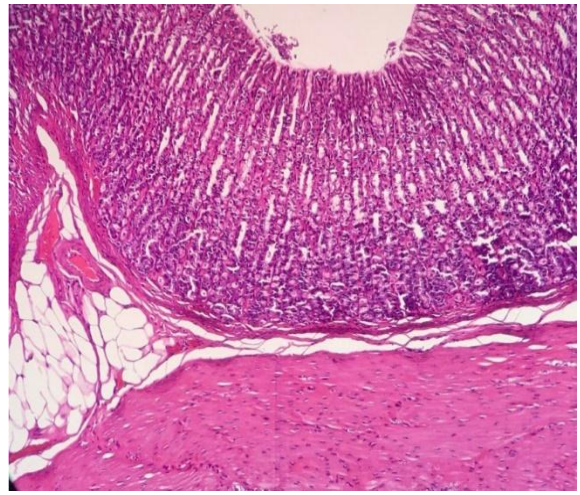
Hình 3.22. Đại thể và vi thể tá tràng chuột bạch chứng sinh học (mã C05)

Mảnh cắt có cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô trụ đơn phía dưới là mô liên kết thưa. Không xuất hiện tổn thương trên các tầng mô (HE ×100)



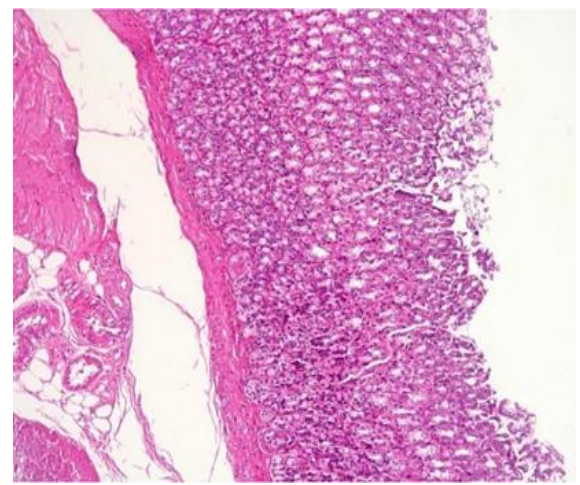
Hình 3.23. Đại thể và vi thể tá tràng chuột bạch chứng sinh học (mã C09)

Mảnh cắt có cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô trụ đơn phía dưới là mô liên kết thưa. Không xuất hiện tổn thương trên các tầng mô (HE ×100)



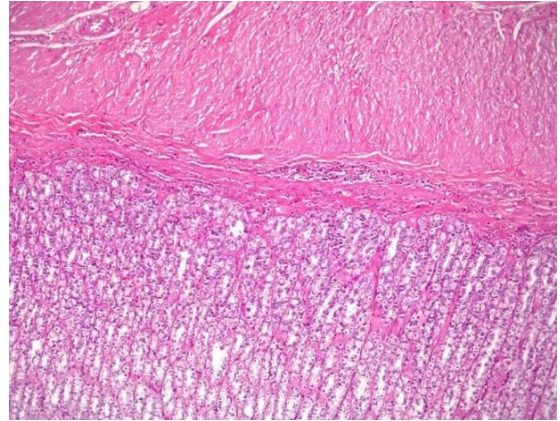
Hình 3.24. Đại thể và vi thể tá tràng chuột lô mô hình (mã C16)

Mảnh cắt có cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô trụ đơn phía dưới là mô liên kết thưa. Không xuất hiện tổn thương trên các tầng mô (HE $\times 100$)



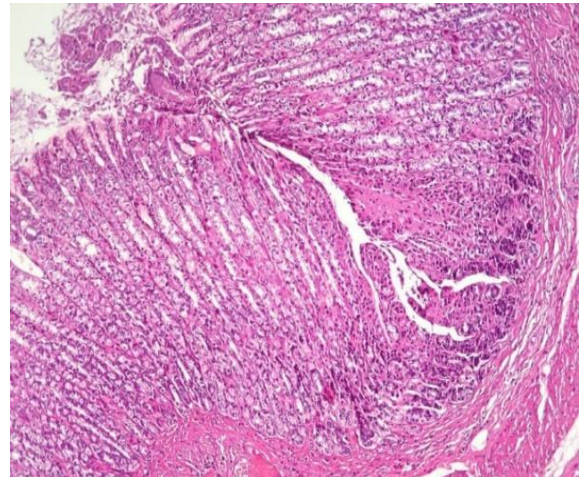
Hình 3.25. Đại thể và vi thể tá tràng chuột lô mô hình (mã C17)

Mảnh cắt có cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Rải rác một số vùng niêm mạc bong tróc ở 1/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính (HE $\times 100$)



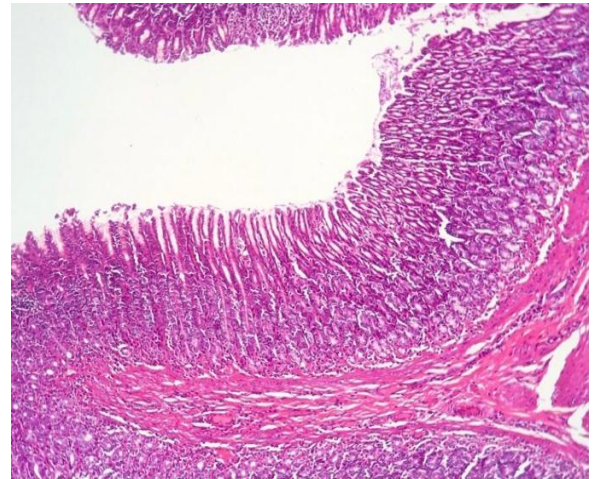
Hình 3.26. Đại thể và vi thể tá tràng chuột lô chứng dương (mã C24)

Mảnh cắt có cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô trụ đơn phía dưới là mô liên kết thưa. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính (HE $\times 100$)



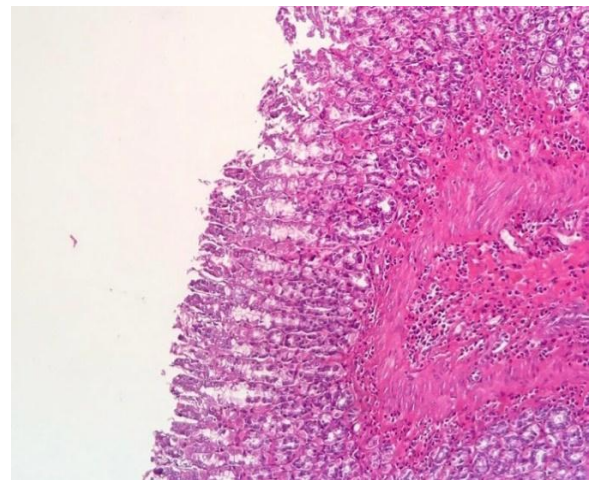
Hình 3.27. Đại thể và vi thể tá tràng chuột lô chứng dương (mã C32)

Mảnh cắt có cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Rải rác một số điểm có tổn thương loét hoại tử đến lớp cơ niêm. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính và lympho bào (HE $\times 100$).



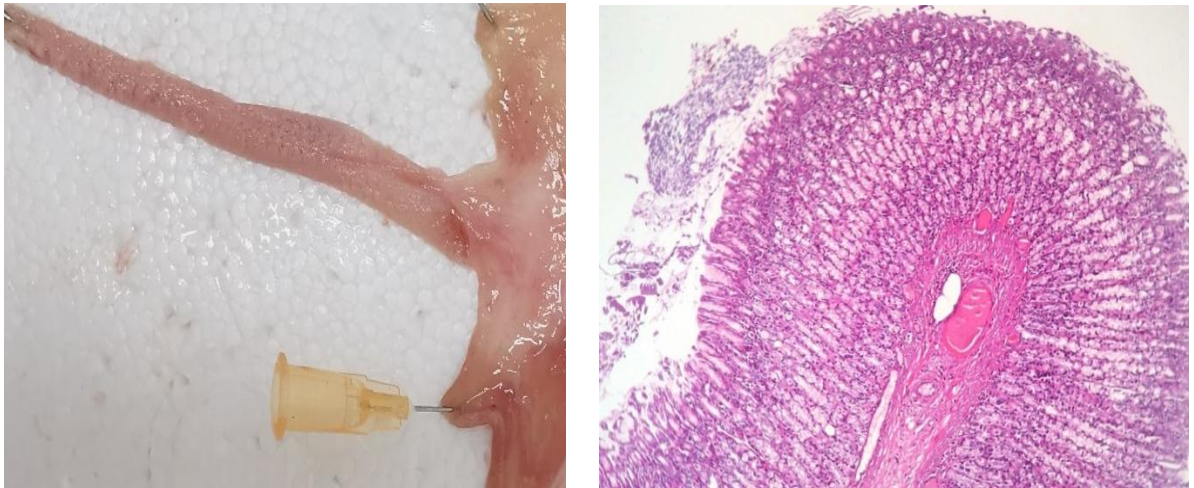
Hình 3.28. Đại thể và vi thể tá tràng chuột lô viên Khôi tím Bavienco liều cao (mã C99)

Mảnh cắt có cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô trụ đơn chế nhày lành tính. Mô đệm xâm nhập nhiều bạch cầu hạt trung tính và lympho bào tập trung thành đám đến hết chiều dày lớp biểu mô (HEx100).



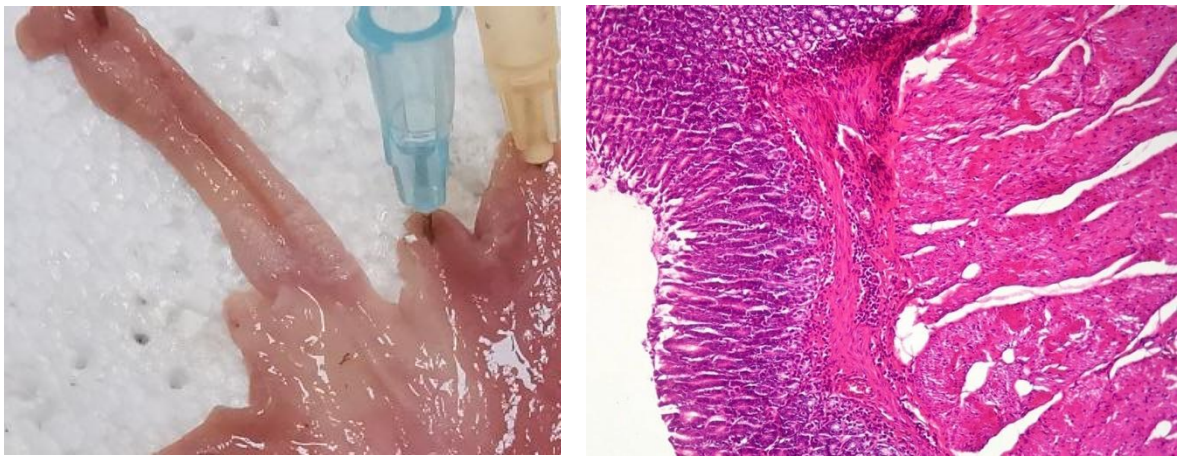
Hình 3.29. Đại thể và vi thể tá tràng chuột lô viên Khôi tím Bavienco liều cao (mã C102)

Mảnh cắt có cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Rải rác một số vùng niêm mạc bong tróc ở 1/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính và lympho bào (HEx100).



Hình 3.30. Đại thể và vi thể tá tràng chuột lô viên Khôi tím Bavienco liều thấp (mã C114)

Mảnh cắt có cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Rải rác một số vùng niêm mạc bong tróc ở 1/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính (HEx100).



Hình 3.31. Đại thể và vi thể tá tràng chuột lô viên Khôi tím Bavienco liều thấp (mã C116)

Mảnh cắt có cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô trụ đơn phía dưới là mô liên kết thưa. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính (HEx100)