

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



KIỀU HOÀNG YẾN

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG
CHỐNG TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY THỰC QUẢN,
CHỐNG LOÉT DẠ DÀY CỦA BÀI THUỐC
“DẠ KHÔI CỐT” TRÊN THỰC NGHIỆM**

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



KIỀU HOÀNG YẾN

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG
CHỐNG TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY THỰC QUẢN,
CHỐNG LOÉT DẠ DÀY CỦA BÀI THUỐC
“DẠ KHÔI CỐT” TRÊN THỰC NGHIỆM**

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 8720115

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

TS. Trần Thị Hồng Ngải

TS. Nguyễn Ngọc Ánh

HÀ NỘI – 2025

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành được luận văn này tôi xin chân thành cảm ơn **Đảng ủy, Ban Giám đốc, Phòng Đào tạo Sau đại học cùng toàn thể Quý Thầy Cô trong Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội** đã luôn tạo mọi điều kiện thuận lợi, truyền đạt những kiến thức quý báu và tận tình hỗ trợ tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu tại trường.

Với lòng biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn các thầy cô đã tạo điều kiện thuận lợi, tận tình giảng dạy, chỉ bảo cho tôi trong suốt quá trình học tập đặc biệt là cô **TS. Trần Thị Hồng Ngải, TS. Nguyễn Ngọc Ánh**- Người đã dày công, tận tụy hướng dẫn cho tôi hoàn thành luận văn.

Tôi xin chân thành cảm ơn tới Lãnh đạo Bệnh viện Đa khoa Thành phố Vinh, tập thể khoa Y học cổ truyền nơi tôi công tác đã nhiệt tình giúp đỡ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập để nâng cao trình độ chuyên môn.

Tôi cũng xin trân trọng cảm ơn Quý Thầy, Cô trong Hội đồng chấm luận văn đã dành thời gian đọc và đưa ra những ý kiến sâu sắc, giúp tôi hoàn thiện hơn nữa công trình nghiên cứu này.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ sự biết ơn đến bố mẹ cùng gia đình bạn bè, đồng nghiệp đã ủng hộ, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình hoàn thành luận văn này.

Xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Tác giả

Kiều Hoàng Yên

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Kiều Hoàng Yến, học viên lớp Cao học khóa 16, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn khoa học của Ts. Trần Thị Hồng Ngải và Ts. Nguyễn Ngọc Ánh.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Tác giả

Kiều Hoàng Yến

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Viêm loét dạ dày theo Y học hiện đại	3
1.1.1. Định nghĩa	3
1.1.2. Mô học dạ dày tá tràng và sinh lý bài tiết dịch vị	3
1.1.3. Dịch tễ.....	4
1.1.4. Nguyên nhân gây bệnh	5
1.1.5. Cơ chế bệnh sinh	6
1.1.6. Triệu chứng lâm sàng	6
1.1.7. Cận lâm sàng	7
1.1.8. Chẩn đoán xác định	7
1.1.9. Chẩn đoán phân biệt	8
1.1.10. Điều trị	8
1.1.11. Chế độ ăn uống nghỉ ngơi.....	9
1.2. Trào ngược dạ dày thực quản theo Y học hiện đại.....	9
1.3. Viêm, loét dạ dày- trào ngược dạ dày thực quản theo Y học cổ truyền. 16	
1.3.1. Bệnh danh	16
1.3.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh.....	16
1.3.3. Các thể lâm sàng.....	17
1.3.4. Các bài thuốc YHCT điều trị chứng Vị quản thống.....	18
1.4. Một số mô hình thực nghiệm đánh giá tác dụng của thuốc trên viêm loét dạ dày- tá tràng	19
1.4.1. Loét Shay	19
1.4.2. Loét do indomethacin	20
1.4.3. Loét do ethanol	21
1.4.4. Loét gây bởi stress.....	21
1.4.5. Loét gây bởi Cysteamine.....	21

1.5. Tổng quan về bài thuốc “Dạ khô cốt”	22
1.5.1. Nguồn gốc bài thuốc “Dạ khô cốt”	22
1.5.2. Tính năng các vị thuốc.....	23
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	28
2.1. Chất liệu và phương tiện nghiên cứu.....	28
2.1.1. Chất liệu nghiên cứu.....	28
2.1.2. Động vật nghiên cứu.....	29
2.1.3. Hoá chất nghiên cứu	29
2.1.4. Dụng cụ, máy móc, thiết bị.....	30
2.2. Phương pháp nghiên cứu	30
2.2.1. Phương pháp nghiên cứu độc tính cấp của bài thuốc “Dạ khô cốt” trên chuột thực nghiệm	30
2.2.2. Đánh giá tác dụng chống viêm loét dạ dày của bài thuốc “Dạ khô cốt” trên thực nghiệm	31
2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	35
2.3.1. Địa điểm nghiên cứu.....	35
2.3.2. Thời gian nghiên cứu.....	35
2.4. Xử lý số liệu	36
2.5. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.....	36
2.6. Sơ đồ nghiên cứu	36
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	37
3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của bài thuốc “Dạ khô cốt” trên động vật thực nghiệm	37
3.2. Kết quả đánh giá tác dụng chống loét dạ dày của bài thuốc “Dạ khô.....	39
3.2.1. Ảnh hưởng của “Dạ khô cốt” lên đặc điểm tổn thương đại thể ở dạ dày.....	39
3.2.2. Ảnh hưởng của Dạ khô cốt đến số lượng tổn thương	39
3.2.3. Ảnh hưởng của “Dạ khô cốt” lên vi thể dạ dày chuột.....	40

3.2.4. Kết quả hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột nghiên cứu.....	43
3.3. Kết quả đánh giá tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản của bài thuốc “Dạ khôi cốt” trên thực nghiệm.....	46
3.3.1. Ảnh hưởng của bài thuốc Dạ khôi cốt đến các chỉ số đánh giá dịch vị và trọng lượng thân vị.....	46
3.3.2. Ảnh hưởng của bài thuốc Dạ khôi cốt đến các chỉ số đánh giá đại thể tổn thương thực quản.....	48
3.3.3. Ảnh hưởng của bài thuốc Dạ khôi cốt đến hình ảnh vi thể thực quản.....	51
3.3.4. Ảnh hưởng của bài thuốc Dạ khôi cốt đến xét nghiệm đánh giá chức năng gan, thận.....	53
Chương 4: BÀN LUẬN.....	55
4.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của Dạ khôi cốt.....	55
4.2. Kết quả nghiên cứu về tác dụng chống loét dạ dày của bài thuốc “ Dạ khôi cốt”	55
4.2.1. Mô hình gây loét dạ dày bằng Indomethacin:	55
4.2.2. Ảnh hưởng của Dạ khôi cốt đến tổn thương loét	55
4.3. Kết quả nghiên cứu về tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản của bài thuốc “ Dạ khôi cốt”	58
4.3.1. Mô hình gây trào ngược dạ dày thực quản.....	58
4.3.2. Ảnh hưởng của bài thuốc “Dạ khôi cốt” đến các chỉ số đánh giá dịch vị và trọng lượng thân vị	59
4.3.3. Ảnh hưởng của bài thuốc Dạ khôi cốt đến các chỉ số đánh giá đại thể tổn thương thực quản.....	60
4.3.4. Ảnh hưởng của bài thuốc Dạ khôi cốt đến hình ảnh vi thể thực quản.....	60
4.3.5. Ảnh hưởng của bài thuốc Dạ khôi cốt đến xét nghiệm đánh giá gan, chức năng thận.....	61
4.4. Bàn luận về bài thuốc nghiên cứu	62
KẾT LUẬN	64
KHUYẾN NGHỊ.....	65
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

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

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1.	Thành phần của bài thuốc “Dạ khô cốt”	28
Bảng 2.2.	Số lượng động vật thực nghiệm.....	29
Bảng 2.3.	Bảng điểm đánh giá tổn thương đại thể dạ dày	32
Bảng 2.4:	Bảng thang điểm vi thể theo Simões S	32
Bảng 3.1.	Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của Dạ khô cốt trên chuột nhắt trắng	38
Bảng 3.2.	Ảnh hưởng của Dạ khô cốt đến tỉ lệ loét và chỉ số loét.....	39
Bảng 3.3.	Ảnh hưởng của Cao lỏng Dạ khô cốt đến số lượng tổn thương.	39
Bảng 3.4:	Ảnh hưởng của Cao lỏng Dạ khô cốt đến điểm đánh giá tổn thương vi thể dạ dày.....	40
Bảng 3.5	Ảnh hưởng của bài thuốc Dạ khô cốt đến thể tích dịch vị	46
Bảng 3.6	Ảnh hưởng của bài thuốc Dạ khô cốt đến pH dịch vị	46
Bảng 3.7	Ảnh hưởng của bài thuốc Dạ khô cốt đến độ acid tự do và acid toàn phần trong dịch vị	47
Bảng 3.8.	Ảnh hưởng của bài thuốc Dạ khô cốt đến cân nặng thân vị.....	47
Bảng 3.9	Ảnh hưởng của bài thuốc Dạ khô cốt đến diện tích tổn thương thực quản và tỉ lệ % giảm tổn thương thực quản.....	48
Bảng 3.10	Ảnh hưởng của bài thuốc Dạ khô cốt đến điểm đánh giá đại thể thực quản.....	49
Bảng 3.11	Ảnh hưởng của Dạ khô cốt đến hoạt độ AST, ALT.....	53
Bảng 3.12	Ảnh hưởng của bài thuốc Dạ khô cốt đến nồng độ creatinin và ure	54

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Độ sâu tổn thương trượt trên hình ảnh vi thể.....	41
Biểu đồ 3.2. Độ sâu tổn thương loét trên hình ảnh vi thể	41
Biểu đồ 3.3 Mức độ tổn thương viêm trên hình ảnh vi thể.....	42
Biểu đồ 3.4. Mức độ tổn thương xuất huyết trên hình ảnh vi thể	42

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Cấu trúc của niêm mạc dạ dày và bài tiết dịch dạ dày.....	4
Hình 3.1. Hình ảnh đại thể dạ dày chuột.....	43
Hình 3.2. Hình ảnh vi thể dạ dày chuột nhuộm HE.....	44
Hình 3.3. Hình ảnh đại thể dạ dày chuột.....	50
Hình 3.4 Hình ảnh vi thể thực quản lô chứng sinh học	51
Hình 3.5 Hình ảnh vi thể thực quản lô mô hình.....	51
Hình 3.6 Hình ảnh vi thể thực quản lôesomeprazol	52
Hình 3.7 Hình ảnh đại thể và vi thể thực quản lô Dạ khôicốt liều 24 ml/kg/ngày	52
Hình 3.8 Hình ảnh vi thể thực quản lô Dạ khôicốt liều 48 ml/kg/ngày	53

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm loét dạ dày là một trong những bệnh lý tiêu hóa mãn tính phổ biến, ảnh hưởng đến khoảng 10% dân số trên toàn cầu, và ước tính tại Việt Nam tỷ lệ này khoảng 6-7%. Bệnh thường có tính chu kỳ, dễ tái phát và có thể gây ra các biến chứng nghiêm trọng như chảy máu, thủng dạ dày, hẹp môn vị, thậm chí là ung thư dạ dày. Viêm loét dạ dày tá tràng có thể xảy ra ở mọi độ tuổi, kéo dài và tác động tiêu cực đến chất lượng cuộc sống cũng như công việc của người bệnh [1] [2].

Cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm loét dạ dày được cho là do sự mất cân bằng giữa các yếu tố tấn công và yếu tố bảo vệ niêm mạc. Theo Y học cổ truyền (YHCT) viêm, loét dạ dày thuộc phạm vi chứng vị quản thống, là tình trạng rối loạn công năng của các tạng phủ Can, Tỳ, Vị [3].

Việc điều trị viêm loét dạ dày có thể thực hiện bằng nhiều phương pháp khác nhau, có thể áp dụng riêng lẻ hoặc kết hợp giữa y học hiện đại và y học cổ truyền. Các loại thuốc tân dược mang lại hiệu quả điều trị cao, bên cạnh đó đó, các phương pháp điều trị theo YHCT như châm cứu, cây chỉ, nhĩ châm kết hợp với thuốc YHCT cũng cho thấy hiệu quả tích cực trong việc cải thiện tình trạng bệnh. YHCT đã sử dụng nhiều bài thuốc và vị thuốc có tác dụng trong việc điều trị và làm giảm các triệu chứng lâm sàng của viêm loét dạ dày. Việc nghiên cứu các loại thuốc mới, đặc biệt là những thuốc có nguồn gốc từ thiên nhiên, mang lại giá trị khoa học và thực tiễn đáng kể trong điều trị bệnh này.

Trên cơ sở về tác dụng, công năng chủ trị của từng vị thuốc và một số nghiên cứu cho thấy: Lá khô, Dạ cẩm, Ô tặc cốt, Bạch thực, Thảo quả, Chỉ thực đều có tác dụng chống viêm, giảm đau, trung hòa acid, chống loét dạ dày, làm lành vết loét dạ dày trên thực nghiệm cũng như trên lâm sàng. Mỗi vị thuốc đều có ưu, nhược điểm riêng. Tiến sĩ Trần Thị Hồng Ngải đã lý luận

và phối ngũ kết hợp các vị thuốc trên thành bài thuốc “Dạ Khôi Cốt”. Tuy nhiên sự kết hợp này liệu có đảm bảo chỉ có lợi mà không có những tương tác bất lợi hay không? Hiện vẫn chưa có nghiên cứu nào đánh giá một cách tổng quát về tính an toàn của việc phối hợp các vị thuốc này và tác dụng điều trị bệnh viêm loét dạ dày của bài thuốc “Dạ Khôi Cốt”. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản, chống loét dạ dày của bài thuốc “Dạ khôi cốt” trên thực nghiệm”** với 2 mục tiêu:

1. Nghiên cứu độc tính cấp của bài thuốc “Dạ khôi cốt” trên thực nghiệm.

2. Đánh giá tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản, chống loét dạ dày của bài thuốc “Dạ khôi cốt” trên thực nghiệm.

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Viêm loét dạ dày theo Y học hiện đại

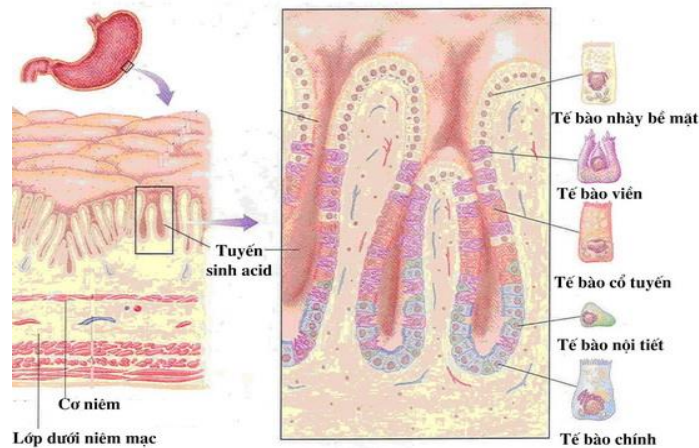
1.1.1. Định nghĩa

Loét dạ dày – tá tràng là do sự phá huỷ một vùng có giới hạn nhỏ làm mất lớp niêm mạc dạ dày – tá tràng, có thể lan xuống lớp dưới niêm mạc, lớp cơ thậm chí đến lớp thanh mạc và có thể gây thủng. Cơ chế chủ yếu là do mất cân bằng giữa yếu tố bảo vệ và yếu tố gây loét. Thuật ngữ Peptic ulcer disease (PUD) được hiểu là loét dạ dày hoặc tá tràng hoặc cả hai [4].

1.1.2. Mô học dạ dày tá tràng và sinh lý bài tiết dịch vị

- Thành ống tiêu hóa có cấu trúc cơ bản như nhau trên suốt chiều dài, bao gồm 4 lớp: tầng niêm mạc (chia làm 3 lớp: lớp biểu mô, lớp đệm, lớp cơ niêm), tầng dưới niêm mạc, tầng cơ, tầng thanh mạc. Tuy nhiên mỗi đoạn của ống tiêu hóa lại có chức năng khác nhau nên chúng cũng có những cấu trúc riêng để phù hợp với chức năng sinh lý.

- Dạ dày được lát bằng một lớp tế bào biểu mô hình trụ bài tiết chất nhầy và dịch kiềm giàu bicarbonate. Tuyến tâm vị khu trú ở niêm mạc tâm vị bài tiết chất nhầy. Tuyến đáy vị và thân vị là các tuyến sinh acid chủ yếu, có 4 loại tế bào: tế bào nhầy cổ tuyến tiết chất nhầy, tế bào thành tiết acid và yếu tố nội, tế bào chính tiết pepsinogen và lipase dạ dày, tế bào D sản xuất somatostatin, tế bào ECL tiết histamin. Tuyến môn vị khu trú ở niêm mạc vùng hang, chứa các tế bào tiết nhầy và pepsin, tế bào G sản xuất gastrin, tế bào D sản xuất somatostatin. Khi chúng ta nhìn, ngửi thức ăn, kích thích dây X giải phóng acetylcholine tác động tế bào thành tiết acid dịch vị. Khi ăn sự căng giãn của dạ dày và Protein trong thức ăn kích thích tế bào G ở hang vị tiết gastrin tác động lên tế bào ECL giải phóng histamine và tế bào thành, kết quả là tăng tiết acid. Khi thức ăn đến ruột pH thấp gây một feedback âm làm tế bào D ở hang vị tiết somatostatin có tác dụng ức chế bài tiết acid, gastrin và histamin.



Hình 1.1. Cấu trúc của niêm mạc dạ dày và bài tiết dịch dạ dày[5]

- Hành tá tràng là đoạn đầu của ruột non, dễ bị loét vì thường xuyên chịu tác động của acid từ dạ dày xuống. Bề mặt niêm mạc ruột non có 3 loại tế bào: Tế bào hấp thu có một lớp glycocalyx phủ trên bề mặt vì nhung mao bền vững với các yếu tố tiêu protein, có tác dụng bảo vệ niêm mạc tá tràng, tế bào hình đài tiết nhày, tế bào ECL tiết histamin kích thích tế bào thành tiết HCl, các hốc Lieberkuhn nằm giữa các nhung mao, trên toàn bộ niêm mạc ruột non, các tế bào của hốc tiết lượng lớn nước chất nhày và các chất điện giải. Lớp dưới niêm mạc có tuyến Brunner nằm ở đầu tá tràng tiết chất nhày và bicarbonate bảo vệ tá tràng trước tác động của dịch vị. [5] [6]

1.1.3. Dịch tế

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

Tỷ lệ viêm, loét dạ dày ở trẻ em khoảng 1-1,5% thấp hơn nhiều so với khoảng 5% ở người lớn. Viêm, loét dạ dày ở trẻ em thường tiên phát, chủ yếu là mạn tính, nguyên nhân chủ yếu là do nhiễm HP (khoảng 80%) hoặc không rõ nguyên nhân (khoảng 20%) [8].

1.1.4. Nguyên nhân gây bệnh

- Nhiễm vi khuẩn HP: Có 2/3 dân số thế giới bị nhiễm HP, trong đó 70% là ở dạng không có triệu chứng, tỷ lệ nhiễm tăng lên ở các nước nghèo, điều kiện vệ sinh thấp. Có những nghiên cứu cho thấy có 70% loét dạ dày và 90% loét tá tràng là do HP [9]. Do vi khuẩn HP có urease nội sinh rất mạnh, tạo ra một lượng lớn NH_4OH có khả năng trung hòa acid ở môi trường xung quanh chúng, nên HP có khả năng ký sinh trong dạ dày. HP làm tổn thương niêm mạc dạ dày do dạ dày thường tăng tiết acid khi nhiễm HP, tạo điều kiện cho loét. Ngoài ra HP còn tiết ra các enzyme tiêu hủy protein phá hủy niêm mạc dạ dày.

- Thuốc chống viêm không steroid (NSAID): Có tính chất acid yếu nên không bị trung hòa trong môi trường acid mà phát huy ái tính với lipid, nhờ vậy chúng dễ dàng thấm qua lớp nhầy để tiếp cận với biểu mô, nơi có pH tương đối cao, nên chúng có điều kiện ion hóa để phá hủy niêm mạc. Ngoài ra NSAIDs còn ức chế quá trình tổng hợp các prostaglandin (PG) là chất trung gian hóa học của phản ứng viêm, quá trình này cần sự tham gia của enzym cyclooxygenase (COX), và COX có 2 loại là COX-1 và COX-2 được tìm ra năm 1971. COX-1 là enzyme tham gia tổng hợp PG có tác dụng bảo vệ, COX-2 là enzyme tham gia tổng hợp các PG tham gia vào phản ứng viêm. Các NSAID gây loét dạ dày – tá tràng bằng hai cơ chế chính là: tác động trực tiếp lên niêm mạc dạ dày gây tổn thương tại chỗ, mặt khác tác động toàn thể thông qua ức chế COX-1 làm giảm tổng hợp các PG (PGE_1), PGI_2) có tác dụng bảo vệ dạ dày và làm thay đổi tính thấm của niêm mạc, làm rối loạn vi tuần hoàn và ngăn cản quá trình tái tạo sửa chữa tại niêm mạc dạ dày.. [10]

- Thuốc chống viêm steroid: gây loét dạ dày do có tác dụng ức chế enzym phospholipase A2 nên làm giảm tổng hợp acid arachidonic từ phospholipid màng dẫn tới giảm tổng hợp các PG, trong đó có các PG có tác dụng bảo vệ dạ dày [11]

- Stress: thông qua adreanalin gây co mạch niêm mạc (giảm bảo vệ) và thông qua ACTH- cortisol gây tăng tiết acid.

- Rượu: rượu làm thay đổi việc tiết acid của dạ dày, gây tổn thương cấp tính ở niêm mạc dạ dày, ngoài ra rượu còn kích thích sự tiết acid dạ dày bởi các sản phẩm phụ của quá trình lên men, rượu làm giảm sự tạo thành của các PG bảo vệ, nó đóng vai trò làm tổn thương niêm mạc dạ dày.

- Hút thuốc lá là yếu tố phát triển loét dạ dày tá tràng cao hơn và đáp ứng điều trị kém hơn người khác [12]. Cơ chế là do tăng tiết acid nền, pepsinogen tăng trào ngược dịch mật, giảm tiết prostaglandin, giảm tiết nhày, tổn thương vi mạch, giảm sản xuất yếu tố tăng trưởng biểu bì EGF.

1.1.5. Cơ chế bệnh sinh

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

- Yếu tố gây loét:

+ Acid HCl, pepsin.

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

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

- Yếu tố bảo vệ tế bào:

+ Lớp chất nhày và bicarbonat bao phủ trên bề mặt niêm mạc dạ dày còn được gọi là hàng rào bảo vệ thứ nhất.

+ Lớp tế bào biểu mô bề mặt còn được gọi là hàng rào bảo vệ thứ hai.

+ Dòng máu tưới cho lớp niêm mạc của dạ dày còn gọi là hàng rào bảo vệ thứ ba.[13]

1.1.6. Triệu chứng lâm sàng

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

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

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

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

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

Khám bụng: thường không có gì đặc biệt, đôi khi có thể thấy bụng trướng hoặc co cứng nhẹ. [13] [14]

1.1.7. Cận lâm sàng

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

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

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

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

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

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

- + Test thở C13, C14

- + Tìm kháng nguyên của H.P trong phân.

- Thăm dò acid dịch vị của dạ dày:

- + Hút dịch vị lúc đói: để đánh giá bài tiết, HCl và pepsin.

- + Dùng các nghiệm pháp kích thích như: nghiệm pháp histamin hoặc insulin.

Các kỹ thuật này hiện ít dùng trong lâm sàng [13] [15] [14]

1.1.8. Chẩn đoán xác định

- Dựa vào triệu chứng lâm sàng

- Đặc điểm và những tổn thương trên nội soi [13]

1.1.9. Chẩn đoán phân biệt

- Chứng chậm tiêu giống loét: triệu chứng khá giống với loét dạ dày nhưng nội soi không thấy có tổn thương.
- Trào ngược dạ dày thực quản: loét dạ dày tính chất nổi bật là đau thượng vị, lan ra xung quanh hoặc phía sau. Trào ngược – tính chất điển hình là cảm giác nóng rát vùng thượng vị, sau xương ức, lan lên ngực, miệng. Nội soi rất có giá trị trong chẩn đoán phân biệt [13]

1.1.10. Điều trị

a. Nguyên tắc

- Làm giảm acid và pepsin ở dịch vị bằng các thuốc ức chế bài tiết hoặc trung hòa acid.
- Tăng cường các yếu tố bảo vệ niêm mạc bằng các thuốc tạo màng che phủ, băng bó ổ loét, kích thích sự tái sinh của tế bào niêm mạc dạ dày.
- Diệt trừ H.P bằng các thuốc kháng sinh hoặc 1 số loại thuốc khác như bismuth, metronidazole, ...
- Nâng đỡ sức khỏe toàn thân theo quan điểm điều trị toàn diện.[14]

b. Các thuốc điều trị loét dạ dày

❖ Các thuốc điều trị loét dạ dày

- Thuốc kháng acid: là những base yếu, phản ứng với acid dạ dày tạo thành nước và muối (trung hòa acid), giảm đau nhanh: Aluminium Hydroxide, Magnesium Hydroxide.
- Kháng thụ thể H_2 histamin (cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine): ức chế tiết acid ban đêm, tác dụng vừa phải đối với sự tiết acid sau ăn. Từ khi ra đời thuốc ức chế bơm proton, vai trò của kháng thụ thể H_2 trong điều trị loét dạ dày đã giảm.
- Thuốc ức chế bơm proton (omeprazol, esomeprazol, lansoprazole): tác dụng ức chế bài tiết acid HCl triệt để. Là thuốc có tác dụng ức chế tiết acid mạnh nhất trong các thuốc hiện nay.
- Thuốc bảo vệ niêm mạc: Sucralfat giảm nhanh triệu chứng nhưng không dùng kéo dài; các hợp chất bismuth cải thiện triệu chứng, phối hợp trong phác đồ điều trị H.P nhưng không nên sử dụng kéo dài [14]

- Phác đồ điều trị H.P:

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

Phác đồ khuyến cáo:

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

+ Phác đồ 4 thuốc có bismuth + tetracycline + tinidazole + PPI. Thời gian điều trị 14 ngày [16]

1.1.11. Chế độ ăn uống nghỉ ngơi

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

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

- Ngưng uống bia rượu, hút thuốc lá, giảm stress, căng thẳng [17]

1.2. Trào ngược dạ dày thực quản theo Y học hiện đại

1.2.1. Định nghĩa

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (Gastroesophageal reflux disease – GERD) còn được gọi là bệnh trào ngược acid dạ dày, là tình trạng trào ngược từng lúc hay thường xuyên của dịch dạ dày lên thực quản, gây ra các triệu chứng khó chịu hoặc gây biến chứng

1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

Cơ chế bệnh sinh của bệnh trào ngược dạ dày thực quản được cho là do mất cân bằng giữa các yếu tố bảo vệ và yếu tố tấn công.

Yếu tố bảo vệ

Các cơ thắt thực quản: bình thường dịch vị và các chất trong dạ dày không trào ngược lên thực quản được do bị ngăn trở bởi hai cơ thắt thực quản trên và cơ thắt thực quản dưới.

Cơ thắt thực quản trên (Upper esophageal sphincter - UES) là một bó cơ ở đầu của thực quản. Các cơ của cơ thắt thực quản trên được kiểm soát có ý thức, được sử dụng khi thở, khi ăn và nôn mửa. Khi nuốt thức ăn hay uống nước vào, cơ thắt thực quản trên giãn ra trong khoảng 0,2 giây sau đó co lại trong lúc nghỉ để chống trào ngược dịch và các chất trong dạ dày lên thực quản.

Cơ thắt thực quản dưới (Lower esophageal sphincter - LES) là một bó cơ ở đầu thấp của thực quản, nơi gấp dạ dày. Khi cơ thắt thực quản dưới đóng lại, sẽ ngăn không cho acid và dịch dạ dày đi ngược từ dạ dày lên thực quản. Các cơ thắt thực quản dưới không được kiểm soát tự nguyện. Trong quá trình tiêu hóa bình thường, cơ thắt thực quản dưới sẽ mở ra cho thức ăn đi xuống dạ dày và đóng lại để ngăn không cho thức ăn và dịch dạ dày có tính acid trào ngược trở lại thực quản. Khi nuốt thức ăn cơ thắt thực quản dưới sẽ giãn ra khoảng 2 giây và khi thức ăn đi qua khoảng 3 đến 5 giây.

Khi một hoặc hai cơ thắt thực quản yếu đi thì sẽ xảy ra tình trạng trào ngược dạ dày thực quản.

Yếu tố tấn công

Dạ dày bài tiết khoảng 1 đến 3 lít dịch vị mỗi ngày. Dịch vị là một chất lỏng không màu, quánh. Dịch vị có nồng độ acid clohydric cao (khoảng 150mmol/lit, pH=1) và chứa pepsin, lipase, yếu tố nội, chất nhầy. Sự chậm thoát thức ăn trong dạ dày tạo điều kiện cho trào ngược diễn ra.

Chất lỏng trào ngược từ dạ dày lên thực quản có thể làm nóng và làm hỏng lớp lót gây viêm thực quản. Chất lỏng trào lên thực quản thường chứa acid và pepsin được sản xuất bởi dạ dày, cũng có thể chứa dịch mật do trào ngược từ tá tràng lên dạ dày. Trong các thành phần của dịch trào ngược, acid được cho là thành phần nguy hại nhất.

Các yếu tố liên quan

Theo cập nhật mới nhất của tạp chí Hiệp hội y khoa Hoa Kỳ năm 2020, các yếu tố như: béo phì, chu vi vòng bụng lớn, hút thuốc lá và di truyền sẽ góp phần làm tăng nguy cơ xuất hiện bệnh, và khiến bệnh thêm trầm trọng. Ngoài ra, thói quen ăn uống, chế độ sinh hoạt và sử dụng một số nhóm thuốc (thuốc chống viêm không steroid, thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm 3 vòng) cũng được nhắc đến khi khai thác tiền sử của bệnh nhân GERD.

BMI (body mass index): là chỉ số khối cơ thể. Những người béo phì có nguy cơ bị các triệu chứng trào ngược hoặc ăn mòn thực quản cao gấp 2,5 lần những người có BMI bình thường.

Chu vi vòng bụng: béo bụng (béo phì trung tâm) đóng vai trò quan trọng trong việc xác định các triệu chứng và biến chứng trào ngược dạ dày thực quản thông qua tác động cơ học và chuyển hóa.

Sử dụng NSAIDs: làm tổn thương trực tiếp và gián tiếp niêm mạc đường tiêu hóa, làm giảm hoạt động của cơ thắt thực quản dưới và làm chậm quá trình tiêu hóa ở dạ dày.

Hút thuốc lá: làm giảm áp suất cơ thắt thực quản dưới, giảm bài tiết bicarbonat nước bọt, do đó làm giảm tác dụng trung hòa sinh lý của nước bọt đối với acid trong thực quản, kéo dài thời gian thanh thải acid. Những cơn ho và hít sâu làm tăng đột ngột áp lực trong ổ bụng, thúc đẩy xuất hiện cơn trào ngược.

Uống rượu kéo dài: làm suy yếu niêm mạc đường tiêu hóa, tăng nguy cơ viêm thực quản, đây là yếu tố thuận lợi kích thích các đợt trào ngược.

1.2.3. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng

Theo định nghĩa của đồng thuận quốc tế Montreal, các triệu chứng của bệnh trào ngược dạ dày thực quản được phân thành các triệu chứng tại thực quản và triệu chứng ngoài thực quản.

Triệu chứng tại thực quản:

- Hội chứng trào ngược điển hình gồm các triệu chứng sau:

+ *Ợ nóng*: là cảm giác nóng rát ở ngực, tỏa ra miệng, nóng bỏng sau xương ức xuất phát từ dạ dày hoặc vùng ngực dưới hướng lên cổ, họng và đôi khi ra sau lưng, là kết quả của trào ngược acid vào thực quản. Tuy nhiên, chỉ có một tỷ lệ nhỏ các đợt trào ngược là có triệu chứng. Chứng ợ nóng cũng thường liên quan đến cảm giác chua ở trong miệng có hoặc không có trào ngược. Triệu chứng này xuất hiện về ban đêm nhiều hơn ban ngày, tăng lên khi bệnh nhân ăn hoặc cúi gập người và giảm đi khi uống nước ấm. Triệu chứng tăng lên khi bệnh nhân nằm ngay sau khi ăn, khi thay đổi tư thế.

+ *Ợ trớ (ợ chua)*: là cảm giác có một dòng chảy của các chất (thức ăn, dịch, acid...) bị trào ngược vào trong thực quản, miệng, hạ hầu. Bệnh nhân thấy chua trong miệng sau khi ợ, đôi khi dịch acid tràn vào miệng qua thực quản nhiều gây ra nôn. Ợ chua và ợ ra thức ăn thường xuất hiện sau ợ nóng, sau khi ăn, hoặc bệnh nhân đi nằm ngay sau ăn.

- *Các triệu chứng không đặc hiệu khác*:

+ *Đau tức ngực* không do bệnh lý tim mạch. Bệnh nhân có cảm giác đau co thắt vùng ngực, lồng ngực như bị đè ép xuống, bó lại, khó thở, đôi khi xuyên ra sau lưng nên dễ nhầm lẫn với bệnh lý mạch vành. Do acid trào ngược từ dạ dày lên thực quản đã kích thích các đầu mút thần kinh trên niêm mạc thực quản.

+ *Khó nuốt* là sự suy giảm về việc chuyển thức ăn từ miệng vào dạ dày. Bệnh nhân có cảm giác vướng nghẹn khi nuốt thức ăn, do rối loạn nhu động thực quản hoặc niêm mạc thực quản tăng nhạy cảm, nuốt khó có thể gặp ở khoảng 30% trong số người bệnh bị trào ngược dạ dày thực quản.

+ *Rối loạn giấc ngủ*: Trào ngược vào ban đêm có thể dẫn tới rối loạn giấc ngủ. Và rối loạn giấc ngủ có thể làm trầm trọng thêm bệnh trào ngược dạ dày thực quản. Những bệnh nhân có cơn trào ngược ban đêm có chất lượng cuộc sống thấp hơn nhiều so với bệnh nhân chỉ có những cơn trào ngược vào ban ngày.

Triệu chứng ngoài thực quản: Ho mạn tính, viêm họng, viêm thanh quản, hen phế quản và xói mòn răng thường xuất hiện ở người bệnh trào ngược dạ dày thực quản.

Cận lâm sàng

Nội soi thực quản dạ dày tá tràng: Thực quản của hầu hết bệnh nhân có triệu chứng trào ngược dạ dày – thực quản nhìn trên hình ảnh nội soi là bình thường. Do đó ở hầu hết bệnh nhân, nội soi không giúp ích nhiều trong việc chẩn đoán GERD. Tuy nhiên, nội soi có thể phát hiện được viêm thực quản, loét thực quản và barrett thực quản giúp củng cố chẩn đoán GERD. Nội soi cũng giúp cho việc chẩn đoán mức độ lan rộng của viêm thực quản và loại trừ những nguyên nhân khác. Có nhiều hệ thống phân loại GERD qua nội soi:

- Phân loại GERD của Savary-Miller (5 độ, từ 1 đến 5)
- Phân loại Hetzel- Dent (5 độ, từ 0 đến 4)
- Phân loại Los Angeles (năm 1999): có 4 mức độ. Đây là cách phân loại đơn giản đang được áp dụng nhiều nhất trong thực hành lâm sàng.

Độ A: một hoặc nhiều vết loét ở niêm mạc nhưng không dài hơn 5mm, không có vết loét nào lan rộng hơn đỉnh của các nếp xếp niêm mạc.

Độ B: một hoặc nhiều vết loét niêm mạc dài hơn 5mm, không có vết loét nào lan rộng hơn đỉnh của 2 nếp xếp niêm mạc.

Độ C: vết loét niêm mạc lan rộng hơn đỉnh của 2 hoặc nhiều nếp xếp niêm mạc, nhưng chỉ khu trú dưới 75% chu vi niêm mạc thực quản.

Độ D: vết loét niêm mạc lan rộng ít nhất 75% của chu vi niêm mạc thực quản.

Tổn thương niêm mạc được mô tả như một vết trượt ở biểu mô vảy thực quản, có kèm theo hay không kèm theo xuất tiết.

Đo pH thực quản 24 giờ: là một trong những phương pháp chẩn đoán chính xác GERD. Tuy nhiên phương pháp này chưa được áp dụng rộng rãi trong việc chẩn đoán vì giá thành cao và phương pháp đòi hỏi kỹ thuật cao nên không áp dụng được ở các tuyến dưới.

1.2.4. Chẩn đoán

Theo quan điểm toàn cầu về GERD của Tổ chức tiêu hoá thế giới năm 2017: Sự hiện diện của các triệu chứng ợ nóng và ợ trớ hai hoặc nhiều lần một

tuần gợi ý của GERD. Việc chẩn đoán GERD theo tiêu chuẩn này giúp việc tiếp cận, quản lý và chăm sóc bệnh nhân GERD tốt hơn.

- Sử dụng bộ câu hỏi bệnh trào ngược dạ dày thực quản (Gastroesophageal reflux disease Question- GERD-Q).

Bộ câu hỏi GERD-Q là một trong những công cụ bổ sung hữu ích cho việc chẩn đoán GERD, được thiết kế bởi Dent và cộng sự (2007). Đây là bảng câu hỏi đơn giản, dễ sử dụng cho bệnh nhân và có thể áp dụng tại các phòng khám. Bảng câu hỏi GERD-Q có độ nhạy và độ đặc hiệu là 65% và 71% theo nghiên cứu của tác giả Jone.

Bảng câu hỏi GERD-Q gồm 6 câu hỏi (4 câu về triệu chứng, 2 câu về tác động của bệnh trên bệnh nhân) do bệnh nhân tự điền và bác sĩ kiểm tra lại. Các trả lời được thiết kế theo thang điểm các lựa chọn ("không bao giờ", "1 ngày", "2-3 ngày" và "4-7 ngày"). GERD-Q là một công cụ bổ sung hữu ích để chẩn đoán GERD trong chăm sóc ban đầu. Việc thực hiện GERD-Q có thể làm giảm nhu cầu nội soi đường tiêu hóa trên và cải thiện việc sử dụng nguồn lực cũng như giảm gánh nặng kinh tế. Bệnh nhân tự trả lời các câu hỏi về các triệu chứng gặp trong 7 ngày qua, thông thường trên lâm sàng với điểm cắt là 8 thì bác sĩ sẽ chẩn đoán bệnh nhân có bệnh trào ngược dạ dày thực quản.

- Điều trị thử nghiệm bằng PPI

Nếu với liều PPI tiêu chuẩn hoặc gấp đôi tiêu chuẩn mà bệnh nhân giảm hoặc hết các triệu chứng thì được xác định là GERD. Tuy nhiên với các bệnh nhân có bệnh trào ngược thực quản không ăn mòn (NERD) thì tỷ lệ đáp ứng với PPI thấp hơn nhiều so với bệnh nhân trào ngược có ăn mòn thực quản. Phương pháp chẩn đoán này có độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu lại không cao. Những bệnh nhân không đáp ứng PPI cũng chưa thể loại bỏ chẩn đoán GERD.

1.2.5. Điều trị

Mục đích: kiểm soát các triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống và ngăn ngừa các biến chứng.

Điều trị không dùng thuốc: điều chỉnh lối sống được sử dụng như phương pháp điều trị đầu tiên đối với bệnh nhân bị GERD.

Bệnh nhân GERD tránh ăn các thức ăn cay nóng, các chất kích thích cà phê, thuốc lá, rượu bia, nước uống có ga... dễ gây trào ngược. Không ăn quá no (nhất là vào buổi tối), nên ăn tối trước khi đi ngủ ít nhất là 4 giờ và giảm cân nếu bị béo phì. Ngoài ra tư thế nằm ngủ nghiêng bên trái và nằm kê gối cao cũng góp phần cải thiện trào ngược đáng kể. [13]

Điều trị dùng thuốc:

Thuốc ức chế bơm proton (PPI) là lựa chọn hàng đầu khi điều trị GERD. PPI thường được dùng trước bữa ăn 30 – 60 phút. Dùng kéo dài có thể tăng nguy cơ nhiễm trùng đường tiêu hoá (*Clostridium difficile*), gãy xương, tăng nguy cơ biến chứng ở bệnh nhân xơ gan. Cần nhắc điều trị diệt *H. Pylori* trước điều trị PPI kéo dài ở BN có viêm teo dạ dày, dị sản ruột.

Thuốc ức chế thụ thể H₂ của histamin (H₂RA) dùng đơn độc hoặc phối hợp với PPI và antacid, dùng trước khi ngủ nếu có trào ngược về đêm. Lưu ý tác dụng tăng acid hồi ứng sau khi dùng H₂RA.

Thuốc trung hoà acid (antacid, alginate-antacid) thường phối hợp với PPI làm giảm nhanh triệu chứng, hoặc dùng đơn độc với GERD nhẹ.

Thuốc ức chế axit cạnh tranh với kênh kali: Vonoprazan là một chất ức chế axit cạnh tranh với kali, đang được phát triển để điều trị và phòng ngừa các bệnh lý dạ dày. So với các PPI như lansoprazole, esomeprazole..., Vonoprazan có hiệu quả bằng cách chặn sự kết nối giữa K⁺ và H⁺ - K⁺ - ATPase (bơm proton). Thuốc thường được sử dụng với liều 20 mg, 1 lần/ngày, 30 phút trước bữa sáng, đạt nồng độ tối đa trong huyết tương 2 giờ sau khi uống và kéo dài 24 giờ. Hiện tại, vonoprazan chủ yếu được sử dụng ở nước ngoài, chưa được sử dụng để điều trị tại Việt Nam.

Thuốc hỗ trợ vận động (prokinetic): metoclopramide, domperidone không khuyến cáo do có ít bằng chứng chứng minh hiệu quả, và có tác dụng phụ trên tim mạch.

Baclofen thường sử dụng khi điều trị PPI thất bại, là một thuốc đối vận GABA có tác dụng ức chế sự giãn đột ngột cơ thắt thực quản dưới (LES) qua đó làm giảm trào ngược sau ăn. Nhiều tác dụng phụ: gây buồn ngủ, chóng mặt, buồn nôn, mệt mỏi.

Các liệu trình điều trị:

Liệu trình điều trị tiêu chuẩn (dài hạn):

PPI uống 1 lần/ngày trong 8 -12 tuần.

PPI uống 2 lần/ngày trong 8 -12 tuần nếu triệu chứng không hết hoặc giảm ít.

Điều trị duy trì (ngắn hạn): PPI uống 1 lần/ngày trong 4 tuần. Có thể kết hợp với antacid hoặc H2RA.

Điều trị theo nhu cầu (on-demand therapy):

Thường dùng trong 1 tuần hoặc ít hơn với mục tiêu giảm triệu chứng với chi phí tối thiểu.

Kết hợp PPI uống 1 lần/ngày với antacid hoặc alginate-antacid.

Kết hợp PPI uống 1 lần buổi sáng với H2RA trước khi ngủ nếu có triệu chứng trào ngược về đêm.[18]

1.3. Viêm, loét dạ dày- trào ngược dạ dày thực quản theo Y học cổ truyền

1.3.1. Bệnh danh

Theo YHCT, bệnh viêm, loét dạ dày được xếp vào phạm vi của chứng vị quản thống, còn trào ngược dạ dày thực quản được quy vào chứng Vị quản thống có tên bệnh danh là Vị khí nghịch. Sách Nội kinh có ghi: vị quản thống là chỉ vùng thượng vị đau âm ỉ hay dữ dội, đau từng cơn kèm theo có ợ hơi, ợ chua [3]

1.3.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

Vị quản thống có nhiều nguyên nhân gây bệnh tương đối phức tạp, được các y văn mô tả gồm: Do lục dâm, do tình chí bị tổn thương (Can khí phạm vị), do ăn uống không điều độ, do sinh hoạt thất thường (ở nơi ẩm thấp), do tỳ vị hư

hàn,... Một số tác giả chia nguyên nhân gây bệnh gồm: do nội nhân (thất tình – tình chí uất ức), do ngoại nhân (thời tiết), do bất nội ngoại nhân (ăn uống, bẩm tố suy nhược)...Song quy nạp lại có ba nhóm nguyên nhân chính sau đây [19] [20]:

+ Do ăn uống: Do ăn uống không điều độ, no đói thất thường, hoặc ăn nhiều thức ăn đồ uống thô, cay, nóng, chua, lạnh, ôi thiu... làm tổn thương tỳ vị, vị mất hòa giáng mà gây đau.

+ Tình chí uất ức: Tình chí uất ức làm cho can không sơ thông, can khí uất kết hoành nghịch phạm vị, vị mất chức năng hòa giáng gây đau gọi là can khí phạm vị (can khắc tỳ- can vị bất hòa).

+ Do thể chất tố nhược (tỳ vị hư hàn). Thể chất hư nhược lại ăn uống thất thường, lao lực quá độ kéo dài làm cho tỳ vị không được ôn dưỡng dẫn đến tỳ vị hư hàn gây đau âm ỉ, thiện án [21].

1.3.3. Các thể lâm sàng

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

- + Thể can khí phạm vị
- + Thể hàn tà phạm vị
- + Thể thấp nhiệt trung trở
- + Thể ẩm thực thương vị
- + Thể ứ trở kinh lạc
- + Thể vị âm hư tổn
- + Thể tỳ vị hư hàn[22]

Ở Việt Nam hiện nay vẫn thống nhất vị quản thống phân thành hai thể lớn can khí phạm vị và tỳ vị hư hàn. Trong đó can khí phạm vị chia thành 3 loại như thể khí trệ, thể hỏa uất và huyết ứ. [23]

❖ Thể Khí trệ:

- Biểu hiện lâm sàng như đau vùng thượng vị từng cơn, đau lan ra 2 bên sườn, xuyên ra sau lưng, bụng trướng, ấn nhẹ tay bệnh nhân đau, ấn mạnh tay cảm giác dễ chịu, ợ hơi nhiều, khi ợ hơi được thì đỡ đau, chất lưỡi nhạt, rêu lưỡi trắng hoặc hơi vàng, mạch huyền.

❖ **Thể Hỏa uất :**

- Vùng thượng vị đau nhiều, có cảm giác nóng rát trướng căng, ăn vào đau tăng, người cảm giác bứt dứt khó chịu, hay cáu giận, đắng miệng, ợ chua nhiều, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng bẩn, mạch nhu sắc.

❖ **Thể Huyết ứ:**

- Trong thể này người ta chia thành hai loại thực chứng và hư chứng:
 + Thực chứng: Đau thượng vị dữ dội xoáy vào một chỗ, nôn ra máu, đi ngoài phân đen, môi đỏ, lưỡi tím có ban ứ huyết, rêu lưỡi vàng, mạch huyền sắc hữu lực.
 +Hư chứng: Đau thượng vị, nôn ra máu, đi ngoài phân đen, sắc mặt nhợt, chất lưỡi nhạt, rêu lưỡi trắng, mạch tế sắc.

- ❖ **Thể Tỳ Vị hư hàn** có các biểu hiện như đau vùng thượng vị, gặp lạnh đau tăng, khi đau xoa nắn, chườm nóng và ăn vào dễ chịu, kèm theo người sợ lạnh, chân tay lạnh, ăn uống kém, thích ăn đồ ấm, miệng nhạt, nước dãi trong, người bệnh thường xuyên đau bụng, đại tiện phân nát, rêu lưỡi trắng mỏng, mạch trầm tế huyền.

1.3.4. Các bài thuốc YHCT điều trị chứng Vị quản thống

+ Các bài thuốc cổ phương

Các bài thuốc điều trị chứng Vị quản thống có rất nhiều và tùy theo thể bệnh có những bài thuốc khác nhau như:

• **Thể Khí trệ:**

-Pháp điều trị: Hòa Can lý khí (Sơ Can giải uất, sơ Can hòa Vị)

-Bài thuốc: Cổ phương dùng bài “Sài hồ sơ can thang” gia giảm

• **Thể Hỏa uất:**

Thể này thường do khí uất lâu ngày hóa hỏa.

-Pháp điều trị: Sơ can tiết nhiệt hay thanh can hòa vị

-Bài thuốc: “Sài hồ sơ can thang” gia thêm khổ luyện tử 6g, Ô tặc cốt 16g.

Hay dùng bài “Hỏa can tiễn” và “Tả kim hoàn”

- Thử huyết ứ

-Pháp điều trị

Thực chứng phải thông lạc hoạt huyết, lương huyết chỉ huyết và dùng bài “Cách hạ trục ứ thang hoặc bài “Thất tiểu tán”

Hư chứng : Bỏ huyết chỉ huyết và dùng bài “Hoàng thổ thang gia giảm” hoặc bài “Điều doanh liễm Can âm gia giảm”.

- Thử Tỳ Vị hư hàn:

-Pháp điều trị: Ôn trung kiện tỳ

- Dùng bài “Hoàng kỳ kiến trung thang”. Sau khi đau hết có thể sử dụng “Hương sa lục quân tử thang” hoặc “Hương sa dưỡng vị hoàn” điều lý.

+ Các bài thuốc nam:

Các bài thuốc nam có rất nhiều và tùy từng thể có những bài thuốc khác nhau. Bài thuốc nam có hiệu quả như “ Bột lá khô”, “ Cao dạ cẩm”...[24]

1.4. Một số mô hình thực nghiệm đánh giá tác dụng của thuốc trên viêm loét dạ dày- tá tràng

1.4.1. Loét Shay

Mô hình loét Shay được Shay H mô tả lần đầu vào năm 1945 [25].

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

Chuột cống trắng Wistar được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm. Nhóm 1 được cho uống thuốc thử nghiệm, nhóm 2 được cho uống cimetidine (100 mg/kg) là đối chứng dương, nhóm 3 được cho uống dung môi, là dung dịch 12% Tween 80 (10ml/kg). Thực hiện thắt môn vị dưới sự gây mê bằng ether. Đóng vết thương lại và để chuột phục hồi. Bốn giờ sau, giết chuột, mở bụng và thắt một dây khác quanh thực quản sát với cơ hoành. Cô lập dạ dày và quan sát bên ngoài, và dẫn

lưu chất chứa bên trong vào trong một ống ly tâm có chia độ, và ly tâm ở 2000 vòng/ phút trong 10 phút. Ghi thể tích dịch nổi trên mặt và pH. Cũng xác định lượng acid toàn phần của dịch vị bằng chuẩn độ tới pH 7,0 với dung dịch NaOH 0,05 N. Đánh giá các tổn thương dạ dày bằng cách soi bề mặt bên trong dạ dày với một kính hiển vi phẫu tích 2 thị kính. Đếm các tổn thương niêm mạc và xác định chỉ số loét trên cơ sở đánh giá mức độ của mỗi tổn thương loét theo Abidemi J. Akindele và cộng sự (2016) theo thang điểm sau:

- 0: Không có tổn thương
- 0,5: Chảy máu nhỏ
- 1,0: Chảy máu
- 1,5: Loét niêm mạc có sự lan tỏa hạn chế không quá 1/3 toàn bộ bề mặt bên trong của dạ dày
- 2,0: Loét niêm mạc có sự lan tỏa hạn chế không 2/3 toàn bộ bề mặt
- 2,5: Loét niêm mạc có sự lan tỏa trên toàn bộ bề mặt
- 3,0: Loét sâu có sự lan tỏa hạn chế
- 3,5: Loét sâu có sự lan tỏa toàn bộ bề mặt
- 4,0: Loét thủng.

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

1.4.2. Loét do indomethacin

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

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

ml/kg), tiêm dưới da indomethacin cho chuột không gây mê ở mỗi nhóm. Giết chuột 4 giờ sau, cô lập và mở dạ dày và xác định các tổn thương dạ dày như mô tả ở trên [27] [28]

1.4.3. Loét do ethanol

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

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

1.4.4. Loét gây bởi stress

Mô hình này được nhiều tác giả sử dụng để đánh giá tác dụng của các mẫu thử chống loét dạ dày do cơ chế stress gây ra [30] [31].

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

1.4.5. Loét gây bởi Cysteamine

Cysteamine (β -mercaptoethylamine là hợp chất hóa học có công thức $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$. Nó là aminothiols ổn định đơn giản nhất và là sản phẩm thoái hóa của axit amin cysteine. Cysteamine được sử dụng trong cơ thể để tạo thành coenzyme A (CoA) sinh hóa thiết yếu bằng cách kết hợp với pantothenate (vitamin B₅) và adenosine triphosphat. CoA có thể hoạt động như một chất mang nhóm acyl để tạo thành acetyl-CoA và các hợp chất liên quan khác; đây là

một cách để vận chuyển các nguyên tử cacbon trong tế bào. CoA rất quan trọng trong quá trình chuyển hóa và tổng hợp carbohydrate, protein và chất béo. Về mặt lâm sàng, cysteamin đã được sử dụng trong điều trị chứng bệnh cystinosis và cystin niệu. Cysteamin và amifostine tương tự của nó cũng đã được sử dụng để điều trị bệnh bức xạ. Hơn nữa, cysteamin, như một chất chống oxy hóa mạnh, cải thiện sự trưởng thành của tế bào trứng và sự phát triển của phôi trong nuôi cấy in vitro.

Mặt khác, nhiều nghiên cứu thực nghiệm đã chỉ ra rằng việc sử dụng cysteamin ở liều cao dẫn đến gây loét tá tràng. Cơ chế bệnh sinh của hoạt động gây loét của cysteamin chưa được hiểu đầy đủ. Các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng cysteamin làm tăng tiết axit dạ dày và giảm ức chế tiết chất nhầy và bicarbonate ở tuyến Brunner ở gần tá tràng. Những tác dụng này dường như liên quan đến sự suy giảm somatostatin trong niêm mạc dạ dày và tăng nồng độ gastrin trong huyết thanh. Một số nghiên cứu đã gợi ý rằng các yếu tố phiên mã như yếu tố gây thiếu oxy-1 α và yếu tố đáp ứng tăng trưởng sớm-1 và các gen mục tiêu của chúng có liên quan đến bệnh sinh của loét do cysteamin. [32]

1.5. Tổng quan về bài thuốc “Dạ khô cốt”

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

1.5.1. Nguồn gốc bài thuốc “Dạ khô cốt”

Bài thuốc “Dạ khô cốt” được xây dựng dựa trên cơ sở:

- Tác dụng, công năng chủ trị của từng vị thuốc và một số nghiên cứu về tác dụng chống viêm loét dạ dày trên lâm sàng và thực nghiệm của Lá khô, Dạ cẩm, Ô tặc cốt, Bạch thực, Thảo quả, Chỉ thực.

- Kinh nghiệm sử dụng các vị thuốc Nam điều trị viêm dạ dày của thầy thuốc Nam Lương y Nguyễn Kiều như các vị thuốc: Dạ cẩm, Lá khô

Bài thuốc gồm các vị thuốc:

Dạ cẩm 20 gam

Lá khô	18 gam
Ô tặc cốt	12 gam
Chỉ thực	08 gam
Thảo quả	06 gam
Bạch thược	06 gam

- Cách dùng: Sắc uống, ngày 02 thang.
- Tác dụng: Hành khí, chỉ thống, điều hoà dịch vị, diệt HP.
- Chủ trị: Chứng vị quản thông thể khí trệ.

1.5.2. Tính năng các vị thuốc

1.4.2.1. Dạ cẩm (*Herba Oldenlandia capitellatae*) [33] [34]

Tên khoa học: *Oldenlandia capitellata* (Wall. ex G. Don) Kuntze, họ Cà phê (*Rubiaceae*).

Bộ phận dùng: lá và ngọn non hoặc dùng toàn cây bỏ rễ (rễ ít tác dụng hơn). Khi hái về phơi hay sấy khô.

Thành phần hoá học: Rễ dạ cẩm chứa alcaloid, saponin, tanin. Hàm lượng alcaloid toàn phần là 1,982%. Hai alcaloid tinh khiết đã được phân lập từ rễ. Saponin có chỉ số bọt là 25 và chỉ số phá huyết là 67.

Tác dụng dược lý: Giảm đau, trung hòa axit trong dạ dày, bớt ợ chua, vết loét se lại.

Tính, vị quy kinh: vị ngọt hơi đắng, tính bình. Vào hai kinh tỳ, vị.

Công năng, chủ trị: Thanh nhiệt giải độc, chỉ thống tiêu viêm, lợi tiểu. Chủ trị: Các bệnh viêm loét dạ dày, lở miệng lưỡi, viêm họng, lở loét ngoài da.

Cách dùng, liều lượng: Ngày dùng từ 20g đến 40g lá khô, chia làm 2 lần, dạng thuốc sắc hoặc hãm, thuốc cao, thuốc bột hoặc cốm, uống vào lúc đau và trước khi ăn. Làm chóng lên da non: Lá tươi giã với muối, đắp nơi đau.



1.4.2.2. Lá khôi (*Folium Ardisiae sylvestris* Pitard) [33] [34]

Tên khoa học: Ardisiae sylvestris Pitard

Bộ phận dùng: Lá phơi hay sấy khô của cây Khôi (*Ardisia sylvestris* Pitard), họ Đơn nem (*Myrsinaceae*).

Thành phần hoá học: tanin và glucosid

Tác dụng dược lý: giảm nhu động ruột, giảm tiết acid dạ dày, kích thích quá trình liền sẹo

Tính, vị quy kinh: Vị nhạt, tính bình, Vào kinh tỳ, vị

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

Cách dùng, liều lượng: Ngày dùng 12g đến 16g, dưới dạng thuốc sắc, hoặc thuốc bột. Ngoài ra còn phối hợp lá Khôi với lá vối, lá Hòe nấu nước tắm trị ngứa lở.



1.4.2.3. Thảo quả (*Fructus Amomum aromaticum* Roxb) [33] [34]

Tên khoa học: Amomum aromaticum Roxb

Bộ phận dùng: Quả chín đã phơi hay sấy khô của cây Thảo quả (*Amomum aromaticum* Roxb.), họ Gừng (*Zingiberaceae*).

Thành phần hoá học: terpenoid, axit phenolic và acid hữu cơ.

Tác dụng dược lý: chống viêm, chống oxy hoá

Tính vị, quy kinh: tân, ôn. Vào các kinh tỳ, vị.

Công năng, chủ trị: Táo thấp, ôn trung, trừ đàm, triệt ngược. Chủ trị: Thương vị đau trướng, tức bĩ, nôn mửa do hàn thấp, sốt rét.

Cách dùng, liều lượng: Ngày dùng từ 3g đến 6 g, dạng thuốc sắc.



1.4.2.4. Bạch thược (*Radix Paeoniae lactiflorae*)[33] [34]

Tên khoa học: *Paeoniae lactiflorae*

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

Thành phần hoá học: paeoniflorin, oxypaeoniflorin, albiflorin, benzoyl paeoniflorin.

Tác dụng dược lý: bảo vệ dạ dày thông qua hoạt động chống oxy hóa, loại bỏ tác nhân gây loét dạ dày, điều hoà miễn dịch, chống viêm.

Tính, vị quy kinh: Khô, toan, tính hàn. Vào các kinh tỳ, can, phế.

Công năng, chủ trị: Bổ huyết, dưỡng âm, thư cân, bình can, chi thống. Chủ trị: Huyết hư, da xanh xao, đau sườn ngực, mồ hôi trộm, kinh nguyệt không đều, âm hư phát sốt, chóng mặt đau đầu, chân tay co rút, đau bụng do can khắc tỳ.

Cách dùng, liều lượng: Ngày dùng từ 8g đến 12g, dạng thuốc sắc, hoặc thuốc hoàn. Thường phối hợp với một số vị thuốc khác.



1.4.2.5. **Chỉ thực** (*Fructus Aurantii immaturus*) [33] [34]

Tên khoa học: *Aurantii immaturus*

Bộ phận dùng: Quả non được bỏ đôi hay để nguyên đã phơi hay sấy khô của cây Cam chua (*Citrus aurantium* L.) hoặc cây Cam ngọt [*Citrus sinensis* (L.) Osbeck], họ Cam (Rutaceae).

Thành phần hoá học: Tinh dầu, flavonoid (hesperidin, neohesperidin), pectin, saponin, alcaloid, acid hữu cơ.

Tác dụng dược lý: Cường tim, tăng huyết áp, tăng lưu lượng máu động mạch

Tính vị, quy kinh: Khổ, tân, toan, hàn. Quy vào các kinh tỳ, vị.

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

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



1.4.2.6. **Ô tặc cốt** (*Os Sepiae*) [33] [34]

Tên khoa học: *Sepia esculenta* Hoyle, *Sepia andreana* Steen- Strup

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

Thành phần hoá học: muối calci dưới thể carbonat, phosphat, sulfat, các chất hữu cơ và chất keo.

Tác dụng dược lý: Kháng acid tác dụng giảm đau, giảm sự kích thích bề mặt vết loét dạ dày, loét tiêu hóa

Tính, vị quy kinh: Mặn ấm. Quy vào can, thận.

Công năng, chủ trị: Thông huyết mạch, chế ngự chua, trừ hàn thấp, chỉ huyết.

Chủ trị: Thở huyết, nức huyết, cam tẩu mã, băng lậu, đới hạ, đau loét dạ dày và hành tá tràng, âm nang lở ngứa

Cách dùng, liều lượng: Ngày dùng từ 5g đến 9g, dạng thuốc bột hoặc phối ngũ trong các bài thuốc. Dùng ngoài: Tán mịn, đắp lượng thích hợp vào chỗ lở loét.



Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu và phương tiện nghiên cứu

2.1.1. Chất liệu nghiên cứu

2.1.1.1. Thành phần của bài thuốc Dạ khô cốt

Bảng 2.1. Thành phần của bài thuốc “Dạ khô cốt”

STT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Hàm lượng	Tiêu chuẩn
1	Lá khô	<i>Folium Ardisiae sylvestris</i> Pitard	18g	Dược điển Việt Nam V [33] và tiêu chuẩn cơ sở.
2	Bạch thược	<i>Radix Paeoniae lactiflorae</i>	06g	
3	Dạ cầm	<i>Herba Oldenlandia capitellatae</i>	20g	
4	Thảo quả	<i>Fructus Amomum aromaticum</i> Roxb	06g	
5	Chỉ thực	<i>Fructus Aurantii immaturus</i>	08g	
6	Ô tặc cốt	<i>Os Sepiae</i>	12g	
Phụ liệu			Tổng: 70g	

2.1.1.2. Dạng bào chế và liều dùng:

Dạng bào chế: Thuốc sắc đạt tiêu chuẩn cơ sở.

Thuốc được sắc bằng hệ thống sắc – đóng túi Hàn Quốc, 01 thang sắc thu về 100ml dung dịch thuốc.

Đóng gói: 100ml/túi.

Liều dùng trên người: Uống ngày 2 gói (200 ml/ ngày), sau ăn sáng- tối.

Liều dùng trên chuột nhắt (hệ số chuyển đổi 12): 48 ml/kg chuột/ngày.

Liều dùng trên chuột cống (hệ số chuyển đổi 6): 24 ml/kg chuột/ngày.

2.1.2. Động vật nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng Swiss trọng lượng $20 \pm 02\text{g}$, Chuột cống trắng chủng Wistar trọng lượng 180 – 220g với số lượng được trình bày ở bảng 2.2.

Bảng 2.2. Số lượng động vật thực nghiệm

Động vật	n	Tiêu chuẩn	Nghiên cứu
Chuột nhắt trắng chủng Swiss	30	khỏe mạnh, trọng lượng $20 \pm 02\text{g}$	Độc tính cấp
Chuột cống trắng chủng Wistar	50	khỏe mạnh, trọng lượng 180 - 220g	Mô hình gây loét dạ dày
Chuột cống trắng chủng Wistar	40	khỏe mạnh, trọng lượng 180 - 220g	Mô hình gây trào ngược dạ dày thực quản

Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý 07 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột (do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp), uống nước tự do.

2.1.3. Hoá chất nghiên cứu

2.1.3.1. Thuốc, hoá chất nghiên cứu tác dụng dược lý

- Indomethacin viên nén 25 mg (Công ty TNHH Dược phẩm USA-NIC, Việt Nam)
- Misoprostol STELLA viên nén 200 mcg (STELLA - Việt Nam)
- Esomeprazol (biệt dược Nexium) 10 mg (Astra Zeneca, Việt Nam)
- Dung dịch NaCl 0,9%, dung dịch NaOH 0,01N

- Dung dịch natri chlorid 0,9% (Braun)
- Chloral hydrate (Shanghai Zhanyun Chemical Co. Ltd - Trung Quốc)
- Formaldehyd, các hóa chất làm giải phẫu bệnh.

2.1.4. Dụng cụ, máy móc, thiết bị

- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 gam.
- Kim đầu tù cho chuột uống.
- Cốc chia vạch, bơm tiêm 1ml.
- Máy chụp hình, kính lúp, kính hiển vi
- Các máy móc, dụng cụ làm giải phẫu bệnh.
- Phần mềm ImageJ
- Máy xét nghiệm sinh hóa bán tự động Erba Chem 5 V3 của Đức

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu độc tính cấp của bài thuốc “Dạ khô cốt” trên chuột thực nghiệm

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của “Dạ khô cốt” trên chuột nhắt trắng theo đường uống [35] [36].

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

Chuột được chia thành 03 lô khác nhau, mỗi lô 10 con.

Chuẩn bị mẫu làm nghiên cứu độc tính cấp: Cho chuột uống “Dạ khô cốt” với liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây chết 0% chuột). Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD₅₀ của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống “Dạ khô cốt”.

2.2.2. Đánh giá tác dụng chống viêm loét dạ dày của bài thuốc “Dạ khôi cốt” trên thực nghiệm

2.2.2.1 Mô hình gây loét dạ dày bằng indomethacin

Tác dụng chống loét dạ dày-tá tràng được đánh giá trên mô hình gây loét dạ dày-tá tràng trên chuột cống trắng bằng indomethacin liều duy nhất 40 mg/kg [37] [38] [39].

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 indomethacin 40 mg/kg.
- Lô 3 (Misoprostol): Uống misoprostol 50 µg/kg + uống indomethacin 40 mg/kg
- Lô 4 (Dạ khôi cốt liều 24 mL/kg/ ngày): uống liều tương đương 24 mL/kg/ ngày Dạ khôi cốt (*tương đương liều dự kiến trên người, tính theo hệ số 6*)
- Lô 5 (Cao lỏng Dạ khôi cốt liều 48 mL/kg/ngày): uống Dạ khôi cốt liều 48 mL/kg/ngày (*gấp 2 lần liều tương đương với liều dùng dự kiến trên người*).
- Chuột ở các lô được uống thuốc thử hoặc nước cất liên tục trong thời gian 7 ngày. Chuột được nhịn ăn 18 giờ trước khi uống indomethacin. Sau khi uống liều thuốc cuối cùng 1 giờ, chuột ở các lô 2 đến 5 được uống liều duy nhất indomethacin 40 mg/kg. Sau 6 giờ kể từ khi uống indomethacin, chuột được gây mê và tiến hành mổ chuột để đánh giá các chỉ số nghiên cứu. Tất cả chuột được đánh số mã hóa, nghiên cứu viên được làm mù để không biết chuột ở lô nào nhằm hạn chế sai số.
- Đánh giá đại thể: Chuột được mổ bụng, bộc lộ dạ dày - tá tràng. Phần ống tiêu hóa từ thực quản (sát tâm vị) đến ruột non (cách môn vị 3 cm) được cắt riêng rẽ, mở tá tràng và dạ dày bằng kéo theo đường bờ cong lớn. Rửa sạch bằng dung dịch natri chlorid 0,9%, thấm bề mặt vết loét bằng formaldehyd, 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 thang điểm của Raish M và cộng sự [40]

Bảng 2.3. Bảng điểm đánh giá tổn thương đại thể dạ dày

Tổn thương	Điểm
Dạ dày bình thường (normal stomach)	0
Sung huyết (red coloration)	0,5
Chấm xuất huyết (hemorrhagic spots)	1
1-5 loét nhỏ (1-5 small ulcers)	2
Nhiều loét nhỏ (many small ulcers)	3
Nhiều loét nhỏ và lớn (many small and large ulcers)	4
Thủng dạ dày (stomach full of ulcers with perforations)	5

- Đánh giá vi thể: Đánh giá mức độ tổn thương trên hình ảnh vi thể dạ dày theo thang điểm của Simões S và cộng sự như trong Bảng 2.4. Điểm tổn thương vi thể được tính bằng tổng điểm của các chỉ số đánh giá, với điểm tối đa có thể là 15.[41]

Bảng 2.4: Bảng thang điểm vi thể theo Simões S

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

Tổn thương	Điểm 0	Điểm 1	Điểm 2	Điểm 3
	xuất huyết			
Viêm	Tế bào bình thường, không viêm	Có thể quan sát được	Nhẹ	Nặng
Apoptosis	Tế bào bình thường, không apoptosis	Có thể quan sát được	Nhẹ	Nặng

- **Các chỉ số đánh giá**

+ *Đánh giá đại thể:*

- Tỷ lệ chuột có loét
- Chỉ số loét (Ulcer Index – UI) là điểm đánh giá đại thể, được tính bằng điểm mức độ loét trung bình của mỗi lô [42]
- Phần trăm ức chế loét được tính theo công thức:

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

- Số lượng tổn thương trung bình ở mỗi lô.

+ *Đánh giá vi thể:* mức độ tổn thương, điểm đánh giá tổn thương vi thể.

2.2.3. Đánh giá tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản của bài thuốc “Dạ khôi cốt” trên thực nghiệm

Nghiên cứu theo phương pháp của Shyam Sundar Gupta được sửa đổi phù hợp với mục tiêu nghiên cứu [43]. Chuột cống trắng chủng *Wistar*, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 08 con:

- Lô 1 (Chứng sinh học): Uống nước cất
- Lô 2 (Mô hình): Uống nước cất, uống indomethacin + mô thắt dạ dày
- Lô 3 (Chứng dương): Uống esomeprazol 10 mg/kg, uống indomethacin + mô thắt dạ dày

- Lô 4 (Dạ khô cốt liều 24 mL/kg/ngày): uống liều tương đương 24 mL cao lỏng Dạ khô cốt (tương đương liều dự kiến trên người, tính theo hệ số 6), uống indomethacin + mỡ thất dạ dày
- Lô 5 (Dạ khô cốt liều 48 mL/kg/ngày): uống Dạ khô cốt liều tương đương 48 mL/kg/ngày (gấp 2 lần liều tương đương với liều dùng dự kiến trên người), uống indomethacin + mỡ thất dạ dày

Chuột ở các lô được uống thuốc thử hoặc nước cất liên tục trong thời gian 7 ngày. Cuối ngày thứ 7, cho chuột nhịn ăn 16-18 giờ trước khi uống indomethacin. Ngày thứ 8, chuột ở các lô 2 đến 5 được cho uống indomethacin liều duy nhất 40 mg/kg. Sau khi uống indomethacin 2 giờ, gây mê và mỡ thất dạ dày chuột ở 2 vị trí (1: giao giữa đáy vị và thân vị; 2: môn vị), đóng ổ bụng. Sau 6 giờ, gây mê chuột để đánh giá các chỉ số nghiên cứu.

CÁC CHỈ SỐ ĐÁNH GIÁ

*Lấy máu: xét nghiệm AST, ALT, ure, creatinin.

* Lấy dịch vị:

- Lấy lượng dịch chứa bên trong dạ dày, thực quản vào ống có chia vạch để đo thể tích

- Đo pH

- Đo độ acid tự do, toàn phần của dịch vị

* Đánh giá dạ dày, thực quản:

- Phần ống tiêu hóa từ thực quản đến ruột non (cách môn vị 3cm) được cắt riêng rẽ, mở thực quản và dạ dày bằng kéo theo đường bờ cong lớn, rửa trong dung dịch natri clorid 0,9%, cố định thực quản và dạ dày để đánh giá tổn thương đại thể.

- Cân trọng lượng thân vị

- Đánh giá thực quản:

+ Đánh giá mức độ tổn thương thực quản theo thang điểm sau đây:

0 điểm: không tổn thương

- 1 điểm: 1 vài tổn thương, trợt biểu mô niêm mạc
- 2 điểm: <30 mm² (chiều dài ổ loét chảy máu <20mm)
- 3 điểm: >30 mm² (chiều dài ổ loét chảy máu 20-30mm)
- 4 điểm: chiều dài ổ loét chảy máu 30-40mm
- 5 điểm: thủng (chiều dài ổ loét chảy máu >40mm)
- Tỷ lệ % ức chế tổn thương được tính theo công thức:

$$I (\%) = \frac{(AC - AT)}{AC} \times 100 (\%)$$

I (%) là phần trăm ức chế tổn thương.

AC: Trị số trung bình diện tích tổn thương niêm mạc thực quản chuột ở lô mô hình.

AT: Trị số trung bình diện tích tổn thương niêm mạc thực quản chuột ở lô dùng mẫu thử

- Mô bệnh học: Kết thúc nghiên cứu, kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể thực quản ở 30% số chuột ở mỗi lô.

2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

2.3.1. Địa điểm nghiên cứu

Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội

2.3.2. Thời gian nghiên cứu

Tháng 2/2025 đến 11/2025

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và SPSS 22.0, sử dụng test thống kê thích hợp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.5. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

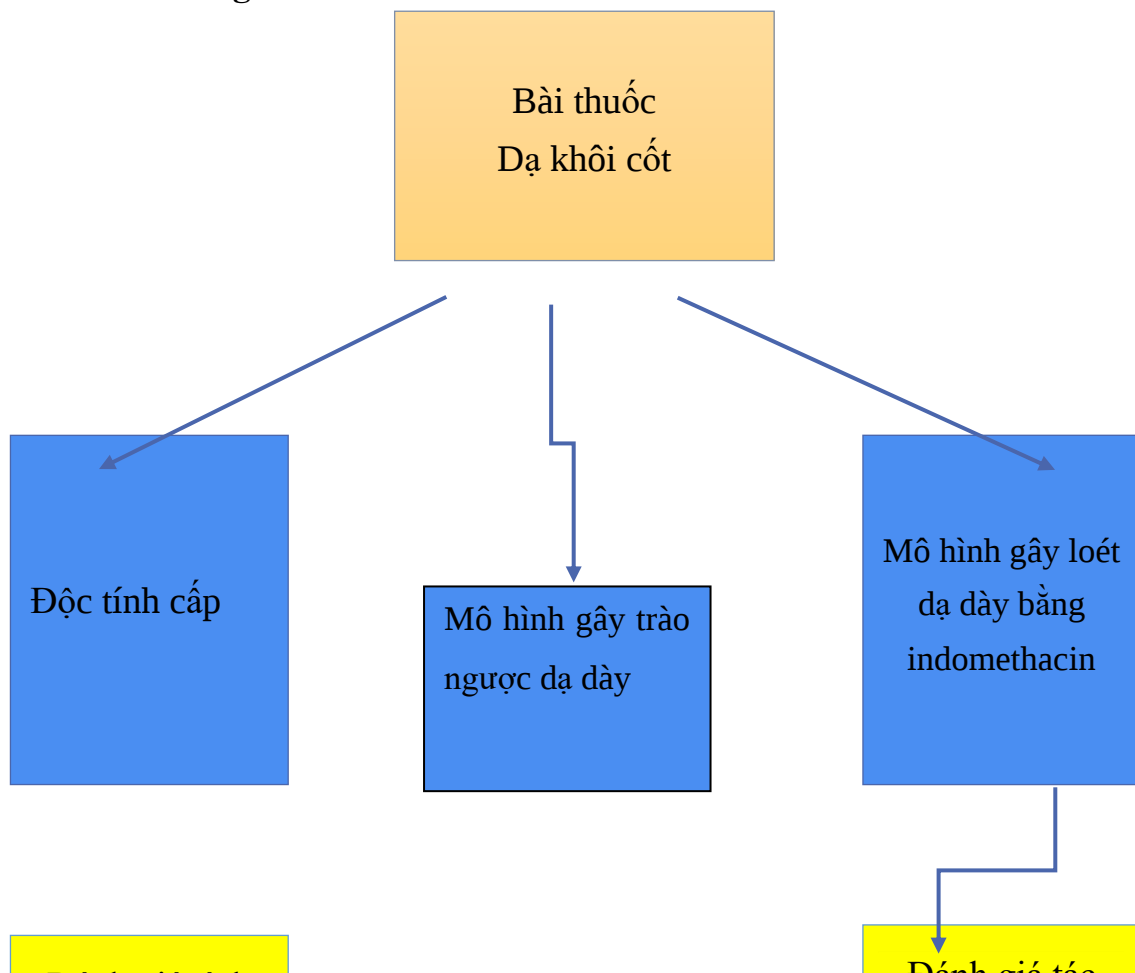
Được sự cho phép của Hội đồng thông qua đề tài Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam.

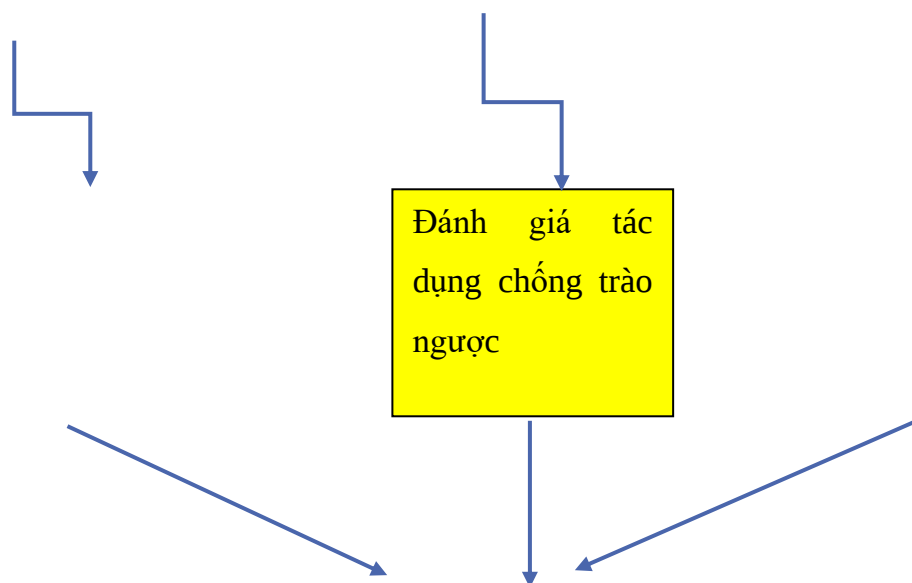
Nghiên cứu được thực hiện trên chuột cống trắng và chuột nhắt trắng, số lượng động vật sử dụng trong các mô hình thí nghiệm được hạn chế ở mức tối thiểu, đủ để thu được kết quả đảm bảo độ tin cậy và đủ xử lý thống kê.

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

Việc lựa chọn động vật thí nghiệm, điều kiện nuôi, chăm sóc và sử dụng động vật đều tuân thủ chặt chẽ theo quy định chung trong nghiên cứu y sinh học [44].

2.6. Sơ đồ nghiên cứu





Sơ đồ nghiên cứu

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của bài thuốc “Dạ khô cốt” trên động vật thực nghiệm

Chuột nhắt trắng được uống Dạ Khô Cốt từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Lô chuột đã uống đến liều 0,25 ml/10 g, 4 lần trong 24 giờ dung dịch đậm đặc, theo dõi thấy các liều Dạ Khô Cốt không có biểu hiện gì, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống.

Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của Dạ khôì cốt trên chuột nhắt trắng

Lô chuột	N	Liều (ml dung dịch cô đặc/kg)	Liều (gam dược liệu/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	50	200	0	Không
Lô 2	10	75	300	0	Không
Lô 3	10	100	400	0	Không

Nhận xét:

Các lô chuột uống Dạ Khôi Cốt liều từ 100 gam dược liệu/kg đến liều tối đa 400 gam dược liệu/kg không có biểu hiện độc tính cấp.

Liều dung nạp tối đa (Luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của Dạ Khôi Cốt là: 400 gam dược liệu/kg.

3.2. Kết quả đánh giá tác dụng chống loét dạ dày của bài thuốc “Dạ khôi cốt” trên mô hình gây loét dạ dày bằng Indomethacin

3.2.1. Tác dụng của “Dạ khôi cốt” lên đặc điểm tổn thương đại thể ở dạ dày

Bảng 3.2. Tác dụng của Dạ khôi cốt đến tỉ lệ loét và chỉ số loét

Lô nghiên cứu	Tỉ lệ loét	Chỉ số loét (UI)	% ức chế loét
Lô 2: Mô hình	100%	$3,80 \pm 0,42$	---
Lô 3: Misoprostol	60%	$2,40 \pm 1,58^*$	36,84
Lô 4: Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày	80%	$3,40 \pm 1,26$	10,53
Lô 5: Dạ khôi cốt liều 48 ml/kg/ngày	80%	$3,10 \pm 1,29$	18,42

* $p < 0,05$ so với lô mô hình

Nhận xét:

- Chỉ số loét ở lô dùng misoprostol giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$), tỉ lệ ức chế loét là 36,84%.
- Chỉ số loét ở lô dùng Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày có xu hướng giảm so với lô mô hình, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), tỉ lệ ức chế loét lần lượt là 10,53% và 18,42%.

3.2.2. Tác dụng của Dạ khôi cốt đến số lượng tổn thương

Bảng 3.3. Tác dụng của Dạ khôi cốt đến số lượng tổn thương

Lô nghiên cứu	Số lượng tổn thương
Lô 2: Mô hình	$23,20 \pm 8,57$
Lô 3: Misoprostol	$5,10 \pm 4,01^{***}$
Lô 4: Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày	$15,00 \pm 6,57^*$
Lô 5: Dạ khôi cốt liều 48 ml/kg/ngày	$11,80 \pm 8,43^{**}$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô mô hình

Nhận xét:

- Số lượng tổn thương trung bình ở lô dùng misoprostol và các lô dùng Cao lỏng Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,001$; $p < 0,05$; $p < 0,01$).

3.2.3. Tác dụng của “Dạ khôi cốt” lên vi thể dạ dày chuột

Kết quả nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.4, biểu đồ 3.1, biểu đồ 3.2, biểu đồ 3.3, biểu đồ 3.4

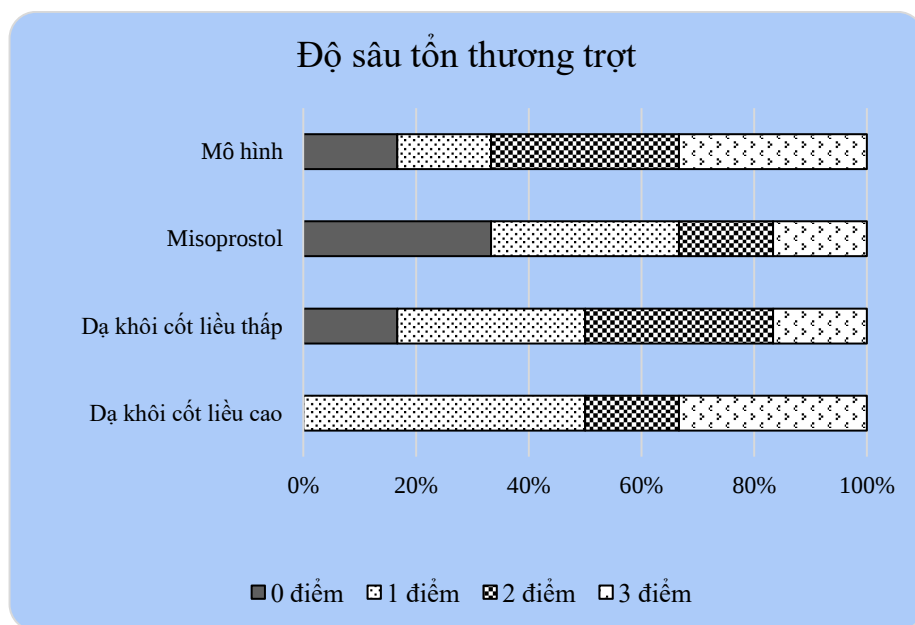
Bảng 3.4: Tác dụng của Dạ khôi cốt đến điểm đánh giá tổn thương vi thể dạ dày

Lô nghiên cứu	Điểm đánh giá vi thể ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 2: Mô hình	$5,8 \pm 1,2$
Lô 3: Misoprostol	$2,4 \pm 1,8^{**}$
Lô 4: Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày	$3,3 \pm 2,3^*$
Lô 5: Dạ khôi cốt liều 48 ml/kg/ngày	$3,3 \pm 1,4^{**}$

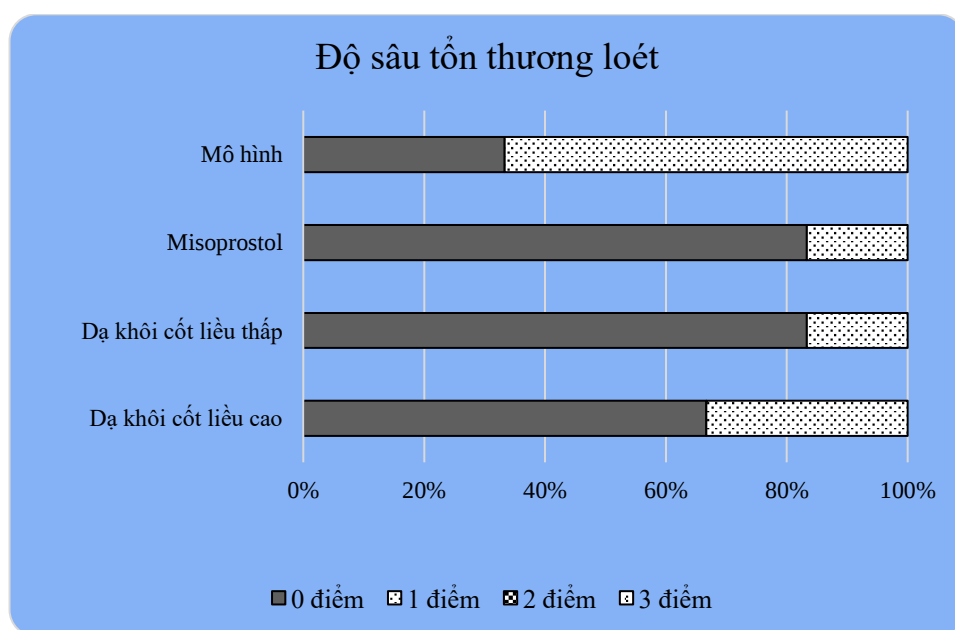
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ so với lô mô hình

Nhận xét:

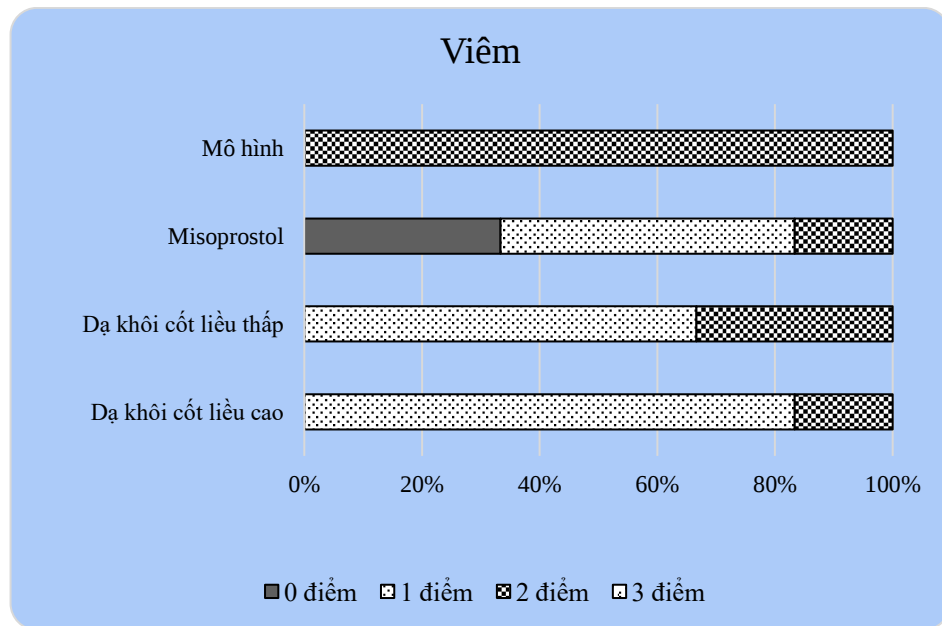
- Điểm đánh giá vi thể dạ dày ở lô uống misoprostol giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,01$).
- Điểm đánh giá vi thể dạ dày ở lô uống Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$; $p < 0,01$).



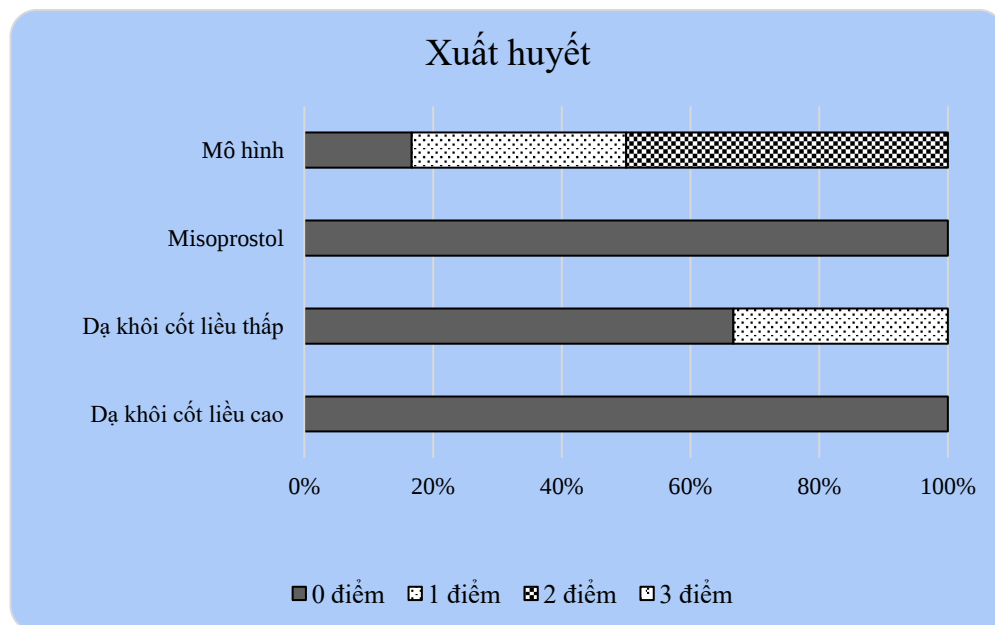
Biểu đồ 3.1. Độ sâu tổn thương trượt trên hình ảnh vi thể



Biểu đồ 3.2. Độ sâu tổn thương loét trên hình ảnh vi thể



Biểu đồ 3.3 Mức độ tổn thương viêm trên hình ảnh vi thể



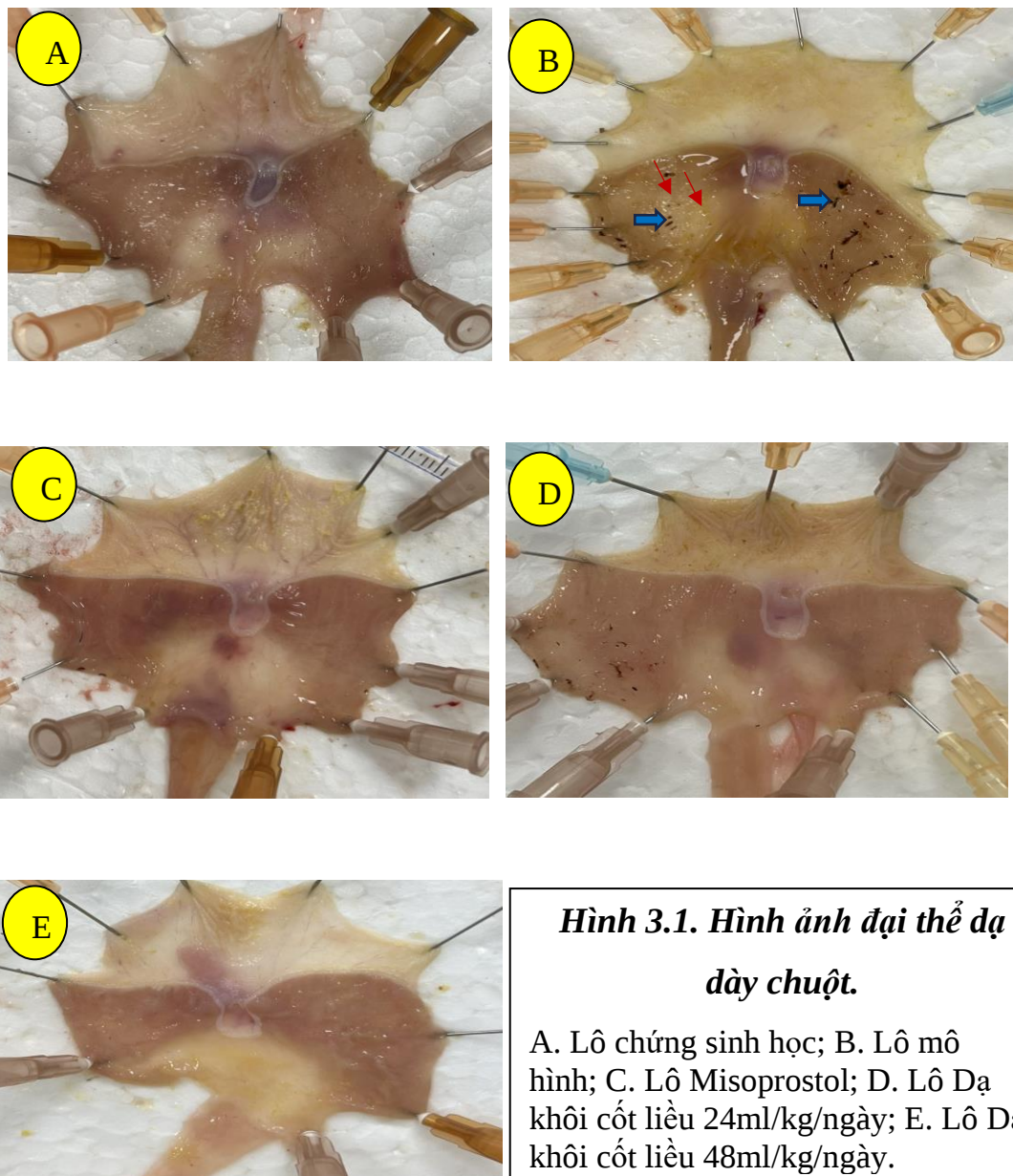
Biểu đồ 3.4. Mức độ tổn thương xuất huyết trên hình ảnh vi thể

Nhận xét:

- Biểu đồ 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 trình bày điểm tổn thương của từng thông số đánh giá trên quan sát vi thể.
- Tổn thương loét: Lô dùng misoprostol và các lô dùng Dạ khô cốt liều 24 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày có tỉ lệ mẫu dạ dày có tổn thương loét giảm so với lô mô hình.

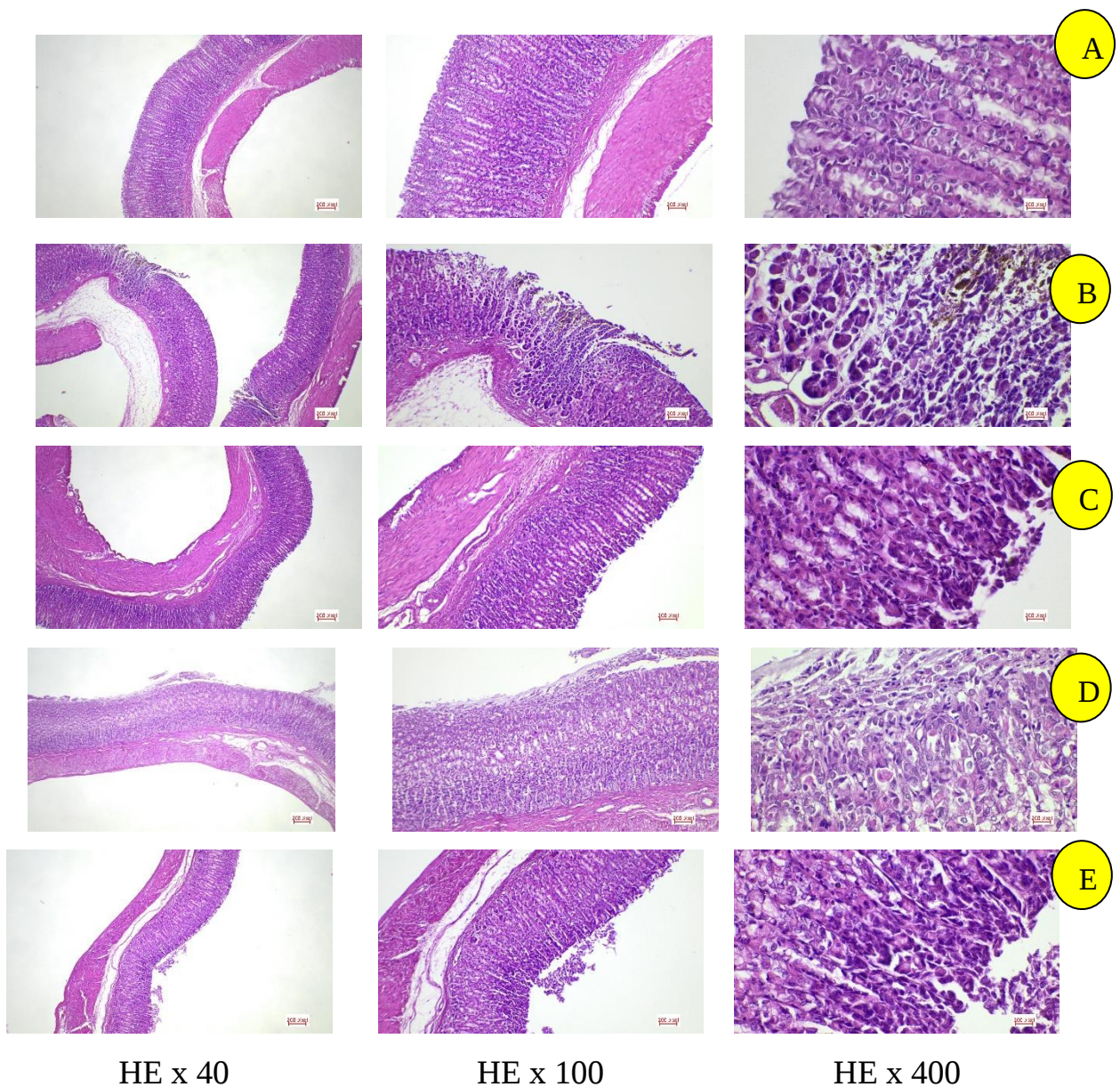
- Tổn thương viêm: Lô dùng misoprostol và các lô dùng Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày có tỉ lệ mẫu dạ dày có tổn thương viêm mức độ 2 thấp hơn so với lô mô hình.
- Tổn thương xuất huyết: Lô dùng misoprostol và các lô dùng Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày có tỉ lệ mẫu dạ dày có tổn thương xuất huyết thấp hơn so với lô mô hình.
- Không có hình ảnh apoptosis ở tất cả các mẫu dạ dày.

3.2.4. Kết quả hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột nghiên cứu



Nhận xét ảnh:

- Niêm mạc dạ dày chuột lô chứng sinh học bình thường, không có tổn thương (ảnh 3.1 A).
- Niêm mạc dạ dày chuột lô mô hình có nhiều tổn thương loét (mũi tên đỏ) và xuất huyết (mũi tên xanh) (ảnh 3.1 B).
- Niêm mạc dạ dày chuột ở các lô dùng Misoprostol cũng như ở hai lô dùng Dạ khôi cốt giảm rõ các biểu hiện tổn thương so với hình ảnh niêm mạc dạ dày chuột ở lô mô hình (ảnh 3.1 C, D, E).



Hình 3.2. Hình ảnh vi thể dạ dày chuột nhuộm HE (x40, x100, x400).

A. Lô chứng sinh học; B. Lô mô hình; C. Lô Misoprostol; D. Lô Da khôi cốt liều 24ml/kg/ngày; E. Lô Da khôi cốt liều 48ml/kg/ngày.

Nhận xét ảnh:

- Niêm mạc dạ dày chuột lô chứng sinh lý bình thường, không có tổn thương, mô dạ dày với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô trụ đơn phía dưới là mô liên kết thưa. Không xuất hiện tổn thương trên các tầng mô (ảnh 3.2 A).
- Niêm mạc dạ dày chuột lô mô hình trọng mức độ nặng, xuất huyết mức độ nhẹ, xâm nhập viêm mức độ nhẹ, tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Tại tầng niêm mạc xuất hiện một vài điểm xuất huyết nhỏ, niêm mạc bong tróc đến hết của lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập một vài đám nhỏ lympho bào và bạch cầu trung tính (ảnh 3.2 B).
- Niêm mạc dạ dày lô dùng Misoprostol tổn thương trọng mức độ nhẹ tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Rải rác một số vùng niêm mạc bong tróc ở 1/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm không có hiện tượng xâm nhập viêm. (ảnh 3.2 C).
- Niêm mạc dạ dày ở lô dùng Da khôi cốt 24 mL/kg thể trọng/ngày trọng mức độ nhẹ, xâm nhập viêm mức độ rất nhẹ, mô dạ dày với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Rải rác một số vùng niêm mạc bong tróc ở 1/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác lympho bào. (ảnh 3.2 D).
- Niêm mạc dạ dày ở lô dùng Da khôi cốt 48 mL/kg thể trọng/ngày trọng mức độ nhẹ, xâm nhập viêm mức độ rất nhẹ, tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Rải rác một số vùng niêm mạc bong tróc ở 1/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu trung tính và lympho bào (ảnh 3.2 E).

- Niêm mạc dạ dày chuột ở các lô dùng Misoprostol cũng như ở hai lô dùng thuốc Dạ khôi cốt giảm rõ các biểu hiện tổn thương so với hình ảnh niêm mạc dạ dày chuột ở lô mô hình.

3.3. Kết quả đánh giá tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản của bài thuốc “Dạ khôi cốt” trên thực nghiệm

3.3.1. Tác dụng của bài thuốc Dạ khôi cốt đến các chỉ số đánh giá dịch vị và trọng lượng thân vị

Bảng 3.5 Tác dụng của bài thuốc Dạ khôi cốt đến thể tích dịch vị

Lô nghiên cứu	n	Thể tích dịch vị (ml/100 g) ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 2: Mô hình	8	$2,84 \pm 0,92$
Lô 3: Esomeprazol	8	$2,60 \pm 1,18$
Lô 4: Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày	8	$1,74 \pm 0,51^*$
Lô 5: Dạ khôi cốt liều 48 ml/kg/ngày	8	$1,83 \pm 0,87^*$

* $p < 0,05$ so với lô mô hình

Nhận xét:

- Thể tích dịch vị ở các lô dùng esomeprazol không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

- Thể tích dịch vị ở các lô Dạ khôi cốt giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).

Bảng 3.6 Tác dụng của bài thuốc Dạ khôi cốt đến pH dịch vị

Lô nghiên cứu	n	pH dịch vị
Lô 2: Mô hình	8	$2,27 \pm 0,48$
Lô 3: Esomeprazol	8	$2,29 \pm 0,45$
Lô 4: Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày	8	$2,24 \pm 0,59$
Lô 5: Dạ khôi cốt liều 48 ml/kg/ngày	8	$2,23 \pm 0,78$

Nhận xét:

- pH dịch vị ở các lô dùng esomeprazol và Dạ khô cốt không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

Bảng 3.7 Tác dụng của bài thuốc Dạ khô cốt đến độ acid tự do và acid toàn phần trong dịch vị

Lô nghiên cứu	n	Độ acid tự do (mEq/L)	Độ acid toàn phần (mEq/L)
Lô 2: Mô hình	8	$33,05 \pm 12,76$	$84,10 \pm 26,08$
Lô 3: Esomeprazol	8	$28,61 \pm 12,48$	$76,66 \pm 24,39$
Lô 4: Dạ khô cốt liều 24 ml/kg/ngày	8	$31,67 \pm 13,17$	$79,47 \pm 16,42$
Lô 5: Dạ khô cốt liều 48 ml/kg/ngày	8	$32,16 \pm 11,36$	$77,14 \pm 28,09$

Nhận xét:

- Độ acid ở các lô dùng esomeprazol và Dạ khô cốt có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.8. Tác dụng của bài thuốc Dạ khô cốt đến cân nặng thân vị

Lô nghiên cứu	n	Cân nặng thân vị (mg/100 g) ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 1: Chứng sinh học	8	$0,48 \pm 0,08$
Lô 2: Mô hình	8	$0,51 \pm 0,14$
Lô 3: Esomeprazol	8	$0,45 \pm 0,08$
Lô 4: Dạ khô cốt liều 24 ml/kg/ngày	8	$0,45 \pm 0,05$
Lô 5: Dạ khô cốt liều 48 ml/kg/ngày	8	$0,49 \pm 0,08$

Nhận xét:

- Cân nặng thân vị ở các lô dùng esomeprazol và Dạ khô cốt ở các mức liều nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

3.3.2. Tác dụng của bài thuốc Dạ khôi cốt đến các chỉ số đánh giá đại thể tổn thương thực quản

Bảng 3.9 Tác dụng của bài thuốc Dạ khôi cốt đến diện tích tổn thương thực quản và tỉ lệ % giảm tổn thương thực quản

Lô nghiên cứu	n	Diện tích tổn thương thực quản (mm ²)	% ức chế tổn thương thực quản
Lô 2: Mô hình	8	151,25 ± 73,19	---
Lô 3: Esomeprazol	8	77,15 ± 60,39*	48,99%
Lô 4: Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày	8	20,14 ± 25,12***	86,69%
Lô 5: Dạ khôi cốt liều 48 ml/kg/ngày	8	17,19 ± 20,99***	88,63%

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô mô hình

Nhận xét:

- Diện tích tổn thương thực quản ở lô dùng esomeprazol giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$), % ức chế tổn thương thực quản là 48,99%.

- Diện tích tổn thương thực quản ở lô dùng Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày giảm rõ rệt so với lô mô hình ($p < 0,001$), % ức chế tổn thương thực quản lần lượt là 86,69% và 88,63%.

Bảng 3.10 Tác dụng của bài thuốc Dạ khôi cốt đến điểm đánh giá đại thể thực quản

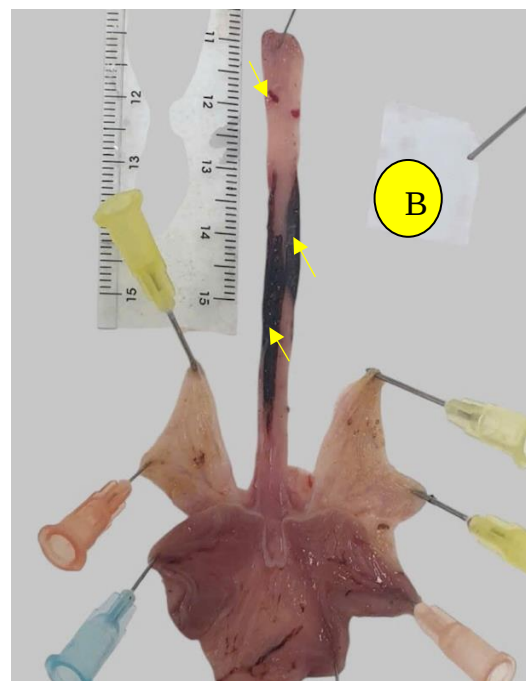
Lô nghiên cứu	n	Điểm đánh giá đại thể thực quản
Lô 2: Mô hình	8	$3,13 \pm 1,55$
Lô 3: Esomeprazol	8	$2,50 \pm 1,77$
Lô 4: Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày	8	$1,50 \pm 1,31^*$
Lô 5: Dạ khôi cốt liều 48 ml/kg/ngày	8	$1,50 \pm 1,31^*$

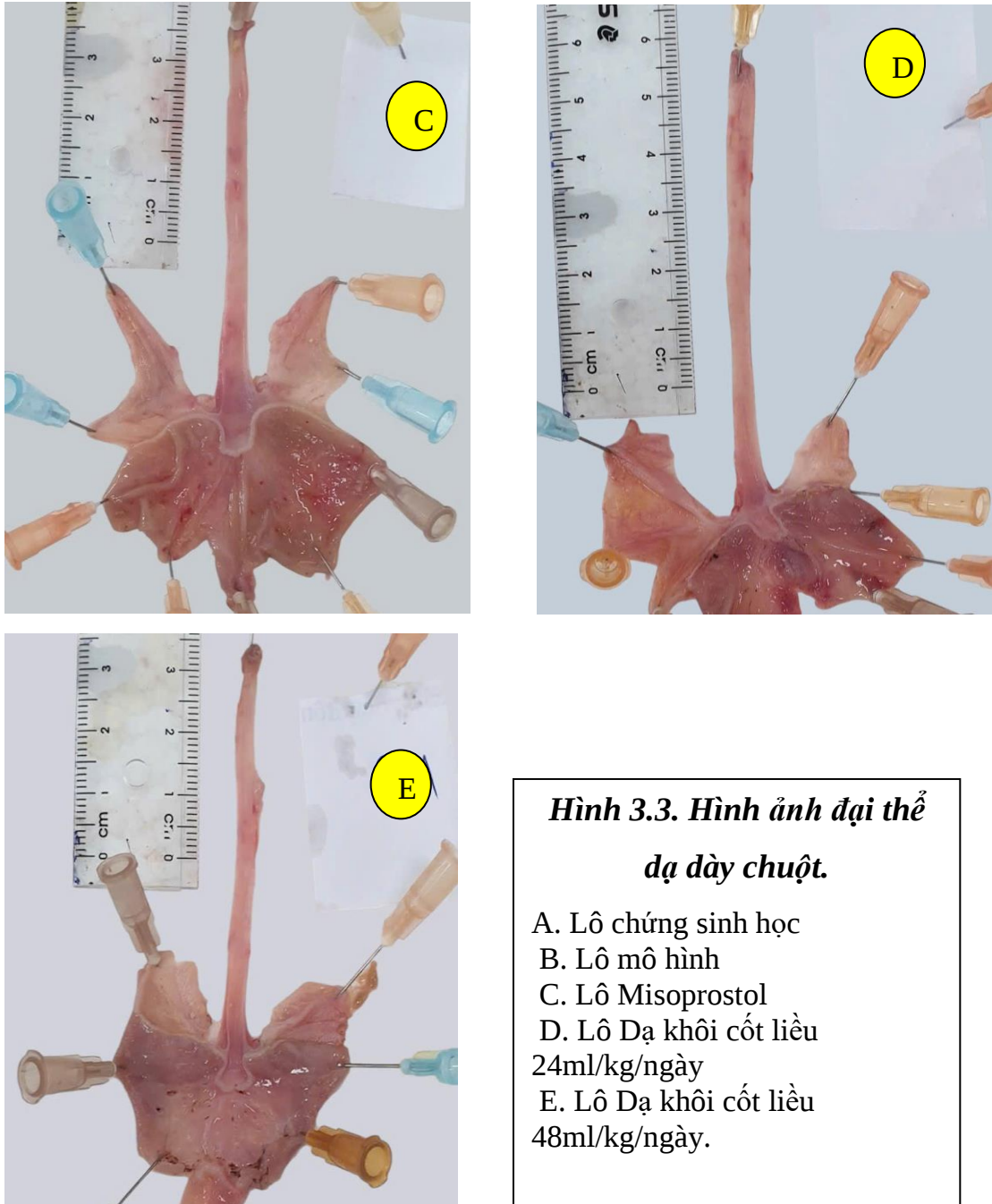
* $p < 0,05$ so với lô mô hình

Nhận xét:

- Điểm đánh giá đại thể thực quản ở lô dùng esomeprazol có xu hướng giảm so với lô mô hình, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

- Điểm đánh giá đại thể thực quản ở lô dùng Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).





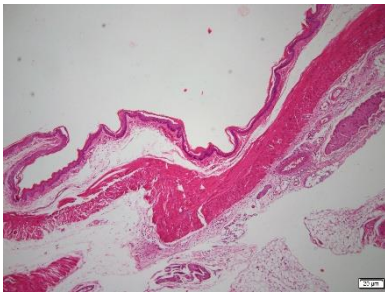
Hình 3.3. Hình ảnh đại thể dạ dày chuột.

- A. Lô chứng sinh học
- B. Lô mô hình
- C. Lô Misoprostol
- D. Lô Dạ khôì cốt liều 24ml/kg/ngày
- E. Lô Dạ khôì cốt liều 48ml/kg/ngày.

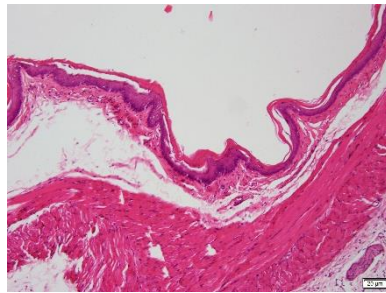
Nhận xét ảnh:

- Niêm mạc thực quản chuột lô chứng sinh học bình thường, không có tổn thương (ảnh 3.3 A).
- Niêm mạc thực quản chuột lô mô hình có nhiều tổn thương viêm, loét nặng (mũi tên vàng) (ảnh 3.3 B).
- Niêm mạc thực quản chuột ở các lô dùng Misoprostol cũng như ở hai lô dùng Dạ khôì cốt giảm rõ các biểu hiện tổn thương so với hình ảnh niêm mạc dạ dày chuột ở lô mô hình (ảnh 3.3 C, D, E).

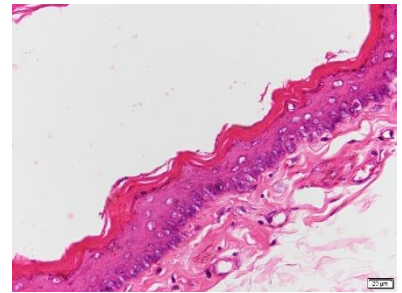
3.3.3. Tác dụng của bài thuốc Dạ khô cốt đến hình ảnh vi thể thực quản



HE x 40



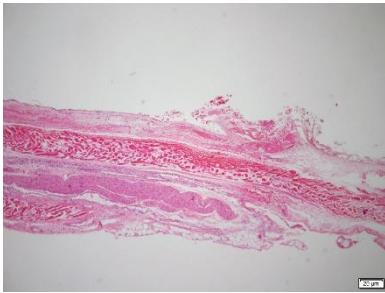
HE x 100



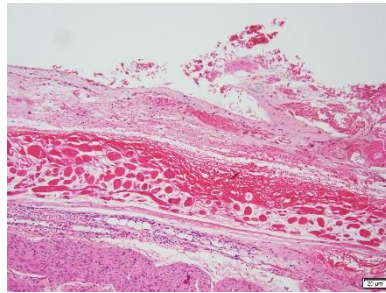
HE x 400

Hình 3.4 Hình ảnh vi thể thực quản lô chứng sinh học (TN-06)

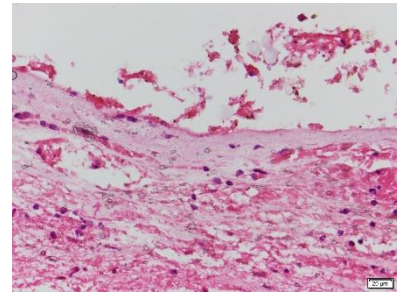
Mảnh cắt là mô thực quản với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá phía dưới là mô liên kết thưa. Không xuất hiện tổn thương trên các tầng mô.



HE x 40



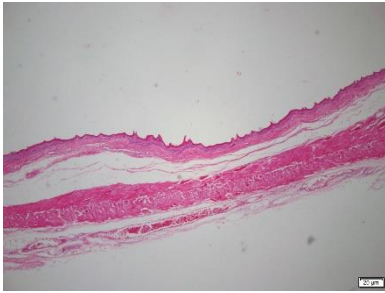
HE x 100



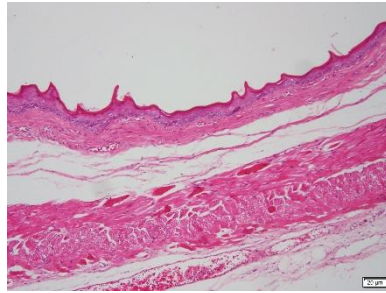
HE x 400

Hình 3.5 Hình ảnh vi thể thực quản lô mô hình (TN-16)

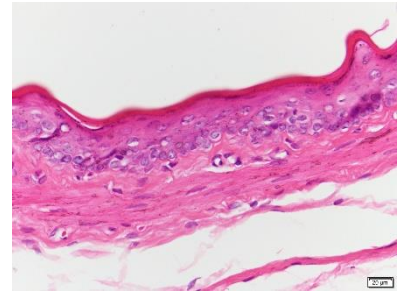
Mảnh cắt là mô thực quản với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Thực quản có một ổ loét xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đa nhân trung tính thoái hóa, đại thực bào. Vùng loét mất hoàn toàn biểu mô phủ.



HE x 40



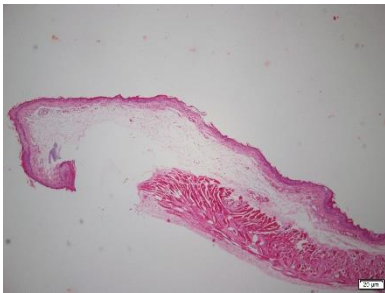
HE x 100



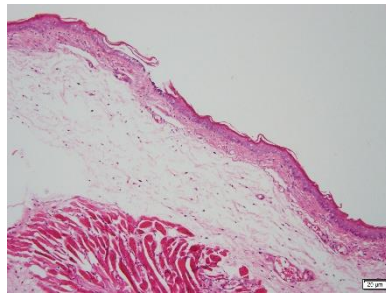
HE x 400

Hình 3.6 Hình ảnh vi thể thực quản lô esomeprazol (mã TN-19)

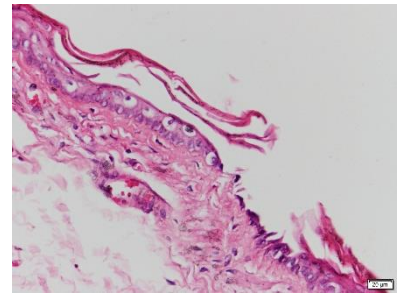
Mảnh cắt là mô thực quản với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá phía dưới là mô liên kết thưa. Không xuất hiện tổn thương trên các tầng mô.



HE x 40



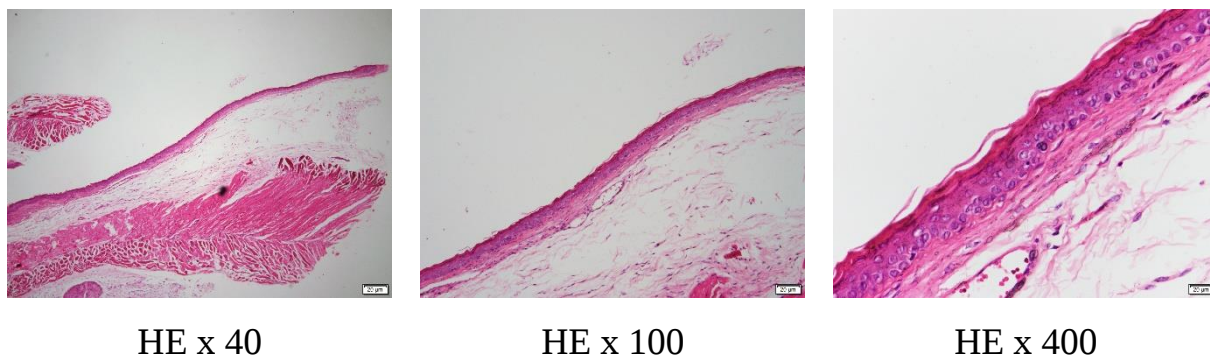
HE x 100



HE x 400

Hình 3.7 Hình ảnh đại thể và vi thể thực quản lô Dạ khôil cốt liều 24 ml/kg/ngày (mã TN-33)

Mảnh cắt là mô thực quản với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá. Thực quản có tổn thương bào mòn nhẹ đến trung bình. Không thấy tổn thương loét hay viêm.



Hình 3.8 Hình ảnh vi thể thực quản lô Dạ khôì cốt liều 48 ml/kg/ngày (mã TN-31)

Mảnh cắt là mô thực quản với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá. Thực quản có tổn thương bào mòn nhẹ. Không thấy tổn thương loét hay viêm.

3.3.4. Tác dụng của bài thuốc Dạ khôì cốt đến xét nghiệm đánh giá chức năng gan, thận

Bảng 3.11 Tác dụng của Dạ khôì cốt đến hoạt độ AST, ALT

Lô nghiên cứu	Hoạt độ AST (IU/L) ($\bar{X} \pm SD$)	Hoạt độ ALT (UI/L) ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 1: Chứng sinh học	85,63 $\pm$ 16,25	53,63 $\pm$ 12,01
Lô 2: Mô hình	103,63 $\pm$ 23,92	73,50 $\pm$ 39,79
Lô 3: Esomeprazol	91,38 $\pm$ 14,29	55,63 $\pm$ 13,23
Lô 4: Dạ khôì cốt liều 24 ml/kg/ngày	93,50 $\pm$ 8,80	59,13 $\pm$ 13,73
Lô 5: Dạ khôì cốt liều 48 ml/kg/ngày	92,38 $\pm$ 15,92	61,00 $\pm$ 11,36

Nhận xét:

- Hoạt độ AST, ALT trong máu ở lô mô hình có xu hướng tăng so với lô chứng sinh học, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$).
- Hoạt độ AST, ALT trong máu ở các lô chuột uống esomeprazol và Dạ khôi cốt có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.12 Tác dụng của bài thuốc Dạ khôi cốt đến nồng độ creatinin và ure

Lô nghiên cứu	Nồng độ creatinin (mg/dL) ($\bar{X} \pm SD$)	Nồng độ ure (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 1: Chứng sinh học	66,25 $\pm$ 6,50	5,28 $\pm$ 1,82
Lô 2: Mô hình	65,75 $\pm$ 7,13	7,33 $\pm$ 2,19
Lô 3: Esomeprazol	63,88 $\pm$ 4,22	5,84 $\pm$ 1,53
Lô 4: Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày	64,75 $\pm$ 5,55	5,75 $\pm$ 1,02
Lô 5: Dạ khôi cốt liều 48 ml/kg/ngày	67,38 $\pm$ 4,69	6,31 $\pm$ 0,85

Nhận xét:

- Kết quả ở bảng 3.12 cho thấy nồng độ creatinin và ure ở các lô không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của Dạ khôì cốt

Theo bảng 3.1, chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng của bài thuốc Dạ Khôì Cốt theo đường uống. Bài thuốc Dạ Khôì Cốt không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 400 gam dược liệu/kg. Bài thuốc Dạ Khôì Cốt ở liều gấp 11,9 lần liều dùng dự kiến trên người nhưng không có độc tính cấp trên chuột nhắt, theo đường uống (Tính người lớn trưởng thành 50 kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt 12, liều tối đa 140 gam dược liệu/ngày/người).

4.2. Kết quả nghiên cứu về tác dụng chống loét dạ dày của bài thuốc “ Dạ khôì cốt”

4.2.1. Mô hình gây loét dạ dày bằng Indomethacin:

Viêm loét dạ dày là bệnh lý khá phổ biến của đường tiêu hóa, cơ chế bệnh sinh được cho là do sự mất cân bằng giữa các yếu tố tấn công và yếu tố bảo vệ niêm mạc dạ dày. Trên thế giới có nhiều mô hình thực nghiệm gây loét dạ dày bằng các tác nhân như thuốc chống viêm, giảm đau không steroid (indomethacin), glucocorticoid, ethanol, serotonin, histamin, cysteamine, stress, phẫu thuật thắt môn vị.

Trong số đó, mô hình gây loét bằng indomethacin được xem là một trong những mô hình kinh điển và được ứng dụng phổ biến do đặc tính ổn định và khả năng tái lập cao. Trong nghiên cứu của Sánchez-Fidalgo và cộng sự (2002), liều indomethacin 40 mg/kg đường uống, dùng một lần duy nhất đã được chứng minh có khả năng gây tổn thương niêm mạc dạ dày rõ rệt ở chuột cống trắng, đồng thời đảm bảo tính an toàn toàn thân. [45]

Trong nghiên cứu này, chúng tôi dùng mô hình gây loét dạ dày bằng indomethacin vì dễ thực hiện và có hiệu quả cao, được sử dụng rộng rãi trong các nghiên cứu thực nghiệm nhằm đánh giá tác dụng bảo vệ dạ dày của các dược liệu.

4.2.2. Tác dụng của Dạ khôì cốt đến tổn thương loét

4.2.2.1. Tác dụng của Dạ khôì cốt đến tỉ lệ loét và chỉ số loét:

Theo bảng 3.2, Chỉ số loét ở lô dùng misoprostol giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$), tỉ lệ ức chế loét là 37,5%. Chỉ số loét ở lô dùng Cao lỏng Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày có xu hướng giảm so với lô mô hình, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), tỉ lệ ức chế loét là 15%. Chỉ số loét ở lô dùng Dạ khôi cốt liều 48 ml/kg/ngày giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$); tỉ lệ ức chế loét là 22,5%.

Kết quả nghiên cứu cho thấy mô hình gây loét dạ dày trên động vật thực nghiệm đủ tin cậy để đánh giá tác dụng của bài thuốc trong thử nghiệm. Lô sử dụng Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày, chỉ số loét có xu hướng giảm so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này cho thấy liều thấp của bài thuốc mới chỉ bước đầu thể hiện tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày, chưa đủ mạnh để tạo ra sự khác biệt rõ rệt. Lô sử dụng Dạ khôi cốt liều 48 ml/kg/ngày cho thấy chỉ số loét giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$). Điều này chứng tỏ Dạ khôi cốt có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày rõ rệt, và hiệu quả của bài thuốc có xu hướng tăng theo liều sử dụng.

4.2.2.2. Tác dụng của Dạ khôi cốt đến số lượng tổn thương:

Theo bảng 3.3, số lượng tổn thương trung bình ở lô dùng misoprostol và các lô dùng Cao lỏng Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày giảm đáng kể có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).

Kết quả giảm số lượng tổn thương trung bình cho thấy hiệu quả của misoprostol và Dạ khôi cốt trong việc bảo vệ niêm mạc dạ dày. Trong đó, sự giảm số lượng tổn thương trung bình ở cả hai lô Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) chứng minh hiệu quả giảm mức độ tổn thương niêm mạc dạ dày và có khả năng hạn chế xuất hiện ổ loét mới.

4.2.2.3. Tác dụng của “Dạ khôi cốt” lên vi thể dạ dày chuột

Theo bảng 3.4, biểu đồ 3.1, biểu đồ 3.2, biểu đồ 3.3, biểu đồ 3.4 cho thấy Dạ khôi cốt cải thiện các tổn thương trên hình ảnh vi thể dạ dày so với lô mô hình chứng minh khả năng bảo vệ dạ dày của Dạ khôi cốt.

Kết quả không có hình ảnh apoptosis ở tất cả các mẫu dạ dày có thể chỉ ra rằng cơ chế bảo vệ chủ yếu là bảo vệ niêm mạc dạ dày, thay vì thông qua quá trình apoptosis để đạt hiệu quả.

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

Lá khôi ức chế các yếu tố viêm như NF- κ B và COX-2, giảm viêm dạ dày [46], tăng cường hoạt động của các enzyme chống oxy hóa như SOD, bảo vệ niêm mạc dạ dày khỏi stress oxy hóa [47], tăng cường sản xuất chất nhầy, bảo vệ niêm mạc dạ dày khỏi acid [48], giảm tiết acid dạ dày, giúp giảm nguy cơ loét và viêm[49].

Bạch thược có thành phần paeoniflorin, oxypaeoniflorin, albiflorin, benzoyl paeoniflorin, có tác dụng bảo vệ dạ dày thông qua hoạt động chống oxy hóa, loại bỏ tác nhân gây loét dạ dày, điều hoà miễn dịch, chống viêm [33] [34]. Bạch thược có tác dụng tăng cường hoạt tính SOD và giảm MDA, bảo vệ tế bào khỏi stress oxy hóa [50]. Tăng cường tiết bicarbonat và chất nhầy, bảo vệ niêm mạc khỏi acid dạ dày [51]. Giảm mức acid dạ dày dư thừa, giảm nguy cơ loét dạ dày[52]. Kích thích PGE2 và FGF, thúc đẩy tái tạo mô và làm lành vết thương dạ dày[53].

Dạ cẩm có tác dụng ức chế NF- κ B và COX-2, giảm viêm và tổn thương niêm mạc dạ dày [54], tăng cường hoạt động của SOD, bảo vệ tế bào niêm mạc khỏi stress oxy hóa [55], tăng cường sản xuất chất nhầy và bicarbonat, bảo vệ niêm mạc dạ dày khỏi acid [56].

Thảo quả có khả năng giảm viêm và ngăn ngừa loét dạ dày, ức chế COX-2 và các yếu tố gây viêm khác [57]. Cây chứa flavonoids và phenolic compounds, giúp tăng cường hoạt động enzyme chống oxy hóa, bảo vệ niêm mạc dạ dày khỏi tổn thương do gốc tự do [58], tăng sản xuất chất nhầy và bicarbonat, giúp bảo vệ niêm mạc dạ dày khỏi sự tấn công của acid [59], giảm tiết acid dạ dày, giúp duy trì cân bằng acid và giảm nguy cơ loét [60].

Chỉ thực có tác dụng giảm viêm dạ dày và ngăn ngừa loét dạ dày bằng cách

ức chế các yếu tố viêm như NF- κ B và COX-2 [61], chứa flavonoids và alkaloids, giúp tăng cường hoạt động của SOD, bảo vệ niêm mạc dạ dày khỏi tổn thương do gốc tự do [62], tăng cường sản xuất chất nhầy và bicarbonat, bảo vệ niêm mạc dạ dày khỏi tác động của acid [63], giảm tiết acid dạ dày, giúp duy trì sự cân bằng acid và giảm nguy cơ loét [48].

Ô tặc cốt có thành phần chủ yếu là muối calci dưới thể carbonat, phosphat, sulfat, có tác dụng kháng acid tác dụng giảm đau, giảm sự kích thích bề mặt vết loét dạ dày, loét tiêu hóa [33] [34]. Lifeng Qui và cs (2020) nghiên cứu trên mô hình gây loét dạ dày bằng indomethacin cho thấy, ô tặc cốt liều 3g/kg gây tăng tiết FGF, PGE₂ và kích hoạt các yếu tố chống oxy hóa tốt hơn Omeprazol, có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày chuột [53].

4.3. Kết quả nghiên cứu về tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản của bài thuốc “ Dạ khôi cốt”

4.3.1. Mô hình gây trào ngược dạ dày thực quản

GERD là một bệnh lý tiêu hóa phổ biến, liên quan đến sự trào ngược của axit dạ dày lên thực quản, gây ra các triệu chứng như ợ nóng, khó nuốt, ho, và đau ngực. Có nhiều mô hình GERD được sử dụng trong nghiên cứu, mỗi mô hình có những ưu điểm và hạn chế riêng. Dựa trên các yếu tố đó, chúng tôi đã quyết định lựa chọn mô hình thất môn vị theo nghiên cứu của Shyam Sundar Gupta (2017), đồng thời thực hiện các điều chỉnh và bổ sung cần thiết phù hợp với điều kiện nghiên cứu của chúng tôi để tạo ra sự trào ngược dạ dày thực quản tương đương với cơ chế bệnh sinh.

Cơ chế của mô hình này là kích thích tăng tiết axit dạ dày và tạo ra hiện tượng trào ngược axit, từ đó gây tổn thương cho thực quản, mô phỏng cơ chế sinh bệnh thực tế. Bên cạnh đó, so với các mô hình phẫu thuật khác, mô hình này không đòi hỏi các kỹ thuật phẫu thuật phức tạp, có thời gian thực hiện nhanh và hiệu quả trong việc gây tổn thương thực quản mạnh mẽ hơn so với phương pháp sử dụng NSAIDs để gây trào ngược dạ dày thực quản.

Theo nghiên cứu của Koji Takeuchi và Kenji Nagahama (2014) cho thấy diện tích vết loét của nhóm được gây GERD tăng so với nhóm đối chứng, và tổn thương vi thể của thực quản cũng được quan sát có sự thay đổi rõ rệt.[64]

Theo nghiên cứu của Zainul Amiruddin Zakaria et al. (2016), nhóm chuột được gây mô hình GERD đều có sự gia tăng thể tích dịch vị, độ axit tự do và tổng độ axit.[65]

Theo nghiên cứu của Takahiro Masuda, Sumeet K. Mittal (2017), nhóm chuột được gây GERD đều có tổn thương niêm mạc thực quản, làm suy giảm khả năng bảo vệ của niêm mạc thực quản và sự tăng tiết acid dạ dày.[66]

Từ các kết quả trên cho thấy mô hình gây GERD theo nghiên cứu của Shyam Sundar Gupta (2017) là đáng tin cậy và đạt hiệu quả trong đánh giá tác dụng của thuốc.

4.3.2. Tác dụng của bài thuốc “Dạ khôi cốt” đến các chỉ số đánh giá dịch vị và trọng lượng thân vị

- Theo bảng 3.5, 3.6, 3.7, 3.8 Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày làm giảm thể tích dịch vị so với lô mô hình ($p < 0,05$), độ acid ở các lô dùng esomeprazol và Dạ khôi cốt có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), pH dịch vị ở các lô dùng esomeprazol và Dạ khôi cốt không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$), cân nặng thân vị ở các lô dùng esomeprazol và bài thuốc Dạ khôi cốt ở các mức liều nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

Kết quả nghiên cứu trên cho thấy dạ khôi cốt có tác dụng rõ rệt trong việc giảm thể tích dịch vị, có xu hướng giảm độ acid dịch vị so với lô mô hình, không ảnh hưởng đến độ acid của dịch vị và cân nặng thân vị. Điều này cho thấy Dạ khôi cốt có thể tác động đến các yếu tố khác trong cơ chế tiết acid, nhưng không phải là yếu tố chính quyết định độ acid của dịch vị và có thể liên quan đến tác dụng giảm tiết acid dạ dày của Lá khôi và Chỉ thực.

4.3.3. Tác dụng của bài thuốc Dạ khôi cốt đến các chỉ số đánh giá đại thể tổn thương thực quản

Theo bảng 3.9 cho thấy Dạ khôi cốt ở hai liều 24 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày giảm rõ rệt diện tích tổn thương thực quản so với lô mô hình ($p < 0,001$), với tỉ lệ ức chế tổn thương thực quản lần lượt là 86,69% và 88,63%. Điều này chứng minh rằng Dạ khôi cốt có tác dụng rất mạnh mẽ trong việc ức chế tổn thương thực quản, đặc biệt là ở liều cao hơn (48 ml/kg/ngày). Việc tỉ lệ ức chế tổn thương thực quản của bài thuốc Dạ khôi cốt vượt trội so với Esomeprazol (88,63% so với 48,99%) là một kết quả đáng chú ý. Điều này có thể cho thấy rằng bài thuốc Dạ khôi cốt không chỉ giúp giảm diện tích tổn thương thực quản mà còn tác động mạnh mẽ hơn trong việc bảo vệ thực quản khỏi tổn thương do acid hoặc các yếu tố khác.

Theo bảng 3.10 Điểm đánh giá đại thể thực quản ở lô dùng esomeprazol có xu hướng giảm so với lô mô hình, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$). Điểm đánh giá đại thể thực quản ở lô dùng Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).

Kết quả này cho thấy Esomeprazol có tác dụng giảm tổn thương thực quản ở mức độ đại thể, Dạ khôi cốt có tác dụng đáng kể trong việc cải thiện tình trạng thực quản ở mức độ có thể quan sát được trên hình ảnh đại thể.

4.3.4. Tác dụng của bài thuốc Dạ khôi cốt đến hình ảnh vi thể thực quản

- Theo hình 3.5, 3.6, 3.7, 3.8 Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày làm giảm tổn thương bào mòn trên hình ảnh vi thể thực quản. Không quan sát thấy tổn thương viêm, loét trong các mẫu thực quản được đánh giá vi thể.

Tổn thương bào mòn là tình trạng tổn thương nhẹ đến lớp niêm mạc của thực quản, thường xảy ra do sự tác động của acid dạ dày hoặc các yếu tố khác như vi khuẩn, thuốc. Kết quả cho thấy bài thuốc Dạ khôi cốt ở liều 24 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày làm giảm tổn thương bào mòn trong các mẫu thực quản được đánh giá vi thể.

Sự giảm bào mòn chứng minh rằng Dạ khôì cốt có tác dụng bảo vệ niêm mạc thực quản khỏi sự tổn thương do acid dạ dày hoặc các yếu tố khác.

Viêm thực quản và loét thực quản là các tình trạng tổn thương nghiêm trọng hơn, thường xuất hiện khi bào mòn niêm mạc thực quản kéo dài. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có tổn thương viêm hoặc loét trong các mẫu thực quản được đánh giá vi thể sau khi sử dụng Dạ khôì cốt. Điều này chứng minh rằng Dạ khôì cốt có khả năng ngăn chặn sự tiến triển của các tổn thương từ bào mòn thành viêm hoặc loét, giúp bảo vệ thực quản và có thể tác dụng này liên quan đến tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày của Thảo quả, Dạ cẩm, Bạch thực trong bài thuốc.

4.3.5. Tác dụng của bài thuốc Dạ khôì cốt đến xét nghiệm đánh giá gan, chức năng thận

- Theo bảng 3.11 hoạt độ AST, ALT trong máu ở các lô chuột uống esomeprazol và bài thuốc Dạ khôì cốt có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

AST và ALT là hai chỉ số được sử dụng trong lâm sàng để đánh giá tình trạng tổn thương gan. Nếu hoạt độ của chúng tăng lên đáng kể, điều này có thể chỉ ra tình trạng viêm hoặc tổn thương tế bào gan. Mặc dù trong nghiên cứu này sự thay đổi về hoạt độ AST và ALT không có ý nghĩa thống kê, nhưng xu hướng giảm nhẹ ở các nhóm sử dụng Esomeprazol và Dạ khôì cốt có thể cho thấy những tác dụng bảo vệ tiềm tàng đối với gan.

- Theo bảng 3.12 cho thấy nồng độ creatinin và ure ở các lô không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Creatinin và ure là hai chỉ số quan trọng để đánh giá chức năng thận. Creatinin là một sản phẩm chuyển hóa của cơ bắp, được bài tiết qua thận và là một chỉ số quan trọng trong việc đánh giá khả năng lọc của thận. Tăng creatinin trong máu có thể là dấu hiệu của suy thận hoặc các vấn đề về thận. Ure là sản phẩm chuyển hóa cuối cùng của protein trong cơ thể, được thận lọc và thải ra ngoài qua nước tiểu. Tăng nồng độ ure trong máu cũng có thể chỉ ra chức năng

thận suy giảm. Kết quả trên cho thấy trong thời gian nghiên cứu ở cả hai liều Dạ khôi cốt 24 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày đều không ảnh hưởng đến chức năng thận.

4.4. Bàn luận về bài thuốc nghiên cứu

Theo YHCT, bệnh viêm, loét dạ dày được xếp vào phạm vi của chứng vị quản thông, còn trào ngược dạ dày thực quản được quy vào chứng Vị quản thông có tên bệnh danh là Vị khí nghịch.

Ở Việt Nam hiện nay vẫn thống nhất vị quản thông phân thành hai thể lớn can khí phạm vị và tỳ vị hư hàn. Trong đó can khí phạm vị chia thành 3 loại như thể khí trệ, thể hỏa uất và huyết ứ. [23]

Bài thuốc gồm 6 vị dược liệu: Lá khôi, Bạch thược, Chỉ thực, Dạ cầm, Thảo quả, Ô tặc cốt. Các loại dược liệu sẵn có ở Việt Nam đã được nghiên cứu trên thế giới chứng minh có tác dụng trong việc làm giảm sự tổn thương niêm mạc dạ dày. Sự kết hợp các dược liệu có thể được tăng cường nhờ các cơ chế bảo vệ khác nhau. Tạo thành một bài thuốc điều trị chứng can khí uất trệ.

Lá Khôi đóng vai trò làm quân dược, với tác dụng sơ can giải uất, tiêu độc, giảm nhu động ruột, giảm tiết acid dạ dày, kích thích quá trình liền sẹo, kháng khuẩn- diệt HP. Trong chứng vị quản thông thể khí trệ thì nguyên nhân gây bệnh là do can khí phạm vị, can khí uất trệ nên dùng Lá khôi giải uất.

Bạch thược với vai trò làm thần, hỗ trợ Lá khôi điều trị nguyên nhân gây bệnh. Bạch thược là âm dược thiên về dưỡng huyết nhu can chỉ thống, nghĩa là làm cho can uất được mềm mại mà chỉ được thông, đồng thời hoãn được sự gấp gáp của can khí. Cặp Lá khôi và Bạch thược làm cho khí uất của can được giải, can khí sơ tiết điều hòa.

Chỉ thực tác dụng phá khí tiêu tích, hoá đờm trừ bí. Dạ cầm, tác dụng thanh nhiệt giải độc, chỉ thống tiêu viêm, lợi tiểu giảm đau. Thảo quả tác dụng táo thấp, trừ đờm, tiêu thực, trừ đầy trướng. Ba vị thuốc, đóng vai trò làm tá, điều trị các triệu chứng của Vị quản thông, thể khí trệ như đau thượng vị nhiều, bụng

đầy chướng nhiều, hay ợ chua, ợ hơi. Ô tặc cốt với tác dụng chế ngự chua, hút thấp gắn kết các vị thuốc với nhau.

Tóm lại, các vị thuốc trong bài thuốc “Dạ khô cốt” có tác dụng chống loét dạ dày và giảm trào ngược dạ dày thực quản. Xây dựng bài thuốc trên cơ sở biện chứng luận trị theo lý luận YHCT và nghiên cứu hiệu quả theo mô hình YHHĐ sẽ cung cấp thêm bằng chứng khoa học và góp phần hiện đại hóa các bài thuốc YHCT.

KẾT LUẬN

Từ các kết quả thử nghiệm tác dụng trên thực nghiệm của bài thuốc “Dạ khô cốt”, rút ra một số kết luận:

1. Độc tính cấp của bài thuốc “Dạ khô cốt” trên thực nghiệm

Dạ khô cốt chưa phát hiện độc tính cấp.

Bài thuốc Dạ Khô Cốt không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 400 gam được liệu/kg. Bài thuốc Dạ Khô Cốt ở liều gấp 11,9 lần liều dùng dự kiến trên người nhưng không có độc tính cấp trên chuột nhắt, theo đường uống.

2. Tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản, chống viêm loét dạ dày của bài thuốc “Dạ khô cốt” trên thực nghiệm:

2.1. Tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản của bài thuốc “Dạ khô cốt” trên thực nghiệm

- Dạ khô cốt liều tương đương liều dự kiến trên lâm sàng và liều gấp 2 lần uống trong 7 ngày có làm giảm rõ tổn thương thực quản trên chuột cống trắng gây mô hình gây trào ngược dạ dày thực quản.

- Dạ khô cốt liều 24 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày có xu hướng giảm hoạt độ AST, ALT trong máu so với lô mô hình.

2.2 Tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản của bài thuốc “Dạ khô cốt” trên thực nghiệm

- Các chỉ số đánh giá đại thể: Dạ khô cốt liều 24 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày làm giảm chỉ số loét và số lượng tổn thương dạ dày trung bình so với lô mô hình; tỉ lệ ức chế loét lần lượt là 15% và 22,5%.

- Trên hình ảnh vi thể: Dạ khô cốt liều 24 ml/kg/ngày có xu hướng làm giảm điểm đánh giá vi thể của dạ dày; liều 48 ml/kg/ngày làm giảm có ý nghĩa thống kê điểm đánh giá vi thể của dạ dày; cả 2 liều đều làm giảm tỉ lệ mẫu dạ dày có tổn thương viêm, loét, xuất huyết so với lô mô hình.

- Bài thuốc Dạ khô cốt ở các mức liều 24 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày uống liên tục trong 7 ngày thể hiện tác dụng giảm tổn thương dạ dày trên mô hình gây viêm loét dạ dày bằng indomethacin ở chuột cống trắng.

KHUYẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu tác dụng của Dạ khôi cốt trên thực nghiệm đề tài đưa ra một số khuyến nghị như sau:

- Thực hiện thêm Độc tính bán trường diễn.
- Tiến hành nghiên cứu đánh giá hiệu quả tác dụng chống loét, chống trào ngược dạ dày thực quản và tính an toàn trên thử nghiệm lâm sàng.
- Nghiên cứu chuyển dạng thuốc sắc thành dạng viên để bệnh nhân dễ dàng sử dụng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Stephen C and Hauser, *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review*. Oxford University Press, 2014.
2. Đào Xuân Cơ, *Cẩm nang chẩn đoán và điều trị bệnh học nội khoa*, Bộ Y tế - Bệnh viện Bạch Mai. 2022: Nhà xuất bản Y học.
3. Bộ Y tế, *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*. 2020: Nhà xuất bản Y học. tr 134 – 142.
4. Bộ Y tế - Bệnh viện Bạch Mai, *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa*. 2017: Nhà xuất bản Y học.
5. Phạm Thị Minh Đức, *Sinh lý bộ máy tiêu hóa*, in *Sinh lý học*. 2019. p. 236-256.
6. Nguyễn Ngọc Lanh, *Sinh lý bệnh học*, in *Sinh lý bệnh tiêu hoá*. 2020, Nhà xuất bản Y học. p. 370-386.
7. Di, M.A., *Therapy of digestive disorders: A companion to sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. Gastroenterology, 2000. **118**(6): p. 1275-6.
8. Hà Văn Thiệu, *Bệnh học tiêu hoá nhi*. 2021: Nhà xuất bản Đại học quốc gia thành phố Hồ Chí Minh
9. Gisbert JP and Abaira V, *Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta- analysis*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(4):848-863. doi: 10.1111/j.1572- 0241.2006.00528.
10. *COX-2 inhibitors and gastroduodenal toxicity: Major clinical trials UpToDate*. 2022; Available from: [https://www.uptodate.com/ contents/cox-2-inhibitors-and-gastroduodenal-toxicity-major-clinical-trials](https://www.uptodate.com/contents/cox-2-inhibitors-and-gastroduodenal-toxicity-major-clinical-trials).
11. Graham, D.Y., *Prevention of gastroduodenal injury induced by chronic nonsteroidal antiinflammatory drug therapy*. Gastroenterology, 1989. **96**(2 Pt 2 Suppl): p. 675-81.
12. Park, S.K., et al., *Change in smoking status and its relation to the risk of gastroduodenal ulcer in Korean men*. J Gastroenterol Hepatol, 2022. **37**(11): p. 2091-2097.

13. Ngô Quý Châu, *Bệnh học nội khoa tập 2*. 2020, Hà Nội: Nhà xuất bản Y học. tr 52-58.
14. Bộ môn Nội Đại học Huế trường đại học Y dược, *Bệnh học nội khoa*. 2019: Nhà xuất bản đại học Huế.
15. Phạm Quang Cử, *Bệnh các cơ quan tiêu hóa*. 2010, Hà Nội: Nhà xuất bản Y học. tr 92-101.
16. Vũ Trường Khanh, *Hướng dẫn điều trị nội tiêu hóa – gan mật*. 2021: Nhà xuất bản Y học. tr 18-20.
17. Bộ môn Nội tổng quát and trường đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, *Điều trị bệnh nội khoa*. 2020: Nhà xuất bản Y học. tr 525.
18. Fock KM, et al., *Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus*. Gut 2016, 2016. **65**: p. 1402-1415.
19. Nguyễn Nhược Kim and Nguyễn thị Thu Hà, *Bệnh học Nội khoa Y học cổ truyền*. 2017: Nhà xuất bản Y học.
20. Trương Việt Bình chủ biên, *Bài giảng bệnh học Nội khoa Y học cổ truyền* 2015: Nhà xuất bản Y học.
21. Nguyễn Thị Thu Hà, *Vị quản thống*, in *Bệnh học Nội khoa Y học cổ truyền*. 2016, Nhà xuất bản Y học. p. 195-196.
22. 胃脘痛(Bệnh thượng vị), in 中医内科学(Nội Khoa Trung y). 2001, 人民 卫生出版社(Nhà xuất bản Sức khỏe nhân dân).
23. Hoàng Bảo Châu, *Vị quản thống*, in *Nội khoa Y học cổ truyền*. 2010, Nhà xuất bản Y học. p. 95-100.
24. Bộ môn Nội and Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam, *Bệnh học nội khoa y học cổ truyền*. 2015: Nhà xuất bản Y học.
25. Shay H., et al., *A simple method for the uniform production of gastric ulceration in rat*. The Gastroenterologist 1945. **5**: p. 43–61.
26. Meng, J., et al., *Study of the mechanism of anti-ulcer effects of virgin coconut oil on gastric ulcer-induced rat model*. Arch Med Sci, 2019. **15**(5): p. 1329-1335.

27. Shaik, R.A. and B.G. Eid, *Piceatannol Affects Gastric Ulcers Induced by Indomethacin: Association of Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Angiogenesis Mechanisms in Rats*. Life (Basel), 2022. **12**(3).
28. Hamza, S.E., S.A. Wahdan, and E. El-Demerdash, *Effect of phylloquinone on indomethacin-induced gastric ulceration in rats: Role of SIRT-1*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2023. **50**(5): p. 369-379.
29. Zhang, Y., et al., *ALDH2 ameliorates ethanol-induced gastric ulcer through suppressing NLPR3 inflammasome activation and ferroptosis*. Arch Biochem Biophys, 2023. **743**: p. 109621.
30. Di Cerbo, A., et al., *Protective Effects of Borago officinalis (Borago) on Cold Restraint Stress-Induced Gastric Ulcers in Rats: A Pilot Study*. Front Vet Sci, 2020. **7**: p. 427.
31. Foudah, A.I., et al., *Potential Active Constituents from Opophytum forsskalii (Hochst. ex Boiss.) N.E.Br against Experimental Gastric Lesions in Rats*. Pharmaceuticals (Basel), 2022. **15**(9).
32. Dohil R, et al., *Long-term treatment of cystinosis in children with twice-daily cysteamine*. J Pediatr, 2010. **156**(5): p. 823-827.
33. Bộ Y tế, *Dược điển Việt Nam V*. 2019: Nhà xuất bản Y học.
34. Đỗ Tất Lợi, *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*. 2018: Nhà xuất bản Hồng Đức.
35. Gerhard Vogel H, *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*. Springer, 2016.
36. World Health Organization, *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*. Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization, 2013.
37. Ozbakiş Dengiz, G. and N. Gürsan, *Effects of Momordica charantia L. (Cucurbitaceae) on indomethacin-induced ulcer model in rats*. Turk J Gastroenterol, 2005. **16**(2): p. 85-8.
38. *Indomethacin Induced Ulcers in Rats*. Drug discovery and evaluation 2008. **J.3.7.2**: p. 1236 – 1237.

39. Anurag Mishra, et al., *Effect of Feronia elephantum (Corr) Fruit Pulp Extract on Indomethacin-induced Gastric Ulcer in Albino Rats*. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2009. **8(6)**: p. 509-514.
40. Raish, M., et al., *Gastroprotective Effect of Sinapic Acid on Ethanol-Induced Gastric Ulcers in Rats: Involvement of Nrf2/HO-1 and NF- κ B Signaling and Antiapoptotic Role*. Front Pharmacol, 2021. **12**: p. 622815.
41. Simões, S., et al., *Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation*. Animal Model Exp Med, 2019. **2(2)**: p. 121-126.
42. Papiya Bigoniya and Kailash Singh, *Ulcer protective potential of standardized hesperidin, a citrus flavonoid isolated from Citrus sinensis*. Rev Bras Farma, 2014. **24(2014)**: p. 330-340.
43. Gupta, S.S., et al., *Flavonoids from whole Plant of Euphorbia hirta and their Evaluation against Experimentally induced Gastroesophageal Reflux Disease in Rats*. Pharmacogn Mag, 2017. **13(Suppl 1)**: p. S127-s134.
44. Bộ Y tế, *Thông tư 29/2018/TT-BYT, Thông tư hướng dẫn về thử thuốc trên lâm sàng*. 2018.
45. Sánchez-Fidalgo S., Motilva V., and & Alarcón de la Lastra C, *Indomethacin-induced gastric ulcer in rats: Effects of melatonin and involvement of prostaglandins*. Journal of Pineal Research, 2002. **33(1)**: p. 47–55.
46. Zhang H., Liu J., and & Li X, *Anti-inflammatory and gastroprotective activities of Ardisiae sylvestris Pitard*. Phytotherapy Research, 2019. **33(2)**: p. 381-389.
47. Li Y, Wang L, and & Zhang X, *Antioxidant effects of Ardisiae sylvestris Pitard in gastric mucosal injury*. Journal of Ethnopharmacology, 2017. **217**: p. 121-127.
48. Zhang X., Liu T., and & Wu Q, *Effect of Fructus Aurantii immaturus on gastric acid secretion and ulcer healing*. Phytomedicine, 2020. **62**: p. 123-130.
49. Li Z, Zhang W, and & Liu S, *Gastric acid secretion and protective effects of Ardisiae sylvestris Pitard on gastric ulcers*. Journal of Medicinal Plants Research, 2018. **12(6)**: p. 456-462.
50. Li Y, Wang S, and & Liu J, *Antioxidant effects of Radix Paeonia lactiflorae*. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2014. **34(6)**: p. 654-659.

51. Liu T, Zhang H, and & Zhang J, *Protective effect of Radix Paeonia lactiflorae on gastric mucosa*. Journal of Ethnopharmacology, 2015. **169**: p. 163-170.
52. Chen W., Li X., and & Wang Z, *Radix Paeonia lactiflorae: Its protective effects on gastric ulcers*. Phytotherapy Research, 2016. **30(3)**: p. 413-419.
53. Lifeng Q., Zhang X., and & Wang Y, *Effects of Ostrea cotricula on gastric mucosal protection and antioxidant activation in indomethacin-induced ulcer rats*. Journal of Natural Medicines, 2020. **74(3)**: p. 405-413.
<https://doi.org/10.1007/s11418-020-01418-5>.
54. Zhang X., Liu Y., and & Zhao D, *Anti-inflammatory and anti-ulcer activities of Oledenlandia eapitellata Kuntze*. Journal of Medicinal Plants Research, 2017. **11(4)**: p. 92-98.
55. Li Y., Wang L., and & Zhang X, *Protective effects of Oledenlandia eapitellata against gastric mucosal injury in rats*. Journal of Ethnopharmacology, 2016. **179**: p. 195-202.
56. Wu H., Zhou F., and & Xu Z, *The gastroprotective effect of Oledenlandia eapitellata: Mechanisms and therapeutic potentials*. Phytotherapy Research, 2018. **32(5)**: p. 1010-1018.
57. Sharma S., Rani P., and & Singh H, *Protective effect of Amomum aromaticum Roxb. against gastric ulcer in rats*. Journal of Ethnopharmacology, 2019. **245**: p. 1121-1128.
58. Li Y., Zhang L., and & Wang X, *Antioxidant effects of Amomum aromaticum Roxb in gastric mucosal injury*. Phytomedicine, 2018. **47**: p. 30-37.
59. Zhang W., Liu Y., and & Zhao Z, *Gastroprotective and mucosal protective effects of Amomum aromaticum Roxb*. Phytotherapy Research, 2017. **31(9)**: p. 1345-1352.
60. Gupta A., Kumar M., and & Sharma V, *Effect of Amomum aromaticum Roxb on gastric acid secretion and ulcer healing*. Journal of Medicinal Plants Research, 2020. **14(4)**: p. 56-63.
61. Li Y., Zhang X., and & Wang L, *Anti-inflammatory effects of Fructus Aurantii immaturus in gastric mucosal injury*. Journal of Ethnopharmacology, 2017. **213**: p. 96-103.

62. Zhang H., Liu Y., and & Zhao D, *Antioxidant and gastroprotective effects of Fructus Aurantii immaturus*. *Phytotherapy Research*, 2019. **33(8)**: p. 1234-1241.
63. Wang Z., Li J., and & Zhang W, *The gastroprotective and mucosal protective effects of Fructus Aurantii immaturus*. *Journal of Medicinal Plants Research*, 2018. **12(5)**: p. 65-73.
64. Koji Takeuchi and Kenji Nagahama, *Animal Model of Acid-Reflux Esophagitis: Pathogenic Roles of Acid/Pepsin, Prostaglandins, and Amino Acids*. *BioMed Research International*, 2014. **Volume 2014, Article ID 532594**: p. 10.
65. Zainul Amiruddin Zakaria, et al., *Mechanism(s) of action underlying the gastroprotective effect of ethyl acetate fraction obtained from the crude methanolic leaves extract of Muntingia calabura*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2016. **16:78 9 (Ranitidin 100mg/kg)**.
66. Takahiro Masuda and Sumeet K. Mittal, *Current Animal Models of Gastroesophageal Reflux Disease, Barrett's Esophagus, and Esophageal Adenocarcinoma*. *Journal of Nature and Science (JNSCI)*, 2017. **3(6)**: p. e387.