

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN TRUNG NGHĨA

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG
TRÊN THỰC NGHIỆM CHỐNG LOÉT DẠ DÀY-
HÀNH TÁ TRÀNG CỦA VIÊN NANG MỘC TỶ VỊ**

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 TRUNG NGHĨA

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG
TRÊN THỰC NGHIỆM CHỐNG LOÉT DẠ DÀY-
HÀNH TÁ TRÀNG CỦA VIÊN NANG MỘC TỶ VỊ**

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 8720115

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. TS. Nguyễn Thị Minh Thu**
- 2. TS. Phạm Thanh Tùng**

HÀ NỘI - 2024

LỜI CẢM ƠN

Hoàn thành luận văn này, với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được gửi lời cảm ơn đến Đảng ủy, Ban Giám đốc, Phòng Đào tạo Sau đại học, các Bộ môn, khoa phòng Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam, là nơi trực tiếp đào tạo và tận tình giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận văn.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới Tiến sĩ Nguyễn Thị Minh Thu và Tiến sĩ Phạm Thanh Tùng, những người thầy hướng dẫn đã luôn theo sát, thường xuyên giúp đỡ, cho tôi nhiều ý kiến quý báu, sát thực trong quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội và Viện nghiên cứu Y Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh, Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam đã quan tâm, tạo điều kiện tốt nhất cho tôi trong việc nghiên cứu, thu thập, hoàn thiện số liệu để hoàn thành đề tài.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn đến các thầy, các cô trong Hội đồng thông qua đề cương luận văn đã cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong quá trình hoàn thiện luận văn này.

Tôi vô cùng biết ơn gia đình, bạn bè, anh chị em đồng nghiệp đã động viên, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận văn.

Mặc dù đã cố gắng rất nhiều, nhưng luận văn không tránh khỏi những thiếu sót; tác giả 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 trân trọng cảm ơn!

Học viên

Nguyễn Trung Nghĩa

LỜI CAM ĐOAN

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

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

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

Hà Nội, ngày tháng năm 2024

Người viết cam đoan

Nguyễn Trung Nghĩa

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

DD-TT:	Dạ dày- tá tràng
ĐVTN:	Động vật thí nghiệm
H.P:	<i>Helicobacter pylori</i>
LD ₅₀ :	Median Lethal Dose (Liều gây chết 50% số động vật thí nghiệm)
NSAID/AINS:	Non-steroidal anti-inflammatory Drug (Thuốc giảm đau chống viêm không steroid)
PPI:	Proton pump inhibitor (Thuốc ức chế bơm proton)
UI:	Ulcer Index (Chỉ số loét)
INDO:	Indomethacin

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Quan niệm về loét dạ dày- tá tràng theo y học hiện đại.....	3
1.1.1. Giải phẫu, sinh lý dạ dày.....	3
1.1.2. Giải phẫu, sinh lý tá tràng	5
1.1.3. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh gây loét dạ dày, tá tràng	7
1.1.4. Triệu chứng loét dạ dày- tá tràng	7
1.1.5. Điều trị loét dạ dày, tá tràng	8
1.2. Quan niệm viêm loét tá tràng theo y học cổ truyền	10
1.2.1. Bệnh danh.....	10
1.2.2. Bệnh nguyên, bệnh cơ.....	11
1.2.3. Các thể lâm sàng và điều trị	12
1.3. Tình hình nghiên cứu về thuốc YHCT điều trị loét dạ dày tá tràng	15
1.3.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới:.....	15
1.3.2. Tình hình nghiên cứu ở Việt Nam:.....	16
1.4. Tổng quan về viên nang Mộc Tỳ Vị	17
1.4.1. Xuất xứ viên nang Mộc Tỳ Vị	17
1.4.2. Phân tích thành phần bài thuốc	18
1.4.3. Các vị thuốc trong bài thuốc	18
1.5. Tổng quan về nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và gây mô hình thực nghiệm	18
1.5.1. Phương pháp nghiên cứu độc tính cấp.....	18
1.5.2. Phương pháp nghiên cứu độc tính bán trường diễn	19
1.5.3. Mô hình gây loét dạ dày, tá tràng bằng Indomethacin.....	20
Chương 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	22
2.1. Đối tượng, chất liệu nghiên cứu	22

2.1.1. Chất liệu nghiên cứu	22
2.1.2. Đối tượng nghiên cứu	23
2.1.3. Hóa chất, dung môi và thuốc dùng trong nghiên cứu	23
2.1.4. Máy móc, dụng cụ nghiên cứu.....	24
2.2. Phương pháp nghiên cứu	25
2.2.1. Nghiên cứu độc tính cấp	25
2.2.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn	25
2.2.3. Nghiên cứu tác dụng chống loét trên mô hình gây loét dạ dày tá tràng bằng indomethacin.....	26
2.3. Địa điểm, thời gian nghiên cứu	28
2.4. Phương pháp xử lý số liệu	29
2.5. Đạo đức trong nghiên cứu.....	29
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	31
3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp	31
3.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn	32
3.2.1. Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống trắng khi dùng dài ngày.....	32
3.2.2. Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị đối với một số chỉ tiêu huyết học của chuột	33
3.2.3. Đánh giá ảnh hưởng đến chức năng gan chuột khi dùng viên nang Mộc Tỳ Vị dài ngày	36
3.2.4. Đánh giá ảnh hưởng lên chức năng thận khi dùng viên nang Mộc Tỳ Vị dài ngày.....	39
3.2.5. Kết quả đại thể và mô bệnh học các tạng (gan, thận) của chuột thí nghiệm.....	39
3.3. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống loét của viên nang Mộc Tỳ Vị trên mô hình thực nghiệm gây loét dạ dày, tá tràng ở chuột cống trắng	46
3.3.1. Ảnh hưởng của Mộc tỳ vị lên tỉ lệ chuột chết và đặc điểm tổn thương loét.....	46

3.3.2. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày- tá tràng chuột sau 7 ngày uống thuốc.....	49
Chương 4: BÀN LUẬN.....	54
4.1. Nghiên cứu độc tính cấp của viên nang Mộc Tỳ Vị trên chuột nhắt trắng ...	54
4.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang Mộc Tỳ Vị trên chuột cống trắng	55
4.2.1. Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống trắng khi dùng dài ngày.....	55
4.2.2. Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị đối với một số chỉ tiêu huyết học của chuột	56
4.2.3. Ảnh hưởng lên chức năng gan khi dùng viên nang Mộc Tỳ Vị dài ngày.....	62
4.2.4. Ảnh hưởng lên chức năng thận khi dùng viên nang Mộc Tỳ Vị dài ngày.....	69
4.2.5. Giải phẫu đại thể và mô bệnh học các tạng (gan, thận) của chuột thí nghiệm	70
4.3. Tác dụng chống loét của viên nang Mộc Tỳ Vị trên mô hình gây loét dạ dày tá tràng bằng Indomethacin	71
4.3.1 Mô hình thực nghiệm.....	71
4.3.2 Thuốc đối chứng trên thực nghiệm.....	72
4.3.3 Tác dụng chống loét dạ dày tá tràng của viên nang Mộc Tỳ Vị....	73
KẾT LUẬN	76
KHUYẾN NGHỊ.....	78
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1.	Thành phần viên nang Mộc Tỳ Vị.....	22
Bảng 2.2.	Phân loại mức độ loét theo thang điểm Reddy.....	28
Bảng 3.1.	Độc tính cấp theo đường uống của viên nang Mộc Tỳ Vị.....	31
Bảng 3.2.	Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị đối với thể trọng chuột	32
Bảng 3.3.	Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên số lượng hồng cầu.	33
Bảng 3.4.	Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột.....	33
Bảng 3.5.	Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên hematocrit trong máu chuột.....	34
Bảng 3.6.	Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột.....	34
Bảng 3.7.	Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên số lượng bạch cầu trong máu chuột.....	35
Bảng 3.8.	Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên công thức bạch cầu	35
Bảng 3.9.	Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên tiểu cầu trong máu.	36
Bảng 3.10.	Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị đối với hoạt độ AST	36
Bảng 3.11.	Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị đối với hoạt độ ALT.....	37
Bảng 3.12.	Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên nồng độ bilirubin toàn phần trong máu.....	37
Bảng 3.13.	Ảnh hưởng của Viên nang cứng Mộc tỳ vị đến nồng độ albumin ...	38
Bảng 3.14.	Ảnh hưởng của Viên nang cứng Mộc tỳ vị đến nồng độ cholesterol toàn phần.....	38
Bảng 3.15.	Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên nồng độ creatinin máu chuột.....	39
Bảng 3.16.	Ảnh hưởng của Mộc tỳ vị đến tỉ lệ chuột chết sau uống indomethacin.....	46
Bảng 3.17.	Ảnh hưởng của Mộc tỳ vị đến chỉ số loét.....	48
Bảng 3.18.	Khả năng ức chế loét của Mộc tỳ vị trên thực nghiệm.....	48

DANH MỤC ẢNH

Ảnh 2.1:	Viên nang Mộc Tỳ Vị	22
Ảnh 2.2:	Kim đầu tù để cho động vật uống thuốc.....	24
Ảnh 2.3:	Sơ đồ nghiên cứu	30
Ảnh 3.1:	Hình ảnh đại thể gan và thận chuột lô chứng	39
Ảnh 3.2:	Hình ảnh đại thể gan và thận chuột lô uống viên nang Mộc Tỳ Vị liều 252mg/kg/ngày	40
Ảnh 3.3:	Hình ảnh đại thể gan và thận chuột lô uống viên nang Mộc Tỳ Vị 756 mg/kg/ngày	40
Ảnh 3.4:	Hình thái vi thể gan ở chuột lô chứng	41
Ảnh 3.5:	Hình thái vi thể gan chuột lô chứng.....	41
Ảnh 3.6:	Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 sau 30 ngày uống thuốc thử .	42
Ảnh 3.7:	Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 sau 30 ngày uống thuốc thử .	42
Ảnh 3.8:	Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 sau 30 ngày uống thuốc thử .	43
Ảnh 3.9:	Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 sau 30 ngày uống thuốc thử .	43
Ảnh 3.10:	Hình thái vi thể thận chuột lô chứng	44
Ảnh 3.11:	Hình thái vi thể thận chuột lô chứng	44
Ảnh 3.12:	Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 sau 30 ngày uống thuốc thử	45
Ảnh 3.13:	Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 sau 30 ngày uống thuốc thử	45
Ảnh 3.14:	Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 sau 30 ngày uống thuốc thử	46
Ảnh 3.15:	Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày- tá tràng chuột lô chứng.....	49
Ảnh 3.16:	Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày – tá tràng chuột lô chứng	49
Ảnh 3.17:	Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày – tá tràng chuột lô mô hình...	50
Ảnh 3.18:	Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày – tá tràng chuột lô mô hình...	50
Ảnh 3.19:	Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày-tá tràng chuột lô Misoprostol	51
Ảnh 3.20:	Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày – tá tràng chuột lô Misoprostol	51

- Ảnh 3.21: Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày-tá tràng chuột lô Mộc tỳ vị liều cao.52
- Ảnh 3.22: Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày – tá tràng chuột lô Mộc tỳ vị
liều cao 52
- Ảnh 3.23: Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày-tá tràng chuột lô Mộc tỳ vị liều thấp .53
- Ảnh 3.24: Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày-tá tràng chuột lô Mộc tỳ vị liều thấp .53

ĐẶT VẤN ĐỀ

Loét dạ dày tá tràng là tình trạng niêm mạc bị tổn thương bề mặt vượt quá lớp cơ niêm do tác động của dịch vị dạ dày hoặc do nhiều nguyên nhân khác nhau [1]. Hiện nay khoảng 10-15% dân số trên thế giới mắc bệnh viêm loét dạ dày- tá tràng (DD-TT). [2]

Theo nghiên cứu (2022) ở 204 quốc gia về tình hình loét DD-TT từ năm 1990 – 2019, tỷ lệ loét DD-TT trên toàn cầu khoảng 8,09 triệu dân tăng khoảng 25,8% vào năm 2019 so với năm 1990. Tỷ lệ này ở nam cao hơn so với nữ trong khoảng từ năm 1990 đến năm 2019 và năm 2019 có khoảng 3,92 triệu ca ở nữ, khoảng 4,17 triệu ca ở nam. Năm 2019, tỷ lệ loét DD-TT cao nhất ở nữ là 65 – 69 tuổi, ở nam là 55 – 59 tuổi [3]

Tại Việt Nam, theo nghiên cứu tại khoa tiêu hóa bệnh viện đa khoa trung ương Cần Thơ năm 2017, 59% bệnh nhân trên 60 tuổi mắc bệnh, 24% bệnh nhân từ 40-50 tuổi mắc bệnh và 11% bệnh nhân từ 30-40 tuổi mắc bệnh [4]. Theo một nghiên cứu khác khám và điều trị ngoại trú, bệnh viện đa khoa tỉnh Sóc Trăng năm 2021, tỉ lệ loét DD-TT ở nữ chiếm 55,3% và nam giới là 44,7%, chủ yếu nhóm tuổi mắc dưới 60 tuổi chiếm 81,1% [5]

Đây là một bệnh lý tiêu hóa thường gặp, nếu không phát hiện và điều trị kịp thời có thể gây ra những biến chứng vô cùng nặng nề như xuất huyết tiêu hóa, thủng DD-TT, ung thư,... Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, thường kéo dài khiến người bệnh khó chịu, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và công việc, làm giảm sút sức lao động của toàn xã hội .Vì vậy, việc chẩn đoán sớm và kịp thời là vô cùng cần thiết.

Theo Y học hiện đại, cơ chế bệnh sinh của bệnh loét dạ dày- tá tràng được cho là mất cân bằng giữa yếu tố gây loét và yếu tố bảo vệ chống loét [6] Do vậy nguyên tắc trong điều trị nội khoa là nhằm làm giảm yếu tố gây loét và tăng cường yếu tố bảo vệ [7] [8]. Tuy nhiên, các thuốc tây y có

những tác dụng phụ như kiềm hóa dịch vị, teo niêm mạc, khó tiêu... nếu dùng lâu dài.

Theo y học cổ truyền (YHCT) loét dạ dày, tá tràng thuộc phạm vi chứng “Vị quản thông” [9]. Nhiều bài thuốc, chế phẩm thuốc YHCT đã được áp dụng điều trị và mang lại những kết quả khác nhau. Viên nang Mộc Tỳ Vị sử dụng các vị thuốc: Chè dây, Lá khôi tía, Hậu phác ...là những dược liệu được dùng rất phổ biến trong dân gian theo kinh nghiệm và cho kết quả cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng [10] [11] Một số nghiên cứu độc lập từng loại thảo dược Chè dây, Lá khôi tía, Hậu Phác đã được tiến hành trên mô hình thực nghiệm và lâm sàng. Kết quả đều cho thấy các vị thuốc này không độc, có tác dụng chống viêm giảm đau, giảm acid dịch vị và chống loét với những tỷ lệ khác nhau. Trong đó đặc biệt tác dụng diệt H.P của Chè dây đã được minh chứng rõ ràng trên thực nghiệm và lâm sàng trong một số nghiên cứu gần đây [12]

Với mong muốn tăng cường phát triển thuốc điều trị viêm loét dạ dày, hành tá tràng có nguồn gốc từ các dược liệu nêu trên, viên nang cứng Mộc Tỳ Vị ra đời. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có nghiên cứu về độc tính và tác dụng của viên nang Mộc Tỳ Vị. Vì vậy, để có đủ căn cứ khoa học khẳng định tính an toàn và tác dụng hỗ trợ điều trị loét dạ dày- tá tràng của viên nang cứng, chúng tôi tiến hành đề tài: **“Nghiên cứu độc tính và tác dụng trên thực nghiệm chống loét dạ dày- hành tá tràng của viên nang Mộc Tỳ Vị”** với 2 mục tiêu chính sau đây:

- 1. Đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang Mộc Tỳ Vị trên động vật thực nghiệm.**
- 2. Đánh giá tác dụng chống loét dạ dày hành tá tràng của viên nang Mộc Tỳ Vị trên mô hình gây loét dạ dày tá tràng bằng indomethacin.**

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Quan niệm về loét dạ dày- tá tràng theo y học hiện đại

1.1.1. Giải phẫu, sinh lý dạ dày

1.1.1.1. Vị trí, hình thể ngoài dạ dày

Dạ dày là phần rộng nhất của ống tiêu hóa, nằm giữa thực quản và tá tràng. Dạ dày nằm trên ổ bụng, kéo dài từ phần tư trên trái xuống dưới, ra trước và sang phải; dạ dày nằm ở các vùng hạ sườn trái, thượng vị và rốn [13] Dạ dày có 2 phần: thân vị chiếm 80% diện tích dạ dày, và hang vị ở dưới. Tuy nhiên phân chia 2 phần này tương đối, không có sự tách bạch về giải phẫu, cũng như về mô học. [14]

1.1.1.2. Cấu tạo mô học của dạ dày

Từ trong ra ngoài, thành dạ dày cũng có 4 tầng mô: Tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. [15]. Có sự tương tự nhau ở các lớp cấu trúc chính giữa thân vị và hang vị; chỉ riêng lớp niêm mạc là có sự khác nhau về tế bào tuyến: thân vị chủ yếu là ngoại tiết, hang vị chủ yếu là nội tiết. [14]

1.1.1.3. Chức năng tiết dịch

Tế bào tuyến ở thân vị [14]

Mỗi ống tuyến của thân vị có các loại tế bào sau:

- Tế bào nhày: Chiếm vị trí ngoài cùng, sản phẩm của các tế bào nhày là các phân tử chất nhày (mucus, mucin), bản chất là một glycoprotein. Về hóa tính: hơi kiềm, không thích hợp với hoạt động tiêu của pepsin. Chức năng của chất nhày là che phủ khắp bề mặt niêm mạc (kết dính) tạo ra một lớp dày (tới 1mm) với tác dụng bôi trơn và bảo vệ niêm mạc khỏi tổn thương dưới tác dụng tiêu hủy của acid và pepsin.

- Tế bào thành: hay tế bào sinh acid, có chức năng sản xuất, bài tiết acid HCl và yếu tố nội (bảo vệ vitamin B12), tạo ra pH thích hợp (tối thuận là 1,8 – 3,5) cho pepsin hoạt động.

- Tế bào chính: gặp chủ yếu ở đáy tuyến, có cấu trúc đặc trưng để sản xuất và tiết ra pepsinogen, tiền thân của pepsin.

- Tế bào gốc: Có khả năng phân bào mạnh, biệt hóa tạo các loại tế bào tuyến. Tốc độ thay thế khiến tổn thương cơ học, hóa học ở một dạ dày bình thường không thể tạo ra vết loét mạn tính, trừ khi yếu tố phá hủy mạnh hơn hẳn yếu tố hàn gắn suốt trong một thời gian đủ dài.

- Tế bào ECL: nằm dưới niêm mạc, tiết histamin, lượng histamin không đủ lớn để vào máu mà khuếch tán ra xung quanh, có tác dụng kích thích tế bào thành tiết acid, góp phần làm co cơ trơn của dạ dày.

- Tế bào D: nằm rải rác, tiết somatostatin làm ức chế tiết HCl.

Tuyến ở hang vị [14]

- Tế bào nhày: phủ bề mặt niêm mạc và cũng tiết ra chất nhày

- Tế bào G: nằm xen kẽ với tế bào nhày, tiết vào máu chất gastrin- là chất kích thích tế bào thành tiết acid, trường hợp tế bào G phát triển thành u làm cho 95% bệnh nhân có ổ loét.

- Tế bào D: Sản phẩm tiết là somatostatin, có vai trò tại hang vị giúp kìm hãm tế bào G tiết gastrin, ở thân vị có tác dụng kìm hãm tế bào ECL tiết histamin, đồng thời kìm hãm tế bào thành tiết ra acid

1.1.1.4. Sinh lý quá trình bài tiết dịch vị

Quá trình điều hòa bài tiết dịch vị được chia thành 3 giai đoạn [16]

- Giai đoạn đầu (cơ chế thần kinh): diễn ra khi thức ăn vào dạ dày hoặc trong khi đang ăn. Càng ngon miệng thì cường độ bài tiết dịch vị càng mạnh. Sự bài tiết dịch vị ở giai đoạn này theo cơ chế phản xạ có điều kiện và không điều kiện. Các tín hiệu thần kinh gây bài tiết dịch vị trong giai đoạn đầu xuất

phát từ vỏ não, trung tâm thèm ăn ở vùng dưới đồi, hạnh nhân đi xuống các nhân vận động của dây X ở phần lưng sau đó theo dây X đến dạ dày. Các trạng thái tâm lý cũng ảnh hưởng rõ rệt đến bài tiết dịch: giận dữ, hần học làm tăng tiết dịch vị; sợ hãi, lo âu làm giảm bài tiết dịch vị và làm giảm cả sự co bóp của dạ dày. Lượng dịch vị bài tiết ở giai đoạn này chiếm 30% lượng dịch vị bữa ăn.

- Giai đoạn dạ dày (cơ chế thần kinh và hormone): khi thức ăn vào dạ dày kích thích bài tiết gastrin liên tục, đồng thời kích thích các phản xạ thần kinh ruột tại chỗ và phản xạ dây X. Cả 2 cơ chế này phối hợp với nhau làm cho dịch vị được bài tiết liên tục (vài giờ) trong suốt thời gian lưu giữ thức ăn trong dạ dày. Lượng dịch vị bài tiết của giai đoạn này chiếm 60% lượng dịch vị bài tiết trong một bữa ăn.

- Giai đoạn ruột (cơ chế thần kinh và hormone): khi thức ăn xuống đến phần đầu ruột non, đặc biệt là tá tràng làm căng tá tràng, đồng thời các sản phẩm tiêu hóa protein và HCl của vị trấp sẽ kích thích niêm mạc tá tràng bài tiết một lượng nhỏ gastrin. Gastrin theo máu đến kích thích các tuyến dạ dày vùng thân và đáy vị bài tiết dịch vị với số lượng ít, khoảng 10% lượng dịch vị được tiết trong bữa ăn.

Giữa các bữa ăn, khi không có hoặc có rất ít hoạt động tiêu hóa ở ruột thì dịch vị được bài tiết khoảng vài ml/ giờ, hầu hết là chất nhày, một ít pepsin và hầu như không tiết acid từ các tuyến không sinh acid. Kích thích cảm xúc làm tăng tiết dịch vị có tính acid cao với tốc độ trên 50ml/ giờ theo cơ chế tương tự như ở giai đoạn đầu và được cho là góp phần gây loét dạ dày.

1.1.2. Giải phẫu, sinh lý tá tràng

1.1.2.1. Giải phẫu tá tràng

Tá tràng người trưởng thành dài 20 – 25 cm và là phần ngắn nhất, có vị trí cố định. Tá tràng tạo thành chữ C nằm ngang mức từ đốt sống thắt lưng I

đến III ở tư thế nằm ngửa. Phần dưới của chữ C kéo dài về bên trái đường giữa hơn so với phần trên. Phần đầu tụy và mỏm móc tụy nằm trong khoảng lõm chữ C của tá tràng được đoạn cột sống thắt lưng đẩy nhô lên cơ, nên tá tràng uốn cong theo hướng trước su cũng có hình chữ C. Tá tràng nằm hoàn toàn trên rốn và gồm 4 phần: Phần trên, phần xuống, phần ngang và phần lên. Phần trên của tá tràng nằm trước động mạch vị tá tràng, ống mật chủ và tĩnh mạch cửa và nằm trước trên phần đầu và cổ tụy, nằm sau cổ túi mật. Động mạch vị tá tràng nằm ngay sau thành sau của tá tràng: Vết loét xuyên thủng ở thành sau gây xói mòn động mạch vị tá tràng có thể dẫn đến xuất huyết nghiêm trọng. Vết loét xuyên thủng ở thành trước có thể dẫn đến thủng vào ổ phúc mạc vì bề mặt trước của phần trên chỉ có phúc mạc che phủ. [13]

1.1.2.2. Cấu tạo mô học, chức năng tiết dịch của tá tràng

Thành của tá tràng gồm bốn tầng áo đồng tâm: niêm mạc, dưới niêm mạc, cơ và vỏ ngoài [15].

Tuyến Brunner khu trú ở đoạn đầu tá tràng, từ môn vị đến cơ vòng Oddi là nơi dịch tụy và mật đổ vào tá tràng. Các tuyến brunner sẽ bài tiết chất nhầy khi thức ăn kích thích vào niêm mạc tá tràng, hoặc khi có kích thích của dây X, hay có mặt của hormone tiêu hóa, đặc biệt là secretin. Các tuyến Brunner này bài tiết chất nhầy để bảo vệ thành tá tràng khỏi tác dụng tiêu hóa của dịch vị, bị ức chế bởi các kích thích giao cảm, nên khi kích thích giao cảm, khiến mất cơ chế bảo vệ, là một trong những yếu tố khiến dễ bị loét.

Các hốc Lieberkuhn: là các hốc nhỏ nằm giữa các nhung mao của ruột, bài tiết dịch ruột có thành phần giống dịch ngoại bào, pH vào khoảng 7,5-8.

Cơ chế bài tiết dịch ruột: Các ion Cl^- được bài tiết từ tế bào vào hốc Lieberkuhn theo cơ chế vận chuyển tích cực; ion Na^+ khuếch tán thụ động theo Cl^- , ion HCO_3^- cũng được bài tiết tích cực từ tế bào vào hốc Lieberkuhn. Tất cả các ion này gây ra một lực thẩm thấu kéo nước vào trong hốc. Dịch

ruột nhanh chóng tái hấp thu vào máu qua các nhung mao ruột, đồng thời nước của dịch là phương tiện để hấp thu các chất từ lòng ruột vào máu khi nhũ trấp tiếp xúc với nhung mao. [16]

Từ những đặc điểm nêu trên cho thấy pH của tá tràng thường kiềm hơn do có sự tham gia của hệ đệm.

1.1.3. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh gây loét dạ dày, tá tràng

Theo Schwartz (1910), bên cạnh vai trò tiêu hóa thức ăn, bản thân niêm mạc DD-TT còn bị dịch vị phá hủy, tuy nhiên tác động này bị hạn chế hoặc mất hiệu lực do các yếu tố bảo vệ của dạ dày, vì vậy việc xuất hiện loét DD-TT ở người bình thường không xảy ra. Schwartz đề xuất quan niệm cho đến nay vẫn được chứng minh là đúng: Loét DD-TT là hậu quả của sự mất cân bằng giữa yếu tố tấn công với yếu tố bảo vệ, yếu tố tấn công chiếm ưu thế hơn. [14]

Mặc dù có nhiều nguyên nhân gây loét tá tràng nhưng thực tế lâm sàng cho thấy có 3 nguyên nhân chính [1]

- Loét do các kháng viêm, giảm đau NSAID/AINS và aspirin: hiện là một trong những nhóm thuốc dùng rất phổ biến, và những tổn thương được tạo ra là những ổ loét cấp tính và thường đa ổ.

- Loét do stress: thường gặp ở bệnh nhân cấp cứu như: thở máy, bỏng, chấn thương sọ não,... Với tỷ lệ từ 50-100%. Những bệnh nhân như vậy có tỷ lệ xuất huyết tiêu hóa đại thể dao động từ 10-20% và những biến chứng này làm nặng thêm bệnh chính, tăng tỷ lệ tử vong.

- Loét do *Helicobacter pylori* (H.P): là nguyên nhân chủ yếu gây loét dạ dày- tá tràng.

1.1.4. Triệu chứng loét dạ dày- tá tràng

* *Triệu chứng cơ năng* [1] [17]

Đau bụng chủ yếu vùng thượng vị, tùy thuộc vào vị trí ổ loét, tính chất đau có thể khác nhau: Loét hành tá tràng thường xuất hiện lúc đói hoặc sau

ăn 2-3 giờ, đau nhiều về đêm, ăn vào hoặc sử dụng các thuốc trung hòa acid thì đỡ. Loét dạ dày thường đau sau ăn trong khoảng vài chục phút đến vài giờ, đáp ứng với bữa ăn và thuốc trung hòa acid cũng kém hơn so với loét hành tá tràng.

Đau âm ỉ, kéo dài hoặc thành cơn nhưng có tính chu kỳ và từng đợt.

Có thể thấy các triệu chứng khác: buồn nôn, nôn, chán ăn, cảm giác nóng rát, đầy bụng, sứt cân, ợ hơi, ợ chua.

* *Triệu chứng thực thể* [1]: Thường không thấy gì đặc biệt, đôi khi có thể thấy bụng trướng hoặc co cứng nhẹ.

* *Triệu chứng cận lâm sàng*: Gồm nhiều các kỹ thuật xét nghiệm để củng cố chẩn đoán, tìm ra nguyên nhân và phân biệt với các bệnh lý khác.

1.1.5. Điều trị loét dạ dày, tá tràng

* *Nguyên tắc điều trị*

- Ức chế bài tiết hoặc trung hòa acid để làm giảm acid và pepsin ở dịch vị
- 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.
- Điều trị H.P về âm tính bằng các thuốc kháng sinh hoặc 1 số loại thuốc khác như bismuth, metronidazole, ...
- Nâng cao sức khỏe theo quan điểm điều trị toàn diện [18]

* *Các thuốc điều trị*

- Thuốc trung hòa acid: Có nhiều loại khác nhau, ưu điểm là pH dịch vị được nâng lên nhanh nên làm giảm đau rất nhanh. Phần lớn trong số này nếu uống đúng cách còn có tác dụng bảo vệ tế bào. Tuy nhiên, nhược điểm tác dụng ngắn, phải dùng nhiều lần trong ngày, nếu dùng lâu thường không có lợi. [1] Ngoài ra nhóm thuốc này còn giảm hấp thu kháng H₂, metronidazol và các kháng sinh khác. Ngày nay do các chế phẩm điều trị loét tá tràng hiệu quả hơn. nên nhóm thuốc này được chỉ định chủ yếu điều trị các rối loạn khó tiêu. [19]

- Kháng thụ thể H₂ (cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine): 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.

Ranitidin ức chế cạnh tranh với histamin ở thụ thể H₂ của tế bào vách, làm giảm lượng acid dịch vị tiết ra cả ngày và đêm, cả trong tình trạng bị kích thích bởi thức ăn, insulin, amino acid, histamin hoặc pentagastrin.

- 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,... [20] [19] [18]

- Thuốc ức chế axit cạnh tranh kênh kali (PCAB) (Vonoprazan): có tác dụng ức chế hệ thống enzyme H⁺, K⁺-ATPase theo cách cạnh tranh kali. Thông qua cơ chế này, vonoprazan ngăn chặn sự tiết axit dạ dày cơ bản và bị kích thích ở bề mặt bài tiết của tế bào thành dạ dày. Tháng 5/2022, FDA đã phê duyệt thuốc trong điều trị loét dạ dày có HP [21] [22] [23]

- Thuốc bảo vệ niêm mạc [20] [19] [18]

+ Sucralfate: Là một phức hợp muối kim loại giữa sulfate sucrose và một muối nhôm, 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: Được dùng để điều trị tiêu chảy, khó tiêu và đau bụng trong hàng trăm năm qua, 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 nhày và acid cơ bản. Prostaglandin E2 giúp ngăn ngừa tổn thương DD- TT do NSAID.

* *Một số phác đồ điều trị nhiễm khuẩn H.P [1]*

- Loét do H.P: thường phối hợp thuốc chống loét và kháng sinh.

+ PPI + Metronidazol hoặc Tinidazol + Amoxyllin

+ PPI/ Clarithromycin hoặc Azithromycin/ Amoxyllin

+ PPI/ Metronidazol hoặc Tinidazol/ Clarithromycin/ Azithromycin

+ Nên dùng phác đồ 4, có thể thêm Bismuth

- Loét do NSAID/AINS và dự phòng: Tốt nhất là sử dụng thuốc ức chế bơm proton.

- Loét do stress: hai thuốc ức chế bơm proton và ức chế H₂ là lựa chọn hàng đầu và hiệu quả ngang nhau.

1.2. Quan niệm viêm loét tá tràng theo y học cổ truyền

1.2.1. Bệnh danh

YHCT không có bệnh danh loét dạ dày - tá tràng, căn cứ vào các triệu chứng lâm sàng, loét dạ dày - tá tràng thuộc phạm vi của chứng Vị quản thống.

Trương Trọng Cảnh trong sách Kim quỹ yếu lược chia các bệnh ở vị làm các chứng bĩ chứng, mãn chứng, thống chứng. Trong Hoàng đế nội kinh, Vị quản thống được gọi tên là Quyết tâm thống. Sách Nội kinh Linh khu, chương quyết bệnh có đoạn mô tả về chứng quyết tâm thống “Chứng quyết tâm thống bụng đau, đầy tức, nếu đau nhiều gọi là vị tâm thống”. Trong các y văn cổ, vị quản thống được gọi tên là tâm thống. Trong Tố Vấn- Lục nguyên chính đại luận có ghi: mộc uất thái quá làm cho người bệnh đau tức vùng vị quản và tâm. Hiện tại ngày nay, trên lâm sàng đây là hai chứng bệnh khác nhau. Tâm

thống bệnh nhân biểu hiện đau tức ngực, đau xuyên ra đằng sau lưng, chân tay lạnh, bệnh nặng. Do đó cần biện chứng để phân biệt hai chứng bệnh này. [24] [25] [26] [27] [28]

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

1.2.2. Bệnh nguyên, bệnh cơ

1.2.2.1. Ngoại tà phạm vị

Khi lục khí xâm phạm vào cơ thể và gây bệnh gọi là lục dâm, trong đó thường gặp hàn, thấp, nhiệt.... Trong các loại ngoại tà, hàn tà phạm vị là hay gặp nhất, thường thấy ở người tỳ vị hư hàn. Ngoài ra, vào mùa hè thì cũng có thể gặp thử nhiệt hoặc thấp trọc phạm vị. Ngoại tà phạm vị làm vị khí tổn thương, vị khí ứ trệ làm mất tính hoà giáng dẫn tới vị quản thống. Hàn có tính ngưng kết, thường gây đau quặn, thử nhiệt thường gây đau nóng rát, thấp trọc thường gây đầy tức. Các yếu tố trên khiến đường vận hành khí của vị bị trở trệ làm vị khí bất hòa gây nên bệnh [29] [25] [24].

1.2.2.2. Âm thực bất tiết

Vị chủ thu nạp. Nếu ăn uống không điều độ, lúc đói quá, lúc no quá hoặc thích uống rượu, ăn đồ béo mỡ, không đúng giờ giấc, hay dùng thuốc không đúng... làm tổn thương tới vị khí. Những thói quen trên kéo dài gây thấp nhiệt hoặc táo nhiệt nội sinh, ứ trệ ở vị mà hao tổn tân dịch, lâu ngày ảnh hưởng đến tỳ vị, khiến mất tính hoà giáng, trung khí trở trệ dẫn tới vị quản thống. [29] [30]

1.2.2.3. Tình chí thất điều

Tình chí u uất, cấu giận dễ gây nên việc sơ tiết của can khí bị rối loạn, can không sơ thông, ảnh hưởng tới chức năng của tỳ vị, gây can vị bất hoà, nếu kéo dài gây can khí uất kết hóa hỏa, hỏa uất lâu ngày làm tổn thương

phần âm, dẫn đến vị âm hư khiến đau càng ngày càng tăng hoặc đau kéo dài. Nếu can khí uất lâu ngày không khỏi, ảnh hưởng đến tỳ dương, gây trung khí không đầy đủ, vị không thể hòa giáng được, gây tỳ vị hư hàn. [29] [24] [31]

1.2.2.4. Chính khí hư suy

- Người bệnh khi sinh ra, thận dương không đủ, không nuôi dưỡng được tỳ dương làm tỳ dương hư, gây bệnh tỳ vị hư hàn.

- Bẩm sinh Tỳ Vị người bệnh đã hư nhược, trung khí không đầy đủ, kèm theo bệnh tật lâu ngày hoặc do làm việc khó nhọc vất vả, hoặc dùng thuốc hàn lương kéo dài hàn thấp nội sinh làm cho tỳ vị càng thêm thương tổn mà sinh bệnh. [24] [31]

- Lao lực hoặc mất máu quá nhiều, hoặc bị bệnh trong thời gian dài sẽ gây tổn thương tỳ vị.

1.2.3. Các thể lâm sàng và điều trị

Trên lâm sàng thường chia chứng vị quản thống thành 2 thể lớn [29]

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

Trong đó, thể can khí phạm vị được chia thành 3 thể là: khí trệ, hỏa uất và huyết ứ.

1.2.3.1. Thể khí trệ

- Triệu chứng: đau tức ở vị quản, ấn đau cự án, cảm giác căng chướng ở hai bên mạng sườn, mỗi lần do nguyên nhân tình chí làm bệnh nặng hơn, thích thở dài, chán ăn, tinh thần u uất, mất ngủ, ợ hơi, ợ chua, chất lưỡi hơi đỏ, rêu lưỡi trắng mỏng hoặc hơi vàng mỏng, mạch huyền. [29] [30] [25]

- Biện chứng: can chủ sơ tiết, thích điều đạt. Nếu tình chí không thoải mái thì can khí uất kết, thăng giáng mất điều hòa, hoành nghịch phạm vị mà sinh đau. Sườn là vùng thuộc kinh can nên khi khí cơ không thông lợi, can vị khí nghịch gây đầy trướng mà ợ hơi. Nếu tình chí không hòa, can khí càng

uất, nên khi giận dữ triệu chứng tăng lên. Bệnh ở phân khí, thấp trọc không nhiều nên rêu lưỡi trắng mỏng. Bệnh ở lý, ở tạng can và chủ về đau nên mạch trầm huyền [30].

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

- Phương dược: Sài hồ sơ can thang.

1.2.3.2. *Thể hỏa uất*

- Triệu chứng: đau rát vùng thượng vị, đau nhiều kèm ợ hơi ợ chua, miệng khô đắng, khát nước thích uống nước mát, dễ cáu giận, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch huyền sắc [29] [30].

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

- Pháp điều trị: sơ can tiết nhiệt.

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

1.2.3.3. *Thể huyết ứ*

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

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

+ Hư chứng: sắc mặt xanh nhợt, người mệt mỏi, chân tay lạnh, môi nhợt, chất lưỡi bệu, có điểm ứ huyết, rêu lưỡi nhuận, mạch hư đại hoặc tế sáp (bệnh thể hoãn). [29] [30]

- Biện chứng: vị là phủ đa khí, đa huyết. Khí là soái của huyết, khí hành thì huyết hành, khí trệ thì huyết ứ. Hoặc cũng có thể gặp sau khi thổ huyết dẫn

tới huyết ra khỏi đường kinh, ứ trệ ở vị khiến mạch lạc không thông mà gây ra huyết ứ. Vì vậy mà đau chói như kim châm hoặc dao cắt, điểm đau cố định, cự án. Huyết ứ không hết thì huyết mới không được sinh nên sắc mặt xạm kém tươi nhuận, môi tím xạm. Huyết ứ lưỡi ít được vinh nhuận nên màu tím đen, có điểm ứ huyết, mạch sáp.

- Pháp điều trị:

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

+ Hư chứng: bổ huyết chỉ huyết.

- Phương dược:

+ Thực chứng: Thất tiểu tán hợp Đan sâm ẩm.

+ Hư chứng: Hoàng thổ thang gia giảm [29] [30] [25].

1.2.3.4. *Thế tỳ vị hư hàn*

- Triệu chứng: đau âm ỉ thượng vị, lúc gặp lạnh đau tăng hoặc lúc đói đau nhiều, gặp ẩm hoặc sau khi ăn đỡ đau, đau thiện án, sắc mặt nhợt, người mệt mỏi, tay chân lạnh, ăn ít, đại tiện phân nát có lúc táo, nôn ra nước trong, chất lưỡi bệu nhợt, có hần răng, rêu lưỡi trắng, mỏng, mạch trầm tế vô lực. [29] [30]

- Biện chứng: tỳ vị hư hàn, chính khí hư gây đau âm ỉ, hàn được ẩm thì tán, khí được ẩm thì vận hành nên thích xoa, chườm ẩm. Tỳ ở trung tiêu chủ vận hóa thủy thấp, tỳ hư hàn thủy không được vận hóa mà nghịch lên gây nôn ra nước trong. Tỳ chủ về cơ nhục mà kiện vận ra tứ chi, trung dương không phấn chấn nên không kiện vận được làm cho da thịt, gân mạch mất sự ôn dưỡng cho nên tay chân không ấm. Tỳ hư sinh thấp dồn xuống đại trường gây đại tiện lỏng loãng. Lưỡi nhợt, mạch hư nhược hoặc trì hoãn đều là biểu hiện của tỳ vị hư hàn, trung khí không đủ [30].

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

- Phương dược: Hoàng kỳ kiến trung thang. [29] [30]

1.3. Tình hình nghiên cứu về thuốc YHCT điều trị loét dạ dày tá tràng

1.3.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới

Năm 2011, Lý Kế Sinh tiến hành nghiên cứu hiệu quả điều trị của bài thuốc Gia vị hoàng kỳ kiến trung thang gồm: Bạch thược 15g, Quế chi 10g, Chích cam thảo 05g, Cao lương khương 10g, Đại táo 05 quả, Di đường 30g, Hoàng kỳ 30g, Diên hồ sách 10g, Ô tặc cốt 20g, Kim linh tử 10g, Trần bì 10g trên 78 bệnh nhân viêm loét dạ dày - tá tràng có 91,03% bệnh nhân có hiệu quả tốt. [32]

Năm 2016, Lý Y và cộng sự nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày trên thực nghiệm của dịch chiết hoa Phong lữ cho kết quả: trên mô hình chuột công gây loét bằng ethanol với liều dược chất là 4,55g/kg, 9,1g/kg, 19,2g/kg có khả năng ức chế loét lần lượt là 32%, 44% và 52%. [33]

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 aceton 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 [34]

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 [35]

1.3.2. Tình hình nghiên cứu ở Việt Nam

Năm 2013, Vũ Minh Hoàn và cộng sự nghiên cứu đánh giá tác dụng của thuốc Vị quân kháng trên mô hình viêm loét dạ dày - tá tràng bằng indomethacin trên chuột cống trắng kết quả: Vị quân kháng liều 26g được liệu/kg: phần trăm ức chế loét là 33%, số ổ loét trung bình giảm một nửa so với lô mô hình (khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$). Tác dụng của Vị quân kháng liều cao tốt hơn misoprostol liều 100 mcg/kg. [36] [37]

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 0,202 g/kg/ngày (liều dùng tương đương trên người) và liều 1,010 g/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* (H.P). - 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 1680mg/ 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 [38]

Năm 2018, Nguyễn Thị Ngọc và cộng sự nghiên cứu tác dụng điều trị viêm loét dạ dày - tá tràng và ức chế H.P trên thực nghiệm của bài thuốc DDHV thành phần gồm: Hoài sơn 16g, Bạch truật 10g, Tam thất 06g, Bạch linh 06g, Ô tặc cốt 16g, Trần bì 06g, Đẳng sâm 10g, Mạch nha 06g, Cam thảo

02g, Mộc hương 06g cho kết quả: với liều 0,84g cao đặc/kg/ngày có phần % ức chế loét là 25,62%; liều 1,68g cao đặc/kg/ngày có phần % ức chế loét là 36,11% (giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,01$). Đồng thời giảm thể tích dịch vị có ý nghĩa thống kê, giảm rõ rệt tổn thương trên hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột. [39]

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 30 g/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 30 g/kg có tác dụng cải thiện tình trạng loét dạ dày tá tràng tốt hơn KTHV liều 15 g/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. [40]

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. 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. [41]

1.4. Tổng quan về viên nang Mộc Tỳ Vị

1.4.1. Xuất xứ viên nang Mộc Tỳ Vị

Bài thuốc Mộc Tỳ Vị có nguồn gốc từ bài thuốc dân gian, được phát triển từ lý luận y học cổ truyền trong điều trị chứng vị quản thống của Viện Nghiên cứu Y Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh, cũng như việc phối ngũ các vị thuốc theo pháp, phương hài hòa với các vị dược liệu để nâng cao tác dụng điều trị chứng vị quản thống. Bài thuốc đã được bào chế thành viên nang, được nghiên cứu phát triển để thuận tiện cho bệnh nhân khi sử dụng.

1.4.2. Phân tích thành phần bài thuốc

Bài thuốc Mộc Tỳ Vị có chề dây vị ngọt, đắng, tính hàn, lá khô tía vị nhạt, tính bình có tác dụng sơ can giải uất, giáng vị khí, hòa vị, chỉ thống là quân dược. Chỉ thực vị đắng, cay, tính hàn; hậu phác vị đắng, cay, tính ôn; bạch thược vị đắng, chua, tính hàn; ba vị thuốc trợ giúp cho quân dược phá khí tiêu tích, tán bĩ, tiêu đàm, giúp thanh nhiệt ở vị là thần dược. Bạch linh vị nhạt, tính bình, có tác dụng thẩm thấp, trợ giúp cho chỉ thực, hậu phác tiêu đàm tích, ngoài ra còn giúp kiện tỳ, trừ đàm tích trệ ở vị trường là tá dược. Cam thảo bắc có vị ngọt, quy 12 kinh, dẫn thuốc đi các kinh mạch, ngoài ra còn giúp điều hòa các vị thuốc, là sứ dược. Tất cả các vị thuốc phối ngũ có tác dụng ích sơ can giải uất, hòa vị, chỉ thống, cùng làm tăng tác dụng điều trị loét dạ dày- tá tràng của viên nang Mộc Tỳ Vị một cách chính thể, phù hợp với nguyên nhân cơ chế bệnh sinh của loét dạ dày- tá tràng theo lý luận của y học cổ truyền.

1.4.3. Các vị thuốc trong bài thuốc [42] [11] [43] (Tham khảo phụ lục 1)

1.5. Tổng quan về nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và gây mô hình thực nghiệm

1.5.1. Phương pháp nghiên cứu độc tính cấp

1.5.1.1. Mô hình thử theo Behrens:

Mô hình được Behrens đề xuất từ năm 1929 với lập luận “Những con vật đã sống ở một mức liều thử nào đó thì sẽ sống với tất cả những mức liều thấp hơn và những con vật đã chết ở một mức liều sẽ chết ở tất cả các mức liều cao hơn”.

1.5.1.2. Mô hình Tăng- Giảm:

Phương pháp này áp dụng phù hợp cho các chất có thể gây chết nhanh trong 1-2 ngày không phù hợp cho các chất gây chết từ từ trong 5 ngày hoặc hơn. Ngoài ra, có thể áp dụng phương pháp này trong trường hợp cần thử trên loài động vật không gặm nhấm.

1.5.1.3. Mô hình liều cố định:

Thử nghiệm được thực hiện với các mức liều xác định 5, 50, 300, 2000, 5000mg/kg hay 1,0/kg ĐVTN. Lựa chọn liều thử đầu tiên, liều thử trên một nhóm 5 ĐVTN. Thử nghiệm tiếp tục cho đến khi xác định mức độ độc dựa trên đáp ứng ĐVTN chết hoặc không và các triệu chứng ngộ độc, khả năng hồi phục quan sát được. Xác định giá trị LD₅₀ gần đúng (nếu có). Phép thử phù hợp với tất cả trường hợp cần xác định độc tính cấp.

1.5.1.4. Mô hình theo Litchfield – wilcoxon:

Nguyên tắc: Mô hình được Litchfield- Wilcoxon đề xuất năm 1949 sau khi xem xét, cải tiến và cố gắng khắc phục những hạn chế của một số phương pháp trước đó. Kết quả được ghi đồ thị trên giấy log- probit và được tính theo phương pháp toán đồ có hiệu chỉnh, do vậy cho kết quả chính xác hơn. Trước đây, phương pháp thường được áp dụng trong tính giá trị LD₅₀ cho những chất có độc tính cao.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp Litchfield – Wilcoxon do có tính chính xác cao nhất.

1.5.2. Phương pháp nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Thử độc tính dài ngày chỉ được tiến hành sau khi đã có thông tin về độc tính cấp trên động vật và mẫu thử được dự định sử dụng hoặc tiếp xúc dài ngày trên người.

Thử độc tính dài ngày nhằm xác định khả năng dung nạp của động vật thí nghiệm khi dùng mẫu thử nhiều lần. Thông tin cần xác định có những biểu hiện độc tính sau khi dùng dài ngày, bao gồm:

- Mức liều không hoặc có gây thay đổi đáng kể tới chức năng, cơ quan hoặc một số biểu hiện sống có thể quan sát được trên động vật thí nghiệm;
- Những độc tính có thể quan sát được trên động vật và khả năng hồi phục nếu có [44]

Thử nghiệm nên được tiến hành song song với 1 nhóm chứng trong cùng điều kiện với cùng số lượng động vật đã dùng trong nhóm thử. Tuy nhiên, trong thời điểm hiện tại phần lớn các nghiên cứu có thể chấp nhận với 1 nhóm chứng và 2 nhóm thử (liều thấp và liều cao).

Cho động vật dùng thuốc hàng ngày, 7 ngày/ tuần, trừ khi có chế độ liều đặc biệt.

Số động vật trên mỗi nhóm tùy theo loài 8-10 con (gặm nhấm); hoặc 2-4 con (không gặm nhấm). Việc dùng các động vật không gặm nhấm thường rất tốn kém, đặc biệt là các loài linh trưởng. Khi cần thử nghiệm trên động vật không gặm nhấm, đề cương cần được xem xét bởi Hội đồng khoa học hoặc khi có yêu cầu của cơ quan quản lý hoặc nhà sản xuất [44]

1.5.3. Mô hình gây loét dạ dày, tá tràng bằng Indomethacin

Indomethacin (INDO) là thuốc chống viêm nhóm NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drug) có tác dụng ức chế mạnh quá trình tổng hợp prostagladin là những chất trung gian hóa học trong quá trình viêm. Indomethacin ức chế cả hai enzyme COX-1 và COX-2, dẫn tới ức chế tổng hợp prostagladin E_2 và prostagladin I_2 từ acid arachidonic, làm giảm bài tiết chất nhầy và bicarbonat, tạo điều kiện cho HCl và pepsin tấn công gây tổn thương niêm mạc và gây viêm loét dạ dày [45]

- *Nguyên tắc:* gây loét dạ dày chuột bằng cách cho uống Indomethacin, chuột biểu hiện phản ứng viêm với các mức độ loét dạ dày khác nhau. Các thuốc có khả năng ức chế sự xuất hiện loét dạ dày được coi là có tác dụng chống viêm [46] [47]

- *Tiến hành:* gây loét dạ dày bằng Indomethacin uống liều 30 – 40mg/kg (chuột nhịn ăn 1 ngày trước khi uống Indomethacin), quan sát mức độ loét bằng kính lúp với các mức độ: dạ dày bình thường, sung huyết, chàm loét, vết xuất huyết, loét sâu, thủng.

- *Thông số đánh giá:*

- + Tỷ lệ chuột chết ở mỗi lô
- + Tỷ lệ chuột có loét dạ dày ở mỗi lô
- + Chỉ số loét
- + Hình ảnh đại thể dạ dày chuột
- + Hình ảnh vi thể dạ dày chuột
- + Phần trăm ức chế loét

Do tỉ lệ gây loét > 90% nên trong nghiên cứu này, chúng tôi áp dụng mô hình gây loét dạ dày, tá tràng bằng Indomethacin.

Chương 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, chất liệu nghiên cứu

2.1.1. Chất liệu nghiên cứu

Viên nang Mộc Tỳ Vị do Công ty TNHH Bách Thảo Dược sản xuất (hình 2.1), đạt tiêu chuẩn GMP, giấy chứng nhận số 119/2019/ATTP-CNGMP.



Ảnh 2.1. Viên nang Mộc Tỳ Vị

Mỗi viên nang Mộc Tỳ Vị có chứa 350 mg cao khô chiết xuất từ các thảo mộc

Bảng 2.1 Thành phần viên nang Mộc Tỳ Vị

Thành phần	Hàm lượng dược liệu khô	Tiêu chuẩn
Chè dây (<i>Folium Ampelopsis cantoniensis</i>)	800 mg	Dược điển Việt Nam V
Lá khô tía (<i>Folium Ardisiae sylvestris</i>)	600 mg	
Chỉ thực (<i>Fructus aurantii immaturus</i>)	400 mg	
Hậu phác (<i>Cortex Magnoliae officinalis</i>)	400 mg	
Bạch thược (<i>Rhizoma Paeoniae lactiflorae</i>)	400 mg	
Bạch linh (<i>Poria cocos</i>)	200 mg	
Cam thảo bắc (<i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae</i>)	200 mg	
Phụ liệu: Calcium carbonate, Magnesium stearate, bột talc, PVK 30, vỏ nang gelatin vừa đủ 1 viên .		

Viên nang Mộc Tỳ Vị được đóng trong vỉ, mỗi vỉ có 10 viên, mỗi hộp 03 vỉ.

Liều dùng dự kiến trên người: Uống 3 viên/lần \times 2 lần/ngày, uống trước khi ăn 60 phút. Một đợt sử dụng tối thiểu 1 tháng.

Chỉ định: Người viêm loét dạ dày tá tràng, người có nguy cơ viêm loét dạ dày tá tràng

Chống chỉ định: Bất kỳ các trường hợp mẫn cảm với các thành phần của thuốc

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhắt trắng (*Mus musculus*), chủng *Swiss*, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 18 - 22g, do trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng- Hà Nội cung cấp. Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm 3 - 5 ngày trước khi nghiên cứu bằng thức ăn, uống nước tự do.

Chuột cống trắng (*Ratus norvegicus*), chủng *Wistar*, cả 2 giống, có trọng lượng từ 180 – 200 g/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 – 27⁰C, 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, xylen, formol, dung dịch hematoxylin, eosin 1%, thuốc thử Schiff (acid periodic 1%), baume Canada, paraffin.

Indomethacin viên nén 25 mg (Kwality Pharmaceutical- Ấn Độ)

Misoprostol Stella viên nén 200 mcg (Stellapharm.J.V.Co.Ltd-Việt Nam)

Nước muối sinh lý.

Formaldehyd, các hoá chất làm giải phẫu bệnh.

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 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, lamén, 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 mổ động vật cỡ nhỏ và các dụng cụ thí nghiệm khác.



Ảnh 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

Theo hướng dẫn Bộ Y Tế về Hướng dẫn thử thuốc tiền lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu [44]

Chuột nhắt trắng trọng lượng 20 ± 2 g được chia thành từng lô, mỗi lô 10 con. Cho từng lô chuột uống thuốc 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 và tình trạng chung của chuột liên tục trong 7 ngày sau khi uống thuốc (ăn uống, hoạt động thần kinh, đi lại, leo trèo, bài tiết, ...). Nếu chuột chết, mổ chuột để đánh giá đại thể các tổn thương của các cơ quan.

Xác định liều chết 50% (LD₅₀) theo tỷ lệ chuột chết trong 7 ngày

Tính toán LD₅₀ (nếu có) bằng phần mềm probit.

2.2.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Theo hướng dẫn Bộ Y Tế về Hướng dẫn thử thuốc tiền lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu [44]

Chuột cống trắng được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con, mỗi con nhốt riêng một chuồng.

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

Lô trị 1 (n = 10): uống mẫu thuốc thử liều 252 mg/kg/ngày × 30 ngày liên tiếp (liều dùng dự kiến tương đương trên người, tính theo hệ số ngoại suy là 6).

Lô trị 2 (n = 10): uống mẫu thuốc thử liều gấp 3 liều lô trị 1: 756 mg/kg/ngày × 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, bilirubin toàn phần, nồng độ albumin, cholesterol toàn phần;
- + Mô bệnh học: Sau 30 ngày uống thuốc, chuột được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan và xét nghiệm 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 trên mô hình gây loét dạ dày tá tràng bằng indomethacin

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 252 mg /kg; 756mg /kg và misoprostol 50µg/kg.

Đánh giá tác dụng chống viêm loét dạ dày tá tràng của viên nang Mộc Tỳ Vị trên mô hình thực nghiệm gây viêm loét dạ dày - tá tràng bằng Indomethacin ở chuột cống trắng liều 40 mg/kg.

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô nghiên cứu, mỗi lô 10 con, với tỉ lệ đực/cái như nhau ở mỗi lô.

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

- Lô 2 (Mô hình): Uống nước cất 10 mL/kg + uống INDO 40mg/kg, uống 10mL/kg.

- Lô 3 (chứng dương): uống misoprostol 50 μ g/kg + uống INDO 40 mg/kg, uống 10 mL/kg.

- Lô 4 (MTV liều cao): uống viên nang cứng Mộc Tỳ Vị liều 756 mg/kg/ngày (tương đương gấp 3 lần liều dùng có tác dụng dự kiến trên người) + uống INDO 40 mg/kg, uống 10 mL/kg.

- Lô 5 (MTV liều thấp): uống viên nang Mộc Tỳ Vị liều 252 mg/kg/ngày (tương đương liều dùng có tác dụng dự kiến trên người, tính theo hệ số ngoại suy trên chuột cống là 6) + uống INDO 40 mg/kg, uống 10 mL/kg.

Chuột ở các lô 1 đến lô 5 được uống dung môi pha thuốc/thuốc thử liên tục trong thời gian 7 ngày. Ngày thứ 7 của nghiên cứu, sau khi uống thuốc thử một giờ, tiến hành gây loét dạ dày bằng cách cho uống INDO liều 40 mg/kg, uống 10 mL/kg. Sau khi gây mô hình, chuột nhịn đói hoàn toàn, uống nước tự do. Đánh giá tình trạng loét ở thời điểm 06 giờ sau khi uống INDO.

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. Phần ống tiêu hóa từ thực quản (sát tâm vị) đến ruột non (cách môn vị 5 cm) 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 loét theo theo phương pháp tính điểm của Reddy và cộng sự (2012) [48].

Bảng 2.2: Phân loại mức độ loét theo thang điểm Reddy (2012)

Đặc điểm	Điểm
Dạ dày bình thường (Normol colored Stomach)	0
Sung huyết (Red coloration)	0,5
Chấm loét (Spot ulcer)	1
Vết xuất huyết (Hemorrhagic steak)	1,5
Loét sâu (Deep ulcers)	2
Thủng (Perforation)	3

Các chỉ tiêu đánh giá.

- + Tỷ lệ chuột chết ở mỗi lô.
- + Tỷ lệ chuột có loét dạ dày- tá tràng ở mỗi lô.
- + Chỉ số loét (Ulcer Index – UI) được tính bằng điểm mức độ loét trung bình của mỗi lô (theo thang điểm Reddy)

$$UI = \frac{UI \text{ chuột } 1 + UI \text{ chuột } 2 + \dots + UI \text{ chuột } n}{n}$$

- + Khả năng ức chế loét

$$\% \text{ Ức chế} = \frac{(UI \text{ mô hình} - UI \text{ thuốc thử}) \times 100}{UI \text{ mô hình}}$$

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

2.3. Địa điểm, thời gian nghiên cứu

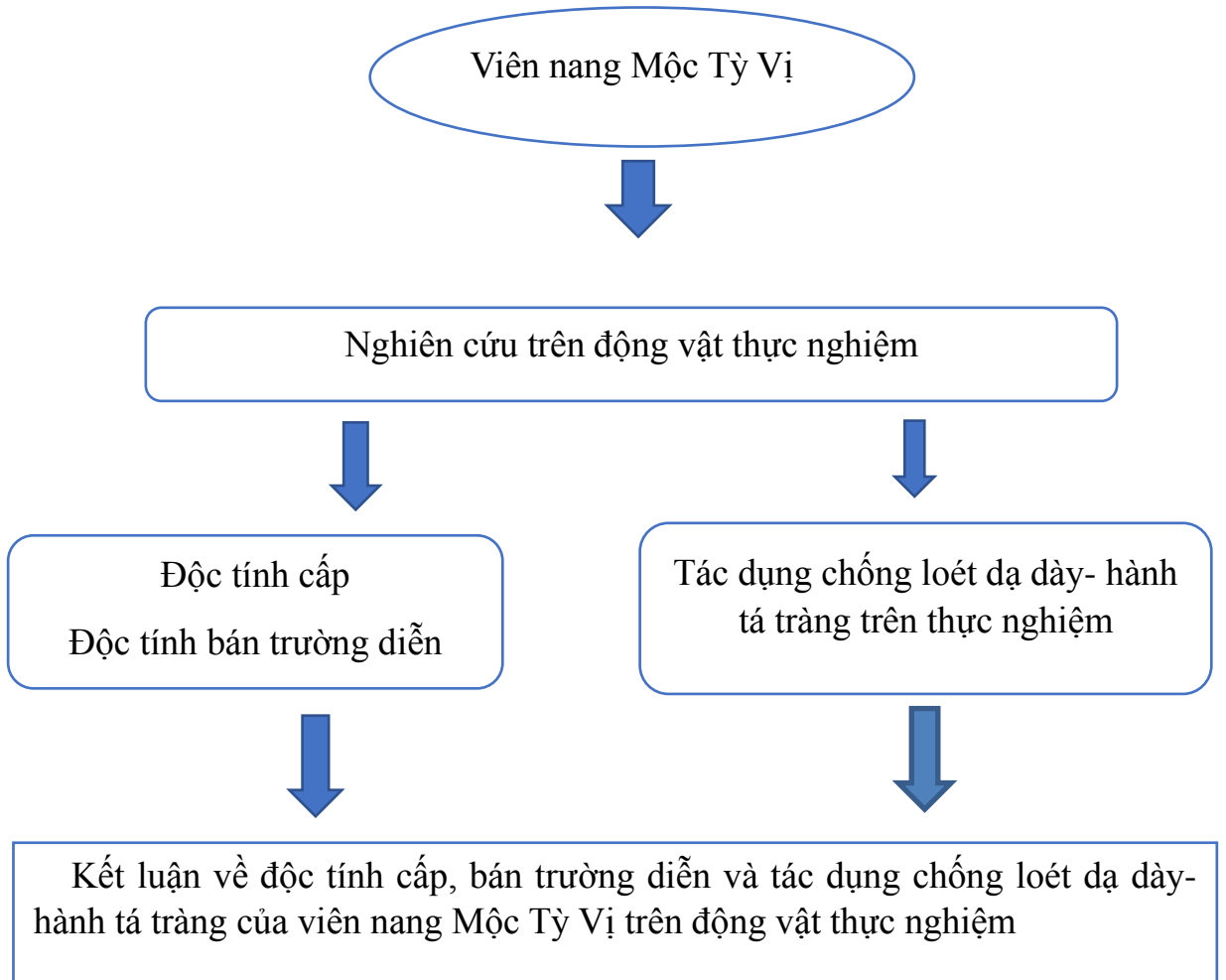
Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 8/2023 tới tháng 01/2024, tại Viện Nghiên cứu Y Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh - Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam và Trung tâm Dược lý lâm sàng- Bộ môn Dược lý- Trường đại học Y Hà Nội.

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 Probit, Microsoft Excel 2019 và SPSS 20.0. 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*Ảnh 2.3. Sơ đồ nghiên cứu*

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp

Tất cả chuột đã thử nghiệm ở các liều khác nhau, thậm chí lô chuột uống đến liều cao nhất là 23,75g cao/kg, 3 lần trong 24 giờ dung dịch đậm đặc, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào khi theo dõi liên tục trong 7 ngày sau khi uống mẫu thử.

Bảng 3.1. Độc tính cấp theo đường uống của viên nang Mộc Tỳ Vị

Lô chuột	n	Liều (ml/kg)	Liều (Viên/kg)	Liều (g cao dược liệu/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	30	25,0	9,5	0	Không
Lô 2	10	45	37,5	14,25	0	Không
Lô 3	10	60	50,0	19,0	0	Không
Lô 4	10	75	62,5	23,75	0	Không

Kết quả bảng 3.1 cho thấy: các lô chuột uống viên nang cứng Mộc tỳ vị liều từ 30 ml/kg tương đương 25,0 viên/kg (9,5g cao dược liệu/kg) đến liều 75 ml/kg tương đương 62,5 viên/kg (23,75g cao dược liệu/ kg) không có biểu hiện độc tính cấp.

3.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn

3.2.1. Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống trắng khi dùng dài ngày.

a. Tình trạng chung

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

b. Sự thay đổi thể trọng chuột

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị đối với thể trọng chuột

Thời gian	Trọng lượng (g) ($\bar{X} \pm SD$)			p
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
D₀	190,0 ± 17,7	193,5 ± 25,7	189,5 ± 23,1	> 0,05
D₁₅	227,0 ± 18,5	216,5 ± 31,0	212,0 ± 23,7	p _{lô 2-chứng} < 0,05
p (D₀ - D₁₅)	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	
D₃₀	245,5 ± 21,5	233,5 ± 22,53	227,5 ± 35,0	p _{lô 2-chứng} < 0,05
p (D₀ - D₃₀)	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	

Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy: Sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc thử, trọng lượng chuột ở lô chứng sinh học tăng so với trước khi uống thuốc thử, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở thời điểm sau 30 ngày uống thuốc với $p < 0,001$. Ở lô trị 1, trọng lượng chuột tăng rõ rệt so với trước khi nghiên cứu với $p < 0,001$ sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc. Ở thời điểm sau sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc thử, trọng lượng chuột ở lô trị 2 tăng rõ rệt so với trước khi uống thuốc thử với $p < 0,001$. Có sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh trọng lượng lô trị 2 với lô chứng với $p < 0,05$.

3.2.2. Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị đối với một số chỉ tiêu huyết học của chuột

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên số lượng hồng cầu

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
D ₀	8,51 ± 0,33	8,13 ± 0,45	8,01 ± 0,72	> 0,05
D ₁₅	9,1 ± 0,33	8,10 ± 0,61	8,61 ± 0,56	> 0,05
p (D ₀ - D ₁₅)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
D ₃₀	8,42 ± 0,64	8,11 ± 0,52	8,36 ± 0,60	> 0,05
p (D ₀ - D ₃₀)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.3 cho thấy sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc 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 thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột

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)	
D ₀	14,6 ± 0,77	14,75 ± 0,52	14,67 ± 1,66	> 0,05
D ₁₅	15,3 ± 0,77	14,71 ± 0,75	14,93 ± 0,88	> 0,05
p (D ₀ - D ₁₅)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
D ₃₀	15,0 ± 0,70	15,16 ± 0,68	14,57 ± 1,48	> 0,05
p (D ₀ - D ₃₀)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc 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 và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên hematocrit trong máu chuột
($n = 10, \bar{X} \pm SD$)

Thời gian	Hematocrit (%)			p (so với chứng)
	$(\bar{X} \pm SD)$			
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
D₀	45,46 ± 2,55	46,35 ± 2,50	46,43 ± 4,56	> 0,05
D₁₅	47,58 ± 4,20	44,52 ± 3,23	45,21 ± 2,13	> 0,05
p (D₀ - D₁₅)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
D₃₀	47,63 ± 3,49	49,4 ± 3,7	47,6 ± 6,10	> 0,05
p (D₀ - D₃₀)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả bảng 3.5 cho thấy: Sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc thử, hematocrit 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 thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột
($n = 10, \bar{X} \pm SD$)

Thời gian	Thể tích trung bình hồng cầu (fL)			p (so với chứng)
	$(\bar{X} \pm SD)$			
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
D₀	54,94 ± 3,23	57,32 ± 2,41	57,3 ± 1,88	> 0,05
D₁₅	53,79 ± 2,40	54,83 ± 3,21	54,47 ± 3,81	> 0,05
p (D₀ - D₁₅)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
D₃₀	56,9 ± 3,13	56,41 ± 1,81	58,2 ± 2,92	> 0,05
p (D₀ - D₃₀)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.6 cho thấy sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc thử, thể tích trung bình 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 thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên số lượng bạch cầu trong máu chuột ($n = 10$, $\bar{X} \pm SD$)

Thời gian	Số lượng bạch 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)	
D₀	13,19 ± 2,96	12,41 ± 2,88	12,73 ± 2,37	> 0,05
D₁₅	12,62 ± 5,38	11,10 ± 4,75	12,76 ± 1,92	> 0,05
p (D₀ - D₁₅)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
D₃₀	13,10 ± 2,99	12,83 ± 2,06	12,23 ± 2,29	> 0,05
p (D₀ - D₃₀)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.7 cho thấy sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc thử, 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 thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên công thức bạch cầu ($n = 10$, $\bar{X} \pm SD$)

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 (%)
D₀	75,5 ± 5,2	17,0 ± 5,4	78,8 ± 4,1	12,5 ± 4,6	79,8 ± 1,9	11,6 ± 2,1
D₁₅	75,6 ± 3,7	16,8 ± 3,6	77,8 ± 4,8	14,2 ± 4,3	79,3 ± 4,2	13,5 ± 5,3
p (D₀ - D₁₅)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
D₃₀	78,7 ± 3,4	12,7 ± 3,8	80,2 ± 3,3	10,2 ± 3,4	81 ± 1,9	11,5 ± 2,1
p (D₀ - 30)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Kết quả ở bảng 3.8 cho thấy sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc thử, công thức bạch cầu (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 và so với trước khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên tiểu cầu trong máu
($n = 10, \bar{X} \pm SD$)

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)	
D₀	631,38 ± 76,45	615,20 ± 45,95	684,1 ± 80,17	> 0,05
D₁₅	618,9 ± 56,41	578,20 ± 54,29	652,1 ± 71,88	> 0,05
p (D₀ - D₁₅)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
D₃₀	630,50 ± 143,01	584,90 ± 59,92	646,1 ± 86,24	> 0,05
p (D₀ - D₃₀)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.9 cho thấy sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc 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 thuốc thử ($p > 0,05$).

3.2.3. Đánh giá ảnh hưởng đến chức năng gan chuột khi dùng viên nang Mộc Tỳ Vị dài ngày

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị đối với hoạt độ AST
($n = 10, \bar{X} \pm SD$)

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)	
D₀	159,79 ± 35,89	157,66 ± 28,33	179,4 ± 19,29	> 0,05
D₁₅	155,27 ± 34,62	152,59 ± 75,64	177,06 ± 33,60	> 0,05
p (D₀ - D₁₅)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
D₃₀	153,85 ± 18,28	141,53 ± 44,14	164,93 ± 31,60	> 0,05
p (D₀ - D₃₀)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.10 cho thấy sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc thử, 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 và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị đối với hoạt độ ALT
($n = 10, \bar{X} \pm SD$)

Thời gian	Hoạt độ ALT (UI/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng ($n = 10$)	Lô trị 1 ($n = 10$)	Lô trị 2 ($n = 10$)	
D₀	69,51 ± 23,05	63,99 ± 21,40	68,47 ± 12,67	> 0,05
D₁₅	68,85 ± 13,54	68,22 ± 11,95	69,55 ± 24,64	> 0,05
p (D₀ - D₁₅)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
D₃₀	64,40 ± 16,41	65,03 ± 29,92	64,9 ± 19,03	> 0,05
p (D₀ - D₃₀)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.11 cho thấy sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc thử, hoạt độ ALT 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 thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên nồng độ bilirubin toàn phần trong máu ($n = 10, \bar{X} \pm SD$)

Thời gian	Nồng độ bilirubin toàn phần (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng ($n = 10$)	Lô trị 1 ($n = 10$)	Lô trị 2 ($n = 10$)	
D₀	14,93 ± 3,0	14,37 ± 2,55	13,79 ± 3,03	> 0,05
D₁₅	13,18 ± 4,21	14,83 ± 1,70	13,80 ± 3,72	> 0,05
p (D₀ - D₁₅)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
D₃₀	14,15 ± 3,21	13,52 ± 2,17	14,80 ± 2,63	> 0,05
p (D₀ - D₃₀)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.12 cho thấy sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc 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 chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.13. Ảnh hưởng của Viên nang cứng Mộc tỳ vị 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)	
D ₀	43,45 ± 4,22	44,91 ± 6,03	45,16 ± 6,17	> 0,05
D ₁₅	43,58 ± 6,04	45,34 ± 4,90	45,46 ± 5,10	> 0,05
p (D ₀ - D ₁₅)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
D ₃₀	44,08 ± 2,93	43,84 ± 3,20	43,29 ± 3,81	> 0,05
p (D ₀ - D ₃₀)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.13 cho thấy sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc 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 thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.14. Ảnh hưởng của Viên nang cứng Mộc tỳ vị đến nồng độ cholesterol toàn phần

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)	
D ₀	2,22 ± 0,50	2,05 ± 0,48	2,11 ± 0,56	> 0,05
D ₁₅	2,34 ± 0,71	2,26 ± 0,42	2,20 ± 0,56	> 0,05
p (D ₀ - D ₁₅)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
D ₃₀	2,28 ± 0,58	2,25 ± 0,38	2,26 ± 0,32	> 0,05
p (D ₀ - D ₃₀)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.14 cho thấy sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc 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 thuốc thử. Tuy nhiên, 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 ($p > 0,05$).

3.2.4. Đánh giá ảnh hưởng lên chức năng thận khi dùng viên nang Mộc Tỳ Vị dài ngày

Bảng 3.15. Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên nồng độ creatinin máu chuột ($n = 10, \bar{X} \pm SD$)

Thời gian	Nồng độ Creatinin (mg/l) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với lô chứng)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
D₀	69,02 ± 14,06	67,69 ± 18,92	68,95 ± 9,19	p > 0,05
D₁₅	69,35 ± 8,25	66,11 ± 15,64	67,61 ± 10,14	p > 0,05
p (D₀ - D₁₅)	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	
D₃₀	68,81 ± 5,09	68,76 ± 11,12	69,02 ± 11,51	p > 0,05
p (D₀ - D₃₀)	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	

Kết quả ở bảng 3.15 cho thấy sau 15 và 30 ngày uống Viên nang cứng Mộc tỳ vị, ở cả lô trị 1 và lô trị 2, 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 thuốc thử ($p > 0,05$).

3.2.5. Kết quả đại thể và mô bệnh học các tạng (gan, thận) của chuột thí nghiệm

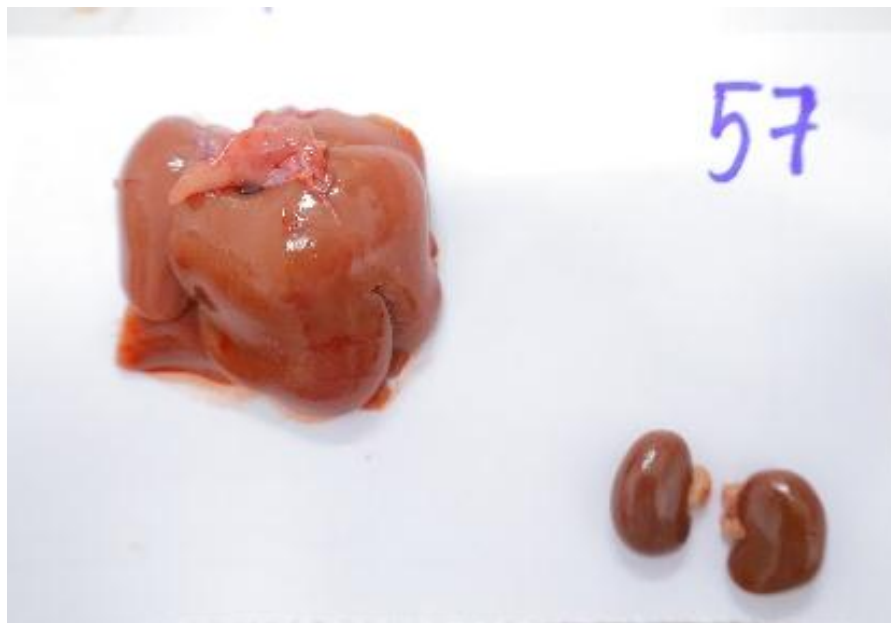
* Hình thái đại thể :



Ảnh 3.1: Hình ảnh đại thể gan và thận chuột lô chứng (chuột số 7)



***Ảnh 3.2: Hình ảnh đại thể gan và thận chuột lô uống viên nang Mộc Tỳ Vị
liều 252mg/kg/ngày (chuột số 45)***

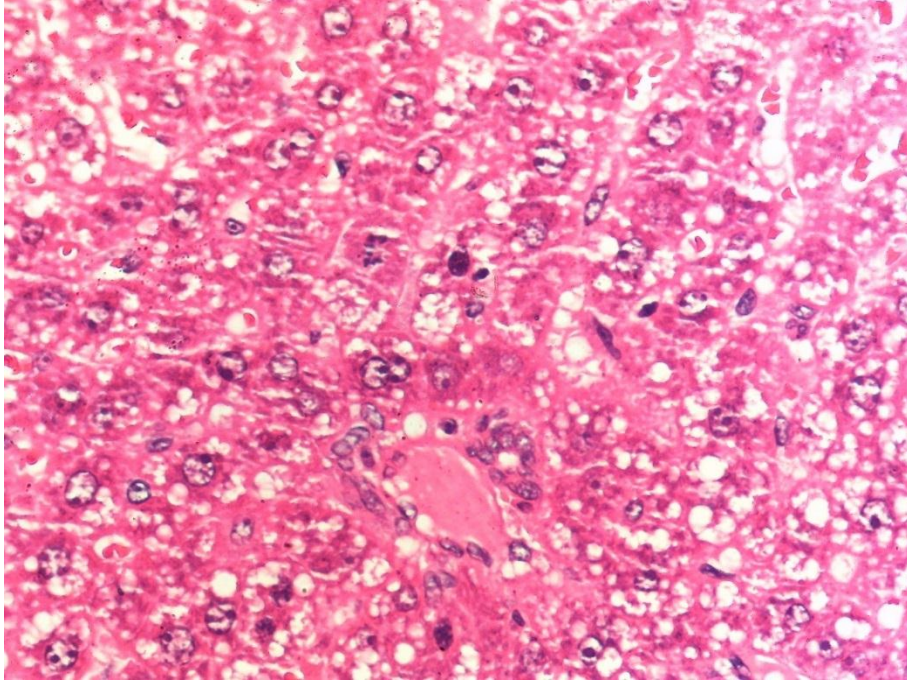


***Ảnh 3.3: Hình ảnh đại thể gan và thận chuột lô uống viên nang Mộc Tỳ Vị
756 mg/kg/ngày (chuột số 57)***

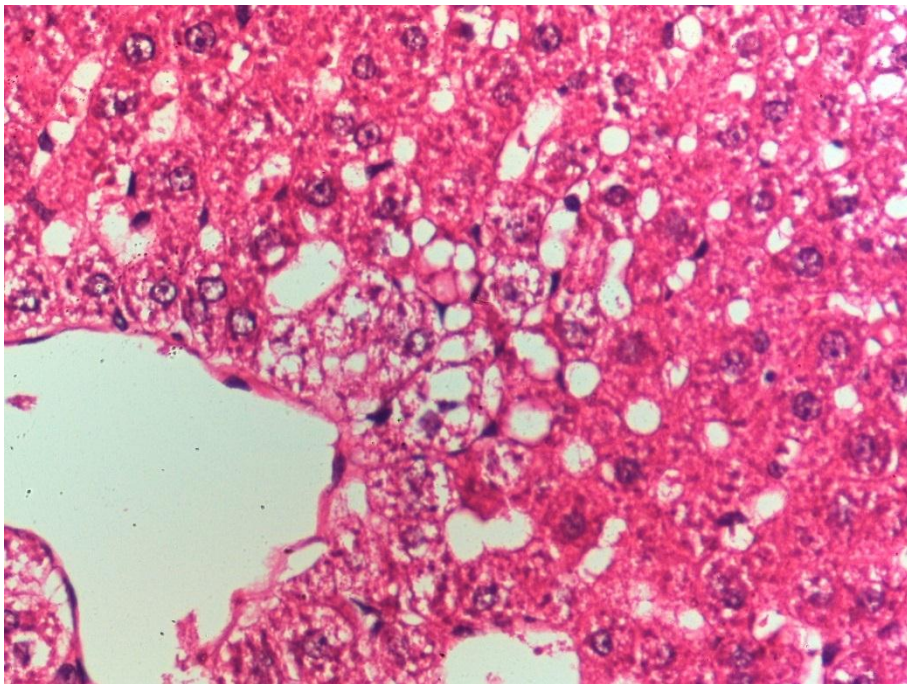
Trên tất cả các chuột thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của gan và thận.

* Hình thái vi thể của gan và thận:

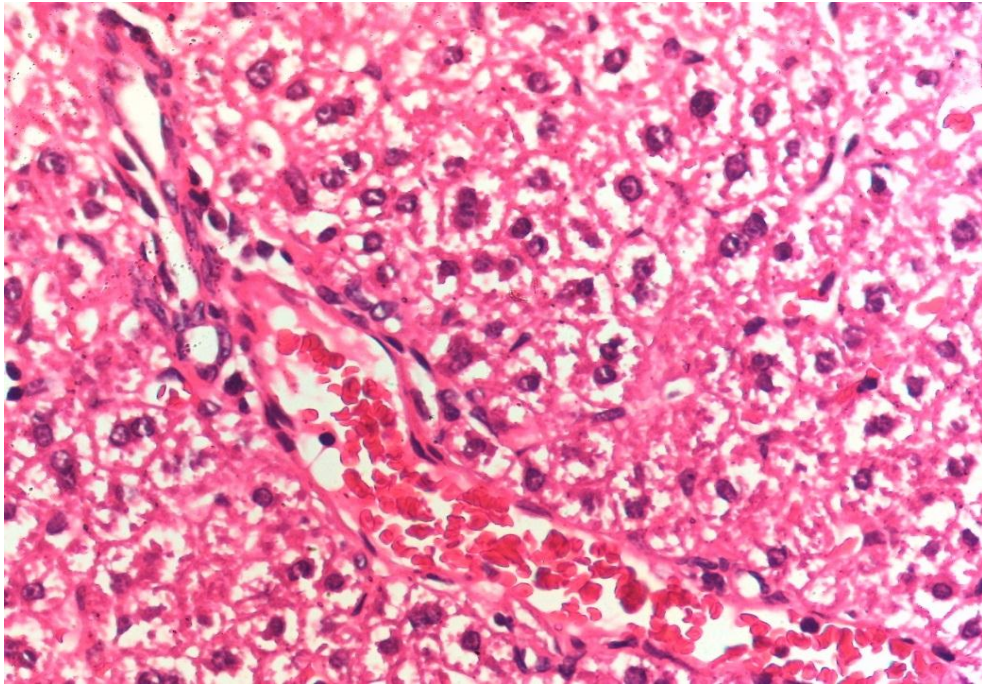
- **Giải phẫu vi thể gan:**



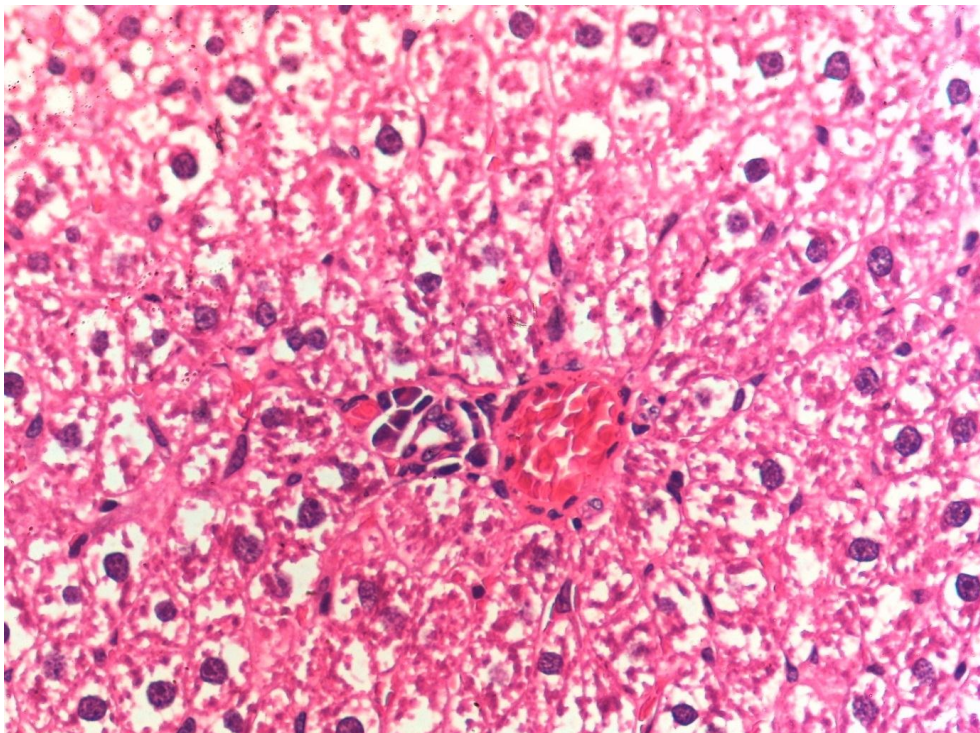
Ảnh 3.4. Hình thái vi thể gan ở chuột lô chứng (chuột số 1) (HE x 400)
(HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần)



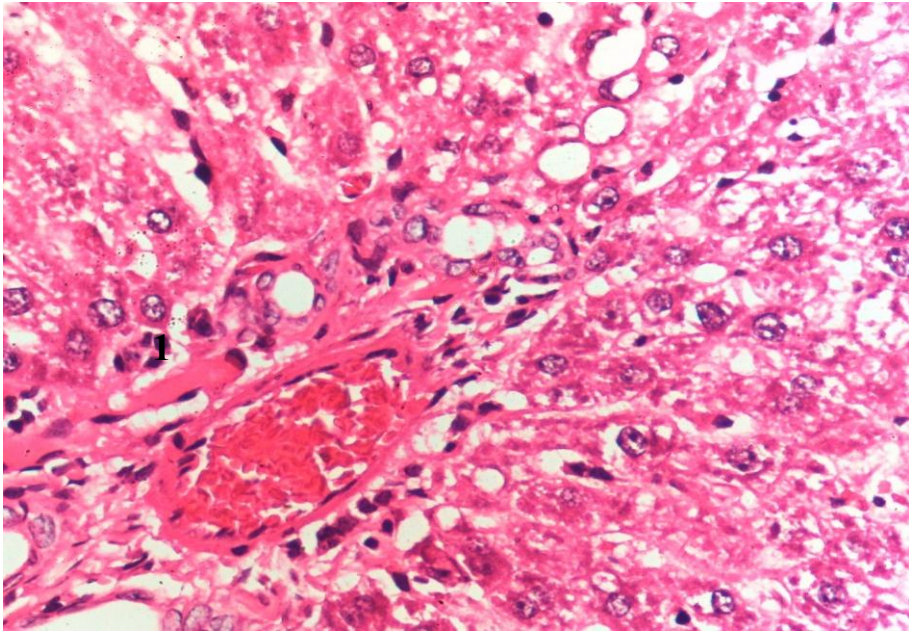
Ảnh 3.5. Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (chuột số 7) (HE x 400)



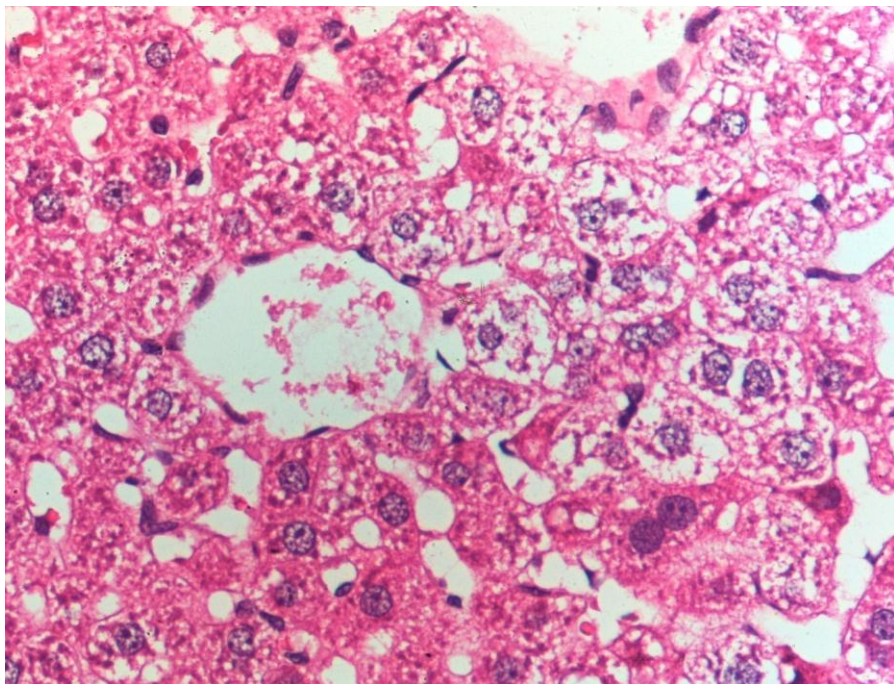
*Ảnh 3.6. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 sau 30 ngày uống thuốc thử
(chuột số 43) (HE x 400)*



*Ảnh 3.7. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 sau 30 ngày uống thuốc thử
(chuột số 45) (HE x 400)*

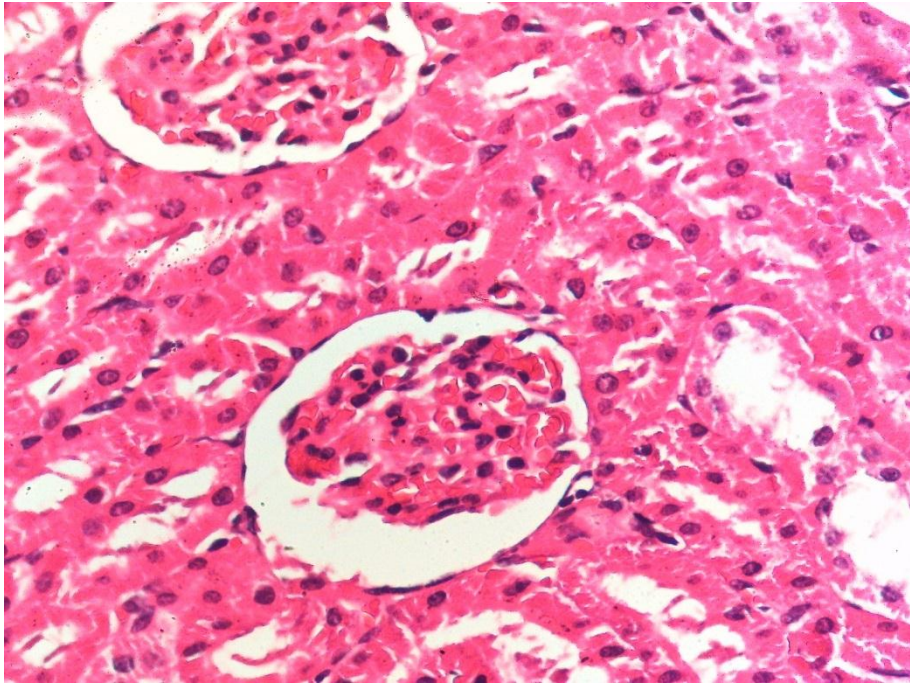


*Ảnh 3.8. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 sau 30 ngày uống thuốc thử
(chuột số 57) (HE x 400)*

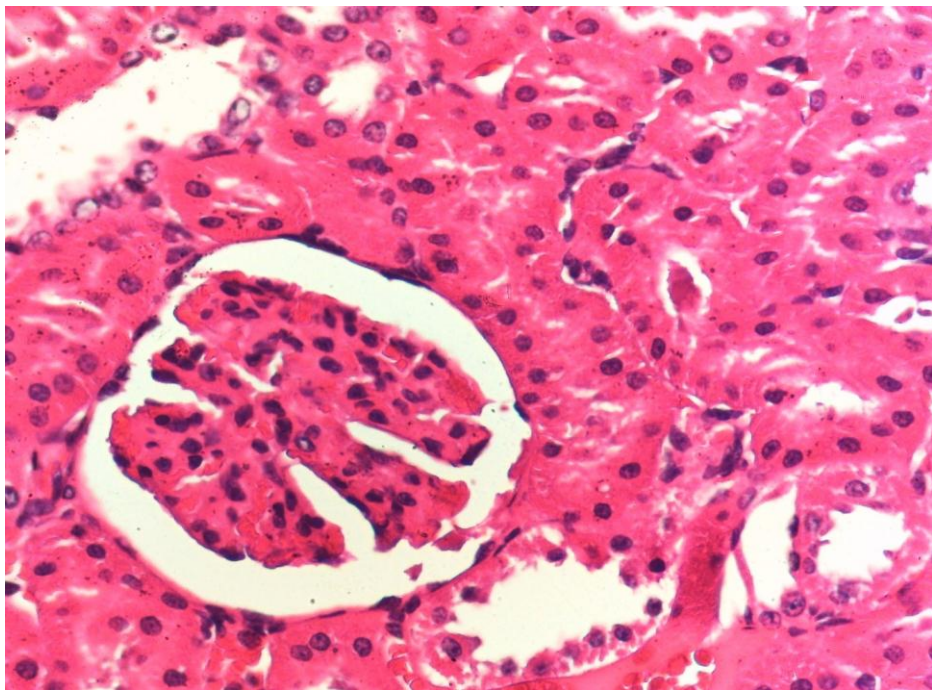


*Ảnh 3.9. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 sau 30 ngày uống thuốc thử
(chuột số 60) (HE x 400)*

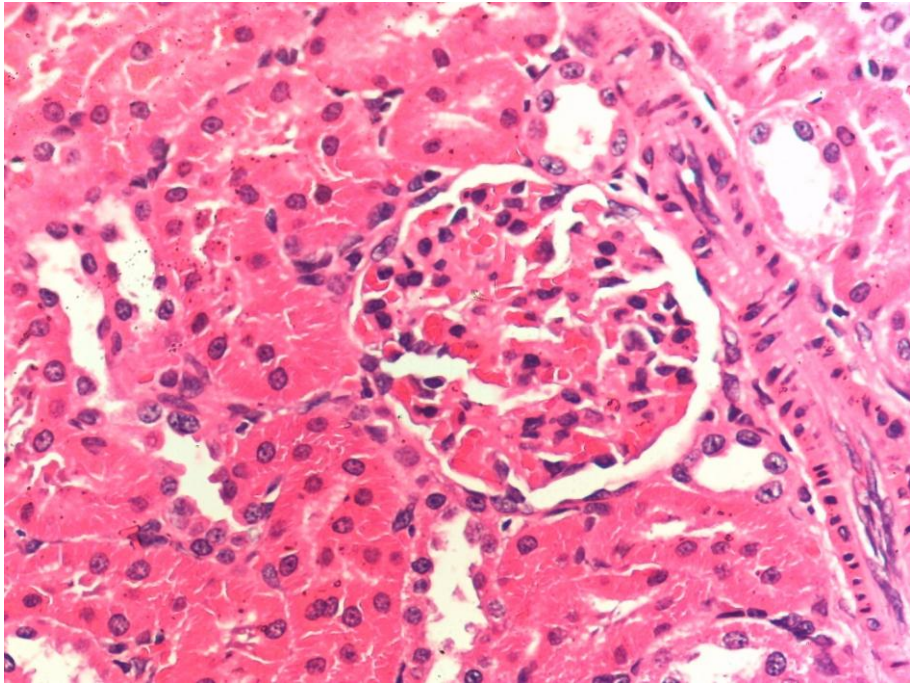
- *Giải phẫu vi thể thận:*



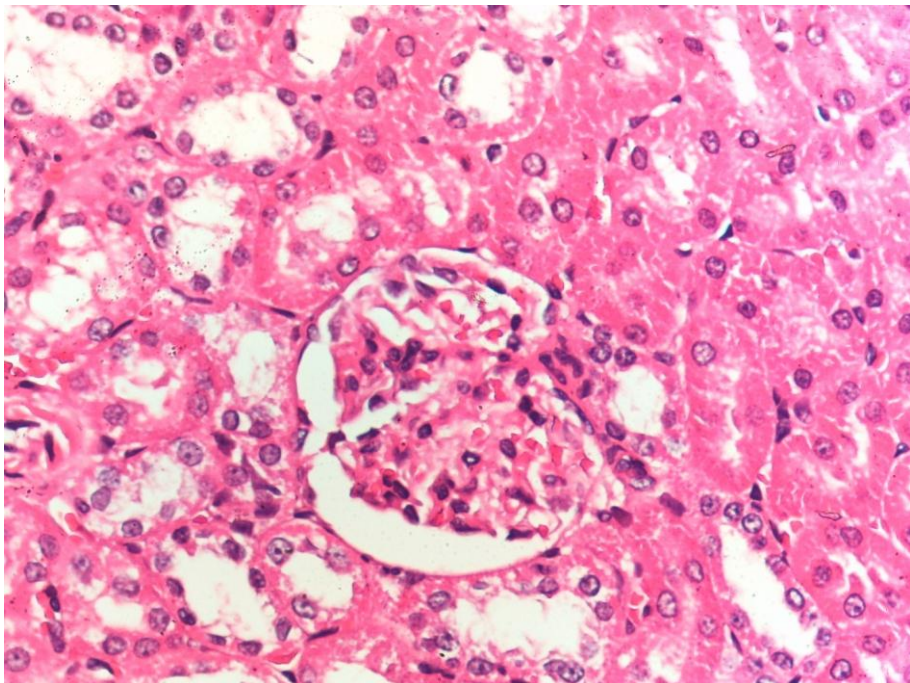
Ảnh 3.10: Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (chuột số 2) (HE x 400)



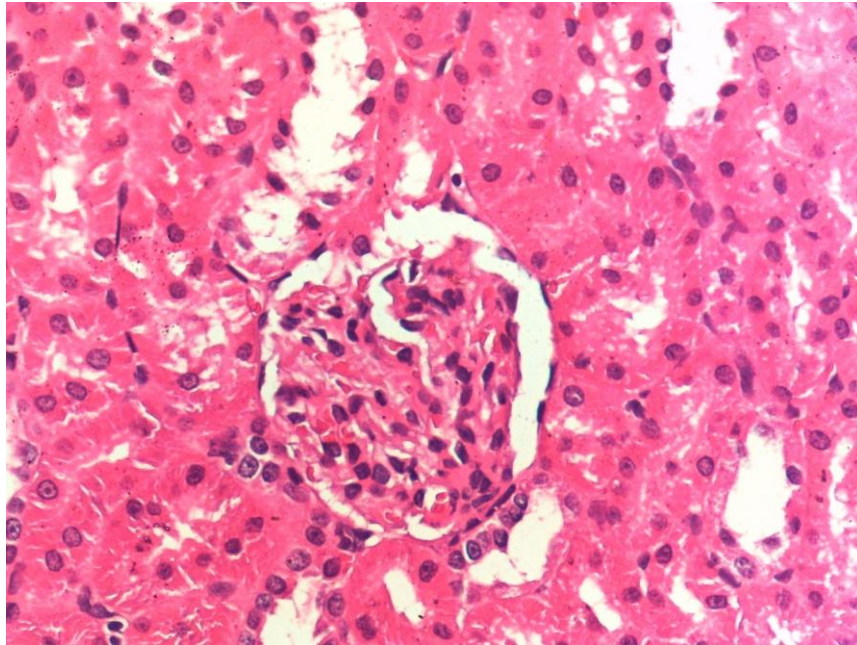
Ảnh 3.11: Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (chuột số 7) (HE x 400)



*Ảnh 3.12: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 sau 30 ngày uống thuốc thử
(chuột số 45) (HE x 400)*



*Ảnh 3.13: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 sau 30 ngày uống thuốc thử
(chuột số 57) (HE x 400)*



Ảnh 3.14: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 sau 30 ngày uống thuốc thử
(chuột số 58) (HE x 400)

Sau 30 ngày uống thuốc thử, cấu trúc vi thể gan và thận của lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng sinh học.

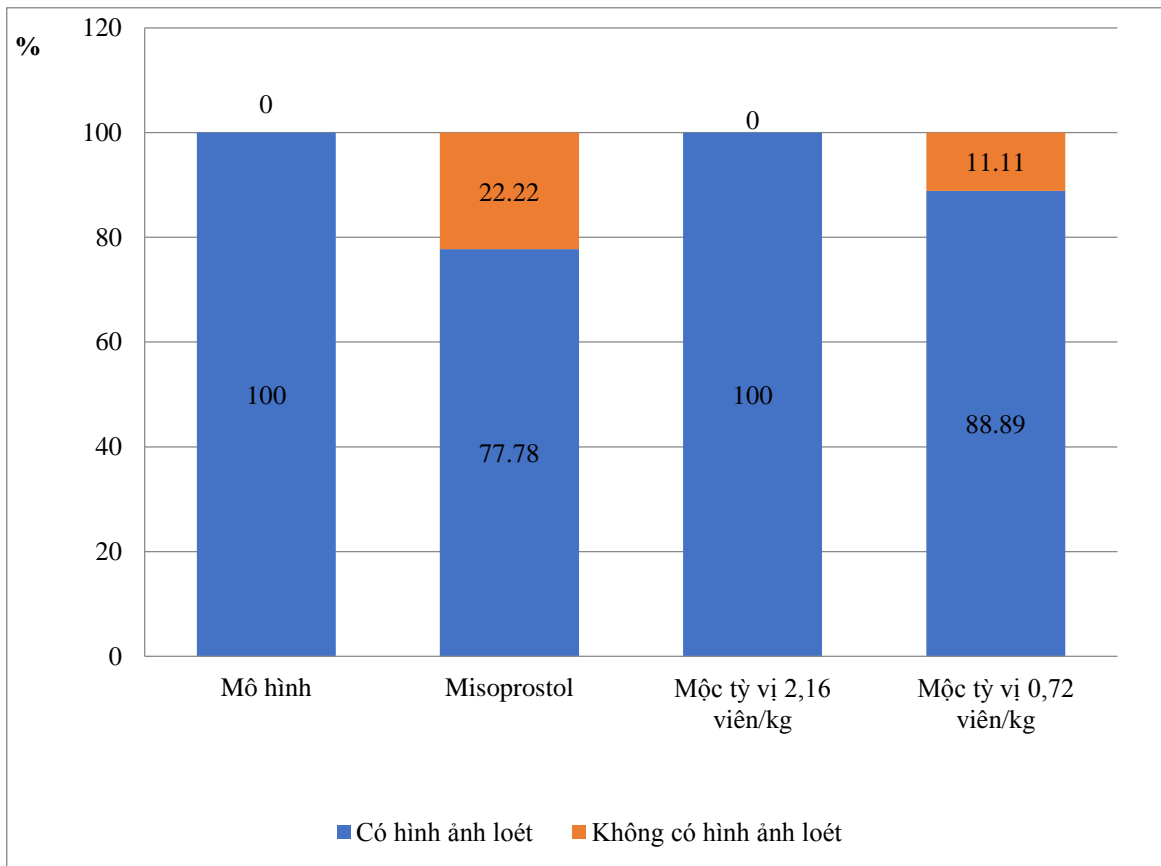
3.3. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống loét của viên nang Mộc Tỳ Vị trên mô hình thực nghiệm gây loét dạ dày, tá tràng ở chuột cống trắng

3.3.1. Ảnh hưởng của Mộc tỳ vị lên tỉ lệ chuột chết và đặc điểm tổn thương loét

Bảng 3.16. Ảnh hưởng của Mộc tỳ vị đến tỉ lệ chuột chết sau uống indomethacin

Lô nghiên cứu	Tỉ lệ chuột chết
Lô 1: Chứng sinh học	0
Lô 2: Mô hình	10%
Lô 3: Misoprostol	10%
Lô 4: Mộc tỳ vị liều 756mg/kg	10%
Lô 5: Mộc tỳ vị liều 252mg/kg	10%

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.16 cho thấy: Không có sự khác biệt về tỉ lệ chuột chết sau khi uống indomethacin ở các lô nghiên cứu.



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

Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ chuột có loét dạ dày - tá tràng trên thực nghiệm

Kết quả biểu đồ 2.1 cho thấy: Tỷ lệ chuột bị loét ở lô mô hình là 100%. Misoprostol làm giảm tỷ lệ chuột bị loét do indomethacin so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,134$ ($p > 0,05$). Tỷ lệ chuột bị loét ở lô uống Mốc tỳ vị liều cao (756mg/kg) là 100% không có sự thay đổi so với lô mô hình. Tỷ lệ chuột bị loét ở lô uống Mốc tỳ vị liều thấp (252mg/kg) là 88,89% thấp hơn so với lô mô hình, tuy nhiên mức giảm này chưa đủ tạo ra sự khác biệt có ý nghĩa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,303 > \alpha = 0,05$.

Bảng 3.17. Ảnh hưởng của Mộc tỳ vị đến chỉ số loét

Lô nghiên cứu	Chỉ số loét
Lô 2: Mô hình	1,14 ± 0,16
Lô 3: Misoprostol	0,79 ± 0,43*
Lô 4: Mộc tỳ vị liều 756mg/kg	1,08 ± 0,10
Lô 5: Mộc tỳ vị liều 252mg/kg	0,83 ± 0,45

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

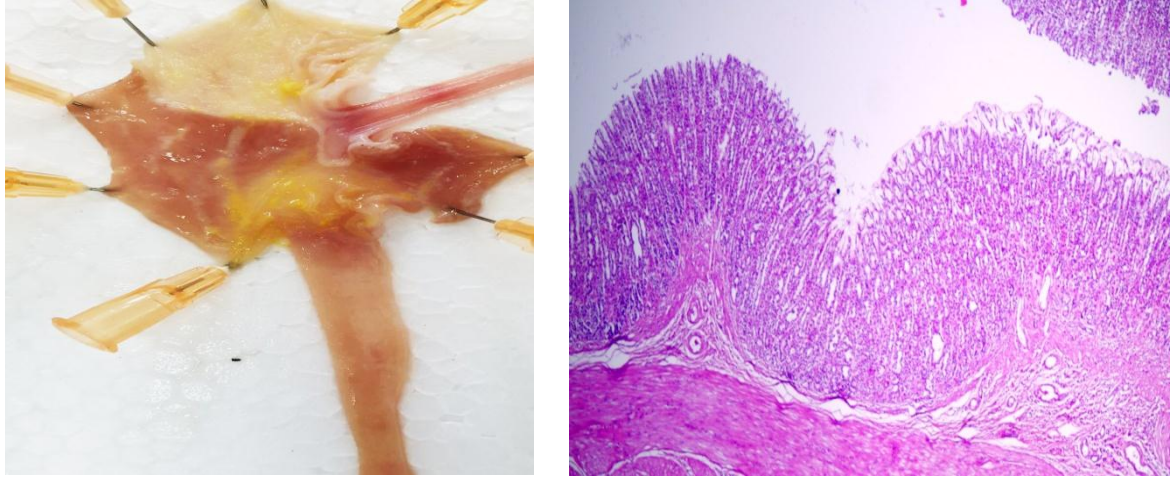
Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.17 cho thấy: Misoprostol liều 50 µg/kg làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số loét so với lô mô hình ($Z = -2,230$; $p_{2-3} = 0,026$). Mộc tỳ vị ở cả hai mức liều đều có xu hướng làm giảm chỉ số loét so với lô mô hình, trong đó Mộc tỳ vị liều thấp có khả năng giảm chỉ số loét ($0,83 \pm 0,45$) nhiều hơn so với liều cao ($1,08 \pm 0,10$) ($p_{2-5} = 0,126$; $p_{2-4} = 0,332$) Không có sự khác biệt về chỉ số loét giữa các lô uống Mộc tỳ vị và misoprostol ($p > 0,05$).

Bảng 3.18. Khả năng ức chế loét của Mộc tỳ vị trên thực nghiệm

Lô nghiên cứu	Phần trăm ức chế loét
Lô 2: Mô hình	-
Lô 3: Misoprostol	30,70
Lô 4: Mộc tỳ vị liều 756mg/kg	5,26
Lô 5: Mộc tỳ vị liều 252mg/kg	27,19

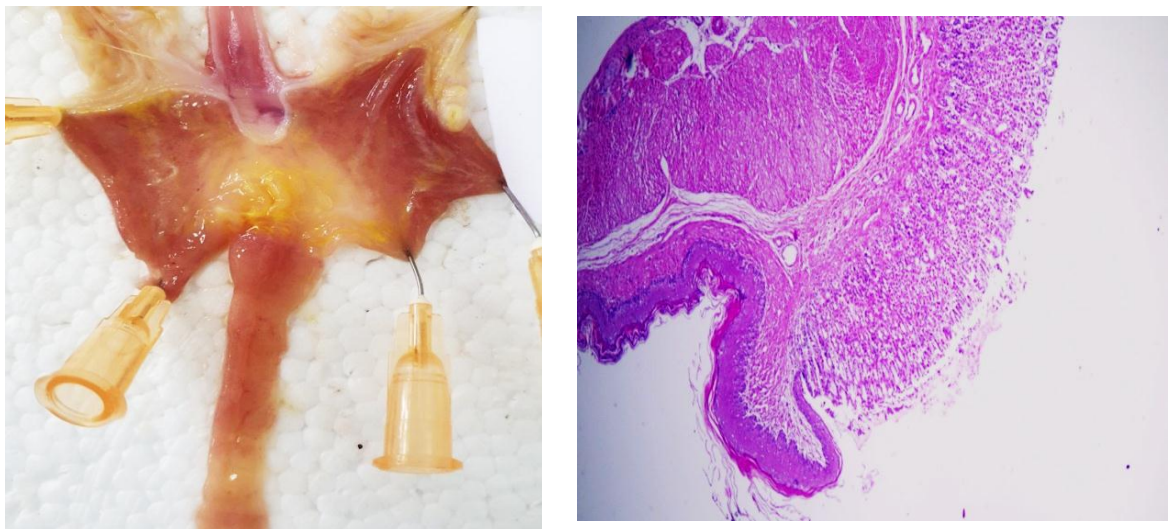
Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.18 cho thấy: Misoprostol liều 50 µg/kg có phần trăm ức chế loét là 30,70%. Mộc tỳ vị liều thấp có khả năng ức chế loét là 27,19% tốt hơn Mộc tỳ vị liều cao với khả năng ức chế loét là 5,26%.

3.3.2. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày- tá tràng chuột sau 7 ngày uống thuốc



Ảnh 3.15: Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày- tá tràng chuột lô chứng
(chuột số 09)

Dạ dày - tá tràng bình thường (HE x 400)



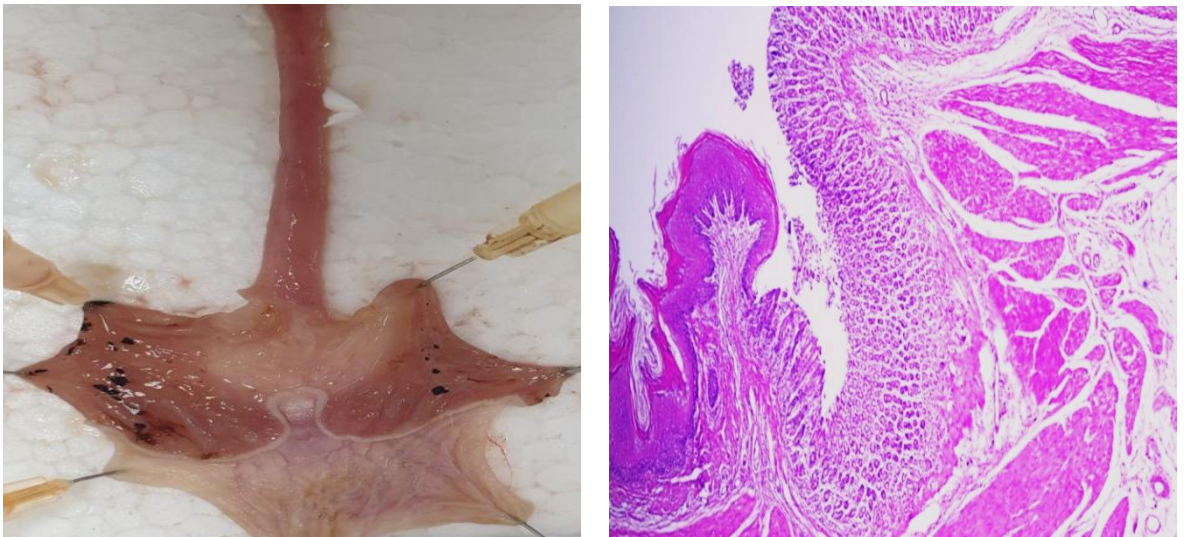
Ảnh 3.16: Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày -tá tràng chuột lô chứng
(chuột số 10)

Dạ dày - tá tràng bình thường (HE x 400)



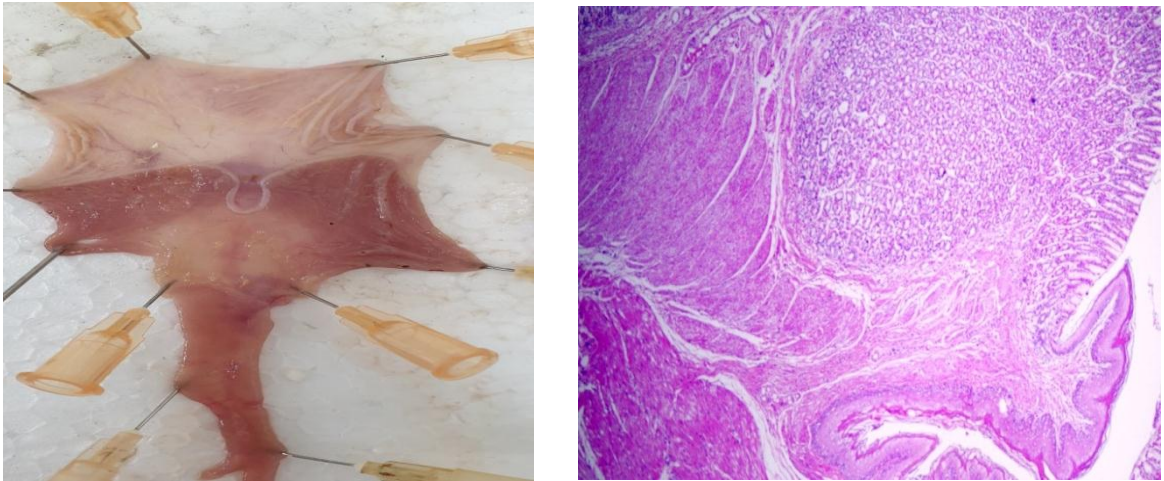
Ảnh 3.17: Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày – tá tràng chuột lô mô hình
(chuột số 97), (HE x 400)

Dạ dày loét nặng, niêm mạc nhiều ổ viêm. Có hiện tượng quá sản viêm niêm mạc dạ dày. Hạ niêm mạc xâm nhiễm nhiều tế bào viêm đơn nhân lympho, tương bào và bạch cầu đa nhân trung tính



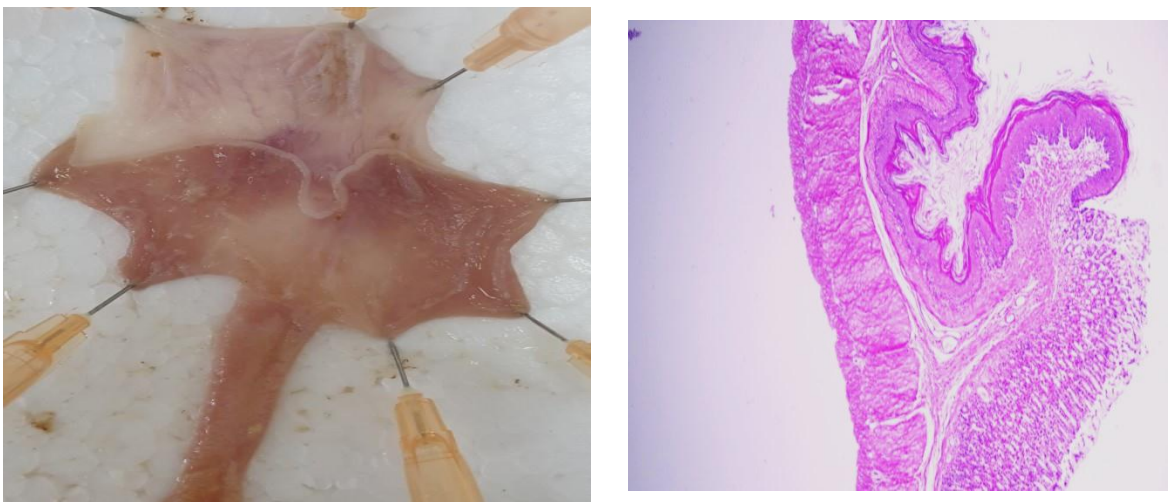
Ảnh 3.18: Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày – tá tràng chuột lô mô hình
(chuột số 95), (HE x 400)

Dạ dày loét nặng. Các ống tuyến tăng sinh nhiều hàng, được lót bởi các tế bào biểu mô có nhân nhỏ. Hạ niêm mạc xâm nhiễm nhiều tế bào viêm đơn nhân lympho, tương bào.



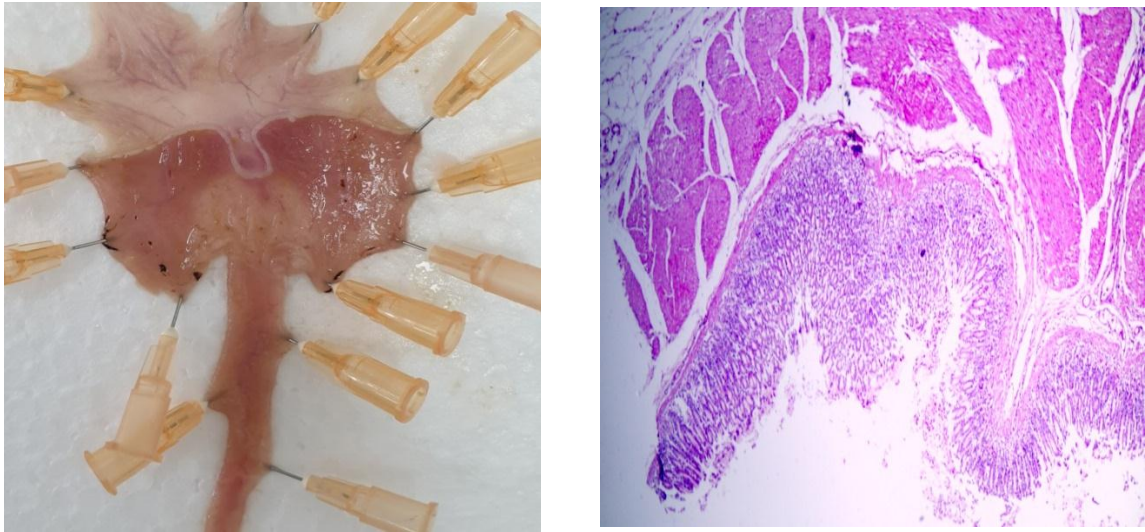
Ảnh 3.19: Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày-tá tràng chuột lô Misoprostol (chuột số 102), (HE x 400)

Dạ dày có rải rác có ít chấm loét, ít tế bào viêm. Ống tuyến tăng sinh nhiều hàng. Hạ niêm mạc xâm nhiễm rải rác tế bào viêm đơn nhân lympho, tương bào và bạch cầu đa nhân trung tính



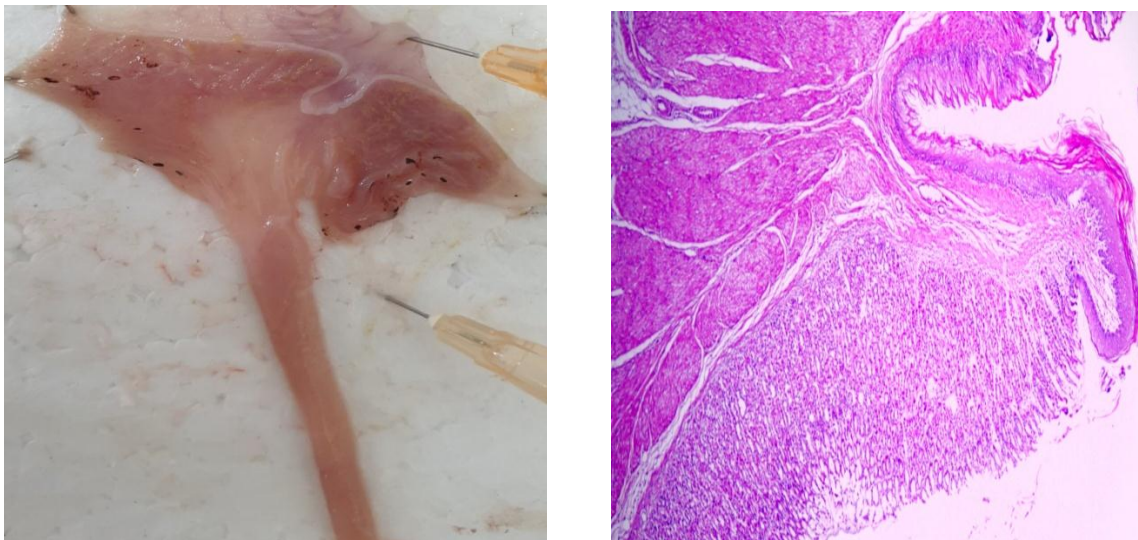
Ảnh 3.20: Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày – tá tràng chuột lô Misoprostol (chuột số 105). (HE x 400)

Dạ dày có cấu trúc bình thường, không có ổ loét. Trên vi thể: Ống tuyến tăng sinh nhẹ, được lót bởi các tế bào biểu mô. Hạ niêm mạc xâm nhiễm rải rác tế bào viêm đơn nhân lympho, tương bào. Tăng sản và tăng chế tiết niêm mạc dạ dày.



Ảnh 3.21: Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày-tá tràng chuột lô Metyprilol liều cao
(chuột số 112), (HE x 400)

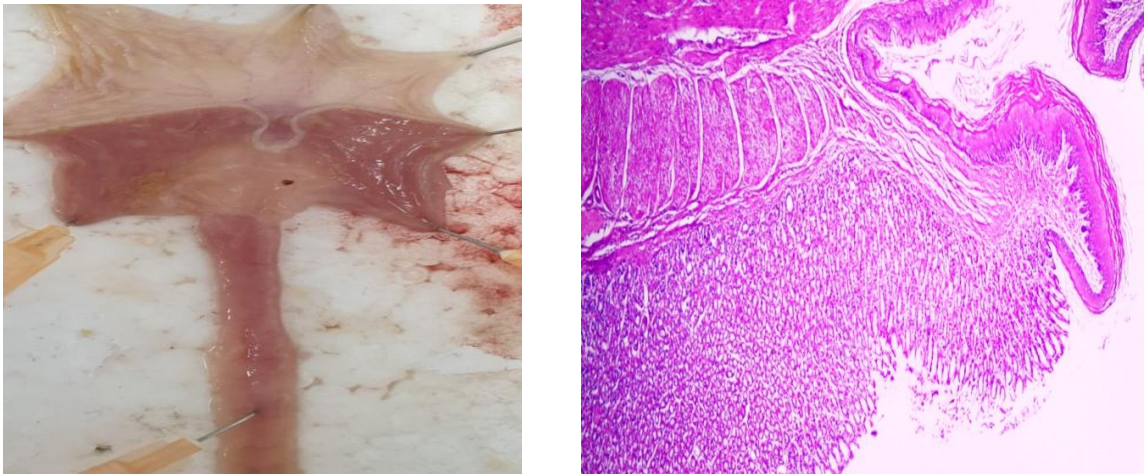
Dạ dày có rải rác ổ loét, ống tuyến tăng sinh nhiều hàng, được lót bởi các tế bào biểu mô có nhân nhỏ, bào tương tăng chế tiết bắt màu hồng. Hạ niêm mạc xâm nhiễm nhiều tế bào viêm đơn nhân lympho, tương bào.



Ảnh 3.22: Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày – tá tràng chuột lô Metyprilol
liều cao

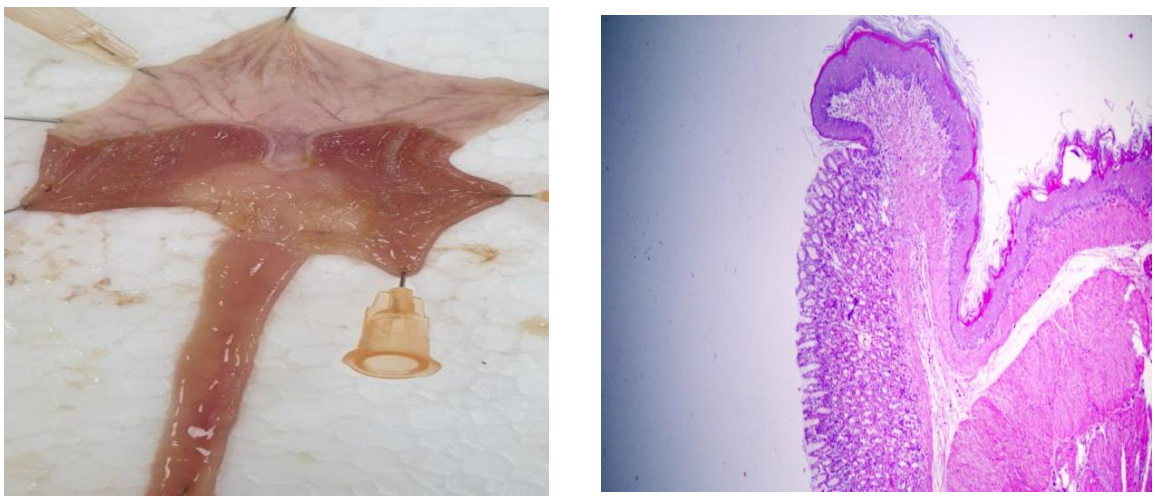
(chuột số 116), HE x 400

Dạ dày có các ổ loét, vùng mất lớp niêm mạc. Tăng sản, viêm và tăng chế tiết niêm mạc dạ dày.



Ảnh 3.23: Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày-tá tràng chuột lô MDR1 vị liều thấp
(chuột số 118), (HE x 400)

Dạ dày không có ổ loét. Hạ niêm mạc xâm nhiễm rải rác tế bào viêm đơn nhân lympho, tương bào. Tăng sản nhẹ các tuyến chế tiết.



Ảnh 3.24 : Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày-tá tràng chuột lô MDR1 vị liều thấp
(chuột số 124), (HE x 400)

Dạ dày có chấm loét nhỏ. Tá tràng có vùng bình thường. tăng sản và tăng chế tiết nhẹ ở niêm mạc dạ dày

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Nghiên cứu độc tính cấp của viên nang Mộc Tỳ Vị trên chuột nhắt trắng

Theo hướng dẫn của Bộ Y Tế [49], tất cả các bài thuốc có nguồn gốc từ dược liệu cần đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn, ngoại trừ các bài thuốc cổ phương chiết xuất theo phương pháp truyền thống, thường là dạng sắc. Thử nghiệm này đều phải đánh giá trên động vật thực nghiệm trước khi thử nghiệm trên người. Viên nang Mộc Tỳ Vị được bào chế từ bài thuốc nghiệm phương, vì vậy cần được đánh giá về độc tính cấp.

Đường dùng dự kiến của viên nang là đường uống, vì vậy khi thử nghiệm trên động vật thực nghiệm, thuốc cũng được sử dụng bằng đường uống theo đúng như đường dùng dự kiến trên người. Khi thao tác cho chuột uống thuốc bằng kim đầu tù, đòi hỏi kỹ thuật viên có kinh nghiệm để tránh làm chuột bị tổn thương thực quản, hay đưa nhầm thuốc vào khí quản gây sặc, chết chuột, ảnh hưởng tới kết quả nghiên cứu. Lượng thuốc đưa vào chuột cần đảm bảo đưa vào trong dạ dày chuột toàn vẹn. Nếu có hiện tượng chuột bị chết trong quá trình uống thuốc, cần phẫu tích để tìm hiểu nguyên nhân. Nguyên nhân có thể là kích thích gây co giật, hoặc suy gan, suy thận, hay có thể do trong quá trình uống thuốc, chuột bị tiêu chảy nặng dẫn tới mất nước mà chết,.... Trong lô nghiên cứu độc tính cấp, không có chuột nào bị chết, vì vậy không có bất cứ nguyên nhân nào kể trên.

Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nang Mộc Tỳ Vị trên chuột nhắt trắng (bảng 3.1) cho thấy: liều từ 30 ml/kg tương đương 25,0 viên/kg (9,5g cao dược liệu/kg) đến liều tối đa 75 ml/kg tương đương 62,5 viên/kg

(23,75g cao dược liệu/ kg) không có biểu hiện gì, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc thử không xuất hiện độc tính cấp. Trong nghiên cứu này chưa xác định được LD₅₀ của viên nang Mộc Tỳ Vị theo đường uống trên chuột nhắt trắng và không thấy xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần đầu và trong suốt 7 ngày sau uống thuốc.

Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của Nguyễn Tô Hiệu, Hồ Cảnh Hậu, Lê Thị Hồng Hạnh và Lê Thị Huyền Trang nghiên cứu Viên dạ dày 105 thành phần có Cao benladon, bột mộc hương, bột hương phụ, bột cam thảo, tinh bột nghệ, gel nhôm, bột mai mực cũng chưa xác định được LD₅₀ của bài thuốc [50]. Bên cạnh đó, viên nang Mộc Tỳ Vị có chèn dây từ lâu đã được dùng theo kinh nghiệm để chữa các bệnh về đau dạ dày của đồng bào Tày, khi nghiên cứu độc tính cấp của chèn dây cũng cho kết quả tương tự kết quả của chúng tôi [10]

Việc chưa tìm thấy LD₅₀ của viên nang Mộc Tỳ Vị theo đường uống trên chuột nhắt trắng với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống trong 24h là 62,5 viên/kg, gấp 43,4 lần mức liều dự kiến có hiệu quả, việc không phát hiện thấy các biểu hiện bất thường của tình trạng bị độc khi dùng mẫu thử liều cao, chứng tỏ viên nang có tính an toàn cao. Kết quả này thực hiện được một trong những nội dung mục tiêu 1 của đề tài nghiên cứu.

4.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang Mộc Tỳ Vị trên chuột cống trắng

4.2.1. Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị lên tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống trắng khi dùng dài ngày.

Khi nghiên cứu độc tính bán trường diễn, các chỉ số về tình trạng chung và cân nặng của động vật thực nghiệm là bắt buộc và định kỳ trong thời gian dùng thuốc. Chuột ở cả ba lô trong thời gian nghiên cứu ở nghiên cứu này của

chúng tôi đều hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô.

Kết quả sự thay đổi thể trọng chuột của chúng tôi thể hiện ở bảng 3.2: Sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc thử, trọng lượng chuột ở lô chứng sinh học tăng so với trước khi uống thuốc thử, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở thời điểm sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc với $p < 0,001$. Ở lô trị 1, sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc, trọng lượng chuột tăng rõ rệt so với trước khi nghiên cứu với $p < 0,001$. Ở thời điểm sau sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc thử, trọng lượng chuột ở lô trị 2 tăng rõ rệt so với trước khi uống thuốc thử với $p < 0,001$. Sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc thử, trọng lượng chuột ở lô trị 2 giảm hơn so với lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn theo đường uống của Viên nang cứng Mộc tỳ vị trên hai lô chuột cống trắng, liều 252 mg/kg /ngày (tương đương liều dự kiến lâm sàng) và 756 mg/kg /ngày, liên tục trong 30 ngày cho thấy, viên nang cứng Mộc tỳ vị không ảnh hưởng xấu đến tình trạng chung của chuột, trọng lượng của chuột cống trắng tăng rõ rệt sau 15 và 30 ngày uống mẫu thử ($p < 0,001$). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh trọng lượng chuột ở lô trị 2 so với lô chứng với $p < 0,05$. Ngoài ra, các chuột vẫn hoạt động, đi lại, ăn uống và đại tiểu tiện bình thường. Điều đó chứng tỏ, chuột ở cả lô chứng và lô dùng mẫu thử vẫn phát triển đều đặn và Mộc Tỳ Vị không ảnh hưởng đến sự phát triển và thể trạng của chuột.

4.2.2. Ảnh hưởng của viên nang Mộc Tỳ Vị đối với một số chỉ tiêu huyết học của chuột

Máu là một tổ chức rất quan trọng. Máu cùng với hệ tuần hoàn tạo thành hệ thống vận chuyển và liên lạc giữa các tế bào của cơ thể, giúp duy trì hằng tính nội môi, là điều kiện tối thuận cho hoạt động của các tế bào [51]. Nếu thuốc ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì các thành phần của máu sẽ bị

thay đổi đầu tiên, đặc biệt số lượng bạch cầu sẽ thường giảm [52]. Theo WHO, càng đánh giá được nhiều thông số của máu thì càng có khả năng đánh giá độc tính của thuốc trên cơ quan tạo máu một cách chính xác. Vì vậy trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành định lượng các thành phần của máu gồm số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu của chuột thí nghiệm.

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số lượng hồng cầu trong máu chuột (bảng 3.3) tại thời điểm sau 15 ngày, số lượng hồng cầu trong máu chuột lô trị 1 là $8,10 \pm 0,61$ nhỏ hơn số lượng hồng cầu trong máu chuột lô chứng là $9,1 \pm 0,33$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng hồng cầu trong máu chuột của lô trị 2 là $8,61 \pm 0,56$ nhỏ hơn số lượng hồng cầu trong máu chuột lô chứng là $9,1 \pm 0,33$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng hồng cầu trong máu chuột của lô trị 2 là $8,61 \pm 0,56$ nhỏ hơn số lượng hồng cầu trong máu chuột lô trị 1 là $8,10 \pm 0,61$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng tương tự như vậy ở thời điểm 30 ngày, sự khác biệt hồng cầu giữa các lô không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, số lượng hồng cầu trong máu chuột tại thời điểm sau 15 ngày là $8,10 \pm 0,61$ so với số lượng hồng cầu trong máu chuột trước xét nghiệm là $8,13 \pm 0,45$ không có sự khác biệt, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng hồng cầu trong máu chuột sau 30 ngày là $8,11 \pm 0,52$ so với số lượng hồng cầu trong máu chuột trước xét nghiệm là $8,13 \pm 0,45$ không có sự khác biệt, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tương tự như vậy ở trong cùng lô trị 2 cũng không nhận thấy sự khác biệt ngày 30 so với ngày 15, và ngày 30 so với ngày đầu tiên. . Kết quả so sánh trong cùng lô 2 cho thấy số lượng hồng cầu giữa các thời điểm xét nghiệm thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

Như vậy viên nang cứng Mộc Tỳ Vị với các mức liều tương đương với liều điều trị và liều gấp 3 lần liều điều trị trong thời gian sử 30 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu số lượng hồng cầu trong máu chuột.

Kết quả nghiên cứu về hàm lượng huyết sắc tố (bảng 3.4) cho thấy, tại thời điểm sau 15 ngày, hàm lượng huyết sắc tố lô trị 1 là $14,71 \pm 0,75$ nhỏ hơn hàm lượng huyết sắc tố lô chứng là $15,3 \pm 0,77$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hàm lượng huyết sắc tố của lô trị 2 là $14,93 \pm 0,88$ nhỏ hơn hàm lượng huyết sắc tố lô chứng là $15,3 \pm 0,77$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hàm lượng huyết sắc tố của lô trị 2 là $14,93 \pm 0,88$ nhỏ hơn hàm lượng huyết sắc tố lô trị 1 là $15,3 \pm 0,77$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng như vậy ở các lô tại thời điểm 30 ngày, hàm lượng huyết sắc tố khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, hàm lượng huyết sắc tố tại thời điểm sau 15 ngày là $14,71 \pm 0,75$ so với hàm lượng huyết sắc tố trước xét nghiệm là $14,75 \pm 0,52$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hàm lượng huyết sắc tố sau 30 ngày là $15,16 \pm 0,68$ so với trước xét nghiệm là $14,75 \pm 0,52$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hàm lượng huyết sắc tố tại thời điểm sau 30 ngày là $15,16 \pm 0,68$ so với chuột ở thời điểm sau 14 ngày là $14,71 \pm 0,75$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả tương tự như vậy ở lô trị 2 tại các thời điểm thí nghiệm, số lượng huyết sắc tố thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang cứng Mộc Tỳ Vị với mức liều tương đương với liều điều trị và mức liều gấp 3 lần trong thời gian 30 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột.

Kết quả về hàm lượng hematocrit trong máu của chuột (bảng 3.5) cho thấy tại thời điểm sau 15 ngày, hematocrit lô trị 1 là $44,52 \pm 3,23$ nhỏ hơn

hematocrit lô chúng là $47,58 \pm 4,20$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hematocrit của lô trị 2 là $45,21 \pm 2,13$ nhỏ hơn hematocrit lô chúng là $47,58 \pm 4,20$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hematocrit của lô trị 2 là $45,21 \pm 2,13$ lớn hơn hematocrit lô trị 1 là $44,52 \pm 3,23$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng tương tự như vậy, tại thời điểm 30 ngày, sự khác biệt hematocrit không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, hematocrit tại thời điểm sau 15 ngày là $44,52 \pm 3,23$ so với hematocrit trước xét nghiệm là $46,35 \pm 2,50$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hematocrit sau 30 ngày là $49,4 \pm 3,7$ so với hematocrit trước xét nghiệm là $46,35 \pm 2,50$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hematocrit tại thời điểm sau 30 ngày là $49,4 \pm 3,7$ so với chuột ở thời điểm sau 15 ngày là $44,52 \pm 3,23$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả tương tự như vậy ở lô trị 2 tại các thời điểm thí nghiệm, hematocrit thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang cứng Mộc Tỳ Vị với mức liều tương đương với liều điều trị và mức liều gấp 3 lần trong thời gian 30 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu hematocrit trong máu chuột.

Kết quả về thể tích trung bình hồng cầu (bảng 3.6) cho thấy, tại thời điểm sau 15 ngày, thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột lô trị 1 là $54,83 \pm 3,21$ lớn hơn thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột lô chúng là $53,79 \pm 2,40$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột của lô trị 2 là $54,47 \pm 3,81$ lớn hơn thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột lô chúng là $53,79 \pm 2,40$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột của lô trị 2 là $54,47 \pm 3,81$ lớn hơn thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột lô trị 1 là $54,47 \pm 3,81$; song sự khác

biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng tương tự như vậy tại thời điểm 30 ngày, thể tích trung bình hồng cầu giữa các thời điểm thí nghiệm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột tại thời điểm sau 15 ngày là $54,83 \pm 3,21$ so với thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột trước xét nghiệm là $57,32 \pm 2,41$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột sau 30 ngày là $56,41 \pm 1,81$ so với thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột trước xét nghiệm là $57,32 \pm 2,41$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột tại thời điểm sau 30 ngày là $56,41 \pm 1,81$ so với chuột ở thời điểm sau 14 ngày là $54,83 \pm 3,21$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng tương tự như vậy ở lô trị 2, thể tích trung bình hồng cầu giữa các thời điểm thí nghiệm thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang cứng Mộc Tỳ Vị với mức liều tương đương với liều điều trị và mức liều gấp 3 lần trong thời gian 30 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột.

Kết quả nghiên cứu về số lượng bạch cầu (bảng 3.7) cho thấy, tại thời điểm sau 15 ngày, số lượng bạch cầu trong máu chuột lô trị 1 là $11,10 \pm 4,75$ nhỏ hơn số lượng bạch cầu trong máu chuột lô chứng là $12,62 \pm 5,38$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng bạch cầu trong máu chuột của lô trị 2 là $12,76 \pm 1,92$ lớn hơn số lượng bạch cầu trong máu chuột lô chứng là $12,62 \pm 5,38$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng bạch cầu trong máu chuột của lô trị 2 là $12,76 \pm 1,92$ lớn hơn số lượng bạch cầu trong máu chuột lô trị 1 là $11,10 \pm 4,75$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng tương tự như vậy với thời điểm 30 ngày, số lượng bạch cầu giữa các lô khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, số lượng bạch cầu trong máu chuột tại thời điểm sau 15 ngày là $11,10 \pm 4,75$ so với số lượng bạch cầu trong máu chuột trước xét nghiệm là $12,41 \pm 2,88$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng bạch cầu trong máu chuột sau 30 ngày là $12,83 \pm 2,06$ so với số lượng bạch cầu trong máu chuột trước xét nghiệm là $12,41 \pm 2,88$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng bạch cầu trong máu chuột tại thời điểm sau 30 ngày là $12,83 \pm 2,06$ so với chuột ở thời điểm sau 15 ngày là $11,10 \pm 4,75$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng tương tự như vậy ở lô trị 2, số lượng bạch cầu trong máu chuột giữa các thời điểm thí nghiệm thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang cứng Mộc Tỳ Vị với mức liều tương đương với liều điều trị và mức liều gấp 3 lần trong thời gian 30 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về số lượng bạch cầu trong máu chuột.

Kết quả nghiên cứu về số lượng tiểu cầu trong máu chuột (bảng 3.9) cho thấy, tại thời điểm sau 15 ngày, số lượng tiểu cầu trong máu chuột lô trị 1 là $578,20 \pm 54,29$ nhỏ hơn số lượng tiểu cầu trong máu chuột lô chứng là $618,9 \pm 56,41$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng tiểu cầu trong máu chuột của lô trị 2 là $652,1 \pm 71,88$ lớn hơn số lượng tiểu cầu trong máu chuột lô chứng là $618,9 \pm 56,41$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng tiểu cầu trong máu chuột của lô trị 2 là $652,1 \pm 71,88$ lớn hơn số lượng tiểu cầu trong máu chuột lô trị 1 là $578,20 \pm 54,29$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tại thời điểm 30 ngày, số lượng tiểu cầu giữa các lô cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, số lượng tiểu cầu trong máu chuột tại thời điểm sau 15 ngày là $578,20 \pm 54,29$ so với số lượng tiểu cầu trong máu chuột trước xét

nghiệm là $615,20 \pm 45,95$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng tiểu cầu trong máu chuột sau 30 ngày là $584,90 \pm 59,92$ so với số lượng tiểu cầu trong máu chuột trước xét nghiệm là $615,20 \pm 45,95$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng tiểu cầu trong máu chuột tại thời điểm sau 30 ngày là $584,90 \pm 59,92$ so với chuột ở thời điểm sau 15 ngày là $578,20 \pm 54,29$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Trong cùng lô trị 2 tại các thời điểm thí nghiệm, sự thay đổi của số lượng tiểu cầu không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang cứng Mộc Tỳ Vị với mức liều tương đương với liều điều trị và mức liều gấp 3 lần trong thời gian 30 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về số lượng tiểu cầu trong máu chuột.

Từ các kết quả nghiên cứu trên đã phản ánh viên nang cứng Mộc Tỳ Vị với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu và đời sống hồng cầu của chuột cống trắng.

4.2.3. Ảnh hưởng lên chức năng gan khi dùng viên nang Mộc Tỳ Vị dài ngày

Gan là cơ quan quan trọng trong cơ thể, đảm nhận việc chuyển hóa các chất trong cơ thể. Việc đưa thuốc vào cơ thể có thể gây độc cho gan, ảnh hưởng tới chức năng của nó. Vì vậy, khi nghiên cứu về độc tính của thuốc, cần đánh giá sự ảnh hưởng của thuốc đến các chỉ số của gan. Để đánh giá mức độ tổn thương của gan, chúng tôi dựa vào việc đánh giá định lượng nồng độ các enzym có nguồn gốc tại gan có trong huyết thanh. Sự liên quan độc tính của thuốc có liên quan tới sự tăng nồng độ các enzym, phản ánh sự hủy hoại của tế bào gan. ALT là enzym khu trú trong bào tương của tế bào nhu mô gan, là enzym nhiều nhất tại gan. Khi tế bào gan bị hủy hoại, thậm chí chỉ cần thay đổi tính thấm của màng tế bào gan, hoạt độ ALT trong máu đã tăng cao. Bên cạnh đó, lượng AST khu trú trong ty thể chỉ chiếm 2/3 lượng AST trong tế bào gan. Vì vậy, khi tổn thương tế bào gan, AST trong ty thể

được giải phóng ra. Do đó, khi tổn thương gan, hoạt độ AST và ALT đều tăng rất cao so với bình thường, nhưng mức độ ALT cao hơn so với AST, tăng sớm trước khi có vàng da ở tuần đầu.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về AST (bảng 3.10) cho thấy, tại thời điểm sau 15 ngày, hoạt độ AST lô trị 1 là $152,59 \pm 75,64$ nhỏ hơn hoạt độ AST lô chứng là $155,27 \pm 34,62$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hoạt độ AST của lô trị 2 là $177,06 \pm 33,60$ lớn hơn hoạt độ AST lô chứng là $155,27 \pm 34,62$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hoạt độ AST của lô trị 2 là $177,06 \pm 33,60$ lớn hơn hoạt độ AST lô trị 1 là $152,59 \pm 75,64$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng tương tự như vậy với thời điểm 30 ngày, sự thay đổi AST không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, hoạt độ AST tại thời điểm sau 15 ngày là $152,59 \pm 75,64$ so với hoạt độ AST trước xét nghiệm là $157,66 \pm 28,33$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hoạt độ AST sau 30 ngày là $141,53 \pm 44,14$ so với hoạt độ AST trước xét nghiệm là $157,66 \pm 28,33$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hoạt độ AST tại thời điểm sau 30 ngày là $141,53 \pm 44,14$ so với chuột ở thời điểm sau 15 ngày là $152,59 \pm 75,64$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng tương tự như vậy với các lô còn lại, sự thay đổi AST giữa các thời điểm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang Mộc Tỳ Vị với mức liều tương đương mức liều điều trị và liều gấp 3 lần trong 30 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về hoạt độ AST trong máu chuột

Kết quả nghiên cứu về hoạt độ ALT (bảng 3.11) cho thấy, tại thời điểm sau 15 ngày, hoạt độ ALT lô trị 1 là $68,22 \pm 11,95$ nhỏ hơn so với hoạt độ ALT lô chứng là $68,85 \pm 13,54$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống

kê ($p > 0,05$). Hoạt độ ALT của lô trị 2 là $69,55 \pm 24,64$ lớn hơn hoạt độ ALT lô chứng là $68,85 \pm 13,54$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hoạt độ ALT của lô trị 2 là $69,55 \pm 24,64$ lớn hơn hoạt độ ALT lô trị 1 là $68,22 \pm 11,95$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả tương tự như vậy ở thời điểm 30 ngày, song sự thay đổi ALT giữa các lô không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, hoạt độ ALT tại thời điểm sau 15 ngày là $68,22 \pm 11,95$ so với hoạt độ ALT trước xét nghiệm là $63,99 \pm 21,40$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hoạt độ ALT sau 30 ngày là $65,03 \pm 29,92$ so với hoạt độ ALT trước xét nghiệm là $63,99 \pm 21,40$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hoạt độ ALT tại thời điểm sau 30 ngày là $65,03 \pm 29,92$ so với chuột ở thời điểm sau 15 ngày là $68,22 \pm 11,95$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng tương tự như vậy ở lô trị 2, ALT tại các thời điểm thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang Mộc Tỳ Vị với mức liều tương đương mức liều điều trị và liều gấp 3 lần trong 30 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về hoạt độ ALT trong máu chuột.

Từ hai kết quả nghiên cứu về AST và ALT ở trên, chứng tỏ rằng viên nang Mộc Tỳ Vị với mức liều tương đương liều điều trị và mức liều cao trong 30 ngày không gây tổn thương hủy hoại tế bào gan.

Kết quả này cũng phù hợp với kết quả mô bệnh học hình ảnh đại thể và vi thể của gan của cả 2 liều thuốc Mộc Tỳ Vị đều có cấu trúc tế bào gan bình thường, khoảng cửa và các mạch máu bình thường giống như lô chứng, không thấy hình ảnh tổn thương vi thể gan.

Albumin là loại protein quan trọng nhất của huyết thanh. Albumin tham gia vào hai chức năng chính là duy trì từ 70 đến 80% áp lực thẩm thấu trong

huyết tương, đồng thời liên kết vận chuyển các chất có dạng phân tử nhỏ như bilirubin, các acid béo hoặc thuốc có bên trong máu. Gan là nơi tổng hợp protein chính cho nên khi nội tạng này bị tổn thương thì sẽ kéo theo chức năng gan bị suy giảm. Điều này dẫn đến việc hấp thụ các chất dinh dưỡng protein không tốt hoặc bị đình trệ dẫn tới sự tổng hợp albumin kém, do đó việc xét nghiệm chỉ số nồng độ albumin có trong máu có giá trị trong đánh giá tổn thương chức năng gan.

Kết quả nghiên cứu về Albumin huyết tương (bảng 3.13) cho thấy, tại thời điểm sau 15 ngày, albumin huyết tương lô trị 1 là $45,34 \pm 4,90$ lớn hơn albumin huyết tương lô chứng là $43,58 \pm 6,04$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Albumin huyết tương của lô trị 2 là $45,46 \pm 5,10$ lớn hơn albumin huyết tương lô chứng là $43,58 \pm 6,04$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Albumin huyết tương của lô trị 2 là $45,46 \pm 5,10$ so với albumin huyết tương lô trị 1 là $45,34 \pm 4,90$; điều này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng tương tự như vậy với thời điểm 30 ngày, albumin giữa các lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, albumin huyết tương tại thời điểm sau 15 ngày là $45,34 \pm 4,90$ so với albumin huyết tương trước xét nghiệm là $44,91 \pm 6,03$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Albumin huyết tương sau 30 ngày là $43,84 \pm 3,20$ so với albumin huyết tương trước xét nghiệm là $44,91 \pm 6,03$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Albumin huyết tương tại thời điểm sau 30 ngày là $43,84 \pm 3,20$ so với chuột ở thời điểm sau 15 ngày là $45,34 \pm 4,90$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng tương tự như vậy ở lô trị 2, sự thay đổi albumin giữa các thời điểm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang Mộc Tỳ Vị với mức liều tương đương với liều điều trị và mức liều gấp 3 lần trong thời gian 30 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về chỉ số albumin trong máu chuột.

Bilirubin là sản phẩm thoái hóa của hemoglobin ở lưới nội mạc võng mô như gan, lách, tủy xương. Trong nghiên cứu này, chỉ số bilirubin toàn phần trong máu được đánh giá trước hết nhằm đánh giá xem thuốc có độc tính với gan không (như gây hủy hoại tế bào gan, gây tắc mật, làm suy giảm chức năng liên hợp của gan... sẽ làm tăng bilirubin trong máu). Đồng thời, chỉ số này cũng cho phép đánh giá thuốc có gây ảnh hưởng đến đời sống hồng cầu không (gây độc làm tan máu cũng dẫn đến tăng bilirubin).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về bilirubin trong máu chuột (bảng 3.12) cho thấy, tại thời điểm sau 15 ngày, chỉ số bilirubin lô trị 1 là $2,26 \pm 0,42$ nhỏ hơn chỉ số bilirubin lô chứng là $2,34 \pm 0,71$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ số bilirubin của lô trị 2 là $2,20 \pm 0,56$ nhỏ hơn chỉ số bilirubin lô chứng là $2,34 \pm 0,71$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ số bilirubin của lô trị 2 là $2,20 \pm 0,56$ nhỏ hơn chỉ số bilirubin lô trị 1 là $2,26 \pm 0,42$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Tại thời điểm sau 30 ngày, chỉ số bilirubin lô trị 1 là $2,25 \pm 0,38$ nhỏ hơn chỉ số bilirubin lô chứng là $2,28 \pm 0,58$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ số bilirubin của lô trị 2 là $2,26 \pm 0,32$ nhỏ hơn chỉ số bilirubin lô chứng là $2,28 \pm 0,58$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ số bilirubin của lô trị 2 là $2,26 \pm 0,32$ so với chỉ số bilirubin lô trị 1 là $2,25 \pm 0,38$ tương đương nhau; điều này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, chỉ số bilirubin tại thời điểm sau 15 ngày là $14,83 \pm 1,70$ so với chỉ số bilirubin trước xét nghiệm là $14,37 \pm 2,55$ có giảm đi, sự

thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ số bilirubin sau 30 ngày là $13,52 \pm 2,17$ so với chỉ số bilirubin trước xét nghiệm là $14,37 \pm 2,55$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ số bilirubin tại thời điểm sau 30 ngày là $13,52 \pm 2,17$ so với chuột ở thời điểm sau 15 ngày là $14,83 \pm 1,70$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 2, chỉ số bilirubin tại thời điểm sau 15 ngày là $13,80 \pm 3,72$ so với chỉ số bilirubin trước xét nghiệm là $13,79 \pm 3,03$ tương đương nhau, điều này có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ số bilirubin sau 30 ngày là $14,80 \pm 2,63$ so với chỉ số bilirubin trước xét nghiệm là $13,79 \pm 3,03$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ số bilirubin tại thời điểm sau 30 ngày là $14,80 \pm 2,63$ so với chuột ở thời điểm sau 15 ngày là $13,80 \pm 3,72$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang Mộc Tỳ Vị với mức liều tương đương với liều điều trị và mức liều gấp 3 lần trong thời gian 30 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về chỉ số bilirubin trong máu chuột.

Cholesterol là một thành phần của lipid máu, đồng thời đóng vai trò quan trọng trong hầu hết các hoạt động của cơ thể. Cholesterol là một yếu tố không thể thiếu trong quá trình hoạt động của tế bào sợi thần kinh, cũng như trong việc sản xuất một số loại hormone, giúp cơ thể hoạt động bình thường và khỏe mạnh. Cholesterol toàn phần được tổng hợp ở nhiều mô khác nhau nhưng chủ yếu là ở gan (75%) và tế bào thành ruột. Nó được sử dụng để phát hiện nguy cơ vữa xơ động mạch và để chẩn đoán và theo dõi điều trị các bệnh có liên quan đến nồng độ cholesterol cũng như các rối loạn chuyển hóa lipid hay lipoprotein. Kết quả nghiên cứu về cholesterol của chúng tôi (bảng 3.14) cho thấy, tại thời điểm sau 15 ngày, cholesterol toàn phần lô trị 1 là $2,26 \pm 0,42$ lớn hơn cholesterol toàn phần lô chứng là $2,34 \pm 0,71$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cholesterol toàn phần của lô trị 2 là

$2,20 \pm 0,56$ nhỏ hơn cholesterol toàn phần lô chứng là $2,34 \pm 0,71$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cholesterol toàn phần của lô trị 2 là $2,34 \pm 0,71$ nhỏ hơn cholesterol toàn phần lô trị 1 là $2,26 \pm 0,42$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Tại thời điểm sau 30 ngày, cholesterol toàn phần lô trị 1 là $2,25 \pm 0,38$ nhỏ hơn cholesterol toàn phần lô chứng là $2,28 \pm 0,58$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cholesterol toàn phần của lô trị 2 là $2,26 \pm 0,32$ nhỏ hơn cholesterol toàn phần lô chứng là $2,28 \pm 0,58$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cholesterol toàn phần của lô trị 2 là $2,26 \pm 0,32$ lớn hơn cholesterol toàn phần lô trị 1 là $2,25 \pm 0,38$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, cholesterol toàn phần tại thời điểm sau 15 ngày là $2,26 \pm 0,42$ so với cholesterol toàn phần trước xét nghiệm là $2,05 \pm 0,48$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cholesterol toàn phần sau 30 ngày là $2,25 \pm 0,38$ so với cholesterol toàn phần trước xét nghiệm là $2,05 \pm 0,48$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cholesterol toàn phần tại thời điểm sau 30 ngày là $2,25 \pm 0,38$ so với chuột ở thời điểm sau 15 ngày là $2,26 \pm 0,42$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 2, cholesterol toàn phần tại thời điểm sau 15 ngày là $2,20 \pm 0,56$ so với cholesterol toàn phần trước xét nghiệm là $2,11 \pm 0,56$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cholesterol toàn phần sau 30 ngày là $2,26 \pm 0,32$ so với cholesterol toàn phần trước xét nghiệm $2,11 \pm 0,56$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cholesterol toàn phần tại thời điểm sau 30 ngày là $2,26 \pm 0,32$ so với chuột ở thời điểm sau 15 ngày là $2,20 \pm 0,56$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang Mộc Tỳ Vị với mức liều tương đương với liều điều trị và mức liều gấp 3 lần trong thời gian 28 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về cholesterol toàn phần trong máu chuột.

Từ các kết quả nghiên cứu về sự ảnh hưởng của thuốc albumin, bilirubin, cholesterol, chứng tỏ rằng viên nang Mộc Tỳ Vị với mức liều tương đương liều điều trị và mức liều cao trong 30 ngày không gây ảnh hưởng xấu lên chức năng gan.

4.2.4. Ảnh hưởng lên chức năng thận khi dùng viên nang Mộc Tỳ Vị dài ngày

Trong đánh giá độc tính của thuốc, ngoài đánh giá chức năng của chuyển hóa, thải độc của gan, cần bắt buộc đánh giá ảnh hưởng của chế phẩm tới thận. Thứ nhất, đây là cơ quan rất quan trọng trong quá trình chuyển hóa và thải trừ thuốc. Thứ hai, đây là cơ quan dễ bị tổn thương nhất khi dùng thuốc. Hiện nay, creatinin là chỉ số thường được dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận Nguyên nhân là do creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, gần 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. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm và tin cậy.

Trong đề tài này, kết quả nghiên cứu về chỉ số creatinin (bảng 3.15) cho thấy, tại thời điểm sau 15 ngày, hàm lượng creatinin trong máu chuột lô trị 1 là $66,11 \pm 15,64$ nhỏ hơn hàm lượng creatinin trong máu chuột lô chứng là $69,35 \pm 8,25$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hàm lượng creatinin trong máu chuột của lô trị 2 là $67,61 \pm 10,14$ nhỏ hơn hàm lượng creatinin trong máu chuột lô chứng là $69,35 \pm 8,25$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hàm lượng creatinin trong máu chuột của lô trị 2 là $67,61 \pm 10,14$ lớn hơn hàm lượng creatin trong máu chuột lô trị 1 là $66,11 \pm 15,64$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, hàm lượng creatinin trong máu chuột tại thời điểm sau 15 ngày là $66,11 \pm 15,64$ so với hàm lượng creatinin trong máu chuột trước xét nghiệm là $67,69 \pm 18,92$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hàm lượng creatinin trong máu chuột sau 30 ngày là $68,76 \pm 11,12$ so với hàm lượng creatinin trong máu chuột trước xét nghiệm là $67,69 \pm 18,92$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hàm lượng creatinin trong máu chuột tại thời điểm sau 30 ngày là $68,76 \pm 11,12$ so với chuột ở thời điểm sau 15 ngày là $66,11 \pm 15,64$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang Mộc Tỳ Vị với mức liều tương đương liều điều trị và mức liều gấp 3 lần trong 30 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về hàm lượng creatinin trong máu chuột.

Ngoài chỉ số creatinin, chỉ số albumin máu cũng được dùng để đánh giá xem có tổn thương ở thận hay không. Mức nồng độ albumin thấp cũng có thể phản ánh tình trạng tổn thương hoặc hư hại của thận do không thể ngăn chặn albumin rò rỉ từ máu vào nước tiểu và mất đi nhanh chóng. Trong nghiên cứu này, việc dùng viên nang Mộc Tỳ Vị trong thời gian dài không bị ảnh hưởng lên nồng độ albumin máu, và cũng là một bằng chứng chứng tỏ không gây tổn thương thận.

4.2.5. Giải phẫu đại thể và mô bệnh học các tạng (gan, thận) của chuột thí nghiệm

Kết quả nghiên cứu về giải phẫu đại thể và vi thể hình ảnh các tạng gan, lách, thận của chuột ở các lô dùng viên nang Mộc Tỳ Vị có màu nâu đỏ thẫm đồng đều, bề mặt nhẵn, không có u cục hoặc xuất huyết, có đàn hồi khi ấn xuống, không khác biệt so với hình ảnh gan, thận của chuột ở lô chứng (hình 3.1 tới hình 3.3). Kết quả hình ảnh vi thể của gan, thận của chuột không có sự khác biệt giữa lô chứng và các lô nghiên cứu. Hình ảnh vi thể gan, thận bình thường ở tất cả các lô (Hình 3.11 đến hình 3.17).

Từ các kết quả nghiên cứu sự ảnh hưởng của thuốc nghiên cứu lên tình trạng chung, cơ quan tạo máu, các chỉ số liên quan đến gan và thận chứng tỏ viên nang Mộc Tỳ Vị với mức liều tương đương điều trị và mức liều gấp 3 lần điều trị trong 30 ngày không có độc tính bán trường diễn.

Cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào tiến hành đánh giá độc tính và tác dụng của dạng chế phẩm phối hợp 9 vị dược liệu như trong viên nang Mộc Tỳ Vị và đây là nghiên cứu đầu tiên nhằm đánh giá ảnh hưởng của Mộc Tỳ Vị sau khi uống thuốc liên tục 30 ngày. Một số nghiên cứu đánh giá độc tính riêng rẽ của các dược liệu thành phần cũng đã được tiến hành. Ví dụ, một số vị thành phần của viên nang Mộc Tỳ Vị có trong viên nang Dạ dày Tuệ Tĩnh đã được Đặng Thị Thu Hiền nghiên cứu trước đó [7] cho thấy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các tác giả.

So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với các đề tài nghiên cứu độc tính bán trường diễn trong các bài thuốc điều trị loét dạ dày tá tràng cho thấy kết quả là tương quan và phù hợp

4.3. Tác dụng chống loét của viên nang Mộc Tỳ Vị trên mô hình gây loét dạ dày tá tràng bằng Indomethacin

4.3.1 Mô hình thực nghiệm

Nguyên nhân gây loét dạ dày tá tràng là do sự mất cân bằng giữa các yếu tố tấn công và yếu tố bảo vệ, lớp tế bào niêm mạc dạ dày bị tổn thương ở các mức độ khác nhau bởi acid dịch vị và pepsin. Hiện nay có rất nhiều mô hình gây loét trên thực nghiệm khác nhau, sử dụng các thuốc đối chứng dương phù hợp với cơ chế gây loét khác nhau. Tuy nhiên các mô hình gây loét còn nhiều tranh luận (Singer et al., 1987) và hạn chế (Adinortey et al., 2013). Các tác nhân chủ yếu gây ra loét là cồn trong rượu bia, thực phẩm ngâm chua,... Tuy nhiên tác dụng phụ của thuốc cũng là một trong những nguyên nhân gây loét dạ dày tá tràng [53]. Indomethacin là thuốc chống viêm

không steroid (NSAID), dẫn xuất từ acid indolacetic [54]. Vane 1971 cho rằng cơ chế tác dụng chính là ức chế enzyme cyclooxygenase (COX), làm giảm tổng hợp prostaglandin (PG) là những chất trung gian hóa học, nhất là PGI₂ và PGE₂ có ở niêm mạc dạ dày, dẫn đến giảm bài tiết chất nhày và bicarbonat, tạo điều kiện cho HCl và pepsin tấn công gây tổn thương niêm mạc và gây viêm loét dạ dày. Do đó, gây loét dạ dày bằng indomethacin là mô hình kinh điển dùng để nghiên cứu tác dụng bảo vệ dạ dày của thuốc theo cơ chế tăng cường yếu tố bảo vệ mà chủ yếu là tăng chất nhày bảo vệ niêm mạc.

Trong nghiên cứu này, đề tài sử dụng indomethacin liều 40 mg/kg dùng một lần duy nhất đường uống để gây mô hình loét dạ dày ở chuột cống trắng. Đây là mô hình được sử dụng từ lâu, tuy nhiên hiện nay vẫn rất phổ biến trên thế giới vì sự thuận tiện trong cách làm, giá thành phù hợp, tỉ lệ gây loét > 90%, tỉ lệ động vật bị chết trong quá trình thực hiện nghiên cứu thấp, nên hạn chế gây sai số trong quá trình nghiên cứu.

4.3.2 Thuốc đối chứng trên thực nghiệm

Misoprostol có tác dụng ức chế bài tiết acid dạ dày, bảo vệ niêm mạc dạ dày - tá tràng, làm tăng liền vết loét dạ dày - tá tràng. Thuốc ức chế bài tiết acid dạ dày và bảo vệ niêm mạc không bị kích ứng do một số thuốc, như thuốc chống viêm không steroid (NSAID), và có thể có tác dụng trên bệnh nhân loét dạ dày hoặc tá tràng. Misoprostol làm giảm bài tiết acid dạ dày do tác động trực tiếp tại các tế bào thành dạ dày, ức chế tiết lượng acid cơ bản và cả khi bị kích thích bởi thức ăn, histamin, pentagastrin, tetragastrin, betazol, NSAID, rượu hoặc cafein. Misoprostol cũng ức chế tiết acid dạ dày vào ban đêm, nhưng không làm giảm thể tích bài tiết. Mức độ ức chế tiết acid của misoprostol liên quan trực tiếp đến liều. Misoprostol được dùng để điều trị ngắn hạn loét dạ dày - tá tràng lành tính thể hoạt động. Hiện nay, misoprostol được dùng chủ yếu để dự phòng loét thường xảy ra khi điều trị dài hạn

NSAID ở những người có nguy cơ cao. Misoprostol có thể làm tăng tiết bicarbonat và dịch nhày từ các tế bào không phải tế bào thành ở dạ dày, tăng cường hoặc duy trì dòng máu của niêm mạc (có thể do giãn mạch trực tiếp), bảo vệ sự tăng sinh tế bào dưới niêm mạc, làm vững bền hệ thống màng nhày, phòng ngừa sự phá hủy hàng rào chất nhày, ức chế hoặc làm giảm sự khuếch tán trở lại của ion hydrogen vào trong niêm mạc. [54]

Vì vậy, việc sử dụng Misoprostol để làm thuốc đối chứng là phù hợp với cơ chế mô hình gây loét dạ dày tá tràng bằng Indomethacin.

4.3.3 Tác dụng chống loét dạ dày tá tràng của viên nang Mộc Tỳ Vị

Kết quả nghiên cứu về tác dụng chống loét dạ dày- tá tràng (bảng 3.18) cho thấy: Viên nang Mộc Tỳ Vị liều tương đương với liều điều trị 252 mg/kg/ngày và liều cao 756mg/kg/ngày đều có khả năng ức chế loét lần lượt là 27,19% và 5,26% so sánh hai lô dùng Mộc Tỳ Vị với lô dùng Misoprostol kết quả cho thấy có sự khác biệt, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

So sánh kết quả của chúng tôi với Đặng Thị Thu Hiền, Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Thanh Trung, Vũ Thị Phương Thảo, Phạm Quốc Bình, Phạm Thủy Phương, Mai Phương Thanh khi nghiên cứu tác dụng của bài thuốc « Kiện tỳ chỉ thống HV » trên mô hình viêm loét dạ dày tá tràng thực nghiệm bằng indomethacin, thành phần viên nang gồm các vị thuốc : đẳng sâm, hoài sơn, bạch truật, trần bì, bán hạ, cam thảo nam, sa nhân, bạch linh, mộc hương, chỉ xác, hậu phác, sa sâm, kết quả cho chỉ số loét ở lô trị 1 và lô trị 2 lần lượt là $1,36 \pm 0,08$ và $1,10 \pm 0,64$ giảm so với lô mô hình là $1,40 \pm 0,11$; kết quả nghiên cứu là tương đương. Tương quan với nghiên cứu đánh giá tác dụng trên mô hình loét dạ dày tá tràng thực nghiệm của viên nang Dạ dày Tuệ Tĩnh do Đặng Thị Thu Hiền, Phạm Quốc Sự, Tô Lê Hồng, Phạm Thanh Tùng, Trần Thị Thúy Phương, Phạm Thị Vân Anh nghiên cứu ở

2 mức liều đều có xu hướng làm giảm số chuột bị loét, số ổ loét trung bình giảm từ $8,6 \pm 3,92$ ở lô mô hình, xuống $5,1 \pm 4,15$ ở lô trị 1, xuống còn $5,3 \pm 3,43$ ở lô trị 2; kết quả nghiên cứu của chúng tôi là tương đương. So sánh với kết quả nghiên cứu của Đặng Thị Thu Hiền, Trần Thanh Tùng, Bùi Thị Ngọc Ánh về tác dụng chống loét dạ dày tá tràng của viên nang Dạ dày HP Gia Phát gồm thành phần : bạch thực, cam thảo, ô tặc cốt,..... trên mô hình cysteamin, cho thấy làm giảm số ổ loét, từ $7,1 \pm 2,28$ ở lô mô hình, xuống còn $4,13 \pm 0,99$ ở lô trị 1, xuống còn $4,6 \pm 1,90$ ở lô trị 2, chỉ số loét trung bình cũng giảm ở lô mô hình là $16,4 \pm 6,8$ xuống $9,00 \pm 3,02$ ở lô trị 1 và $10,00 \pm 4,78$ ở lô trị 2, kết quả nghiên cứu của chúng tôi là tương đương. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu khác như Vũ Đức Lợi (2022) bài thuốc Sài hồ sơ can thang gia vị, chỉ số loét giảm từ $1,04 \pm 0,19$ xuống còn $0,85 \pm 0,16$, khả năng ức chế loét 18,26%.

Viên nang Mộc Tỳ Vị được xây dựng từ bài thuốc nghiệm phương, trong thành phần thuốc nghiên cứu viên nang Mộc Tỳ Vị, nghiên cứu tác dụng dược lý cho thấy các vị thuốc có khả năng làm giảm tiết acid dịch vị, tăng cường khả năng bảo vệ niêm mạc dạ dày tá tràng, từ đó làm giảm số ổ loét và chỉ số loét. Vị thuốc chè dây có tác dụng chống loét, kháng khuẩn. Theo nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Vinh (1995), nghiên cứu thực nghiệm cho thấy dịch chiết của lá chè dây có khả năng làm giảm độ acid của các acid có nồng độ gần với pH của dịch vị (pH=1,0-1,5) [55]. Khi nghiên cứu chè dây trên lâm sàng điều trị viêm loét dạ dày tá tràng của Vũ Nam (1995) cho thấy : chè dây làm giảm tỉ lệ ổ loét và kháng HP một cách rõ rệt [56]. Lá khô có tác dụng giảm độ axit dạ dày, bệnh viện 108 thí nghiệm dùng trên lâm sàng thấy giảm đau 80-100%, dịch vị giảm xuống bình thường. [11] Viện đông y áp dụng lá khô chữa một số trường hợp đau dạ dày thấy triệu chứng của bệnh nhân cải thiện đáng kể [11].

Các nghiên cứu trên là độc vị, dạng thuốc nghiên cứu đã được chiết xuất hoạt chất, nên đòi hỏi công nghệ cao. Bài thuốc nghiên cứu theo YHCT được phối ngũ chặt chẽ trên cơ sở bài thuốc cổ phương đã được sử dụng điều trị loét dạ dày tá tràng từ xa xưa. Chính cơ sở đó chúng tôi đã gia giảm thêm một số vị thuốc cho phù hợp với thực tế lâm sàng và có sự chứng minh bằng khoa học.

Thay đổi dạng bào chế và tác dụng trên thực nghiệm, chúng tôi nhận thấy viên nang Mộc Tỳ Vị phù hợp điều trị cho những bệnh nhân loét dạ dày – tá tràng. Mong rằng có thể phần nào chứng minh được tác dụng của viên nang Mộc Tỳ Vị thông qua nghiên cứu này, tạo cơ sở góp phần cải thiện chất lượng sống, điều trị lâm sàng cho bệnh nhân loét dạ dày- tá tràng.

Tuy nhiên, sự giới hạn kinh phí và thời gian của nghiên cứu mà còn nhiều cơ chế của viên nang Mộc Tỳ Vị chưa được làm sáng tỏ và củng cố thêm tác dụng của nó, cũng như tác dụng thực tiễn trên lâm sàng mà tiềm năng của viên nang đem lại. Vì vậy, trong tương lai, chúng tôi sẽ sớm tiến hành các nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng về tác dụng điều trị khác của chế phẩm.

KẾT LUẬN

1. Kết luận về nghiên cứu độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nang Mộc Tỳ Vị

1.1. Kết luận về nghiên cứu độc tính cấp của viên nang Mộc Tỳ Vị

Viên nang cứng Mộc tỳ vị không gây độc tính cấp ở các liều đã thử nghiệm trên chuột nhắt trắng đường uống ở liều gấp 43,4 lần liều dùng dự kiến trên người, tương đương 62,5 viên/kg tương đương 23,75g cao dược liệu/kg. Chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng của viên nang cứng Mộc tỳ vị trên đường uống.

1.2. Kết luận về nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang Mộc Tỳ Vị

Viên nang cứng Mộc tỳ vị khi dùng đường uống trong 30 ngày liên tục với 2 mức liều 252mg/kg /ngày (tương đương liều điều trị dự kiến trên người) và 756mg /kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương liều điều trị dự kiến trên người) không ảnh hưởng đến tình trạng chung, thể trọng chuột, mức độ hủy hoại tế bào gan, chức năng gan, thận và cấu trúc vi thể gan, thận trên chuột cống trắng.

2. Kết luận về tác dụng chống loét dạ dày- tá tràng của viên nang Mộc Tỳ Vị trên thực nghiệm

Viên nang Mộc Tỳ Vị ở liều 252mg /kg/ ngày và 756mg/kg/ngày đều làm giảm chỉ số loét so với lô chứng, tuy nhiên sự giảm này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Viên nang Mộc tỳ vị liều 252mg/kg/ngày x7 ngày làm giảm phần trăm ức chế loét và giảm tổn thương trên đại thể -vi thể dạ dày -tá tràng tốt hơn so với Mộc tỳ vị liều cao 756mg/kg/ngày x 7 ngày. Viên nang

Mộc tỳ vị liều 252mg/kg/ngày x7 ngày có xu hướng làm giảm chỉ số loét dạ dày- tá tràng tốt hơn so với Mộc tỳ vị liều cao 756mg/kg/ngày x 7 ngày, song sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$)

KHUYẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu trên thực nghiệm cho thấy viên nang Mộc Tỳ Vị là sản phẩm có tính an toàn cao, có tác dụng hỗ trợ chống loét dạ dày- tá tràng. Do vậy đề tài đưa ra một số kiến nghị như sau:

- Thực hiện thêm các nghiên cứu về tính an toàn và tác dụng không mong muốn với thời gian dài hơn và trên các cơ quan khác (thần kinh trung ương, sinh sản,...) của động vật khi dùng viên nang Mộc Tỳ Vị.
- Thực hiện thêm nghiên cứu về cơ chế tác dụng khác của viên nang Mộc Tỳ Vị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ngô Quý Châu (2020), *Bệnh học nội khoa, tập 2*, Hà Nội, NXB Y học, tr. 52,53,55,56,58.
2. Dương Hồng Thái (2011), *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân loét dạ dày tá tràng có biến chứng chảy máu ở loét điều trị tại Bệnh viện 198 Bộ Công an*, Luận văn Thạc sĩ, Đại học Y Dược Thái Nguyên.
3. Teshome Y., et al (2019) , The association between ABO blood group distribution and peptic ulcer disease: a cross – sectional study from Ethiopia, in *Journal of Blood Medicine*, vol 10, pp. 193
4. Nguyễn Lê Lan Anh (2017), Khảo sát tình hình sử dụng và đánh giá hiệu quả của thuốc ức chế bơm proton trong bệnh lý loét dạ dày- tá tràng điều trị ngoại trú tại khoa tiêu hóa bệnh viện đa khoa trung ương Cần Thơ, *Khóa luận tốt nghiệp đại học Tây Đô*.
5. Hứa Phước Trường, Phạm Thị Tâm (2021) , Tỷ lệ và kết quả điều trị nhiễm Helicobacter pylori ở bệnh nhân viêm loét dạ dày- tá tràng khám và điều trị ngoại trú tại bệnh viện đa khoa tỉnh Sóc Trăng, *Tạp Chí Y Dược học Cần Thơ*, số 40.
6. Châu Ngọc Hoa (2012), Điều trị loét dạ dày- tá tràng, trong *Điều trị học nội khoa*, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 209-222.
7. Carrilho C., Modcoicar P., Cunha L. et al. (2009), Prevalence of Helicobacter pylori infection, chronic gastritis, and intestinal metaplasia in Mozambican dyspeptic patients *Virchows Archiv, An international journal of pathology*,” Vol 454, No 2, pp. 153-160.
8. 成虹(2005), 北京地区幽门螺杆菌发生情况及变化趋势, *中华医学杂志* Vol 85, No 39, pp. 275.
Chenghong (2005), Dịch tễ học tình trạng kháng kháng sinh của H.P ở Bắc Kinh , *Tạp chí Y học Trung Quốc*, tập 85, số 39, trang 275

9. Trần Thúy (2011), Viêm loét dạ dày tá tràng, trong *Bài giảng y học cổ truyền, tập II. Trường đại học y Hà Nội*, Nhà xuất bản y học, tr. 87-91.
10. Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung, Bùi Xuân Chương và cộng sự (2006), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam, tập I,II*, NXB Khoa học và kỹ thuật.
11. Đỗ Tất Lợi (2015), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, NXB Y học, NXB Thời đại, tr. 481,506,372,363,161,222,863.
12. Vũ Nam, *Góp phần nghiên cứu tác dụng của cây chè dây trong điều trị loét hành tá tràng*, luận án phó tiến sỹ khoa học Y dược trường Đại học Y học Y Hà Nội, 1995.
13. Bộ môn Giải phẫu, Trường Đại Học Y Hà Nội (2022), *Giải phẫu người*, NXB Y học, tr. 656, 671-672.
14. Bộ môn Miễn dịch- Sinh lý bệnh, Trường ĐH Y Hà Nội (2012), *Sinh lý bệnh học*, NXB Y học, tr. 371, 375.
15. Trịnh Bình (2017), Mô phôi, trong *Phần Mô học*, Nhà xuất bản Y học, tr. 168-171.
16. Phạm Thị Minh Đức (2022), *Sinh lý học, tập 1*, NXB giáo dục Việt Nam, tr. 431-432,446.
17. Nguyễn Thị Bay (2007), *Bệnh học và điều trị nội khoa (Kết hợp đông-tây y)*, NXB Y học, tr. 127- 143.
18. Hoàng Bùi Bảo, Nguyễn Anh Vũ (2019), *Bệnh học nội khoa*, NXB Đại học Huế, tr. 201-210.
19. Hoàng Trọng Thăng (2014), *Bệnh loét dạ dày- tá tràng*, NXB Đại học Huế, tr. 133,134.
20. Phạm Quang Cử (2010), *Bệnh các cơ quan tiêu hóa*, NXB Y học Hà Nội, tr. 92-101.

21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26369775/>.
22. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215152s000_215153s000lbl.pdf
23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26369775/>.
24. 吕俊芳 (2011), 中医辨证治疗胃脘痛临床观察, 中国实用医药, Vol 6, No 18, pp. 140-141.
Lujunfang (2011), Quan sát lâm sàng Y học cổ truyền biện chứng điều trị Vị quản thống, *Y học thực hành Trung Quốc*, tập 6, số 18, tr.140-141
25. Hải Thượng Lãn ông Lê Hữu Trác (1997), Vị quản thống, trong *Hải thượng y tông tâm lĩnh*, Nhà xuất bản y học Hà Nội, tr. 92-482.
26. 杨玉红, 张淑华 (2009), 胃脘痛的辨证施护, *China Medical Herald*, Vol. 6, No. 10, pp. 222-223.
Yangyuhong, zhangshuhua (2009), Phân biệt và điều trị chứng đau vùng thượng vị, *Báo cáo y tế Trung Quốc*, tập 6, số 10, tr. 222-223.
27. 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. 111-118.
28. Bộ môn Y học cổ truyền, Học viện Quân Y (2012), Bệnh loét dạ dày-hành tá tràng, trong *Bệnh học y học cổ truyền*, Nhà xuất bản quân đội nhân dân, tr. 146.
29. Hoàng Bảo Châu (2010), Vị Quản thống, trong *Nội khoa Y học cổ truyền, tập 2*, tr. 95-100.
30. Trần Thúy, Phạm Duy Nhạc, Hoàng Bảo Châu (1994), *Viêm loét dạ dày - tá tràng tá tràng, y học cổ truyền*, NXB Y học Hà Nội, tr. 470-475.

31. 张克敏、白兆芝(2001),胃脘病, in *中医内科学*, 人民卫生出版社, pp. 375-384.
Zhangkemin, Baizhaozhi (2001), Vị quản thống, trong *Trung Y nội khoa học*, NXB Y tế Nhân dân, tr. 375-384
32. 李继生 (2011), “加味黄芪建中汤治疗胃溃疡 78 例临床效果分析”, *Clinical Journal Of Chinese Medicine*, Vol 3, No 12, pp. 34-35
Lyjisheng (2011), Phân tích hiệu quả lâm sàng của thuốc sắc Hoàng kỳ kiến trung thang cải tiến trong điều trị loét dạ dày ở 78 trường hợp, *Tạp chí lâm sàng Y học Trung Quốc*, tập 3, số 12, tr. 34-35
33. 李祎, 刘利民, 李超, 王严, 张旭, 李洋 (2016), 老鹳草提取物抗胃 溃疡作用实验研究, *Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine*, Vol 32, No 1, pp. 54-57.
Liyi, Liulimin, Lichao, Wangyan, Zhangxu, Liyang(2016), Nghiên cứu thực nghiệm tác dụng chống loét dạ dày của chiết xuất phong lữ, *Tạp chí Đại học Y cổ truyền Nam Kinh*, tập 32, số 1, trang 54-57
34. A. Orona- Ortiz et al (2021) , Effec of proportion of curcuminoids on the gastroprotective action of *Curcuma longa* L. in rats, *Natural product research*, vol.35, pp. (11), pp. 1 – 6
35. 张晴晴, 刘南阳, 吴迪, 许征宇, 王奕晨, 王萍 (2022), 基于数据挖掘和网络药理学探讨中药治疗胃癌前病变的分子生物学机制, *浙江大学学报*, vol.51, pp. (5), pp. 573 – 584.
Zhangqingqing, Liunanyang, Wudi, Xuzhengyu, Wangyichen, Wangping (2022), Nghiên cứu cơ chế sinh học phân tử của thuốc thảo dược Trung Quốc trong điều trị tổn thương tiền ung thư dạ dày dựa trên khai thác dữ liệu và dược lý mạng, *Tạp chí Đại học Chiết Giang*, tập 51, tr. 5, 573-584

36. Vũ Minh Hoàn (2014), Nghiên cứu tác dụng của cao lỏng Vị quản kháng trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính do Helicobacter Pylori dương tính, trong *Luận án tiến sĩ y học*, Đại học Y Hà Nội.
37. Vũ Minh Hoàn, Nguyễn Nhược Kim, Vũ Thị Ngọc Thanh (2013), Đánh giá tác dụng của thuốc Vị quản kháng trên mô hình loét dạ dày bằng Indomethacin ở chuột cống trắng, *Tạp chí Y học thực hành*, tập 875, số 7, p. 61 – 63.
38. Phạm Bá Tuyên (2014), Nghiên cứu tác dụng của chế phẩm Hpmax trong điều trị loét hành tá tràng Helicobacter Pylori (+), trong *Luận án tiến sĩ Y học*,
39. Nguyễn Thị Ngọc (2019), Nghiên cứu tác dụng điều trị viêm loét dạ dày - tá tràng và ức chế vi khuẩn HP trên thực nghiệm của bài thuốc DDHV, trong *Luận văn thạc sĩ y học*, Học viện Y dược học cổ truyền.
40. 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, trong *Tạp chí Y học lâm sàng Trung Quốc*, tập 143, số 7, tr. 24 -32.
41. 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*, tập 140, số 4, tr. 155 – 162.
42. Bộ Y Tế (2019), *Dược điển Việt Nam V*, tập 2, NXB Y học, tr. 1095,1110,1107,1183,1292,1217.
43. Đại học Dược Hà Nội (2002), *Dược học cổ truyền*.
44. Cục Khoa học công nghệ và đào tạo, Bộ Y tế (2015) , Quyết định về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu”, Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27 tháng 11 năm 2015.

45. Đào Văn Phan (2013), *Dược lý học*, NXB Giáo dục Việt Nam.
46. Ghader Jalilzadeh-Amin, et al (2015), Antiulcer properties of Glycyrrhiza glabra L. extract on experimental models of gastric ulcer in mice, *Iranian journal of pharmaceutical*, Vol 14, No 4, p. 1163.
47. C Carrasco-Pozoa, R L Castillo, C Beltrán, et al (2016), Molecular mechanisms of gastrointestinal protection by quercetin against indomethacin-induced damage, *Journal of Nutrition Biochemistry*, Vol 27, pp. 289-298.
48. Reddy VP, Sudheshna G, Afsar SK, et al (2012), Evaluation of antiulcer activity of Citrullus colocynthis fruit against pylorus ligation induced ulcers in male wistar rats, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol 4, No 2, pp 446-451.
49. Bộ Y Tế (2012), Thông tư 03/2012/TT-BYT, Thông tư hướng dẫn về thử thuốc trên lâm sàng.
50. Nguyễn Tô Hiệu, Hồ Cảnh Hậu, Lê Thị Hồng Hạnh và Lê Thị Huyền Trang (2023), Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của Viên dạ dày 105 trên động vật thực nghiệm, *Tạp chí Y Dược quân sự*, số 5, tr. 20-29.
51. Phạm Thị Minh Đức (2019), Sinh Lý Máu, trong *Sinh lý học*, Hà Nội, NXB Y học, tr. 97.
52. Đỗ Trung Phấn (2013) , *Kỹ thuật xét nghiệm huyết học và truyền máu ứng dụng trên lâm sàng*, Nhà Xuất bản Y học, tr. 46-49.
53. Nguyễn Trọng Hồng Phúc (2021) , Mô hình chuột Mus musculus Viêm loét dạ dày bởi ethanol, acetic acid và aspirin, *Tạp chí khoa học trường Đại học Cần Thơ*, tập 57, số 2A, tr. 67-77, 2021.
54. Bộ Y Tế (2015), Indomethacin, trong *Dược thư Quốc gia Việt Nam, tái bản lần 2*, tr. 808-809.

55. Phùng Thị Vinh (1995), *Nghiên cứu về thành phần hóa học và tác dụng sinh học của cây chè dây Ampebopsis cantoniensis planch*, Học viện Quân Y.
56. Vũ Nam (1995), *Góp phần nghiên cứu tác dụng của chè dây trong điều trị loét hành tá tràng*, Luận án tiến sĩ, Đại học Y khoa Hà Nội.
57. 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.

PHỤ LỤC 1

CÁC VỊ THUỐC CÓ TRONG VIÊN NANG MỘC TỖ VỊ

1. Lá khô tía (*Ardisia silvestris* Pitard)

Tên gọi khác: Cây khô tía, Cây khô nhung, Cây khô, Đơn tướng quân, Cây xăng sê, Khôi.

Bộ phận dùng: Lá thu hái vào mùa hạ, phơi khô.

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



Tính vị: Vị nhạt, tính bình

Quy kinh: Quy vào kinh Tỳ, Vị.

Tác dụng dược lý:

Theo YHCT:

Công dụng: Giáng vị khí, hòa vị, chỉ thống

Chủ trị: Đau dạ dày thể đa toan, nuốt chua, ợ hơi

Theo nghiên cứu dược lý hiện đại:

Thực nghiệm trên chuột bạch, thử cho thấy, lá khô tía có tác dụng giảm nhu động ruột, giảm axit dạ dày, làm giảm sự co bóp của tim và giảm hoạt động tự nhiên của động vật thực nghiệm. Nghiên cứu tại Bệnh viện Quân Y 108 nhận thấy, cây khô nhung có thể cải thiện triệu chứng ợ hơi, khó tiêu, đau thượng vị,... ở 80% trường hợp.

Cách dùng – liều lượng: Lá khô được dùng ở dạng sắc hoặc dùng ngoài.

Liều dùng tham khảo: 40 – 80g/ ngày.

2. Chè dây (*Ampelopsis contoniensis* Planch)

Tên khác: trà dây, bạch liễm, khâu rả, chè hoàng gia, thau rả

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



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

Tính vị: Cam, khô, lương

Quy kinh: Tỳ, vị

Tác dụng dược lý:

Theo y học cổ truyền:

Công dụng: Tiêu viêm, chỉ thống, giải độc, sinh cơ

Chủ trị: Đau dạ dày- tá tràng, viêm đại tràng, chậm liền sẹo

Theo y học hiện đại:

Đây là các triệu chứng ợ hơi, đau rát thượng vị, ợ chua... liên quan đến bệnh đau dạ dày.

Cành lá dược liệu còn giúp làm liền sẹo, an thần, đồng thời ức chế xoắn khuẩn *Helicobacter pylori*.

Cách dùng – liều lượng: Có thể dùng dược liệu cả ở dạng tươi hay sấy khô với cách phổ biến nhất là hãm trà hay sắc lấy nước uống. Liều lượng hiện vẫn chưa có khuyến cáo cụ thể. Tuy nhiên, giới hạn dùng cần ước lượng ở phạm vi dưới 70g/ngày.

3. Hậu phác (*Magnolia officinalis* Rehd. et Wils)

Tên gọi khác: Quế rừng, hậu phác nam, hậu bì, xuyên hậu phác, chế xuyên phác, tử du phác...

Bộ phận dùng: Vỏ thân là bộ phận của cây được thu hái vào tiết lập thu tới hạ chí được sử dụng để làm vị thuốc chữa bệnh.

Tính vị: khô, tân, ôn

Quy kinh: Tỳ, vị, phế, đại trường

Tác dụng dược lý:

Theo y học cổ truyền:

Công dụng: Ôn trung hạ khí, táo thấp tiêu đờm.

Chủ trị: Thượng vị đầy trướng, nôn mửa, tiết tả, thực tích, ho suyễn.

Theo y học hiện đại:

Tác dụng với hệ tiêu hóa: Chất Magnolol trong dược liệu có khả năng phòng ngừa viêm loét dạ dày trên thực nghiệm. Đồng thời ức chế histamine gây co thắt tá tràng và ức chế dạ dày tiết dịch. Thuốc sắc từ hậu phác còn có tác dụng kích thích ruột và gây hưng phấn cơ trơn khí quản.

Tác dụng kháng khuẩn: Thực nghiệm cho thấy hậu phác là dược liệu có tính kháng khuẩn rộng. Có tác dụng ức chế liên cầu khuẩn phôi, tụ cầu vàng, trực khuẩn lỵ hay liên cầu khuẩn tán huyết.

Cách dùng – liều lượng: 6-12g dưới dạng sắc.



4. *Chỉ thực (Fructus ponciri Immaturi hoặc Fructus citri Aurantii)*

Tên gọi khác: Tráp, Cháp, Kim quất, Chỉ thiết, Chanh xác, Khô chanh, Đổng đình, Phá hồng chùy

Bộ phận dùng : thu nhặt các quả non, quả xanh vào tháng 5 – 6 lúc trời khô ráo, bỏ đôi, phơi khô

Thành phần hóa học: chủ yếu là Tinh dầu; Hesperidin; Neohesperidin; Pectin.

Tính vị: Khô, tân, toan, hàn

Quy kinh: tỳ, vị

Tác dụng dược lý

Theo y học hiện đại:

Ức chế cơ trơn của ruột, chống co thắt dạ dày và làm tăng nhu động ruột.

Theo y học cổ truyền:

Tan đờm, hành khí trệ, dẫn khí đi qua đường đại tiện (theo Trung Dược Học)

Hoa khiếu, tả khí, tả đờm (theo Bản Thảo Diễn Nghĩa)

Khai đạo kiên kết, tả vị thực, tiêu đờm tích, thông tiện bí, khứ đình thủy, phá kết hung (theo Dược Phẩm Hóa Nghĩa)

Tiêu tích, tả đàm, trừ bí tích, hành khí, phá khí (theo Lâm Sàng Thường Dụng Trung Dược Thủ Sách)

Chỉ định điều trị: Chữa ngực bụng căng tràn, đại tiện không thông, tiêu đầy trướng, yên dạ dày, thực tích đàm trệ.

Cách dùng - Liều lượng: Liều dùng: 4 - 12 g/ngày, dạng thuốc sắc.



5. *Bạch linh (Poria cocos (Schw.) Wolf.)*

Tên gọi khác: Phục linh, Bạch phục linh, Nấm lổ.

Bộ phận dùng: Toàn bộ cây nấm bạch linh được sử dụng làm thuốc, thường được thu hái vào tháng 7 – 9 hằng năm, có thể thái nấm tươi thành từng miếng rồi phơi ở nơi thoáng gió cho khô



Thành phần hóa học: Nấm phục linh chứa các hợp chất triterpenoid, chất khoáng, beta-pachyman, protein, mỡ, histamine, gum, beta-pachymanase, adenine, lipase,...

Tính vị: Vị cam, đạm, tính bình

Quy kinh: Quy vào tâm, phế, thận, tỳ, vị

Tác dụng dược lý:

Theo Y học cổ truyền:

Công năng: Lợi thủy, thẩm thấp, kiện tỳ hòa trung.

Chủ trị: Thủy thũng kèm tiêu sển, đánh trống ngực, kém ăn, phân lỏng, tiết tả.

Theo Y học hiện đại:

Nấm bạch linh có tác dụng giảm nguy cơ loét dạ dày. Ngoài ra, nước sắc từ nấm phục linh còn có tác dụng ức chế trực khuẩn biến dạng, trực khuẩn đại tràng, xoắn khuẩn và tụ cầu vàng.

Cách dùng – liều lượng: Bạch linh được sử dụng ở dạng hoàn, tán và sắc, có thể dùng độc vị hoặc phối hợp với các dược liệu khác tùy vào mục đích sử dụng. Liều dùng tham khảo: 6 – 12g/ ngày.

6. Cam thảo (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.)

Tên khác: Sinh cam thảo, bắc cam thảo, quốc lão

Bộ phận dùng: Rễ và thân của cây cam thảo là bộ phận thường được sử dụng được thu hái từ tháng 2 đến tháng 8 hàng năm sau đó sấy hoặc phơi khô để làm dược liệu.



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

Tính vị: Vị cam, tính bình

Quy kinh: tâm, phế, tỳ vị và thông 12 kinh.

Tác dụng dược lý

Theo Y học cổ truyền:

Công năng: Kiện tỳ, ích khí, chỉ thống, điều hòa tác dụng các vị thuốc

Chủ trị: Tỳ vị hư nhược

Theo y học hiện đại:

Chữa viêm loét dạ dày: Hoạt chất chống oxy hóa glabridin và glabrene có trong rễ cam thảo có tác dụng hiệu quả trong việc giảm đau và giúp làm lành vết loét dạ dày nhanh chóng. Đặc biệt, chúng còn có công dụng làm giảm nhanh triệu chứng buồn nôn, ợ nóng do đau dạ dày gây ra. Mặt khác, nghiên cứu cũng cho thấy, chiết xuất từ cây cam thảo có thể giúp tiêu diệt vi khuẩn *Helicobacter pylori* gây viêm loét dạ dày.

Chống co thắt cơ trơn ở đường tiêu hóa

Cách dùng và liều lượng: Người bệnh có thể sử dụng cam thảo bằng cách sắc thuốc uống, nhai trực tiếp, dùng cao lỏng hoặc sử dụng các sản phẩm có chứa vị thuốc này như kẹo cam thảo, trà cam thảo. Tùy thuộc vào tình trạng

cần điều trị mà liều lượng cam thảo sẽ được sử dụng khác nhau.. Tốt nhất nên dùng ở mức quy định từ 4 – 80 g/ ngày.

7. *Bạch thược* (*Paeonia lactiflora* Pall)

Thành phần hóa học: Trong thược dược chứa tinh bột, tanin, canxi oxalat, một ít tinh dầu, axit benzoic, nhựa và chất béo, chất nhầy.

Tính vị: Khô, toan, vi hàn

Quy kinh: Tác dụng vào kinh can, tỳ, phế

Tác dụng dược lý

Theo Y học cổ truyền:

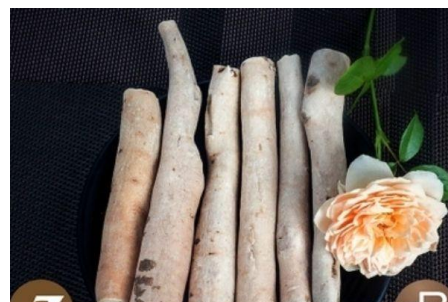
Công năng: Bổ huyết, dưỡng âm, bình can, chỉ thống.

Chủ trị: Đau sườn ngực, đau bụng do can khắc tỳ

Theo y học hiện đại:

Các tác giả còn phối hợp thược dược với cam thảo theo bài thuốc “ thược dược cam thảo thang” tiến hành thí nghiệm trên dạ dày và ruột thỏ với liều thấp có tác dụng xúc tiến sự co bóp bình thường của dạ dày và ruột nhưng với liều cao thì có tác dụng ức chế. Nếu trước khi dùng đơn, dùng acetylcholin hay histamin để gây kích thích trước, thì tác dụng ức chế càng rõ rệt

Cách dùng và liều lượng: Ngày dùng 6-12g dưới dạng thuốc sắc.



PHỤ LỤC 2
QUY TRÌNH SẢN XUẤT VIÊN NANG MỘC TỶ VỊ

OTSX Mộc tỳ vị

Trang 1 / 10

CÔNG TY TNHH BÁCH THẢO DƯỢC		
Mã số: QTSX.NC08	QUY TRÌNH SẢN XUẤT VIÊN NANG CỨNG MỘC TỶ VỊ <ul style="list-style-type: none">• Dạng bào chế: viên nang cứng• Cỡ lô: 100.000 viên (3334 hộp) 650 mg cả vỏ• Quy cách đóng gói: Thùng x 117 hộp x 3 vỉ x 10 viên	Mã sp:NC.08
Ngày ban hành:		Trang: 1 / 10

PHẦN 1: BẢO CHẾ

I. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC

1. Thành phần công thức

STT	Thành phần	Số lượng		
		1 viên 650mg (cả vỏ nang)		Lô (100.000 viên)
		Số lượng cần (mg)	Số lượng yêu cầu (mg)	Số lượng yêu cầu (kg)
<i>Nguyên liệu</i>				
<i>Nấu cao</i>				
1	Chè dây	800	881,75	88,2
2	Lá khô	600	661,31	66,1
3	Chi thực	400	440,87	44,1
4	Hậu phác	400	440,87	44,1
5	Bạch thực	400	440,87	44,1
6	Bạch linh	200	220,44	22,0
7	Cam thảo bắc	200	220,44	22,0
<i>Bao bì</i>				
8	Túi PE 60*100			0,3

II. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

1. Nguyên liệu.

Theo tiêu chuẩn kiểm tra nguyên liệu

STT	Tên nguyên liệu	Tiêu chuẩn kỹ thuật
1	Chè dây	ĐDVN V
2	Lá khô	ĐDVN V

3	Chi thực	DĐVN V
4	Hậu phác	DĐVN V
5	Bạch thực	DĐVN V
6	Bạch linh	DĐVN V
7	Cam thảo bắc	DĐVN V

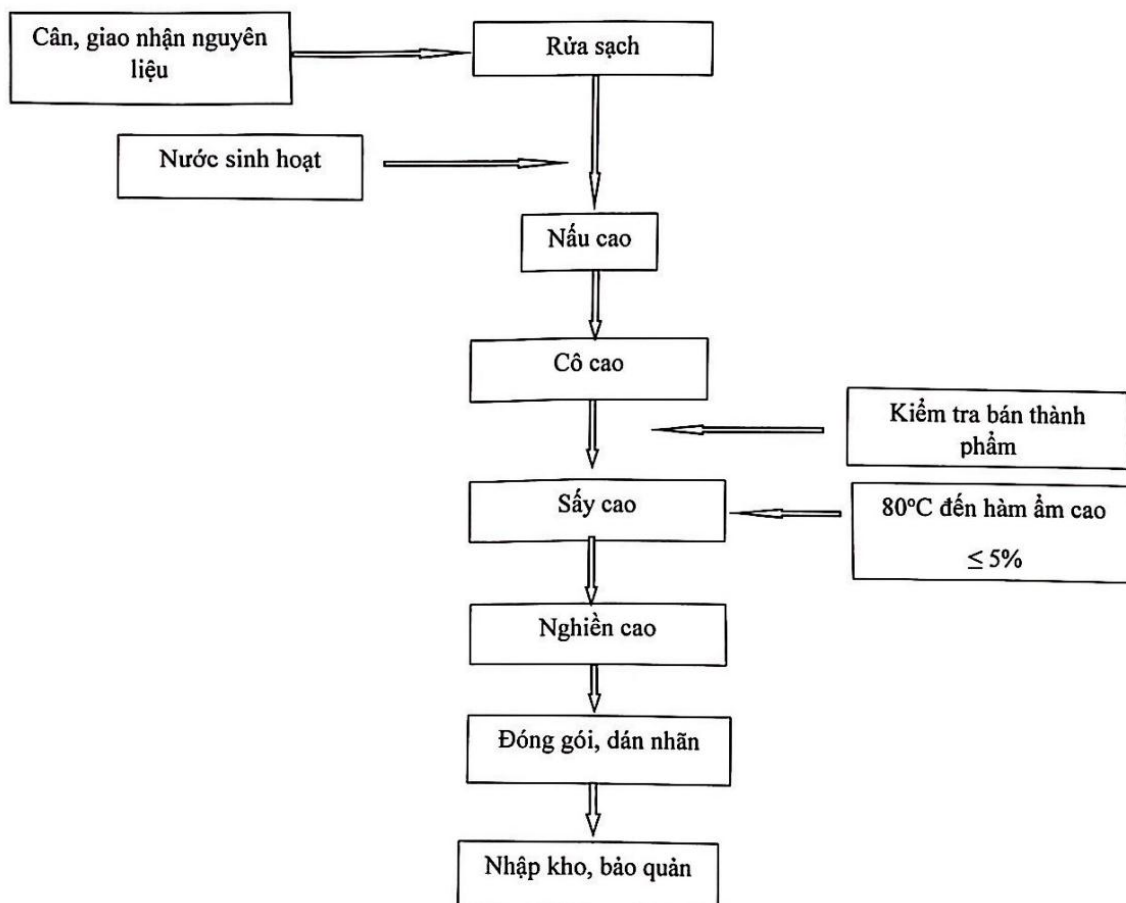
III. DANH MỤC THIẾT BỊ CHÍNH :

TT	Tên thiết bị	Công suất	Ghi chú
1	Hệ thống chiết xuất chân không	1000 lít	
2	Nồi cô chân không	700 lít	
3	Tủ sấy	48 khay x 0,4 m ²	
4	Máy nghiền búa	20 kg/ h	

B
/

IV. SƠ ĐỒ SẢN XUẤT :

4. Sơ đồ sản xuất cao khô hỗn hợp:



V. CHI TIẾT SẢN XUẤT

5.1. Bào chế cao khô hỗn hợp:

- Kiểm tra tình trạng phòng và thiết bị trước khi sản xuất.
- Tiến hành chia lô sản xuất thành 3 mẻ riêng biệt
- Tiến hành nấu cao của mỗi mẻ theo quy trình sau:

Các công đoạn	Chi tiết tiến hành
Rửa	<ul style="list-style-type: none"> - Loại bỏ tạp chất và Rửa sạch các loại nguyên liệu thô
Nấu cao	<ul style="list-style-type: none"> - Thiết bị nấu: Nồi chiết tuần hoàn dung môi 1000 lít. - Dung môi nấu : Nước sinh hoạt. - Thể tích dung môi: Đổ nước sinh ngập mặt thảo mộc và cách mặt nguyên liệu thô 25-30 cm. - Thời gian nấu: 4 giờ (kể từ lúc sôi) - Nhiệt độ nấu: 100°C. - Số lần nấu: 1 lần.
Cô cao	<ul style="list-style-type: none"> - Thiết bị cô: Nồi cô chân không 700 lít. - Nhiệt độ cô: 80°C. - Thời gian cô: Cô cao đến thể chất đặc, khối lượng khoảng 16 kg
Sấy cao	<ul style="list-style-type: none"> - Nhiệt độ sấy: 80°C - Thời gian sấy: Sấy đến cao đạt hàm ẩm ≤ 5% - Kiểm tra khối lượng cao khô thu được - Lấy mẫu kiểm tra hàm ẩm cao
Nghiền cao	<ul style="list-style-type: none"> - Nghiền mịn cao qua rây 400 μm.
Đóng gói	<ul style="list-style-type: none"> - Thu cao vào túi PE 60*100, đóng tối đa 15 kg/túi, đóng túi 2 lần, để nguội cao trước khi buộc miệng túi. - Dán nhãn.
Bảo quản	<ul style="list-style-type: none"> - Lưu kho bán thành phẩm. Bảo quản ở Nhiệt độ 25 °C, độ ẩm < 75%

PHẦN 2: SẢN XUẤT

I. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC

STT	Thành phần	Số lượng			
		1 viên (650 mg đã bao gồm vỏ nang)		lô (100.000 viên)	
		Số lượng	ĐVT	Số lượng	ĐVT
Nguyên liệu					
1	Cao khô hỗn hợp	350	mg	36,75	kg
Phụ liệu					
2	Calcium carbonate	161,5	mg	16,96	kg
3	Talc	11	mg	1,16	kg
4	Magnesium stearate	11	mg	1,16	kg
5	PVP K30	16,5	mg	1,73	kg
6	Cồn pha PVP	33	mg	3,47	kg
Đóng nang					
5	Vỏ nang số 0	100	mg	13	kg

I. BAO BÌ

TT	Tên vật liệu bao gói	Số lượng					
		Hộp (30 viên)		Lô (3334 hộp)			
		Số lượng thực	ĐVT	Số lượng thực	Hư hao	Số lượng yêu cầu	ĐVT
1	Màng in	3	gam	10	30%	13	kg
2	Màng alu k190	15	gam	50		65	kg
3	Bộ vỏ hộp Mộc tỳ vị	1	cái	3334	3%	3601	bộ
4	Tem niêm phong	1	cái	6668		7201	cái
5	Thùng carton			28		31	bộ

II. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

1. Phụ liệu

TT	Tên	Tiêu chuẩn kỹ thuật
1	Calcium carbonate	TC NSX
2	Magnesium stearat	TC NSX
3	Talc	TC NSX
4	PVP K30	TC NSX

2. Vỏ nang

TT	Tên	Tiêu chuẩn kỹ thuật
1	Vỏ nang số 0	TC NSX

3. Bao bì

TT	Tên	Tiêu chuẩn kỹ thuật
1	Màng in	TC NSX
2	Màng alu k190	TC NSX

4. Thành phẩm.

- Dạng bào chế: viên nang cứng
- Màu sắc: bột trong nang màu nâu xám
- Khối lượng trung bình viên: 650 mg/ viên ± 7,5 % (Đã bao gồm vỏ nang)
- Đạt các chỉ tiêu chất lượng:

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Hàm lượng
1	Chè dây	Định tính	Dương tính
2	Cam thảo bắc	Định tính	Dương tính
3	Chi thực	Định tính	Dương tính
4	Hậu phác	Định tính	Dương tính

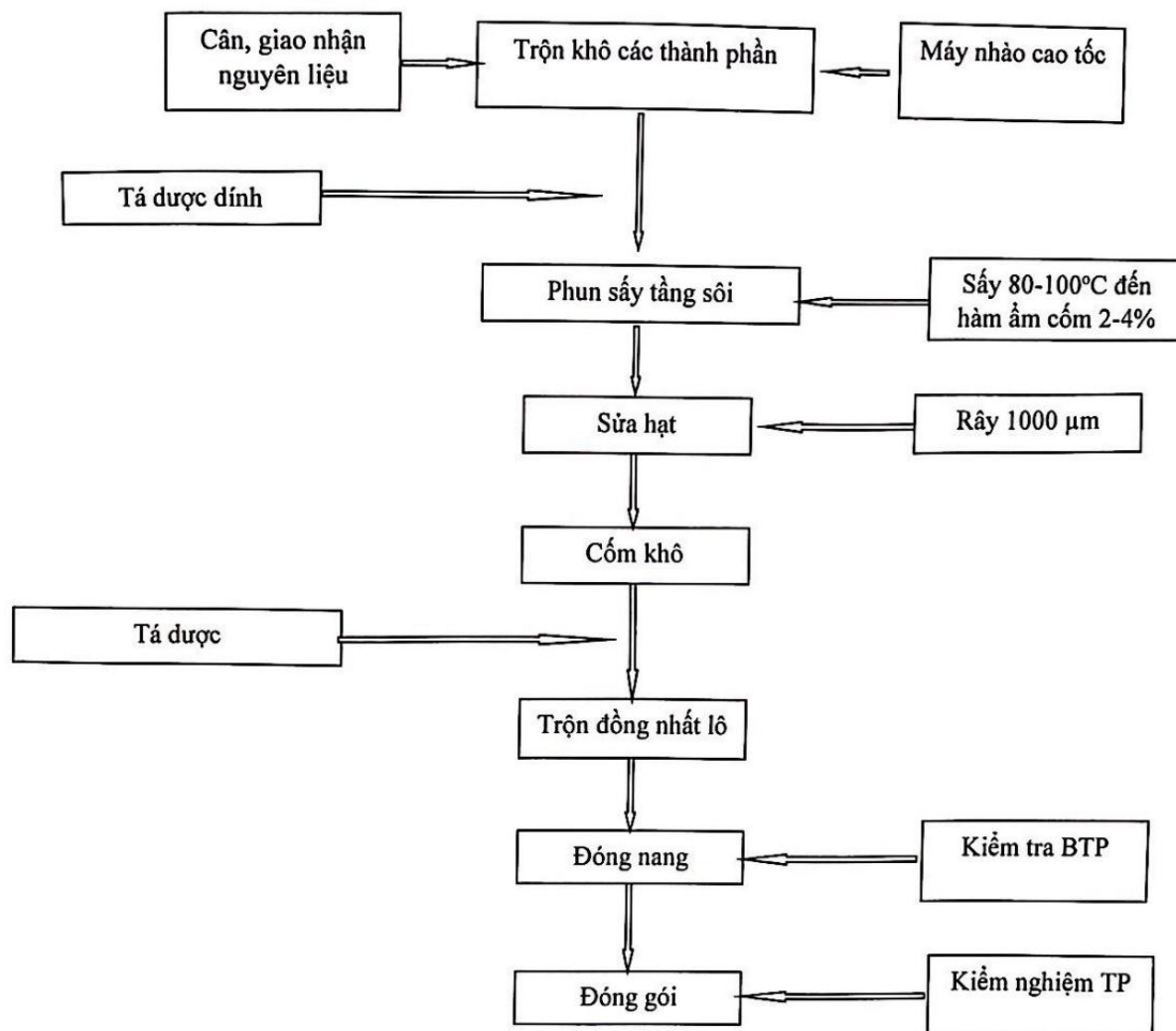
- Đạt chỉ tiêu về giới hạn vi sinh vật:

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

III. DANH MỤC THIẾT BỊ CHÍNH :

TT	Tên thiết bị	Công suất	Ghi chú
1	Máy trộn cao tốc	15-150 kg	
2	Máy xát tạo hạt cốm	10-150kg	
3	Máy phun sấy tầng sôi	10-150kg	
4	Máy trộn lập phương	10-150kg	
5	Máy đóng nang	30.000-50.000 viên/h	
6	Máy lau nang		
7	Máy ép vi	15 – 20 nhíp / phút	
8	Cân kỹ thuật điện tử 300g		
9	Cân điện tử 50kg		

IV. SƠ ĐỒ SẢN XUẤT



V. CHI TIẾT SẢN XUẤT :**1. Xử lý nguyên liệu**

- Kiểm tra tình trạng phòng, thiết bị trước khi sản xuất
- Nghiền mịn các nguyên liệu Calcium carbonate, Magnesium stearate, talc qua máy nghiền, cỡ lưới 250 μm .

2. Trộn khô bột hỗn hợp

- Kiểm tra tình trạng phòng, thiết bị trước khi sản xuất
- Cân các nguyên liệu theo công thức.
- Trộn khô các thành phần 1, 2 trên bằng máy nhào cao tốc:
 - ❖ Cài đặt thông số máy:
 - Tốc độ cánh chém: 1400 vòng/phút
 - Tốc độ cánh trộn: 1400 vòng/phút
 - Thời gian trộn: 5 phút

3. Pha tá dược dính

- Kiểm tra tình trạng phòng và thiết bị trước khi sản xuất.
- Ngâm PVP K30 vào cồn 96°, khuấy đều cho tan hoàn toàn, lọc qua rây cỡ lưới 250 μm được tá dược dính.

4. Phun sấy tầng sôi

- Kiểm tra tình trạng phòng và thiết bị trước khi sản xuất.
- Đưa bột hỗn hợp vào máy phun sấy tầng sôi.
- Cắm 1 đầu ống của máy bơm phun dịch vào xô inox đựng tá dược dính, một đầu nối với súng phun dịch.
 - Tiến hành phun sấy tầng sôi:
 - + Lắp đầu súng phun.
 - + Thiết bị bơm phun dịch: Tốc độ 30-80 rpm.
 - + Khí nén: 0,3-0,4 Mpa.
 - + Bột khuấy đảo côm ngay (rữ) từ đầu.
 - + Nhiệt độ gió vào: 80°C-90 °C.
 - + Tiến hành phun sấy tạo hạt.
 - + Hết dịch, sấy khô côm:
 - Nhiệt độ sấy : 80-90 °C .
 - Thời gian sấy: đến khi độ ẩm côm đạt $\leq 4\%$
 - Lấy mẫu kiểm tra: Độ ẩm côm.
 - Xả côm vào trong các xô inox.

5. Sửa hạt

- Xát hạt, sửa hạt côm khô qua rây 1000 μm .

6. Trộn đồng nhất

- Kiểm tra tình trạng phòng và thiết bị trước khi sản xuất
- Trộn đồng nhất Côm sau sửa hạt, Magnesium stearat, Talc trên máy trộn đồng nhất lô:
 - ❖ Cài đặt thông số :
 - + Vận tốc trộn : 15 vòng/phút
 - + Thời gian trộn : 10 phút
 - Hết thời gian xả vào túi PE trong các xô.

7. Đóng nang

Kiểm tra tình trạng phòng, thiết bị trước khi sản xuất

- Nhận bán thành phẩm cốm
- Dùng máy đóng nang tự động và máy làm sạch viên kèm theo.
- Khối lượng viên đóng : $650 \text{ mg} \pm 7,5 \%$ (cả vỏ)
- Lấy mẫu kiểm tra trong quá trình : Hình thức viên ; độ đồng đều khối lượng viên.
- Viên được đưa vào máy làm sạch viên rồi thu vào túi PE, buộc kín, cân ghi nhãn đầy đủ
- Lưu kho bán thành phẩm

8. Đóng gói

8.1. Đóng gói cấp 1.


Kiểm tra tình trạng phòng và thiết bị trước khi sản xuất.

- Chuẩn bị màng Alu và màng in để ép vi viên nang
- Nhận BTP viên nang.
- Cài đặt số lô, ngày sản xuất, hạn dùng của sản phẩm lên máy ép vi để khi ép vi viên nang, máy thực hiện đồng thời việc in số lô, ngày sản xuất, hạn dùng lên vi.
- Tiến hành ép vi : Quy cách ép vi: 10 viên / Vi.
- Yêu cầu kiểm tra trong quá trình: Hình thức vi ; độ kín vi.

8.2. Đóng gói cấp 2

Kiểm tra tình trạng phòng và thiết bị trước khi sản xuất.

- In số lô, ngày sản xuất, hạn dùng lên vỏ hộp sản phẩm.
- Đóng vi vào hộp: 3 vi / hộp, mỗi hộp có một tờ hướng dẫn sử dụng.
- Gắn tem niêm phong ngoài vỏ hộp.
- Xếp hộp viên nén vào thùng carton, chèn miếng lót lên đáy thùng.
- Đóng 117 Hộp / Thùng, đóng gói chắc chắn.
- Lấy mẫu kiểm nghiệm thành phẩm.

Ngày 25 tháng 02 năm 2021
Đại diện công ty

KIM ĐỐC VĂN PHÒNG
ĐẠI DIỆN TẠI HÀ NỘI
DS. Phùng Văn Thảo

Hà Nội, ngày 02 tháng 11 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 Trung Nghĩa**

Lớp cao học: K14 ngành Y học cổ truyền

Mã học viên: 21CHY030

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 và tác dụng trên thực nghiệm chống loét dạ dày- hành tá tràng của viên nang Mộc Tỳ Vị.**

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 .

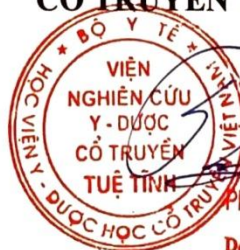
Nội dung thực hiện: Phân nghiên cứu độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nang Mộc Tỳ Vị trên thực nghiệm

Thời gian từ: 08/2023 đến 10/2023

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*

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 Trung Nghĩa**

Lớp cao học: K14 ngành Y học cổ truyền

Mã học viên: 21CHY030

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 và tác dụng trên thực nghiệm chống loét dạ dày- hành tá tràng của viên nang Mộc Tỳ Vị**

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 dạ dày – hành tá tràng của viên nang Mộc Tỳ Vijtrene mô hình gây loét dạ dày- tá tràng bằng indomethacin.

Thời gian từ: 01/09/2023 đến 30/11/2023.

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