

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN XUÂN CƯỜNG

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP, TÁC DỤNG CHỐNG
OXY HOÁ VÀ CHỐNG LOÉT DẠ DÀY – TÁ TRÀNG
CỦA “CHẾ PHẨM LÁ BƠ” 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



NGUYỄN XUÂN CƯỜNG

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP, TÁC DỤNG CHỐNG
OXY HOÁ VÀ CHỐNG LOÉT DẠ DÀY – TÁ TRÀNG
CỦA “CHẾ PHẨM LÁ BƠ” TRÊN THỰC NGHIỆM**

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 87 20 115

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. TS.BSCKII Phạm Thủy Phương

2. PGS.TS Lê Minh Hà

HÀ NỘI – 2025

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận văn này, em đã nhận được sự giúp đỡ tận tình của nhà trường, các thầy cô, gia đình, bạn bè và đồng nghiệp. Em xin trân trọng gửi lời cảm ơn tới:

Ban Giám đốc và phòng Đào tạo Sau Đại học – Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho em trong thời gian học tập và hoàn thành luận văn này.

Ban giám hiệu, cán bộ bộ môn Dược lý – Đại học Y Hà Nội và Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã tạo điều kiện thuận lợi cho em nghiên cứu và thu thập số liệu để hoàn thành luận văn này.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc em xin gửi lời cảm ơn chân thành tới TS. BSCKII Phạm Thuỷ Phương – Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, PGS.TS Lê Minh Hà – Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, là những người cô đã dìu dắt, hướng dẫn, giúp đỡ em hoàn thành luận văn cũng như trong học tập và trong cuộc sống.

Cuối cùng con xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Bố, Mẹ và gia đình đã luôn bên cạnh, động viên và tạo mọi điều kiện thuận lợi nhất cho con trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thiện luận văn này. Tôi cũng gửi lời cảm ơn chân thành tới bạn bè, đồng nghiệp đã chia sẻ, giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu và hoàn thiện luận văn.

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Tác giả

Nguyễn Xuân Cường

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Xuân Cường, học viên Cao học khóa 16 - Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn khoa học của TS. BSCKII Phạm Thuỷ Phương và PGS.TS Lê Minh Hà.
2. Công trình nghiên cứu này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Người cam đoan

Nguyễn Xuân Cường

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Đại cương về Loét dạ dày-tá tràng theo Y học hiện đại	3
1.1.1. Định nghĩa:	3
1.1.2. Nguyên nhân:	3
1.1.3. Cơ chế bệnh sinh	5
1.1.4. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng	5
1.1.5. Chẩn đoán:.....	7
1.1.6. Điều trị.....	9
1.1.7. Sơ lược về vi khuẩn <i>Helicobacter pylori</i>	13
1.1.8. Quá trình oxy hoá và các chất chống oxy hoá	15
1.2. Loét dạ dày tá tràng theo Y học cổ truyền	20
1.2.1. Đại cương	20
1.2.2. Bệnh nguyên, bệnh cơ	21
1.2.3. Phân thể theo YHCT	24
1.3. Một số nghiên cứu về thuốc và dược liệu Y học cổ truyền trong điều trị Loét dạ dày-tá tràng.....	27
1.3.1. Bài thuốc “Kiện tỳ chỉ thống – HV”	27
1.3.2. Viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông”	27
1.3.3. Dược liệu Chùm ngây (<i>Moringa oleifera</i>)	28
1.3.4. Dược liệu Lá khô (<i>Ardisia gigantifolia</i>)	28
1.4. Tổng quan về Chế phẩm Lá bơ.....	28
1.4.1. Nguồn gốc nguyên liệu	28
1.4.2. Thành phần hoá học	28
1.4.3. Tác dụng	28
1.4.4. Sản phẩm có thành phần từ Cây bơ trên thị trường	29
1.5. Một số mô hình nghiên cứu điều trị Loét dạ dày - tá tràng phổ biến hiện nay	29
1.5.1. Mô hình gây loét bằng aspirin hoặc NSAIDs	29

1.5.2. Mô hình gây loét bằng ethanol.....	30
1.5.3. Mô hình gây loét bằng stress.....	30
1.5.4. Mô hình gây loét bằng pyloric ligation	30
1.5.5. Mô hình gây loét bằng HCl hoặc HCl-ethanol.....	30
1.5.6. Mô hình gây loét bằng histamine hoặc các chất tăng tiết axit	30
1.5.7. Mô hình gây loét bằng <i>Helicobacter pylori</i>	31
1.5.8. Mô hình gây loét bằng indomethacin.....	31
1.5.9. Mô hình gây loét bằng các chất oxy hóa.....	31
CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	32
2.1. Chất liệu nghiên cứu	32
2.2. Động vật nghiên cứu.....	32
2.2.1. Nghiên cứu độc tính cấp của “Chế phẩm Lá bo” trên thực nghiệm	32
2.2.2. Nghiên cứu tác dụng chống Oxy hoá và chống loét dạ dày tá tràng của “Chế phẩm Lá bo” trên mô hình gây loét bằng cysteamin trên thực nghiệm. ...	32
2.3. Địa điểm nghiên cứu.....	33
2.4. Thời gian nghiên cứu	33
2.5. Thiết kế nghiên cứu.....	33
2.6. Dụng cụ, phương tiện, trang thiết bị nghiên cứu.....	33
2.6.1. Dụng cụ, trang thiết bị.....	33
2.6.2. Hoá chất.....	34
2.7. Phương pháp nghiên cứu	34
2.7.1. Nghiên cứu độc tính cấp của “Chế phẩm Lá bo” trên thực nghiệm	35
2.7.2. Nghiên cứu khả năng chống Oxy hoá của “Chế phẩm Lá bo” trên in vitro ...	36
2.7.3. Nghiên cứu tác dụng kháng vi khuẩn HP in vitro	37
2.7.4. Nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày-tá tràng của “Chế phẩm Lá bo” trên mô hình gây loét bằng cysteamin trên thực nghiệm.	38
2.8. Phương pháp xử lý số liệu.....	41
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu	41
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	42
3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của “Chế phẩm Lá bo”	42

3.2. Kết quả nghiên cứu khả năng chống oxy hoá của “Chế phẩm Lá bơ”	43
3.3. Kết quả nghiên cứu tác dụng kháng vi khuẩn <i>Helicobacter pylori</i> của "Chế phẩm Lá bơ"	44
3.4. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày-tá tràng của “Chế phẩm Lá bơ” trên mô hình gây loét bằng Cysteamin trên thực nghiệm.	45
3.4.1. Ảnh hưởng của “Chế phẩm Lá bơ” đến các chỉ số đánh giá đại thể dạ dày ...	45
3.4.2. Ảnh hưởng của “Chế phẩm Lá bơ” đến hình ảnh vi thể dạ dày.....	47
3.4.3. Ảnh hưởng của “Chế phẩm Lá bơ” đến các chỉ số đánh giá đại thể tá tràng ..	52
3.4.4. Ảnh hưởng của “Chế phẩm Lá bơ” đến hình ảnh vi thể tá tràng	54
3.4.5. Ảnh hưởng của “Chế phẩm Lá bơ” đến xét nghiệm đánh giá gan, chức năng thận trên chuột gây mô hình bằng Cysteamin	58
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	60
4.1. Độc tính cấp của “Chế phẩm Lá bơ” trên động vật thực nghiệm.....	60
4.2. Khả năng chống Oxy hoá của “Chế phẩm Lá bơ” trên in vitro.....	61
4.3. Khả năng kháng vi khuẩn <i>Helicobacter pylori</i> trên in vitro	63
4.4. Khả năng chống loét dạ dày-tá tràng của “Chế phẩm Lá bơ” trên mô hình gây loét bằng Cysteamin trên thực nghiệm	64
4.4.1. Ảnh hưởng đến tỷ lệ chuột bị loét dạ dày	64
4.4.2. Ảnh hưởng đến số lượng và độ sâu ổ loét.....	65
4.4.3. Ảnh hưởng đến chỉ số loét dạ dày và tỷ lệ ức chế loét.....	65
4.4.4. Đánh giá vi thể dạ dày.....	65
4.4.5. Ảnh hưởng đến tỷ lệ chuột bị loét tá tràng.....	67
4.4.6. Ảnh hưởng đến số lượng và độ sâu ổ loét tá tràng.....	68
4.4.7. Ảnh hưởng đến chỉ số loét tá tràng và tỷ lệ ức chế loét	68
4.4.8. Ảnh hưởng của Chế phẩm Lá bơ đến hình ảnh vi thể tá tràng.....	69
4.5. Bàn luận về tính vị quy kinh và công năng chủ trị của Lá bơ.....	71
KẾT LUẬN	73
KIẾN NGHỊ	74
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

Tên viết tắt	Tên đầy đủ	Dịch nghĩa Tiếng việt
CPLB	Chế phẩm Lá bơ	Chế phẩm Lá bơ
CYS	Cysteamin	Cysteamin
DD	Dạ dày	Dạ dày
ĐĐVN	Dược điển Việt Nam	Dược điển Việt Nam
DPPH	2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl	2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl
HP	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
LD	Lethal Dose	Liều gây chết
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	Nồng độ ức chế tối thiểu
NSAID	Non-steroidal Anti-inflammatory Drug	Thuốc chống viêm, giảm đau không steroid
PPI	Proton Pump Inhibito	Thuốc ức chế bơm proton
PUD	Peptic Ulcer Disease	Bệnh loét dạ dày - tá tràng
SC	Scavenging Capacity	Khả năng bắt gốc tự do
TT	Tá tràng	Tá tràng
UI	Ulcer Index	Chỉ số loét
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới
YHCT	Y học cổ truyền	Y học cổ truyền
YHHĐ	Y học hiện đại	Y học hiện đại

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1. Phân loại độ sâu ổ loét	39
Bảng 2.2. Phân loại mức độ loét theo Szelenyi và Thiemer (1978).....	40
Bảng 2.3. Thang điểm đánh giá tổn thương vi thể dạ dày-tá tràng	40
Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của “Chế phẩm Lá bơ”	42
Bảng 3.2: Kết quả Khả năng trung hòa các gốc tự do của “Chế phẩm Lá bơ”	43
Bảng 3.3. Kết quả xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của “Chế phẩm Lá bơ” đối với <i>Helicobacter pylori</i>	44
Bảng 3.4. Ảnh hưởng của Chế phẩm Lá bơ đến tỉ lệ chuột chết và tỉ lệ chuột có loét dạ dày sau khi uống Cysteamin	45
Bảng 3.5. Ảnh hưởng của Chế phẩm Lá bơ đến số lượng ổ loét và độ sâu ổ loét dạ dày sau khi uống Cysteamin.....	46
Bảng 3.6. Ảnh hưởng của “Chế phẩm Lá bơ” đến chỉ số loét dạ dày	47
Bảng 3.7. Ảnh hưởng của “Chế phẩm Lá bơ” đến tỉ lệ chuột có loét tá tràng sau khi uống cysteamine	52
Bảng 3.8. Ảnh hưởng của Chế phẩm Lá bơ đến số lượng ổ loét và độ sâu ổ loét tá tràng sau khi uống cysteamine.....	53
Bảng 3.9. Ảnh hưởng của Chế phẩm Lá bơ đến chỉ số loét tá tràng.....	53
Bảng 3.10. Ảnh hưởng của Chế phẩm Lá bơ đến hoạt độ AST, ALT.....	58
Bảng 3.11. Ảnh hưởng của Chế phẩm Lá bơ đến nồng độ creatinin và ure.....	59

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1. Cây bơ Việt Nam.....	29
Hình 2.1. Chuột nhắt trắng chủng <i>Swiss</i>	32
Hình 2.2. Chuột cống trắng chủng <i>Wistar</i>	33
Hình 2.3. Kính hiển vi Szm 45 – B1	34
Hình 2.4. Bộ dụng cụ phẫu tích.....	34
Hình 3.1. Hình ảnh đại thể dạ dày – tá tràng lô chứng sinh học (chuột số 01)	46
Hình 3.2. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày lô chứng sinh học (DD-01)	49
Hình 3.3. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày lô mô hình (mã DD-13).....	50
Hình 3.4. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày lô dùng famotidin (mã DD-27).....	50
Hình 3.5. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày lô dùng Chế phẩm lá bơ liều 0,24g/kg/ngày (mã DD-50).....	51
Hình 3.6. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày lô dùng Chế phẩm lá bơ liều 0,72g/kg/ngày (mã DD-33).....	51
Hình 3.7. Hình ảnh đại thể dạ dày – tá tràng lô chứng sinh học (chuột 03)	52
Hình 3.8. Hình ảnh đại thể và vi thể tá tràng lô chứng sinh học (TT-03).....	56
Hình 3.9. Hình ảnh đại thể và vi thể tá tràng lô mô hình (mã TT-19)	56
Hình 3.10. Hình ảnh đại thể và vi thể tá tràng lô dùng famotidin (mã TT-21)	57
Hình 3.11. Hình ảnh đại thể và vi thể tá tràng chuột lô dùng chế phẩm lá bơ liều 0,24g/kg/ngày (mã TT-49).....	57
Hình 3.12. Hình ảnh đại thể và vi thể tá tràng lô dùng chế phẩm lá bơ liều 0,72g/kg/ngày (mã TT-34).....	58

ĐẶT VẤN ĐỀ

Loét dạ dày – tá tràng (PUD - Peptic Ulcer Disease) là một trong những bệnh lý mạn tính thường gặp của hệ tiêu hóa, chiếm khoảng 8,4% trong các bệnh lý tiêu hóa ở người trưởng thành từ 17–82 tuổi [1], [2], có diễn tiến phức tạp, dễ tái phát và tiềm ẩn nhiều biến chứng nguy hiểm như xuất huyết tiêu hóa, thủng hoặc hẹp đường tiêu hóa. Trên phạm vi toàn cầu, bệnh lý loét dạ dày – tá tràng ước tính ảnh hưởng đến khoảng 5–10% dân số trong suốt cuộc đời [3], với số ca mắc tăng từ khoảng 6,43 triệu năm 1990 lên hơn 8 triệu ca vào năm 2019 [4]. Mặc dù tỷ lệ mắc có xu hướng giảm ở một số quốc gia phát triển, bệnh vẫn còn phổ biến tại nhiều nước đang phát triển, trong đó có Việt Nam, và tiếp tục là gánh nặng đáng kể đối với hệ thống y tế và chất lượng sống của người bệnh.

Trong Y học hiện đại, Loét dạ dày – tá tràng được xem là hậu quả của sự mất cân bằng giữa các yếu tố gây tổn thương niêm mạc như acid, pepsin, *Helicobacter pylori* (HP), thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs), rượu... và các yếu tố bảo vệ niêm mạc bao gồm prostaglandin, lớp chất nhầy – bicarbonat, hệ thống tuần hoàn niêm mạc và hàng rào biểu mô. Sự ra đời của các thuốc ức chế tiết acid và các phác đồ diệt trừ *Helicobacter pylori* đã mang lại những tiến bộ quan trọng trong điều trị loét dạ dày – tá tràng. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị lâu dài vẫn còn nhiều thách thức. Theo một số nghiên cứu, tỷ lệ lưu hành *Helicobacter pylori* trong dân số toàn cầu được báo cáo khoảng 43,9% ở người lớn trong giai đoạn 2015–2022, với tỷ lệ cao hơn ở trẻ em và thanh thiếu niên (khoảng 35,1%) [5]. Còn tại Việt Nam cũng ghi nhận tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* khá cao, khoảng 60% dân số có kết quả xét nghiệm huyết thanh dương tính [6], cho thấy mức độ phổ biến của vi khuẩn này trong cộng đồng. Bên cạnh đó, cùng với tình trạng kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* ngày càng gia tăng, khiến việc sử dụng kéo dài các thuốc ức chế tiết acid có thể liên quan đến một số tác dụng không mong muốn, làm giảm khả năng tuân thủ điều trị và ảnh hưởng đến hiệu quả phòng ngừa tái phát.

Trong Y học cổ truyền (YHCT) Loét dạ dày - tá tràng thuộc phạm trù “Vị quản thống”. Từ xa xưa đã có nhiều bài thuốc, vị thuốc đã được ứng dụng trong

điều trị và cải thiện được các triệu chứng lâm sàng. Với ý tưởng tìm kiếm và phát triển nguồn dược liệu tự nhiên, Việt Nam có nhiều vị thuốc YHCT đã được nghiên cứu áp dụng điều trị Loét dạ dày – tá tràng đem lại hiệu quả tốt như Lá khôi tía, Lá vú sữa, Chè dây, Cao Dạ cẩm.... [7], [8], [9]. Và một trong những hướng nghiên cứu hiện nay là tìm kiếm các hợp chất có khả năng kháng khuẩn HP và chống oxy hóa. Các hợp chất này không chỉ giúp tiêu diệt vi khuẩn mà còn bảo vệ tế bào khỏi tổn thương do các gốc tự do gây ra. Độc tính cấp của các hợp chất này cũng là một yếu tố quan trọng cần được xem xét, nhằm đảm bảo an toàn cho người sử dụng. Xuất phát từ những vấn đề trên, nhóm nghiên cứu đã nghiên cứu ra “Chế phẩm Lá bơ” – là cao chiết từ thân cành, lá bơ một loại cây ăn quả có sẵn, giá thành thấp, được trồng rất nhiều trên đất nước Việt Nam, đã được ghi nhận trong một số nghiên cứu quốc tế là có chứa các hợp chất sinh học có hoạt tính chống oxy hóa và kháng khuẩn [10], [11]. Tuy nhiên, các nghiên cứu đánh giá một cách hệ thống về độc tính cũng như tác dụng chống loét dạ dày – tá tràng của chế phẩm này còn hạn chế. Và để làm rõ hơn tác dụng của chế phẩm, nhóm nghiên cứu tiến hành đề tài: ***“Nghiên cứu độc tính cấp, tác dụng chống oxy hoá và chống loét dạ dày – tá tràng của “Chế phẩm Lá bơ” trên thực nghiệm”***. Với hai mục tiêu:

1. *Đánh giá độc tính cấp của “Chế phẩm Lá bơ”.*
2. *Đánh giá tác dụng chống oxy hoá, kháng Helicobacter pylori trên in vitro và chống loét dạ dày – tá tràng của “Chế phẩm Lá bơ” thực nghiệm.*

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Đại cương về Loét dạ dày-tá tràng theo Y học hiện đại

1.1.1. Định nghĩa:

Loét dạ dày – tá tràng là một tổn thương khu trú của niêm mạc dạ dày hoặc tá tràng, trong đó tổn thương ăn sâu qua lớp cơ niêm và có xu hướng tồn tại kéo dài. Ổ loét được hình thành khi khả năng bảo vệ và sửa chữa của niêm mạc không còn đủ để duy trì tính toàn vẹn cấu trúc mô tại chỗ, dẫn đến sự phá huỷ mô khu trú [12].

Khác với các tổn thương viêm nông của niêm mạc, loét dạ dày – tá tràng là một tổn thương thực thể có ranh giới rõ, diễn tiến theo chu kỳ hoạt động – lành sẹo, dễ tái phát và có nguy cơ gây ra các biến chứng nghiêm trọng như xuất huyết tiêu hoá, thủng hoặc hẹp đường tiêu hoá [12].

Về mặt mô bệnh học, ổ loét dạ dày – tá tràng được đặc trưng bởi sự mất liên tục của lớp biểu mô niêm mạc, kèm theo hoại tử mô và phản ứng viêm thứ phát tại vùng tổn thương. Quá trình này thường bắt đầu từ sự suy giảm hàng rào bảo vệ niêm mạc, làm cho niêm mạc trở nên nhạy cảm hơn với các tác nhân gây hại tại chỗ [13].

Trong diễn tiến của bệnh, các ổ loét có thể trải qua các giai đoạn tiến triển và hồi phục xen kẽ. Khi quá trình sửa chữa mô diễn ra hiệu quả, ổ loét có thể lành để lại sẹo xơ; ngược lại, nếu các yếu tố gây hại tiếp tục tác động, tổn thương có xu hướng lan rộng và ăn sâu hơn, làm tăng nguy cơ biến chứng [14].

1.1.2. Nguyên nhân:

Loét dạ dày – tá tràng là hậu quả của nhiều yếu tố tác động lên niêm mạc đường tiêu hóa trong thời gian dài, làm suy giảm khả năng bảo vệ và sửa chữa của niêm mạc, từ đó dẫn đến sự hình thành ổ loét. Các yếu tố này có thể tồn tại đơn lẻ hoặc phối hợp với nhau, làm tăng mức độ và thời gian tồn tại của tổn thương loét:

Helicobacter pylori (HP): Nhiễm *Helicobacter pylori* được xem là nguyên nhân quan trọng hàng đầu trong bệnh loét dạ dày – tá tràng. Vi khuẩn này có khả năng cư trú lâu dài trong lớp nhầy niêm mạc dạ dày, làm thay đổi môi trường tại chỗ và tạo điều kiện cho sự hình thành ổ loét. Sự hiện diện kéo dài của HP không

chỉ duy trì tổn thương niêm mạc mà còn làm tăng nguy cơ tái phát loét nếu không được điều trị triệt để [12], [15].

Nhiều nghiên cứu và hướng dẫn thực hành lâm sàng đã khẳng định mối liên quan chặt chẽ giữa nhiễm *HP* và loét tá tràng cũng như một tỷ lệ lớn các trường hợp loét dạ dày, đặc biệt ở những bệnh nhân không sử dụng thuốc chống viêm không steroid [16].

Các thuốc chống viêm, giảm đau NSAID và aspirin: Việc sử dụng các thuốc chống viêm không steroid và aspirin là một nguyên nhân thường gặp khác của loét dạ dày – tá tràng, đặc biệt ở người cao tuổi hoặc bệnh nhân phải dùng thuốc kéo dài. Các thuốc này làm suy giảm cơ chế bảo vệ niêm mạc thông qua việc ức chế tổng hợp prostaglandin nội sinh, từ đó làm giảm tiết chất nhầy và bicarbonat, đồng thời làm giảm lưu lượng máu niêm mạc.

Loét liên quan đến NSAIDs có thể xuất hiện âm thầm, ít triệu chứng nhưng lại có nguy cơ cao gây biến chứng như xuất huyết tiêu hóa hoặc thủng ổ loét, nhất là khi phối hợp với các yếu tố nguy cơ khác [12], [15].

Stress: Stress kéo dài, các bệnh lý nặng, chấn thương, bỏng hoặc phẫu thuật lớn có thể làm tăng nguy cơ hình thành loét dạ dày – tá tràng thông qua nhiều cơ chế khác nhau. Trong các tình trạng này, sự phân bố máu đến niêm mạc bị rối loạn, kèm theo sự gia tăng các yếu tố gây tổn thương tại chỗ, làm suy giảm khả năng bảo vệ của niêm mạc và thúc đẩy sự hình thành ổ loét [17].

Loét do stress thường gặp trong bối cảnh bệnh nặng và có thể tiến triển nhanh, do đó cần được nhận diện và dự phòng sớm trong thực hành lâm sàng [15].

Các yếu tố khác

Ngoài các nguyên nhân chính nêu trên, một số yếu tố khác cũng được ghi nhận có liên quan đến sự hình thành loét dạ dày – tá tràng như hút thuốc lá, sử dụng rượu bia kéo dài, rối loạn nội tiết hoặc yếu tố di truyền. Các yếu tố này có thể làm trầm trọng thêm tổn thương niêm mạc hoặc cản trở quá trình liền loét, góp phần làm bệnh kéo dài và dễ tái phát [12], [15].

1.1.3. Cơ chế bệnh sinh

Cơ chế hình thành Loét dạ dày – tá tràng được giải thích chủ yếu dựa trên sự mất cân bằng giữa các yếu tố gây tổn thương niêm mạc và các yếu tố bảo vệ tế bào. Khi các yếu tố tấn công chiếm ưu thế hoặc khả năng bảo vệ của niêm mạc suy giảm, lớp tế bào biểu mô dạ dày – tá tràng sẽ dễ bị tổn thương.

Các yếu tố gây loét bao gồm acid hydrochloric (HCl) và pepsin, cùng với nhiều tác nhân khác. Trong đó, các yếu tố ngoại sinh như thuốc, rượu và nhiễm *Helicobacter pylori* có vai trò quan trọng trong việc làm tổn thương niêm mạc. Bên cạnh đó, một số yếu tố nội sinh như dịch mật và lysolecithin cũng góp phần làm tăng mức độ phá hủy lớp bảo vệ niêm mạc [15].

Ngược lại, hệ thống bảo vệ niêm mạc dạ dày – tá tràng gồm nhiều hàng rào khác nhau. Lớp chất nhầy kết hợp với bicarbonat bao phủ bề mặt niêm mạc được xem là hàng rào bảo vệ thứ nhất, có vai trò trung hòa acid và ngăn cản sự xâm nhập của các tác nhân gây hại. Hàng rào bảo vệ thứ hai là lớp tế bào biểu mô bề mặt, giúp duy trì tính toàn vẹn của niêm mạc. Ngoài ra, hệ thống tuần hoàn nuôi dưỡng niêm mạc dạ dày đóng vai trò như hàng rào bảo vệ thứ ba, đảm bảo cung cấp oxy và các chất cần thiết cho quá trình tái tạo tế bào [15].

Trong trường hợp sự gia tăng của các yếu tố gây loét hoặc sự suy giảm của các yếu tố bảo vệ kéo dài, tổn thương tế bào biểu mô sẽ xảy ra. Nếu quá trình phục hồi và tái tạo không đủ để bù đắp tổn thương, các tổn thương cấp tính sẽ hình thành và tiến triển thành ổ loét [18].

1.1.4. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng

1.1.4.1. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng của loét dạ dày – tá tràng thường đa dạng, phụ thuộc vào vị trí ổ loét, mức độ tổn thương niêm mạc và giai đoạn tiến triển của bệnh. Trong nhiều trường hợp, triệu chứng có thể diễn biến âm thầm, không điển hình, nhưng cũng có thể biểu hiện rõ rệt và ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống của người bệnh:

Đau vùng thượng vị là triệu chứng thường gặp nhất ở bệnh nhân loét dạ dày – tá tràng. Cơn đau thường có tính chất âm ỉ, nóng rát hoặc đau quặn, khu trú vùng

trên rốn và có thể lan ra sau lưng. Thời điểm xuất hiện cơn đau thường liên quan đến bữa ăn, tuy nhiên có sự khác biệt giữa loét dạ dày và loét tá tràng. Ở loét dạ dày, cơn đau có xu hướng xuất hiện sớm sau ăn, trong khi ở loét tá tràng, đau thường xuất hiện muộn hơn hoặc khi đói.

Tính chất và mức độ đau có thể thay đổi theo diễn tiến của bệnh và đáp ứng với điều trị, do đó đau thượng vị được xem là dấu hiệu lâm sàng quan trọng gợi ý sự hiện diện của ổ loét [12], [15], [18].

Các triệu chứng tiêu hóa kèm theo: Bên cạnh đau thượng vị, bệnh nhân loét dạ dày – tá tràng có thể xuất hiện các triệu chứng rối loạn tiêu hóa như đầy bụng, chướng hơi, ợ hơi, ợ chua, buồn nôn hoặc nôn. Các triệu chứng này thường không đặc hiệu nhưng góp phần làm tăng cảm giác khó chịu và ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày của người bệnh [12], [15].

Ở một số trường hợp, buồn nôn và nôn có thể xuất hiện sau ăn, đặc biệt khi ổ loét gây phù nề hoặc co thắt vùng môn vị, làm cản trở sự lưu thông của thức ăn.

Triệu chứng toàn thân và biểu hiện không điển hình: Một số bệnh nhân loét dạ dày – tá tràng có thể biểu hiện các triệu chứng toàn thân như mệt mỏi, chán ăn, sụt cân nhẹ, đặc biệt trong các trường hợp loét kéo dài hoặc tái phát nhiều lần. Ở người cao tuổi, triệu chứng lâm sàng có thể nghèo nàn hoặc không điển hình, khiến việc chẩn đoán trở nên khó khăn hơn.

Trong một số trường hợp, loét dạ dày – tá tràng chỉ được phát hiện khi đã xuất hiện biến chứng, do đó việc nhận diện sớm các biểu hiện lâm sàng, kể cả không điển hình, có ý nghĩa quan trọng trong thực hành lâm sàng [12], [15].

1.1.4.2. Cận lâm sàng

Các phương pháp cận lâm sàng đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán xác định, đánh giá mức độ tổn thương và theo dõi tiến triển của loét dạ dày – tá tràng. Việc lựa chọn phương tiện cận lâm sàng phù hợp giúp phát hiện sớm ổ loét, xác định nguyên nhân liên quan và kịp thời nhận diện các biến chứng.

Nội soi dạ dày – tá tràng: Nội soi dạ dày – tá tràng là phương pháp cận lâm sàng quan trọng nhất trong chẩn đoán loét dạ dày – tá tràng. Phương pháp này cho phép quan sát trực tiếp niêm mạc dạ dày và tá tràng, xác định vị trí, kích thước, hình

thái và mức độ tổn thương của ổ loét. Ngoài ra, nội soi còn giúp phát hiện các dấu hiệu chảy máu, hẹp hoặc các tổn thương phối hợp khác của niêm mạc.

Trong trường hợp loét dạ dày, nội soi có vai trò đặc biệt quan trọng trong việc phân biệt loét lành tính và tổn thương ác tính thông qua sinh thiết niêm mạc, từ đó định hướng chiến lược điều trị và theo dõi phù hợp [12], [15], [18].

Xét nghiệm phát hiện Helicobacter pylori: Việc xác định tình trạng nhiễm *Helicobacter pylori* có ý nghĩa quan trọng trong đánh giá nguyên nhân và định hướng điều trị loét dạ dày – tá tràng. Các phương pháp phát hiện *HP* bao gồm các kỹ thuật xâm lấn và không xâm lấn, được lựa chọn tùy theo điều kiện lâm sàng và phương tiện sẵn có:

- + Ure test (xét nghiệm mô bệnh học) hoặc nuôi cấy được làm từ mảnh sinh thiết.
- + Tìm kháng thể kháng *HP* trong máu, thường dùng trong điều tra dịch tễ học.
- + Test thở C13, C14
- + Tìm kháng nguyên của *HP* trong phân.

Trong thực hành lâm sàng, các xét nghiệm không xâm lấn thường được ưu tiên để chẩn đoán ban đầu và theo dõi sau điều trị triệt để, trong khi các phương pháp xâm lấn có thể được sử dụng đồng thời với nội soi khi cần đánh giá trực tiếp niêm mạc và lấy mẫu sinh thiết [15], [16].

1.1.5. Chẩn đoán:

1.1.5.1. Chẩn đoán xác định:

Chẩn đoán xác định loét dạ dày – tá tràng dựa trên sự kết hợp giữa biểu hiện lâm sàng và các phương tiện cận lâm sàng, trong đó nội soi dạ dày – tá tràng giữ vai trò trung tâm. Việc chẩn đoán chính xác không chỉ nhằm khẳng định sự hiện diện của ổ loét mà còn giúp đánh giá vị trí, mức độ tổn thương, nguyên nhân liên quan và nguy cơ biến chứng, từ đó định hướng điều trị phù hợp.

Nội soi dạ dày – tá tràng là tiêu chuẩn quan trọng nhất để chẩn đoán xác định loét dạ dày – tá tràng. Phương pháp này cho phép quan sát trực tiếp ổ loét với các đặc điểm điển hình như tổn thương khu trú của niêm mạc, có đáy loét rõ và ranh giới tương đối xác định. Nội soi giúp phân biệt loét dạ dày và loét tá tràng dựa trên

vị trí tổn thương, đồng thời đánh giá kích thước, hình thái và mức độ tiến triển của ổ loét [12], [15], [18].

Xác định nguyên nhân liên quan: Sau khi xác định ổ loét bằng nội soi, việc tìm kiếm nguyên nhân đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán xác định và quản lý bệnh. Trong đó, nhiễm *Helicobacter pylori* và việc sử dụng thuốc chống viêm không steroid là hai yếu tố thường gặp nhất cần được đánh giá. Các xét nghiệm phát hiện *Helicobacter pylori* được sử dụng nhằm khẳng định mối liên quan giữa vi khuẩn này và sự hình thành ổ loét, đồng thời làm cơ sở cho chiến lược điều trị triệt để, giúp giảm nguy cơ tái phát loét [15], [16], [19].

Đánh giá mức độ tổn thương và nguy cơ biến chứng: Chẩn đoán xác định loét dạ dày – tá tràng không chỉ dừng lại ở việc phát hiện ổ loét mà còn bao gồm đánh giá mức độ tổn thương niêm mạc và nguy cơ biến chứng. Các dấu hiệu như chảy máu đang tiến triển, sẹo xơ gây hẹp hoặc các biểu hiện nghi ngờ thủng ổ loét cần được nhận diện sớm để có biện pháp xử trí kịp thời [12], [13], [15].

Việc đánh giá toàn diện này giúp phân tầng nguy cơ cho người bệnh, hỗ trợ lựa chọn phương pháp điều trị và theo dõi phù hợp trong từng trường hợp cụ thể.

1.1.5.2. Chẩn đoán phân biệt:

Chẩn đoán phân biệt loét dạ dày – tá tràng có ý nghĩa quan trọng nhằm loại trừ các bệnh lý khác của đường tiêu hóa có biểu hiện lâm sàng tương tự. Việc phân biệt chính xác giúp tránh bỏ sót bệnh nặng, đồng thời định hướng chiến lược điều trị phù hợp cho từng trường hợp cụ thể.

- *Phân biệt với viêm dạ dày:* Viêm dạ dày thường biểu hiện bằng đau thượng vị, đầy bụng, buồn nôn tương tự loét dạ dày – tá tràng. Tuy nhiên, tổn thương trong viêm dạ dày chủ yếu là các biến đổi nông của niêm mạc, không ăn sâu qua lớp cơ niêm. Nội soi dạ dày – tá tràng cho phép phân biệt rõ hai tình trạng này thông qua hình ảnh tổn thương niêm mạc và mức độ lan rộng [15], [18].

Trong thực hành lâm sàng, viêm dạ dày có thể đáp ứng tốt với điều trị ngắn hạn, trong khi loét dạ dày – tá tràng thường cần thời gian điều trị dài hơn và theo dõi chặt chẽ để đảm bảo liền ổ loét [12].

- *Phân biệt với ung thư dạ dày:* Ung thư dạ dày, đặc biệt ở giai đoạn sớm, có thể biểu hiện bằng triệu chứng tương tự loét dạ dày – tá tràng như đau thượng vị, chán ăn, sụt cân. Một số tổn thương loét ác tính có hình ảnh nội soi gần giống loét lành tính, do đó cần đặc biệt lưu ý trong chẩn đoán phân biệt [12].

Sinh thiết niêm mạc trong quá trình nội soi đóng vai trò quyết định trong việc phân biệt loét dạ dày lành tính và ung thư dạ dày. Việc theo dõi đáp ứng điều trị và nội soi lại sau một thời gian cũng giúp loại trừ khả năng ác tính của tổn thương loét [17].

- *Phân biệt với bệnh trào ngược dạ dày – thực quản:* Bệnh trào ngược dạ dày – thực quản có thể gây đau vùng thượng vị hoặc sau xương ức, dễ nhầm lẫn với triệu chứng của loét dạ dày – tá tràng. Tuy nhiên, đau trong trào ngược thường liên quan đến tư thế, xảy ra nhiều khi nằm hoặc cúi người, và có thể kèm theo ợ nóng, ợ chua rõ rệt [15], [18] .

Nội soi tiêu hóa giúp phân biệt hai bệnh lý này thông qua hình ảnh tổn thương niêm mạc thực quản và sự vắng mặt của ổ loét điển hình ở dạ dày – tá tràng [20].

- *Phân biệt với các nguyên nhân đau bụng khác:* Một số bệnh lý ngoài đường tiêu hóa như bệnh lý gan mật, tụy hoặc tim mạch có thể gây đau vùng thượng vị và dễ bị nhầm lẫn với loét dạ dày – tá tràng. Việc khai thác kỹ tiền sử, đặc điểm cơn đau và sử dụng các phương tiện cận lâm sàng phù hợp giúp loại trừ các nguyên nhân này.

Chẩn đoán phân biệt đầy đủ giúp đảm bảo tính chính xác của chẩn đoán loét dạ dày–tá tràng và tránh điều trị không phù hợp [12], [15], [21].

1.1.6. Điều trị

1.1.6.1. Nguyên tắc điều trị:

Điều trị loét dạ dày – tá tràng nhằm làm liền ổ loét, giảm triệu chứng lâm sàng, phòng ngừa tái phát và hạn chế biến chứng. Việc điều trị cần dựa trên nguyên nhân gây loét, vị trí và mức độ tổn thương, đồng thời được cá thể hóa cho từng người bệnh.

Nguyên tắc cơ bản trong điều trị là phục hồi niêm mạc dạ dày – tá tràng thông qua việc làm giảm các yếu tố gây tổn thương tại chỗ và tăng cường khả năng tái tạo

của niêm mạc. Song song với đó, việc loại bỏ hoặc kiểm soát nguyên nhân như nhiễm *Helicobacter pylori* và sử dụng thuốc chống viêm không steroid đóng vai trò then chốt trong phòng ngừa tái phát [16].

Bên cạnh điều trị nguyên nhân, việc kiểm soát triệu chứng lâm sàng giúp cải thiện chất lượng cuộc sống và tăng khả năng tuân thủ điều trị. Cuối cùng, theo dõi và phòng ngừa biến chứng là một phần quan trọng trong chiến lược quản lý lâu dài bệnh loét dạ dày – tá tràng [12], [15] .

1.1.6.2. Điều trị cụ thể:

Điều trị loét dạ dày – tá tràng hiện nay chủ yếu dựa trên các biện pháp điều trị nội khoa, bao gồm ức chế tiết acid dịch vị, bảo vệ niêm mạc, diệt trừ *Helicobacter pylori* khi có chỉ định và xử trí các yếu tố nguy cơ liên quan. Việc lựa chọn thuốc, đường dùng và liều lượng cần được cá thể hóa cho từng người bệnh nhằm đạt hiệu quả tối ưu và hạn chế tác dụng không mong muốn [12], [15], [16], [19], [22].

➤ Thuốc ức chế bơm proton (Proton Pump Inhibitors – PPIs)

Đường dùng:

- Đường uống; đường tĩnh mạch trong trường hợp nặng hoặc có biến chứng.

Liều dùng thường áp dụng:

- Omeprazole, esomeprazole, pantoprazole: 20–40 mg/ngày, dùng 1–2 lần/ngày.
- Trường hợp xuất huyết tiêu hóa: có thể sử dụng đường tĩnh mạch theo chỉ định lâm sàng.

Ưu điểm:

- Hiệu quả mạnh và kéo dài trong ức chế tiết acid.
- Thúc đẩy quá trình liền ổ loét nhanh và bền vững.
- Là nền tảng trong hầu hết các phác đồ điều trị loét hiện nay.

Nhược điểm:

- Sử dụng kéo dài có thể liên quan đến một số tác dụng không mong muốn như rối loạn hấp thu vi chất, tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa.
- Cần thận trọng khi dùng lâu dài hoặc ở bệnh nhân cao tuổi.

➤ **Thuốc chẹn kênh kali cạnh tranh (Potassium-Competitive Acid Blockers – P-CABs)**

Đường dùng:

- Đường uống

Liều dùng thường áp dụng:

- Vonoprazan: 10–20 mg/ngày, dùng 1 lần/ngày.
- Trong điều trị loét dạ dày – tá tràng hoặc phối hợp diệt trừ *Helicobacter pylori*, liều có thể điều chỉnh theo phác đồ lâm sàng.

Ưu điểm:

- Khởi phát tác dụng nhanh, ức chế tiết acid mạnh ngay từ liều đầu.
- Hiệu quả ổn định, ít phụ thuộc thời điểm dùng thuốc so với bữa ăn.
- Duy trì pH dạ dày cao trong thời gian dài, hỗ trợ liền ổ loét tốt.
- Hiệu quả trong cả trường hợp đáp ứng kém với PPI.

Nhược điểm:

- Là nhóm thuốc mới, dữ liệu an toàn khi sử dụng rất dài hạn còn hạn chế so với PPI.
- Có thể gặp một số tác dụng không mong muốn như rối loạn tiêu hóa nhẹ, tăng gastrin máu khi sử dụng kéo dài.
- Cần cân nhắc sử dụng lâu dài ở bệnh nhân có bệnh lý nền hoặc đang dùng nhiều thuốc.

➤ **Thuốc kháng thụ thể histamin H₂**

Đường dùng: đường uống hoặc đường tiêm.

Liều dùng thường áp dụng:

- Ranitidine: 150 mg/lần, 2 lần/ngày hoặc 300 mg/ngày.
- Famotidine: 20–40 mg/ngày.

Ưu điểm:

- Giảm tiết acid dịch vị ở mức độ vừa.
- Dung nạp tương đối tốt, chi phí thấp.

Nhược điểm:

- Hiệu quả ức chế acid kém hơn so với PPIs.
- Có thể xuất hiện hiện tượng giảm hiệu quả khi dùng kéo dài.

➤ **Nhóm thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày – tá tràng**

Đường dùng: chủ yếu đường uống.

Liều dùng thường áp dụng:

- Sucralfate: 1 g/lần, 2–4 lần/ngày.
- Bismuth: liều thay đổi tùy chế phẩm.

Ưu điểm:

- Tạo lớp bảo vệ tại ổ loét, giúp che phủ và thúc đẩy liền sẹo.
- Ít ảnh hưởng đến tiết acid.

Nhược điểm:

- Không tác động trực tiếp đến nguyên nhân gây loét.
- Cần dùng nhiều lần trong ngày, dễ ảnh hưởng đến tuân thủ điều trị.

➤ **Điều trị diệt trừ *Helicobacter pylori***

Nguyên tắc: phối hợp thuốc ức chế tiết acid (PPI) với các kháng sinh phù hợp (thường được phối hợp từ hai loại trở lên để hạn chế tình trạng kháng thuốc).

Đường dùng: đường uống.

Liều dùng:

- PPI: Omeprazole, esomeprazole, pantoprazole: 20–40 mg/lần, 2 lần/ngày.
- Kháng sinh:
 - + Amoxicillin: 1 g/lần, 2 lần/ngày.
 - + Clarithromycin: 500 mg/lần, 2 lần/ngày.
 - + Metronidazole hoặc tinidazole: 500 mg/lần, 2 lần/ngày.
 - + Tetracycline: 500 mg/lần, 4 lần/ngày
- Nhóm bismuth (khi có chỉ định)

Ưu điểm:

- Làm giảm rõ rệt tỷ lệ tái phát loét dạ dày – tá tràng.
- Góp phần phòng ngừa các biến chứng lâu dài liên quan đến HP.

Hạn chế:

- Tác dụng phụ của thuốc có thể ảnh hưởng đến tuân thủ điều trị.
- Kháng kháng sinh là thách thức lớn, làm giảm hiệu quả diệt trừ trong thực hành lâm sàng hiện nay.

1.1.7. Sơ lược về vi khuẩn *Helicobacter pylori* (HP)

1.1.7.1. Vai trò của vi khuẩn *Helicobacter pylori*

Năm 1983, Marshall và Warren lần đầu tiên nuôi cấy thành công và xác lập vai trò gây bệnh của một loại vi khuẩn cư trú trong niêm mạc dạ dày, được đặt tên là *Helicobacter pylori* [23]. Vi khuẩn này có khả năng di chuyển xuyên qua lớp chất nhầy bao phủ niêm mạc dạ dày, tạo điều kiện thuận lợi cho sự tồn tại và phát triển trong môi trường acid.

Helicobacter pylori là vi khuẩn gram âm, có hình dạng xoắn ốc, sinh sống chủ yếu ở lớp nhầy bề mặt niêm mạc dạ dày. Đây được xem là căn nguyên quan trọng gây viêm dạ dày mạn tính hoạt động, loét dạ dày, đồng thời làm gia tăng nguy cơ ung thư dạ dày. Nguồn lây nhiễm của HP chủ yếu là từ người sang người.

Về mặt dịch tễ, tỷ lệ nhiễm HP tại các quốc gia đang phát triển thường cao hơn so với các nước phát triển, với mức dao động trung bình từ 50% đến 90% [24], [25]. Tại Việt Nam, theo một số nghiên cứu gần đây, tỷ lệ nhiễm HP được ghi nhận trong khoảng từ 24,6% đến 50% [26], [27].

Nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* có xu hướng cao hơn ở những gia đình có thành viên mang vi khuẩn hoặc mắc các bệnh lý dạ dày – tá tràng liên quan đến HP. Đặc biệt, tỷ lệ huyết thanh dương tính với HP gia tăng rõ rệt ở những người có điều kiện sinh hoạt chung như ngủ chung giường, dùng chung không gian sống hoặc sinh hoạt trong cùng một phòng.

Bên cạnh đó, môi trường sống đông đúc, chật chội, chẳng hạn như tại các gia đình nhiều thế hệ hoặc các cơ sở tập trung như trại trẻ mồ côi, cũng được xem là yếu tố thuận lợi làm tăng nguy cơ lây nhiễm HP [28].

Helicobacter pylori gây tổn thương niêm mạc dạ dày – tá tràng thông qua ba cơ chế chính, bao gồm sự thay đổi các chức năng sinh lý của dạ dày, tác động gây độc trực tiếp từ các sản phẩm của vi khuẩn, cũng như các phản ứng viêm tại chỗ kèm theo sự giải phóng nhiều chất trung gian và độc tố khác nhau [29]. Sự phối hợp của các cơ chế này dẫn đến phá hủy cấu trúc và chức năng bảo vệ của niêm mạc.

Trong trường hợp nhiễm HP kéo dài mà không được điều trị, sau khoảng 10-20 năm có thể xảy ra tình trạng teo niêm mạc dạ dày, kèm theo sự gia tăng pH dịch

vị lên mức từ 6-8. Quá trình này dẫn đến mất dần các tuyến dạ dày, hình thành viêm teo niêm mạc và dị sản ruột, được xem là những biến đổi tiền ung thư và có thể khởi phát tiến trình ác tính của niêm mạc dạ dày.

1.1.7.2. Điều trị viêm loét dạ dày tá tràng có *Helicobacter pylori* [30]

❖ **Nguyên tắc:** diệt HP giúp tỷ lệ liền ổ loét cao hơn, phối hợp PPI với kháng sinh.

- Tỷ lệ kháng kháng sinh cao nên phải phối hợp từ 2 loại kháng sinh trở lên trong phác đồ diệt HP.

- Lựa chọn kháng sinh dựa vào tình trạng kháng kháng sinh của khu vực thời gian điều trị khuyến cáo 10-14 ngày, có thể dùng các chế phẩm có hàm lượng quy đổi tương đương. Điều trị 2 liệu trình thất bại nên nuôi cấy kháng sinh đồ.

- PPI làm tăng pH của dạ dày > 4 , đảm bảo sinh khả dụng của kháng sinh tại niêm mạc dạ dày. Ngoài ra PPI còn có tác dụng diệt HP. Liều PPI gấp đôi liều tiêu chuẩn tăng tỉ lệ diệt trừ HP thêm 5-10%.

❖ **Các thuốc điều trị:**

- Amoxicillin 500 mg: kháng thuốc ít
- Metronidazole 250 mg/tinidazole 500 mg.
- Clarithromycin 500 mg.
- Bismuth.
- Fluoroquinolones: Levofloxacin 500 mg.
- Rifabutin.
- Furazolidone: nitrofurantoin thuốc này ít dùng ở nước ta.

❖ **Các phác đồ diệt HP:** Thường lựa chọn phác đồ kháng clarithromycin cao thời gian điều trị 14 ngày, PPI nên dùng liều 2 lần ngày làm tăng khả năng diệt HP nên lựa chọn PPI chuyển hóa qua CYP2C19 và dùng thuốc chính hãng: esomeprazole 40 mg (nexium mups), pantoprazole 40 mg (pantoloc), rabeprazole 20 mg (pariet) làm tăng hiệu quả điều trị.

❖ **Phác đồ khuyến cáo: kháng clarithromycin cao trong 14 ngày**

- Amoxicillin (2g/ngày) + Clarithromycin (1g/ ngày) + Metronidazol (1g/ngày) + PPI

- Bismuth (120mg 4 lần/ngày) + Metronidazol (1g/ngày)/ hoặc Tinidazole (1g/ngày) + Tetracycline (2g/ngày) + PPI

- Phác đồ 4 thuốc có Bismuth là lựa chọn hàng đầu tại những vùng HP kháng kháng sinh cao như Việt Nam.

❖ **Phác đồ thay thế: kháng clarithromycin và metronidazole cao**

- Phác đồ 4 thuốc có bismuth được khuyến cáo duy nhất.

❖ **Lựa chọn kết hợp thay thế:**

- Amoxicillin 2 – 3g/ngày+ levofloxacin 1g/ ngày + PPI.

- Phác đồ Rifabutin: 150 mg x 2 lần/ngày và amoxicillin 2 g/ngày (tuy nhiên, không nên sử dụng vì tình hình vi khuẩn lao kháng thuốc).

- Phác đồ nối tiếp: Amoxicillin 2g/ngày + PPI trong 7 ngày sau đó levofloxacin 500mg/ngày + metronidazole 1g/ngày + PPI,

- Phác đồ lai Amoxicillin 2g/ngày + PPI trong 7 ngày sau đó amoxicillin (2g/ngày) + Clarithromycin (1g/ngày) + metronidazole (1g/ngày) + PPI.

- Phác đồ LOAD: Levofloxacin 500mg/ngày + nitazoxanide 1g/ngày + doxycycline 100 mg/ ngày + PPI [30].

Tuy nhiên hiệu quả của phác đồ nối tiếp, phác đồ lai, LOAD hiện nay cũng giảm nhiều.

1.1.8. Quá trình oxy hoá và các chất chống oxy hoá

1.1.8.1. Quá trình oxy hoá

Quá trình oxy hóa trong cơ thể là một chuỗi phản ứng hóa học trong đó các phân tử hoặc nguyên tử bị mất electron, thường là do tác động của oxy hoặc các chất oxy hóa khác. Quá trình này xảy ra liên tục trong cơ thể để tạo ra năng lượng và duy trì sự sống. Tuy nhiên, khi quá trình oxy hóa không được kiểm soát hoặc quá mức, nó có thể gây ra tổn thương tế bào và đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của các bệnh lý như ung thư, bệnh tim mạch, và lão hóa [31], [32], [33].

➤ Oxy hóa trong hô hấp tế bào

Một trong những quá trình oxy hóa quan trọng nhất trong cơ thể là hô hấp tế bào, nơi cơ thể sử dụng oxy để chuyển hóa glucose (đường) thành năng lượng

(ATP). Quá trình này diễn ra trong các tế bào và được chia thành ba giai đoạn chính:

- ***Glycolysis (Đường phân)***

- Quá trình này diễn ra trong tế bào chất, nơi glucose được phân cắt thành hai phân tử axit pyruvic.

- Đây là một quá trình không cần oxy (anaerobic), nhưng nó chuẩn bị cho quá trình oxy hóa sau này.

- ***Chu trình Krebs (Citric Acid Cycle)***

- Axit pyruvic từ glycolysis được chuyển hóa thành Acetyl-CoA, sau đó tham gia vào chu trình Krebs (còn gọi là chu trình axit citric hoặc chu trình axit tricarboxylic) trong ty thể.

- Trong chu trình này, Acetyl-CoA kết hợp với các phân tử khác để tạo ra các sản phẩm như NADH và FADH₂, đồng thời giải phóng CO₂.

- ***Chuỗi vận chuyển điện tử (Electron Transport Chain)***

- NADH và FADH₂ từ chu trình Krebs cung cấp electron cho chuỗi vận chuyển điện tử trong màng trong của ty thể.

- Oxy (O₂) cuối cùng nhận các electron và kết hợp với proton (H⁺) để tạo ra nước (H₂O), đồng thời tạo ra năng lượng cho việc tổng hợp ATP – nguồn năng lượng chính của tế bào.

Quá trình này sản xuất ra một lượng lớn ATP (năng lượng), nhưng trong khi đó, nó cũng tạo ra các sản phẩm phụ là gốc tự do như superoxide anion (O₂⁻), hydrogen peroxide (H₂O₂) và các gốc tự do khác.

➤ **Gốc tự do và stress oxy hóa**

Trong quá trình oxy hóa, gốc tự do (free radicals) được tạo ra như các phân tử hoặc nguyên tử không có electron ổn định. Những gốc tự do này rất dễ phản ứng với các phân tử khác trong cơ thể, có thể gây ra tổn thương cho các tế bào, protein, lipid và DNA [34], [35].

- Stress oxy hóa xảy ra khi cơ thể sản sinh quá nhiều gốc tự do mà không đủ chất chống oxy hóa để trung hòa chúng.

- Khi không được kiểm soát, các gốc tự do có thể gây tổn thương tế bào, dẫn đến lão hóa sớm, bệnh tim mạch, ung thư, và các bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer.

➤ **Các nguồn gốc tự do trong cơ thể**

Gốc tự do có thể được tạo ra từ nhiều nguồn khác nhau trong cơ thể, bao gồm:

- Quá trình hô hấp tế bào: Như đã nói ở trên, quá trình tạo năng lượng trong tế bào (hô hấp tế bào) tạo ra các gốc tự do như superoxide (O_2^-) và hydrogen peroxide (H_2O_2) [36].

- Tiếp xúc với môi trường: Các yếu tố như ô nhiễm không khí, ánh sáng mặt trời (tia UV), thuốc lá, và các hóa chất độc hại đều có thể tăng sản sinh gốc tự do trong cơ thể.

- Chế độ ăn uống không lành mạnh: Thực phẩm chế biến sẵn, dầu ăn bão hòa, hoặc thực phẩm chứa nhiều đường có thể thúc đẩy quá trình oxy hóa và làm tăng lượng gốc tự do.

➤ **Chất chống oxy hóa và cơ chế bảo vệ cơ thể**

Cơ thể có một hệ thống bảo vệ tự nhiên để kiểm soát và giảm thiểu tác động của gốc tự do thông qua chất chống oxy hóa. Chất chống oxy hóa giúp trung hòa gốc tự do, bảo vệ tế bào và mô khỏi tổn thương [37]. Các loại chất chống oxy hóa trong cơ thể:

- **Enzyme chống oxy hóa:** Các enzyme như superoxide dismutase (SOD), catalase, và glutathione peroxidase có khả năng phân hủy các gốc tự do và bảo vệ tế bào khỏi tổn thương.

- **Chất chống oxy hóa không enzyme:** Các hợp chất như vitamin C, vitamin E, flavonoids, carotenoids (beta-carotene), và selenium là các chất chống oxy hóa giúp bảo vệ cơ thể khỏi stress oxy hóa. Những chất này có thể được cung cấp qua chế độ ăn uống.

➤ **Các bệnh liên quan đến quá trình oxy hóa:**

Khi quá trình oxy hóa không được kiểm soát, hoặc khi cơ thể không có đủ chất chống oxy hóa để bảo vệ, có thể dẫn đến một số bệnh lý nghiêm trọng, bao gồm:

• **Bệnh tim mạch:** Quá trình oxy hóa có thể làm hư hại các tế bào trong mạch máu, dẫn đến việc hình thành các mảng bám trong động mạch và tăng nguy cơ bệnh tim.

• **Ung thư:** Gốc tự do có thể làm hỏng DNA, tạo ra các đột biến có thể dẫn đến sự phát triển của tế bào ung thư.

• **Bệnh Alzheimer:** Oxy hóa có thể gây tổn thương các tế bào thần kinh, dẫn đến suy giảm trí nhớ và các vấn đề thần kinh khác.

• **Lão hóa:** Các tổn thương oxy hóa góp phần vào quá trình lão hóa sớm, làm da bị nhăn, mất đàn hồi, và các dấu hiệu lão hóa khác.

➤ **Kết luận**

Quá trình oxy hóa là một phần không thể thiếu trong các phản ứng sinh lý của cơ thể, nhưng nếu không được điều chỉnh đúng mức, nó có thể dẫn đến các tổn thương tế bào và góp phần vào sự phát triển của nhiều bệnh lý. Cơ thể có cơ chế phòng vệ tự nhiên, bao gồm các chất chống oxy hóa và enzyme chống oxy hóa, giúp bảo vệ cơ thể khỏi sự tấn công của các gốc tự do. Tuy nhiên, để duy trì sức khỏe lâu dài, cần thực hiện lối sống lành mạnh, chế độ ăn uống cân đối và tránh các yếu tố gây tổn hại như ô nhiễm và stress oxy hóa.

1.1.8.2. Các chất chống oxy hoá

Để chống lại quá trình oxy hóa và giảm tác động của gốc tự do, cơ thể sử dụng chất chống oxy hóa. Những chất này có khả năng trung hòa gốc tự do, ngăn chặn tổn thương tế bào và bảo vệ cơ thể khỏi các bệnh lý. Một số chất chống oxy hóa phổ biến bao gồm:

➤ **Vitamin**

- **Vitamin C (Acid ascorbic):** Là chất chống oxy hóa mạnh mẽ giúp bảo vệ tế bào khỏi tổn thương do gốc tự do. Nó cũng hỗ trợ hệ miễn dịch và thúc đẩy quá trình chữa lành vết thương.

Nguồn: Cam, chanh, kiwi, dâu tây, ổi, rau cải xoăn.

- **Vitamin E (Tocopherol):** Chất này giúp bảo vệ các tế bào khỏi bị oxy hóa, đặc biệt là các tế bào mỡ trong cơ thể.

Nguồn: Hạt hướng dương, hạt hạnh nhân, dầu ô liu, bông cải xanh.

- **Vitamin A (Beta-carotene):** Là tiền vitamin A có khả năng chống oxy hóa, giúp duy trì sức khỏe mắt và làn da.

Nguồn: Cà rốt, khoai lang, rau xanh lá đậm.

➤ **Khoáng chất**

- **Selen:** Là một khoáng chất quan trọng giúp hỗ trợ hoạt động của các enzyme chống oxy hóa trong cơ thể.

Nguồn: Các loại hạt, đặc biệt là hạt Brazil, hải sản, thịt gà.

- **Kẽm (Zinc):** Hỗ trợ chức năng miễn dịch và giúp cơ thể chống lại tác hại của gốc tự do.

Nguồn: Hạt bí ngô, thịt, đậu, và các loại hạt.

➤ **Polyphenol**

- **Flavonoids:** Đây là nhóm polyphenol có khả năng chống oxy hóa mạnh, có mặt trong nhiều loại trái cây và rau củ.

Nguồn: Táo, trà xanh, quả việt quất, nho đỏ.

- **Resveratrol:** Là một polyphenol được tìm thấy trong vỏ nho đỏ và rượu vang đỏ, có tác dụng bảo vệ tim mạch và chống lão hóa.

Nguồn: Nho đỏ, quả mọng, và rượu vang đỏ.

- **Catechins:** Là các hợp chất có trong trà xanh, có khả năng chống oxy hóa và giúp cải thiện sức khỏe tim mạch.

Nguồn: Trà xanh, các loại trái cây như táo, quả dâu tây

➤ **Enzyme chống oxy hóa**

- **Superoxide dismutase (SOD):** Là một enzyme tự nhiên trong cơ thể giúp phân hủy các gốc tự do có hại.

Nguồn: Cơ thể tự sản xuất, nhưng cũng có thể có trong một số thực phẩm như rau lá xanh, dưa.

- **Catalase:** Enzyme này giúp phân hủy hydrogen peroxide, một chất oxy hóa mạnh, thành nước và oxy.

Nguồn: Cơ thể tự sản xuất.

➤ Các hợp chất thực vật khác

- ***Lycopene***: Là một chất chống oxy hóa mạnh mẽ giúp bảo vệ tế bào khỏi tổn thương và có tác dụng đặc biệt trong việc ngăn ngừa ung thư.

Nguồn: Cà chua, dưa hấu, ớt đỏ.

- ***Curcumin***: Là hợp chất chính trong nghệ, có khả năng chống viêm và chống oxy hóa mạnh mẽ.

Nguồn: Nghệ.

- ***Lutein***: Một chất chống oxy hóa giúp bảo vệ mắt khỏi tác hại của ánh sáng xanh và các gốc tự do.

Nguồn: Rau cải xoăn, rau bina, ngô.

1.1.8.3. Lợi ích của chất chống oxy hóa

- **Bảo vệ tế bào và DNA**: Ngăn ngừa tổn thương do gốc tự do, giúp giảm nguy cơ bệnh lý và lão hóa sớm.

- **Tăng cường hệ miễn dịch**: Chống lại các tác nhân gây hại và giúp cơ thể chống lại bệnh tật.

- **Giảm viêm**: Một số chất chống oxy hóa có khả năng giảm viêm, giúp giảm nguy cơ các bệnh mãn tính như bệnh tim, tiểu đường.

- **Ngăn ngừa ung thư**: Một số nghiên cứu cho thấy chất chống oxy hóa có thể giúp ngăn ngừa sự hình thành và phát triển của các tế bào ung thư.

- **Bảo vệ tim mạch**: Chất chống oxy hóa giúp bảo vệ mạch máu và tim khỏi tổn thương do gốc tự do, giảm nguy cơ bệnh tim mạch.

1.2. Loét dạ dày tá tràng theo Y học cổ truyền

1.2.1. Đại cương

Trong Y học cổ truyền (YHCT), không tồn tại bệnh danh tương ứng trực tiếp với loét dạ dày – tá tràng theo Y học hiện đại. Dựa trên các biểu hiện lâm sàng, bệnh lý này thường được quy vào phạm vi của các chứng “Vị quản thống” hoặc “Vị thống” [38].

Các y thư cổ đã đề cập khá chi tiết đến chứng bệnh này. Ghi chép sớm nhất về các triệu chứng tương tự Vị quản thống được tìm thấy trong *Hoàng đế nội kinh*, với tên gọi là “Quyết tâm thống”. Trong sách *Nội kinh – Linh khu*, chương Quyết bệnh

có mô tả: “chứng quyết tâm thống bụng đau, đầy tức; nếu đau dữ dội thì gọi là vị tâm thống”. Trong nhiều y văn cổ, thuật ngữ Vị quản thống từng được gọi chung là “Tâm thống”. Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng hiện nay, hai chứng bệnh này được phân biệt rõ ràng.

Cụ thể, chứng Tâm thống thường biểu hiện bằng cảm giác đau tức vùng ngực, đau lan ra sau lưng, kèm theo tay chân lạnh, bệnh cảnh thường nặng. Trong khi đó, Vị quản thống là tình trạng đau vùng vị quản do tổn thương vị lạc, khí huyết vận hành không điều hòa, chủ yếu liên quan đến rối loạn chức năng của ba tạng phủ là Vị, Tỳ và Can, phát sinh do nhiều nguyên nhân khác nhau.

1.2.2. Bệnh nguyên, bệnh cơ

1.2.2.1. Bệnh nguyên

Theo quan điểm Y học cổ truyền, chứng Vị quản thống có căn nguyên bệnh sinh đa dạng và tương đối phức tạp. Các y văn cổ ghi nhận nhiều yếu tố gây bệnh khác nhau như ảnh hưởng của lục dâm, tổn thương tình chí, ăn uống thất thường, sinh hoạt không điều độ (sống ở nơi ẩm thấp), hoặc tình trạng tỳ vị hư hàn. Một số tác giả phân loại nguyên nhân gây bệnh thành nội nhân (thất tình, tình chí uất kết), ngoại nhân (yếu tố thời tiết) và bất nội ngoại nhân (ăn uống, bẩm tố suy nhược). Tuy nhiên, xét một cách khái quát, các nguyên nhân này có thể quy tụ thành bốn nhóm chính:

- Thứ nhất, *ngoại tà phạm vị* là tình trạng các yếu tố lục khí từ bên ngoài xâm nhập vào cơ thể và trở thành tác nhân gây bệnh, thường gặp nhất là hàn, thấp và nhiệt. Các tà khí này có thể tác động riêng rẽ hoặc kết hợp với nhau, đặc biệt dễ xâm nhập khi chức năng của tỳ vị suy giảm và vệ khí không vững. Trong đó, hàn tà phạm vị là thể thường gặp, nhất là ở những người có thể tỳ vị hư hàn; ngoài ra, vào mùa hè có thể gặp thử nhiệt hoặc thấp trọc xâm nhập. Ngoại tà làm tổn thương vị khí, khiến vị khí bị ứ trệ, mất chức năng hòa giáng và dẫn đến Vị quản thống. Trên lâm sàng, hàn tà thường gây đau quặn, thử nhiệt gây cảm giác nóng rát, còn thấp trọc gây đầy tức vùng vị quản [39].

- Thứ hai, *ăn uống làm tổn thương vị*. Vị có chức năng thu nạp và tiếp nhận thức ăn, nước uống từ miệng qua thực quản. Việc ăn uống không điều độ như quá

đói, quá no, lạm dụng rượu bia, đồ béo ngọt, ăn uống không đúng giờ hoặc dùng thuốc không hợp lý đều có thể làm tổn hại vị khí. Khi vị mất khả năng hòa giáng, chứng Vị quản thống sẽ xuất hiện. Trên thực tế lâm sàng, những bệnh nhân thường xuyên dùng rượu bia hoặc thức ăn béo ngọt có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn. Nếu tình trạng này kéo dài sẽ sinh thấp nhiệt hoặc tảo nhiệt nội sinh, gây ứ trệ tại vị, hao tổn tân dịch và dần ảnh hưởng đến chức năng của tỳ [39], [40], [41].

- Thứ ba, *tình chí không điều đạt*. Các trạng thái cảm xúc như uất ức, cáu giận kéo dài làm rối loạn chức năng sơ tiết của can, dẫn đến can khí uất trệ, hoành nghịch và gây tình trạng can vị bất hòa. Nếu diễn tiến lâu ngày, can khí uất kết có thể hóa hỏa, hỏa uất tổn thương phần âm, gây vị âm hư, làm cơn đau tăng dần hoặc kéo dài. Trường hợp can khí uất kéo dài còn ảnh hưởng đến tỳ dương, làm trung khí suy yếu, vận hóa kém, dẫn đến tỳ vị hư hàn. Biểu hiện lâm sàng thường là đau âm ỉ vùng thượng vị kéo dài, đau tăng khi gặp lạnh, kèm theo đầy bụng, khó tiêu, ăn uống kém và đại tiện phân nát [39, 41].

- Cuối cùng, *bẩm tố hư suy (tiên thiên bất túc)* cũng là một nguyên nhân quan trọng. Những người có thận dương bẩm sinh không đầy đủ sẽ không nuôi dưỡng được tỳ dương, dẫn đến tỳ dương hư, vị khí ứ trệ và hư suy, hình thành chứng tỳ vị hư hàn. Ngoài yếu tố bẩm sinh, bệnh tật kéo dài, lao động quá sức hoặc sử dụng thuốc hàn lương trong thời gian dài có thể làm hàn thấp nội sinh, khiến tổn thương tỳ vị ngày càng nặng và phát sinh bệnh [41], [42].

1.2.2.2. Bệnh cơ

Từ những phân tích trên có thể thấy, chứng Vị quản thống có mối liên quan chặt chẽ nhất với ba tạng là Vị, Tỳ và Can làm mất điều hòa khí cơ và khí huyết tại vùng vị quản. Quá trình hình thành bệnh thường diễn tiến từ rối loạn chức năng sang tổn thương thực thể, phù hợp với tiến triển lâm sàng của bệnh trong Y học hiện đại.

Trước hết, rối loạn khí cơ được xem là yếu tố trung tâm trong bệnh cơ. Can chủ sơ tiết, điều đạt khí cơ toàn thân; Vị chủ thu nạp, Tỳ chủ vận hóa. Khi chức năng sơ tiết của Can bị uất trệ do tình chí không điều hòa hoặc các yếu tố nội sinh khác, Can khí không được điều đạt sẽ phạm Vị, làm Vị khí mất điều hòa, khí trệ tại

trung tiêu. Khí trệ khiến Vị khí không thông, gây đau vùng vị quản, đây là biểu hiện sớm và thường gặp của bệnh.

Nếu tình trạng khí trệ kéo dài, khí trệ tất dẫn đến huyết ứ. Khí là soái của huyết, khi khí không hành thì huyết không thông. Huyết ứ hình thành tại vùng vị quản sẽ làm đau trở nên cố định, dai dẳng và nặng hơn, đồng thời cản trở sự nuôi dưỡng của kinh mạch và niêm mạc Vị – Tá tràng. Đây được xem là giai đoạn bệnh tiến triển, tương ứng với các tổn thương thực thể sâu hơn trong Y học hiện đại.

Song song với đó, Tỳ Vị hư yếu đóng vai trò quan trọng trong bệnh cơ của loét dạ dày – tá tràng. Tỳ chủ vận hóa thủy cốc, sinh khí huyết; Vị chủ thu nạp và giáng trọc. Khi Tỳ Vị hư tổn do ăn uống thất thường, bệnh lâu ngày hoặc thể trạng suy yếu, chức năng vận hóa kém, sinh thấp trệ hoặc thấp nhiệt. Thấp trệ lâu ngày trở hóa thành nhiệt, thấp nhiệt uất kết tại trung tiêu, nung nấu tân dịch và huyết mạch, làm tổn thương niêm mạc vùng vị quản.

Mặt khác, hàn – nhiệt thất điều cũng là một yếu tố quan trọng trong bệnh cơ. Hàn tà làm khí huyết co trệ, gây đau dữ dội; trong khi nhiệt tà hoặc nhiệt uất lâu ngày lại làm hao tổn tân dịch, đốt cháy huyết mạch, khiến vùng vị quản dễ bị tổn thương. Sự tồn tại đan xen của hàn, nhiệt, thấp, ứ làm cho bệnh cơ trở nên phức tạp và dai dẳng.

Ở giai đoạn muộn hoặc bệnh kéo dài, chính khí suy giảm, Tỳ Vị hư tổn nặng, khí huyết sinh hóa không đủ để nuôi dưỡng tạng phủ. Khi đó, tổn thương vùng vị quản khó hồi phục, bệnh dễ tái phát và kéo dài, tương ứng với tình trạng loét lâu liền hoặc tái phát nhiều lần trong Y học hiện đại.

Tóm lại, bệnh cơ của Loét dạ dày – tá tràng theo Y học cổ truyền là một quá trình diễn tiến từ khí trệ → huyết ứ → thấp nhiệt uất kết → Tỳ Vị hư tổn, trong đó rối loạn khí cơ giữ vai trò khởi phát, còn huyết ứ và hư tổn là yếu tố làm bệnh kéo dài và khó hồi phục. Do đó, nguyên tắc điều trị trong Y học cổ truyền cần chú trọng điều hòa khí cơ, hòa vị, kiện tỳ, hoạt huyết và thanh trệ, tùy theo từng giai đoạn và thể bệnh cụ thể [40].

1.2.3. Phân thể theo YHCT

Vì đau ở vùng vị quản nên pháp điều trị chính là lấy thông giáng hòa vị làm đại pháp (hòa vị giáng khí). Thực thì lấy trừ tà làm chủ, hư thì lấy bổ, điều dưỡng tạng phủ làm chủ và trợ giúp thông giáng. Cấp tính khi đau thì có điều trị tiêu. Nếu nặng thì trừ tà, nếu vẫn đau âm ỉ kéo dài thì điều trị bản và bổ để hoãn, tiêu bản kiêm trị. Nguyên tắc điều trị là thông thì bất thống. Phân thể điều trị: Căn cứ vào các nguyên nhân và chứng trạng biểu hiện, y học cổ truyền chia vị quản thống thành 2 thể là can khí phạm vị (trong thể này lại chia nhỏ làm 3 thể là thể khí trệ, thể huyết ứ và thể hỏa uất) và thể tỳ vị hư hàn được trình bày theo thứ tự như sau [38], [40], [42], [43]:

1.2.3.1. Thể khí trệ

- Triệu chứng: Đau thượng vị từng cơn, đau lan ra cạnh sườn, có khi đau ra lưng, kèm theo bụng đầy trướng và ậm ỉ (cự án), hay ợ hơi khi ợ hơi được thì đỡ đau. Chất lưỡi hơi đỏ, rêu lưỡi trắng hoặc hơi vàng mỏng. Mạch huyền.

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

- Phương thuốc: Sài hồ sơ can thang gia giảm.

Sài hồ	12g	Chỉ xác	08g
Bạch thược	12g	Cam thảo	06g
Xuyên khung	08g	Hương phụ	08g
Trần bì	08g		

Sắc uống ngày 01 thang, chia 2 lần

- Phân tích bài thuốc: Bài thuốc có tác dụng tuyên phát uất trệ; Sài hồ tuyên phát khí dương, giải uất làm cho dương khí thông ra ngoài; Chỉ xác phá khí trệ; Bạch thược hoà huyết; Cam thảo hoà hoãn trung tiêu, điều vị để giải uất nhiệt; Sài hồ, Cam thảo dùng chung để điều hoà trung tiêu, sơ thông khí uất; Chỉ xác phối hợp với Bạch thược để thông kinh tán kết; Hương phụ, Xuyên khung để hành khí lý khí; Sài hồ phối hợp với Chỉ xác, Hương phụ để thăng thanh giáng trọc.

1.2.3.2. Thể hỏa uất:

- Triệu chứng: Đau thượng vị nhiều, đau nóng rát, cự án. Ợ chua nhiều, miệng khô đắng. Chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng. Mạch huyền sắc.

- Pháp điều trị: Sơ can thanh nhiệt chỉ thống.
- Phương thuốc: Hóa can tiền hợp Tả kim hoàn

Thanh bì	08g	Bạch thược	12g
Chi tử	08g	Thỏ bối mẫu	06g
Ngô thù du	02g	Trần bì	06g
Đan bì	08g	Trạch tả	08g
Hoàng liên	08g		

Sắc uống ngày 01 thang, chia 2 lần

- Phân tích bài thuốc: Thanh bì sơ can lý khí; Trần bì lý khí hòa vị; Bạch thược dưỡng huyết nhu can hoãn cấp chỉ thống; Đan bì, Chi tử thanh can tả nhiệt; Thỏ bối mẫu thanh nhiệt tán kết; Trạch tả thẩm thấp tả nhiệt. Các vị có tác dụng sơ can lý khí, tả nhiệt hòa vị. Kết hợp với Hoàng liên tính khổ hàn để chữa vị nhiệt nôn mửa: dùng ít Ngô thù để phản tá nhằm khai can uất, giáng nghịch khí. Hai vị này hợp thành bài thuốc đều có tác dụng tân khai khổ giáng, ngừng nôn thôi đau chữa vị nhiệt nôn mửa với người can vị bất hòa lại càng thích hợp.

1.2.3.3. Thể huyết ứ:

- Triệu chứng: Đau dữ dội ở một vị trí nhất định vùng thượng vị, cự án. Trên lâm sàng chia thành 2 trường hợp là Thực chứng và Hư chứng.

+ Thực chứng: Nôn ra máu, đi ngoài phân đen, môi đỏ lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng. Mạch huyền sắc hữu lực (bệnh thể cấp).

+ Hư chứng: Nếu chảy máu nhiều kèm theo sắc mặt nhợt, người mệt mỏi, môi nhợt, chân tay lạnh, ra mồ hôi, chất lưỡi bệu có điểm ứ huyết, rêu lưỡi nhuận. Mạch hư đại hoặc tế sáp (bệnh thể hoãn).

- Pháp điều trị:

+ Thực chứng: Hoạt huyết thông lạc, lương huyết chỉ huyết.

+ Hư chứng: Bổ huyết chỉ huyết.

- Phương thuốc:

+ Thực chứng: Thất tiêu tán.

Bồ hoàng, Ngũ linh chi lượng bằng nhau.

Hai vị thuốc tán bột mịn, trộn đều. Mỗi ngày uống 8-12g, chia 2 lần

+ Hư chứng: Hoàng thổ thang gia giảm hoặc Tứ quân tử thang gia vị.

Đất lòng bếp (Hoàng thổ) 10g

A giao	12g	Phụ tử chế	12g
Bạch truật	12g	Địa hoàng	12g
Cam thảo	12g	Hoàng cầm	12g
Đảng sâm	12g		

Sắc uống ngày 01 thang, chia 2 lần. Riêng A giao hòa vào nước sắc để uống, không sắc cùng.

- Phân tích bài thuốc: Phương này tiêu biểu cho các tể ôn dược chỉ huyết. Đất lòng bếp ôn trung hòa vị, sáp tràng cổ hạ, có tác dụng chỉ thổ, chỉ tả, và chỉ huyết. Gọi là tam chỉ chủ dược. Phụ tử, Bạch truật ôn dương kiện tỳ; Thục địa, A giao tư âm, dưỡng huyết, nên thích hợp chữa chứng tỳ dương không mạnh lên không nhiếp được huyết, huyết hãm ở trong mà dẫn đến tiện huyết không cầm. Ôn dương tắt dùng Phụ tử tính âm, phối ngũ Địa hoàng, A giao, tư âm dưỡng huyết; Cam thảo cam hoãn hòa trung. Lại dùng Hoàng cầm khổ hàn để làm phản tá, để khỏi dẫn đến cương táo quá mà huyết động. Ấy là pháp cương nhu tương tế (cứng mềm dựa vào nhau) ôn dương mà không thương âm, tư âm mà không phạt tỳ.

1.2.3.4. Thể tỳ vị hư hàn:

- Triệu chứng: Đau âm ỉ vùng thượng vị, đau liên miên, nôn nhiều nôn ra nước trong, gặp lạnh đau tăng, khi đau thích xoa nắn và chườm nóng, kèm theo sợ lạnh, chân tay lạnh, ăn uống kém, thích ăn đồ nóng ẩm. Rêu lưỡi trắng, chất lưỡi nhợt bệu, mạch trầm nhược.

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

- Phương thuốc: Hoàng kỳ kiến trung thang gia giảm

Hoàng kỳ	16g	Cam thảo	06g
Hương phụ	08g	Đại táo	12g
Sinh khương	06g	Bạch thược	08g
Quế chi	08g	Mạch nha	30g

Tất cả các vị thuốc trừ Mạch nha sắc lấy nước bỏ bã, hòa với Mạch nha uống khi còn ấm, ngày uống 01 thang chia 2 lần.

1.3. Một số nghiên cứu về thuốc và dược liệu Y học cổ truyền trong điều trị Loét dạ dày-tá tràng

Trong những năm gần đây, việc sử dụng thuốc và dược liệu Y học cổ truyền trong điều trị Loét dạ dày - tá tràng đã thu hút được sự quan tâm lớn từ cộng đồng y học. Các dược liệu tự nhiên được sử dụng trong YHCT không chỉ giúp giảm triệu chứng mà còn có tác dụng kháng viêm, kháng khuẩn và bảo vệ niêm mạc dạ dày.

1.3.1. Bài thuốc “Kiện tỳ chỉ thống – HV”

- Là một công trình nghiên cứu được triển khai có hệ thống, bài thuốc “Kiện tỳ chỉ thống – HV” đã đạt được nhiều kết quả tích cực trong cả nghiên cứu thực nghiệm và bước đầu trên lâm sàng. Các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy bài thuốc có tác dụng giảm số ổ loét, giảm chỉ số loét và cải thiện hình ảnh tổn thương đại thể, vi thể niêm mạc dạ dày – tá tràng trên mô hình loét thực nghiệm [44]. Đồng thời, việc đánh giá độ an toàn cũng ghi nhận bài thuốc không gây độc tính rõ rệt khi sử dụng ở liều điều trị, phù hợp với định hướng dùng lâu dài trong các bệnh lý tiêu hóa mạn tính [45]. Trên lâm sàng, bài thuốc được ghi nhận có hiệu quả giảm đau vùng thượng vị, cải thiện triệu chứng rối loạn tiêu hóa, góp phần nâng cao chất lượng sống của người bệnh [46]. Những kết quả này cho thấy “Kiện tỳ chỉ thống – HV” là một bài thuốc Y học cổ truyền có tiềm năng ứng dụng trong hỗ trợ điều trị loét dạ dày – tá tràng, đồng thời tạo cơ sở khoa học cho các nghiên cứu tiếp theo nhằm làm rõ hơn cơ chế tác dụng và phạm vi ứng dụng của bài thuốc.

1.3.2. Viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông”

- Viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” là một sản phẩm Y học cổ truyền được bào chế từ nhiều dược liệu có tác dụng kiện tỳ, hòa vị, hành khí và giảm đau, thường được sử dụng trong hỗ trợ điều trị các bệnh lý dạ dày – tá tràng. Một số nghiên cứu thực nghiệm trong nước đã đánh giá tác dụng của viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” trên mô hình viêm loét dạ dày – tá tràng ở động vật. Kết quả cho thấy chế phẩm có tác dụng giảm số ổ loét và chỉ số loét so với nhóm mô hình bệnh, đồng thời cải thiện hình ảnh tổn thương đại thể và vi thể niêm mạc dạ dày [47].

1.3.3. Dược liệu Chùm ngây (*Moringa oleifera*)

- Thành phần chính: Polyphenols, flavonoids.
- Tác dụng: Chống oxy hóa, kháng viêm, bảo vệ niêm mạc dạ dày, ức chế sự phát triển của vi khuẩn HP.
- Chế phẩm: Bột chùm ngây, viên nang chùm ngây, trà chùm ngây [48].

1.3.4. Dược liệu Lá khô (*Ardisia gigantifolia*)

- Thành phần chính: Tanin.
- Tác dụng: Chống viêm, làm se vết loét, giảm sự gia tăng của axit dạ dày.
- Chế phẩm: Trà lá khô, viên nang lá khô, cao lá khô [49].

1.4. Tổng quan về Chế phẩm Lá bơ

1.4.1. Nguồn gốc nguyên liệu

Cây bơ (*Persea americana* Mill.), thuộc họ Nguyệt quế (Lauraceae), có nguồn gốc từ Mexico và Trung Mỹ. Hiện nay, cây bơ được trồng phổ biến ở nhiều vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới trên thế giới, còn ở Việt Nam thì được trồng nhiều ở các khu vực như Tây Nguyên, Nam Trung Bộ và Đông Nam Bộ [50]. Là một loại cây từ trung bình đến lớn, cao 9-20m, được xếp vào loại thường xanh, lá của cây bơ mọc so le, phiến lá hình bầu dục hoặc thuôn dài, số lượng 4-8 và dài 10-20 cm, được trồng để có quả ngon và giàu dinh dưỡng [51].

Tên bộ phận dùng: Caulis et Ramus et Folium *Persea americana* Mill.

Chế phẩm Lá bơ là cao đặc được chiết xuất từ thân cành, lá cây bơ được thu hái, bào chế và sản xuất theo Quy trình sản xuất (Phụ lục 1) và đạt Tiêu chuẩn cơ sở (Phụ lục 2).

1.4.2. Thành phần hoá học

Lá bơ chứa nhiều hợp chất hóa học quan trọng như protein, chất xơ, khoáng chất, vitamin (C, E) và các chất phytochemical (flavonoid, tannin, saponin, alkaloid, ...) [52]. Cụ thể, trong 100g lá bơ có khoảng 25,54g protein, 38,40g chất xơ và các khoáng chất cần thiết khác [53].

1.4.3. Tác dụng

Nhờ có chứa các chất phytochemical (flavonoid, tannin, saponin, alkaloid,...) nên tác dụng sinh học của Lá bơ rất đa dạng và được ứng dụng vào nhiều khía cạnh

của Y học như: chống tăng huyết áp [54], bảo vệ gan [55], chống loét [56], chống ung thư [57], chống oxy hoá [58], chống viêm [59].



Hình 1.1: Cây bơ Việt Nam

1.4.4. Sản phẩm có thành phần từ Cây bơ trên thị trường

Hiện nay, trên thị trường có nhiều sản phẩm chứa thành phần từ Cây bơ, bao gồm các loại mỹ phẩm, thực phẩm chức năng và các sản phẩm chăm sóc sức khỏe. Một số sản phẩm phổ biến có thể kể đến như dầu bơ (Avocado oil), kem dưỡng chiết xuất bơ (Persea americana (Avocado) Extract),... . Và trong dân gian, tại một số địa phương, Lá bơ còn được sử dụng với mục đích hỗ trợ tiêu hóa, thậm chí được dùng ăn kèm với các món cá sống hoặc cá tái. Tuy nhiên, việc sử dụng này chủ yếu dựa trên kinh nghiệm dân gian và chưa có sự chuẩn hóa về liều lượng cũng như đánh giá đầy đủ về độ an toàn.

1.5. Một số mô hình nghiên cứu điều trị Loét dạ dày - tá tràng phổ biến hiện nay

1.5.1. Mô hình gây loét bằng aspirin hoặc NSAIDs

- Cơ chế: Thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) như aspirin ức chế enzyme cyclooxygenase (COX), làm giảm tổng hợp prostaglandin bảo vệ niêm mạc dạ dày [60].

- Quy trình thực hiện: Cho động vật uống hoặc tiêm NSAIDs (ví dụ: aspirin 200–500 mg/kg đường uống). Động vật thường nhịn ăn trước khi gây loét để tăng tính nhạy cảm.

- Kết quả: Xuất hiện tổn thương niêm mạc dạ dày, thường ở hang vị.

1.5.2. Mô hình gây loét bằng ethanol

- Cơ chế: Ethanol gây tổn thương trực tiếp lên tế bào niêm mạc dạ dày thông qua quá trình oxy hóa, làm tổn thương lớp màng nhầy bảo vệ [61].
- Quy trình thực hiện: Cho uống ethanol 70% hoặc 96% (liều thường từ 1–5 mL/kg). Thường quan sát tổn thương sau 1–2 giờ.
- Kết quả: Gây hoại tử, xuất huyết niêm mạc dạ dày.

1.5.3. Mô hình gây loét bằng stress (*immobilization/cold-restraint stress*)

- Cơ chế: Stress kích thích hệ thần kinh trung ương, làm tăng tiết axit dịch vị và giảm lưu lượng máu đến niêm mạc dạ dày [62].
- Quy trình thực hiện: Bất động động vật trong tư thế căng thẳng hoặc đặt trong môi trường nhiệt độ thấp (4–10°C) trong 2–4 giờ.
- Kết quả: Hình thành loét ở niêm mạc do tăng tiết axit và giảm bảo vệ.

1.5.4. Mô hình gây loét bằng pyloric ligation (*thắt môn vị*)

- Cơ chế: Thắt môn vị làm chậm quá trình làm rỗng dạ dày, gây tích tụ dịch vị và tăng sản xuất axit, dẫn đến tổn thương niêm mạc [63].
- Quy trình thực hiện: Gây mê động vật, thắt môn vị bằng chỉ phẫu thuật. Sau 4–6 giờ, thu thập dịch dạ dày để phân tích và đánh giá tổn thương.
- Kết quả: Loét ở niêm mạc dạ dày do tăng áp lực và acid.

1.5.5. Mô hình gây loét bằng HCl hoặc HCl-ethanol

- Cơ chế: Dung dịch acid hydrochloric (HCl) gây tổn thương trực tiếp lên lớp niêm mạc, làm mất cân bằng giữa yếu tố bảo vệ và tấn công [64].
- Quy trình thực hiện: Cho uống HCl 0,1–0,6 N hoặc dung dịch HCl-ethanol. Quan sát tổn thương niêm mạc sau 1–2 giờ.
- Kết quả: Gây loét xuất huyết trên niêm mạc.

1.5.6. Mô hình gây loét bằng histamine hoặc các chất tăng tiết axit

- Cơ chế: Histamine kích thích receptor H₂ ở niêm mạc dạ dày, làm tăng tiết axit dịch vị [65].
- Quy trình thực hiện: Tiêm histamine (1–5 mg/kg) hoặc các chất tương tự (như carbachol, pentagastrin) vào động vật. Quan sát tổn thương sau vài giờ.
- Kết quả: Loét ở niêm mạc do tăng tiết axit.

1.5.7. Mô hình gây loét bằng *Helicobacter pylori*

- Cơ chế: HP gây viêm nhiễm mạn tính niêm mạc dạ dày, làm mất cân bằng yếu tố bảo vệ và tấn công [66].
- Quy trình thực hiện: Tiêm hoặc cho uống dung dịch chứa HP. Thường phối hợp với các yếu tố khác (như NSAIDs) để tăng tỷ lệ gây loét.
- Kết quả: Viêm dạ dày và loét tá tràng do nhiễm khuẩn.

1.5.8. Mô hình gây loét bằng *indomethacin*

- Cơ chế: Indomethacin (một loại NSAID) ức chế COX, làm giảm prostaglandin và tăng tính nhạy cảm của niêm mạc với axit dịch vị [67].
- Quy trình thực hiện: Cho uống hoặc tiêm indomethacin (10–20 mg/kg). Quan sát sau 4–6 giờ.
- Kết quả: Loét xuất huyết tại niêm mạc dạ dày.

1.5.9. Mô hình gây loét bằng các chất oxy hóa (ví dụ: *cysteamine, acetic acid*)

- Cơ chế: Các chất này gây tổn thương niêm mạc thông qua cơ chế stress oxy hóa hoặc làm giảm khả năng tái tạo tế bào [68].
- Ví dụ:
 - Cysteamine: Gây loét tá tràng thông qua kích thích sản xuất axit.
 - Acetic acid: Được sử dụng để tạo mô hình loét mạn tính trên động vật.

CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

- ✓ “Chế phẩm Lá bơ” do Phòng Hóa dược, Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên cung cấp được đánh giá chất lượng đạt Tiêu chuẩn cơ sở.
- ✓ Dạng bào chế: Cao đặc (được chiết xuất từ thân cành, lá bơ).
- ✓ Có quy trình bào chế (Phụ lục 1)
- ✓ Đạt tiêu chuẩn cơ sở (Phụ lục 2)

2.2. Động vật nghiên cứu

2.2.1. Nghiên cứu độc tính cấp của “Chế phẩm Lá bơ” trên thực nghiệm

- Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 18 – 22g do phòng thí nghiệm Bộ môn Dược lý, Trường đại học Y Hà Nội cấp. Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm 5 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột, uống nước tự do. Số lượng 30 con.



Hình 2.1. Chuột nhắt trắng chủng Swiss

2.2.2. Nghiên cứu tác dụng chống Oxy hoá và chống loét dạ dày tá tràng của “Chế phẩm Lá bơ” trên mô hình gây loét bằng cysteamin trên thực nghiệm.

- Nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày tá tràng của “Chế phẩm Lá bơ” trên mô hình gây loét bằng Cysteamine trên thực nghiệm: Chuột cống trắng chủng *Wistar*, thuần chủng, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 200 ± 20 gam. Chuột được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý - Đại học Y Hà Nội.



Hình 2.2: Chuột cống trắng chủng *Wistar*

2.3. Địa điểm nghiên cứu

Bộ môn Dược lý trường Đại học Y Hà Nội
Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.4. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 01/2025 – 12/2025.

2.5. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thực nghiệm tiền lâm sàng, có đối chứng, kết hợp *in vitro* và *in vivo*

2.6. Dụng cụ, phương tiện, trang thiết bị nghiên cứu

2.6.1. Dụng cụ, trang thiết bị

- Dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX - Diagnostics, định lượng trên máy Vet abcTM Animal Blood Counter.
- Máy đo quang phổ UV – 1800 SHIMADZU (Nhật Bản)
- Các hóa chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.
- Máy xét nghiệm sinh hóa bán tự động Erba Chem 5 V3 của Đức.
- Máy nhuộm HE.
- Máy cắt tiêu bản.

- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 gam.
- Kim đầu tù cho chuột uống.
- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1ml.
- Bộ dụng cụ phẫu thuật, thước đo
- Dụng cụ sinh thiết
- Các dụng cụ thí nghiệm khác: Kính lúp, kính hiển vi Olympus, máy chụp hình, lam kính.



Hình 2.3. Kính hiển vi Szm 45 – B1



Hình 2.4. Bộ dụng cụ phẫu tích

2.6.2. Hoá chất

- Nước muối sinh lý (Braun)
- Formaldehyd 5%, các hóa chất làm giải phẫu bệnh.
- Chất DPPH (Anh)
- Chloral hydrate (Shanghai Zhanyun Chemical Co.Ltd - Trung Quốc)
- Dung môi chiết xuất (cồn 96°)
- Cysteamin lọ 25 g (Sigma Aldrich)
- Famotidin viên nén 40 mg

2.7. Phương pháp nghiên cứu.

- Cơ sở tính liều: Liều dùng dự kiến trên người của cao đặc “Chế phẩm Lá bo” được xác định dựa trên các căn cứ sau:
 - Theo Dược điển Việt Nam V, các dược liệu có nguồn gốc từ thân cành, lá

thường được sử dụng dưới dạng thuốc sắc với liều 6–30 g dược liệu khô/ngày cho người trưởng thành, tùy mục đích điều trị và tình trạng bệnh lý [69].

- Căn cứ quy trình sản xuất, 600 kg thân cành, lá bơ tươi thu được 100 kg bột dược liệu khô. Với nhóm dược liệu thân cành, lá, hiệu suất chiết thường dao động 10–20%, do đó nghiên cứu lựa chọn hiệu suất trung bình 15%, tương ứng thu được khoảng 15 kg cao đặc từ 100 kg bột lá khô [69].
- Từ tỷ lệ quy đổi trên, liều sử dụng tương ứng của cao đặc dao động trong khoảng 0,9–4,5 g/ngày. Trên cơ sở đó, nhóm nghiên cứu lựa chọn liều 2,0 g cao đặc/ngày làm liều dự kiến trung bình trên người, nhằm bảo đảm nằm trong khoảng liều hợp lý và phù hợp định hướng ứng dụng lâm sàng. [70]. Liều dùng này tương đương với 13-14g dược liệu khô/ngày, khoảng 80g lá tươi/ngày.

Như vậy, liều dùng trung bình trên người là 40mg cao đặc/kg thể trọng/ngày (tính trung bình người nặng 50kg). Từ đó ngoại suy ra liều dùng từ người sang động vật thực nghiệm:

- Liều dùng trên chuột nhất gấp 12 lần liều dùng trên người, tức là 0,48g cao đặc/kg thể trọng chuột/ngày.
- Liều dùng trên chuột cống gấp 6 lần, tức là 0,24g cao đặc/kg thể trọng/ngày và làm thêm liều gấp 3 lần là 0,72g cao đặc/kg thể trọng/ngày.

2.7.1. Nghiên cứu độc tính cấp của “Chế phẩm Lá bơ” trên thực nghiệm (Acute Toxicity Testing)

2.7.1.1. Quy trình nghiên cứu

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của “Chế phẩm Lá bơ” bằng phương pháp Litchfield –Wilcoxon theo hướng dẫn của Bộ Y Tế và WHO [71], [72], [73].

- Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm ít nhất 12 giờ trước khi uống thuốc, vẫn uống nước đầy đủ. Chuột nhất trắng cả 2 giống được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con.

- Cho từng lô chuột uống thuốc thử trong vòng 24 giờ 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 72 giờ đầu (nếu có) sau khi uống thuốc. Nếu chuột chết, mổ chuột để đánh giá tổn thương đại thể của các cơ quan. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD₅₀ (Lethal dose 50 – liều chết 50%) của “Chế phẩm Lá bơ” theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon.

- Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng chung của chuột trong vòng 7 ngày sau khi uống thuốc về sự ăn uống, hoạt động thần kinh, đi lại, leo trèo, bài tiết.

2.7.1.2. Phương pháp đánh giá

Theo dõi biểu hiện ngộ độc ở chuột, đếm số lượng chuột chết (nếu có) trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Tiếp tục theo dõi tình trạng chuột sau 7 ngày uống thuốc. Xác định tính cấp và LD₅₀ của “Chế phẩm Lá bơ” trên chuột nhắt trắng theo đường uống.

2.7.2. Nghiên cứu khả năng chống Oxy hoá của “Chế phẩm Lá bơ” trên in vitro

2.7.2.1. Quy trình nghiên cứu

Các cao chiết lá bơ sau khi xác định hàm lượng các nhóm chất chính là polyphenol và flavonoids tổng số sẽ được đánh giá hoạt tính chống oxy hóa vì đây là hoạt tính điển hình đại diện cho 2 nhóm chất này. Từ đó sẽ có cơ sở để lựa chọn nguyên liệu loại lá bơ nào có chất lượng và hoạt tính tốt để sản xuất các chế phẩm [74-76] [77].

2.7.2.2. Phương pháp đánh giá

➤ Khả năng trung hòa các gốc tự do (Scavenging capacity, SC%)

- Giá trị trung bình của SC (%) ở các nồng độ mẫu được đưa vào chương trình xử lý số liệu Excel theo công thức:

$$- SC\% = \left[100 - \frac{OD(\text{mẫu thử}) - OD(\text{mẫu trắng})}{OD(\text{chứng âm tính})} \times 100 \right] \pm \sigma$$

- Độ lệch tiêu chuẩn σ tính theo công thức của Duncan như sau:

$$- \sigma = \sqrt{\frac{(\sum x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

➤ Giá trị SC50 (µg/ml)

- Mẫu (chất thử) được pha loãng thành các nồng độ giảm dần, lặp lại 3 lần ở mỗi nồng độ. Hiệu quả quét gốc tự do tạo bởi DPPH của mỗi mẫu được tính dựa trên % trung hòa gốc tự do so với mẫu trắng (Blank) và chứng âm tính. Mẫu có biểu hiện hoạt tính chống oxy hóa trên hệ DPPH được thực hiện các bước tiếp theo để tìm giá trị SC50 (µg/ml). Giá trị SC50 là nồng độ của chất thử mà tại đó trung hòa được 50% các gốc tự do, được xác định bằng phần mềm TableCurve AISN Software (Jandel Scientific) qua giá trị SC% và dãy các nồng độ chất thử tương ứng [74-76].

2.7.3. Nghiên cứu tác dụng kháng vi khuẩn HP in vitro

2.7.3.1. Nguyên tắc

- Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration – MIC) của “Chế phẩm Lá bơ” đối với *Helicobacter pylori* được xác định dựa trên khả năng ức chế sự phát triển của vi khuẩn trên môi trường thạch máu có bổ sung chế phẩm ở các nồng độ khác nhau. MIC được xác định là nồng độ thấp nhất của chế phẩm làm ức chế hoàn toàn sự phát triển quan sát được của vi khuẩn sau thời gian ủ.

2.7.3.2. Chuẩn bị vi khuẩn và môi trường nuôi cấy

- Chuẩn vi khuẩn sử dụng trong nghiên cứu là *Helicobacter pylori* HP3.8.
- Môi trường nuôi cấy: Blood Agar (BA) bổ sung 7% máu cừu.
- Các đĩa thạch được chuẩn bị sẵn và bổ sung “Chế phẩm Lá bơ” ở các nồng độ khác nhau trước khi tiến hành cấy vi khuẩn.

2.7.3.3. Chuẩn bị mẫu thử

Chế phẩm Lá bơ được pha trong dung môi thích hợp để đạt các nồng độ cuối cùng trên đĩa thạch là 0 µg/mL (đối chứng âm); 12,5 µg/mL; 25 µg/mL; 50 µg/mL; 100 µg/mL. Nồng độ 0 µg/mL được sử dụng làm đối chứng nhằm đánh giá khả năng phát triển tự nhiên của vi khuẩn trong điều kiện thí nghiệm [78].

2.7.3.4. Chuẩn bị dịch huyền phù vi khuẩn

Tế bào HP được thu thập bằng tăm bông vô trùng từ khuẩn lạc tươi và huyền phù trong 600 µL dung dịch NaCl 0,9% vô trùng. Dịch huyền phù được điều chỉnh mật độ đến OD₆₀₀ = 0,6 bằng máy đo quang phổ. Sau đó, dịch huyền phù tiếp tục

được pha loãng bằng NaCl 0,9% để đạt $OD_{600} = 0,05$, đảm bảo mật độ vi khuẩn đồng đều cho các thí nghiệm.

2.7.3.5. *Cấy vi khuẩn và điều kiện ủ*

Dịch huyền phù vi khuẩn có $OD_{600} = 0,05$ được nhỏ lên bề mặt mỗi đĩa thạch với 20 giọt, mỗi giọt 2 μ L. Sau khi nhỏ, các đĩa thạch được để khô tự nhiên ở điều kiện vô trùng nhằm giúp vi khuẩn bám đều lên bề mặt môi trường. Các đĩa sau đó được ủ ở 37°C trong 7 ngày để vi khuẩn phát triển.

2.7.3.6. *Đánh giá kết quả và xác định MIC*

Sau thời gian ủ, tiến hành quan sát sự phát triển của HP trên các đĩa thạch. MIC được xác định là nồng độ thấp nhất của “Chế phẩm Lá bo” mà tại đó không quan sát thấy sự hình thành khuẩn lạc so với đĩa đối chứng âm [79], [80], [78].

2.7.4. *Nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày-tá tràng của “Chế phẩm Lá bo” trên mô hình gây loét bằng cysteamin trên thực nghiệm.*

➤ **Quy trình nghiên cứu**

Mô hình loét dạ dày-tá tràng bằng cysteamin trên chuột cống trắng được tiến hành theo mô tả của Selye H và Szabo [81]. Cysteamin có khả năng gây loét dạ dày tá tràng thực nghiệm tương tự loét dạ dày tá tràng trên người, được Szabo sử dụng đầu tiên trong mô hình gây loét dạ dày tá tràng cấp. Tác dụng chống loét dạ dày của mẫu “Chế phẩm Lá bo” được đánh giá trên mô hình gây loét dạ dày – tá tràng trên chuột cống trắng bằng cysteamin liều duy nhất 400 mg/kg, uống 2 lần, khoảng cách giữa 2 lần uống cách nhau 4 giờ.

Bước 1: Chia lô

Chuột cống trắng 50 con được chia ngẫu nhiên thành 5 lô nghiên cứu, mỗi lô 10 con với tỉ lệ đực/cái như nhau ở mỗi lô.

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

Lô 1 (Chứng sinh học): Uống nước cất 10 mL/kg, không uống cysteamin

Lô 2 (Mô hình): Uống nước cất 10 mL/kg + uống cysteamin 400mg/kg.

Lô 3 (Chứng dương): Uống famotidin 50 mg/kg + uống cysteamin 400mg/kg.

Lô 4 (CPLB liều thấp): Uống CPLB liều 0,24g/kg/ngày + uống cysteamin 400mg/kg.

Lô 5 (CPLB liều cao): Uống CPLB liều 0,72g/kg/ngày + uống cysteamin 400mg/kg.

Bước 2: Uống được chất

Chuột ở các lô được uống thuốc thử hoặc nước cất liên tục trong thời gian 7 ngày.

Tại ngày thứ 7 của nghiên cứu, sau 1 giờ uống thuốc, chuột ở các lô 2, 3, 4, 5 được uống cysteamin liều 400 mg/kg hai lần, khoảng cách giữa 2 lần uống là 4 giờ (Chuột được nhịn ăn 18 tiếng trước khi uống cysteamin). Sau 24 giờ kể từ khi uống CYS, tất cả các chuột được gây mê bằng chloralhydrate, mổ bụng, quan sát dạ dày-tá tràng để đánh giá kết quả. 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.

Bước 3: Kiểm tra thực nghiệm

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

* **Đánh giá dạ dày, tá tràng:**

➤ Chỉ số đánh giá

- Tỷ lệ chuột chết sau uống cysteamin
- Tỷ lệ chuột có viêm loét dạ dày - tá tràng
- Số lượng ổ loét
- Độ sâu ổ loét
- Mức độ loét theo Szelenyi và Thiemer (1978) (Quan sát bằng kính lúp độ phóng đại 10 lần):

Bảng 2.1. Phân loại độ sâu ổ loét

Mức độ	Đặc điểm
Độ 0	Không loét
Độ 1	Loét nông đến lớp niêm mạc
Độ 2	Loét sâu đến lớp cơ
Độ 3	Loét thủng

Bảng 2.2. Phân loại mức độ loét theo Szelenyi và Thiemer (1978)

Mức độ	Đặc điểm
Độ I	Phù, sung huyết và chấm xuất huyết dưới niêm mạc
Độ II	Xuất huyết dưới niêm mạc và các tổn thương bề mặt
Độ III	Loét sâu và các tổn thương xâm lấn.

- Chỉ số loét (Ulcer Index-UI) được tính theo công thức:

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

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

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

- Hình ảnh đại thể dạ dày-tá tràng chuột: 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.

- Hình ảnh vi thể: Đánh giá mức độ tổn thương trên hình ảnh vi thể dạ dày và tá tràng của 30% số chuột ở mỗi lô. Đánh giá mức độ tổn thương trên hình ảnh vi thể dạ dày theo thang điểm của Simões S và cộng sự và được điều chỉnh như trong Bảng 2.3 [82]. Điểm tổn thương vi thể được tính bằng tổng điểm của các tham số đánh giá, với điểm tối đa có thể là 15.

Bảng 2.3. Thang điểm đánh giá tổn thương vi thể dạ dày-tá tràng

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

	Điểm 0	Điểm 1	Điểm 2	Điểm 3
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

2.8. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu thu được xử lý theo phần mềm Microsoft Excel 2010, sử dụng thuật toán thống kê T-test Student. Số liệu được trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

* Sai số và phương pháp khống chế sai số:

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

- + Động vật nghiên cứu được lựa chọn tương đối đồng đều, khỏe mạnh, không có dị tật hay dấu hiệu bất thường. Thời gian thực hiện các bước thí nghiệm giữa các lô chuột là thống nhất cùng một thời điểm.
- + Số liệu được đo đạc cẩn thận và chính xác bằng các dụng cụ, máy móc tại phòng thí nghiệm. Lưu trữ số liệu, thông tin bằng sổ ghi chép, chụp ảnh.
- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0 trên máy tính.

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu được thực hiện trên chuột thí nghiệm, số lượng động vật sử dụng trong các mô hình thí nghiệm được hạn chế ở mức tối thiểu, đủ để thu được kết quả đảm bảo độ tin cậy và đủ xử lý thống kê. Những chuột chết trong quá trình làm thí nghiệm (nếu có) và số chuột sau khi thí nghiệm hoàn thành đều được xử lý theo đúng quy định. Việc lựa chọn động vật thí nghiệm, điều kiện nuôi, chăm sóc và sử dụng động vật đều tuân thủ chặt chẽ theo “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc Đông Y, thuốc từ dược liệu” của Bộ Y tế năm 2015 [71].

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của “Chế phẩm Lá bơ”

Chuột nhắt trắng được uống “Chế phẩm Lá bơ” 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 “Chế phẩm Lá bơ” không có biểu hiện gì, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống “Chế phẩm Lá bơ”.

Kết quả được trình bày ở Bảng 3.1.

Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của “Chế phẩm Lá bơ”

Lô chuột	n	Liều (ml dung dịch đậm đặc/kg)	Liều (gam/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	50	16,6	0	Không
Lô 2	10	75	25,0	0	Không
Lô 3	10	100	33,3	0	Không

Nhận xét:

- Kết quả trình bày ở Bảng 3.1 cho thấy, ở cả ba mức liều khảo sát từ 16,6g/kg đến 33,3g/kg (tương ứng với 50-100ml dung dịch đậm đặc/kg) không có biểu hiện độc tính cấp.

- Liều dung nạp tối đa của “Chế phẩm Lá bơ” có thể lớn hơn hoặc bằng 33,3g/kg.

- Bên cạnh đó, chuột ở tất cả các lô thí nghiệm đều sinh hoạt bình thường, không xuất hiện các biểu hiện nhiễm độc cấp như: thay đổi hành vi, rối loạn vận động, co giật, khó thở hay các dấu hiệu bất thường khác về hình thái và trạng thái chung.

- Chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng của “Chế phẩm Lá bơ” theo đường uống nhưng ta có thể ước tính LD₅₀ lớn hơn 33,3 g/kg. Theo bảng phân loại độc tính cấp dựa trên LD₅₀ đường uống, cho thấy chế phẩm không biểu hiện độc tính cấp ở liều thử nghiệm, cho thấy độ an toàn cao trong thử nghiệm độc tính cấp [83].

3.2. Kết quả nghiên cứu khả năng chống oxy hoá của “Chế phẩm Lá bo”

Bảng 3.2: Kết quả Khả năng trung hòa các gốc tự do của “Chế phẩm Lá bo”

TT	Kí hiệu mẫu	Nồng độ đầu của mẫu ($\mu\text{g/mL}$)	Khả năng trung hoà các gốc tự do (SC %)	Nồng độ SC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	Kết quả
1	Đối chứng (+)	50	$79,11 \pm 0,94$	18,54	Dương tính
2	Đối chứng (-)	-	0	-	Âm tính
3	Mẫu thử CPLB	200	$74,10 \pm 0,65$	48,98	Dương tính

* Đối chứng (+): DPPH/EtOH + Axit Ascorbic; Đối chứng (-): DPPH/EtOH + DMSO

Nhận xét:

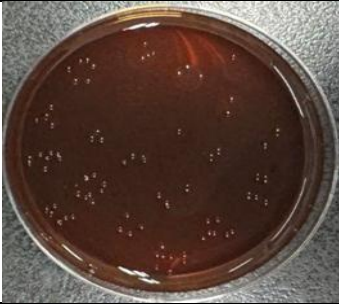
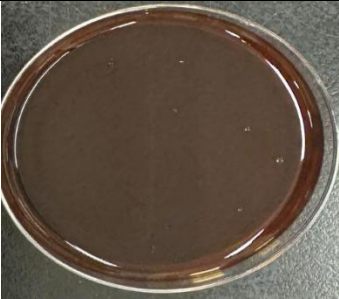
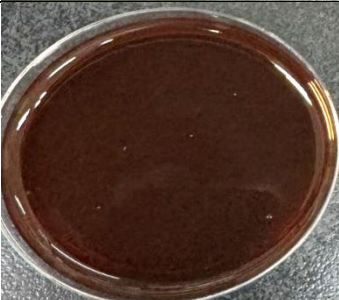
- Kết quả trình bày trong Bảng 3.2 cho thấy mẫu đối chứng dương (axit ascorbic) ở nồng độ 50 $\mu\text{g/mL}$ có khả năng trung hòa các gốc tự do đạt $79,11 \pm 0,94\%$, với giá trị SC_{50} là 18,54 $\mu\text{g/mL}$. Trong khi đó, mẫu đối chứng âm không ghi nhận khả năng trung hòa gốc tự do, với giá trị SC% bằng 0.

- Đối với mẫu thử “Chế phẩm Lá bo” tại nồng độ 200 $\mu\text{g/mL}$, khả năng trung hòa các gốc tự do đạt $74,10 \pm 0,65\%$. Giá trị SC_{50} của mẫu thử được xác định là 48,98 $\mu\text{g/mL}$.

- Căn cứ vào các kết quả thu được và theo tiêu chí đánh giá của phương pháp sử dụng trong nghiên cứu, “Chế phẩm Lá bo” được xác định là dương tính về hoạt tính chống oxy hóa, thể hiện tiềm năng trung hòa các gốc tự do in vitro [77].

3.3. Kết quả nghiên cứu tác dụng kháng vi khuẩn *Helicobacter pylori* của "Chế phẩm Lá bo"

Bảng 3.3. Kết quả xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của “Chế phẩm Lá bo” đối với *Helicobacter pylori*

Nồng độ dung dịch ($\mu\text{g/mL}$)	Khả năng ức chế sự phát triển của <i>Helicobacter pylori</i>		
0 $\mu\text{g/ml}$ (đối chứng âm)			
12,5 $\mu\text{g/ml}$			
25 $\mu\text{g/ml}$			
50 $\mu\text{g/ml}$			
100 $\mu\text{g/ml}$			

Nhận xét:

- Kết quả trình bày ở Bảng 3.3 cho thấy, tại nồng độ 0 $\mu\text{g/mL}$ (đối chứng âm), vi khuẩn *Helicobacter pylori* phát triển mạnh, quan sát thấy nhiều khuẩn lạc trên bề mặt môi trường thạch, chứng tỏ điều kiện nuôi cấy phù hợp cho sự phát triển của vi khuẩn.

- Khi tăng nồng độ “Chế phẩm Lá bơ” lên 12,5 $\mu\text{g/mL}$, sự phát triển của vi khuẩn giảm rõ rệt so với đối chứng âm, thể hiện qua số lượng khuẩn lạc quan sát được ít hơn. Ở nồng độ 25 $\mu\text{g/mL}$, không quan sát thấy sự xuất hiện khuẩn lạc trên bề mặt môi trường. Tương tự, tại các nồng độ 50 $\mu\text{g/mL}$ và 100 $\mu\text{g/mL}$, vi khuẩn không phát triển, bề mặt thạch không ghi nhận khuẩn lạc.

- Căn cứ vào kết quả thu được, 25 $\mu\text{g/mL}$ là nồng độ thấp nhất của “Chế phẩm Lá bơ” có khả năng ức chế hoàn toàn sự phát triển của *Helicobacter pylori* trong điều kiện thí nghiệm, do đó được xác định là nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của chế phẩm đối với chủng *Helicobacter pylori* HP3.8

3.4. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày-tá tràng của “Chế phẩm Lá bơ” trên mô hình gây loét bằng Cysteamin trên thực nghiệm.

3.4.1. Ảnh hưởng của “Chế phẩm Lá bơ” đến các chỉ số đánh giá đại thể dạ dày

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của Chế phẩm Lá bơ đến tỉ lệ chuột chết và tỉ lệ chuột có loét dạ dày sau khi uống Cysteamin

Lô nghiên cứu	Tỉ lệ chuột chết	Tỉ lệ chuột có loét dạ dày
Lô 1: Chứng sinh học	0%	0%
Lô 2: Mô hình	0%	90%
Lô 3: Famotidin	0%	60%
Lô 4: Chế phẩm Lá bơ liều 0,24 g/kg/ngày	0%	70%
Lô 5: Chế phẩm Lá bơ liều 0,72 g/kg/ngày	0%	30%*

* $p < 0,05$ so với lô mô hình

Nhận xét: Kết quả ở Bảng 3.4 cho thấy:

- Không có chuột chết sau khi gây mô hình bằng cysteamine ở các lô.
- Tỉ lệ chuột có loét dạ dày ở lô dùng famotidin giảm so với lô mô hình.
- Tỉ lệ chuột có loét dạ dày ở các lô dùng Chế phẩm Lá bơ liều 0,24 g/kg/ngày giảm so với lô mô hình, ở lô dùng Chế phẩm Lá bơ liều 0,72 g/kg/ngày giảm rõ rệt so với lô mô hình ($p < 0,05$).



Hình 3.1. Hình ảnh đại thể dạ dày – tá tràng lô chứng sinh học (chuột số 01)

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của Chế phẩm Lá bơ đến số lượng ổ loét và độ sâu ổ loét dạ dày sau khi uống Cysteamin

Lô nghiên cứu	Số lượng ổ loét dạ dày	Độ sâu ổ loét dạ dày
Lô 2: Mô hình	$3,40 \pm 2,50$	$1,90 \pm 0,99$
Lô 3: Famotidin	$1,40 \pm 1,35^*$	$1,20 \pm 1,14$
Lô 4: Chế phẩm Lá bơ liều 0,24 g/kg/ngày	$1,20 \pm 1,03^*$	$1,00 \pm 0,82^*$
Lô 5: Chế phẩm Lá bơ liều 0,72 g/kg/ngày	$0,30 \pm 0,48^{***}$	$0,30 \pm 0,48^{**}$

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

Nhận xét: Kết quả ở Bảng 3.5 cho thấy:

- Ở lô dùng famotidin, số lượng ổ loét dạ dày giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$), độ sâu ổ loét dạ dày có xu hướng giảm nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

- Ở lô dùng Chế phẩm Lá bơ liều 0,24 g/kg/ngày, số lượng ổ loét dạ dày và độ sâu ổ loét dạ dày giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).

- Ở lô dùng Chế phẩm Lá bơ liều 0,72 g/kg/ngày, số lượng ổ loét dạ dày và độ sâu ổ loét dạ dày giảm có rõ rệt so với lô mô hình ($p < 0,001$ và $p < 0,01$).

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của “Chế phẩm Lá bơ” đến chỉ số loét dạ dày
(điểm đánh giá đại thể dạ dày)

Lô nghiên cứu	Chỉ số loét dạ dày (UI)	% ức chế loét dạ dày
Lô 2: Mô hình	$9,90 \pm 5,84$	---
Lô 3: Famotidin	$4,50 \pm 3,24^*$	54,55%
Lô 4: Chế phẩm Lá bơ liều 0,24 g/kg/ngày	$5,60 \pm 2,17^*$	43,43%
Lô 5: Chế phẩm Lá bơ liều 0,72 g/kg/ngày	$2,80 \pm 0,92^{**}$	71,72%

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

Nhận xét: Kết quả ở Bảng 3.6 cho thấy:

- Ở lô dùng famotidin, chỉ số loét dạ dày giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$), % ức chế loét dạ dày là 54,55%.

- Ở lô dùng Chế phẩm Lá bơ liều 0,24 g/kg/ngày, chỉ số loét dạ dày giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$), % ức chế loét dạ dày là 43,43%.

- Ở lô dùng Chế phẩm Lá bơ liều 0,72 g/kg/ngày, chỉ số loét dạ dày giảm rõ rệt so với lô mô hình ($p < 0,01$), % ức chế loét dạ dày là 71,72%.

3.4.2. Ảnh hưởng của “Chế phẩm Lá bơ” đến hình ảnh vi thể dạ dày

Kết quả đánh giá vi thể dạ dày như sau:

- Lô chứng sinh học: 100% mẫu bệnh phẩm dạ dày có cấu trúc bình thường, không có tổn thương loét, xuất huyết, viêm hay apoptosis.

- Lô mô hình: các mẫu bệnh phẩm có tổn thương loét, viêm, apoptosis rõ rệt trên hình ảnh vi thể dạ dày, cụ thể như sau:

+ Tổn thương loét: 1/3 mẫu bệnh phẩm dạ dày có tổn thương loét toàn bộ niêm mạc; 2/3 mẫu bệnh phẩm có tổn thương loét đến 2/3 độ dày niêm mạc.

+ Tổn thương loét: 1/3 mẫu bệnh phẩm dạ dày có loét sâu đến tầng cơ; 2/3 mẫu bệnh phẩm có loét giới hạn tại cơ niêm.

+ Tổn thương xuất huyết: Không quan sát thấy tổn thương xuất huyết ở tất cả các mẫu bệnh phẩm.

+ Tổn thương viêm: 100% mẫu bệnh phẩm dạ dày có viêm mức độ nhẹ, thoái hoá gần như toàn bộ lớp biểu mô.

+ Apoptosis: 100% mẫu bệnh phẩm quan sát được apoptosis mức độ nặng.

- Lô dùng famotidin giảm rõ rệt tổn thương trợt, loét, viêm và apoptosis trên hình ảnh vi thể dạ dày so với lô mô hình, cụ thể như sau:

+ Tổn thương trợt: 2/3 mẫu bệnh phẩm dạ dày không quan sát thấy tổn thương trợt, 1/3 mẫu bệnh phẩm dạ dày có tổn thương trợt đến 2/3 độ dày niêm mạc.

+ Tổn thương loét: 2/3 mẫu bệnh phẩm dạ dày không quan sát thấy tổn thương loét, 1/3 mẫu bệnh phẩm có tổn thương loét giới hạn tại cơ niêm.

+ Tổn thương xuất huyết: Không quan sát thấy tổn thương xuất huyết ở tất cả các mẫu bệnh phẩm.

+ Tổn thương viêm: 1/3 mẫu bệnh phẩm dạ dày không quan sát thấy tổn thương viêm, 2/3 mẫu bệnh phẩm có viêm mức độ nhẹ, thoái hoá nhẹ lớp biểu mô phủ.

+ Apoptosis: 1/3 mẫu bệnh phẩm dạ dày không quan sát thấy apoptosis, 2/3 mẫu bệnh phẩm có apoptosis mức độ nhẹ.

- Lô dùng Chế phẩm Lá bơ liều 0,24 g/kg/ngày giảm tổn thương trợt, loét, apoptosis trên hình ảnh vi thể dạ dày so với lô mô hình, cụ thể như sau:

+ Tổn thương trợt: 1/3 mẫu bệnh phẩm dạ dày có tổn thương trợt toàn bộ niêm mạc, 2/3 mẫu bệnh phẩm có tổn thương trợt đến 1/3 độ dày niêm mạc.

+ Tổn thương loét: 1/3 mẫu bệnh phẩm dạ dày không có tổn thương loét, 1/3 mẫu bệnh phẩm tổn thương loét giới hạn tại lớp cơ niêm, 1/3 mẫu bệnh phẩm tổn thương loét vượt qua cơ niêm, giới hạn ở tầng dưới niêm mạc.

+ Tổn thương xuất huyết: Không quan sát thấy tổn thương xuất huyết ở tất cả các mẫu bệnh phẩm.

+ Tổn thương viêm: 2/3 mẫu bệnh phẩm dạ dày có tổn thương viêm nhẹ, thoái hoá nhẹ lớp biểu mô phủ, 1/3 mẫu bệnh phẩm viêm nặng, thoái hoá gần như toàn bộ lớp biểu mô phủ.

+ Apoptosis: 1/3 mẫu bệnh phẩm dạ dày có apoptosis mức độ nhẹ, 2/3 mẫu bệnh phẩm có apoptosis mức độ nặng.

- Lô dòng Chế phẩm Lá bơ liều 0,72 g/kg/ngày giảm rõ rệt tổn thương loét, viêm và apoptosis trên hình ảnh vi thể dạ dày so với lô mô hình, cụ thể như sau:

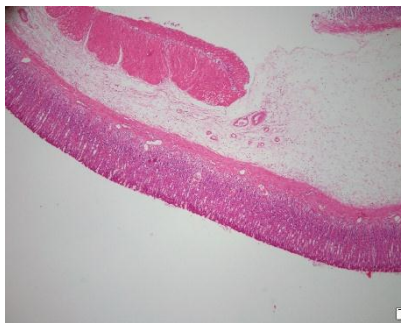
+ Tổn thương loét: 2/3 mẫu bệnh phẩm dạ dày không quan sát thấy tổn thương loét, 1/3 mẫu bệnh phẩm có tổn thương loét đến 1/3 độ dày niêm mạc.

+ Tổn thương loét: 2/3 mẫu bệnh phẩm dạ dày không quan sát thấy tổn thương loét, 1/3 mẫu bệnh phẩm có tổn thương loét giới hạn ở lớp cơ niêm.

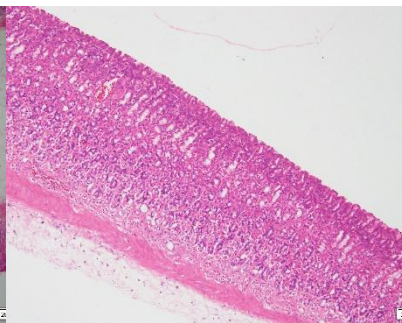
+ Tổn thương xuất huyết: Không quan sát thấy tổn thương xuất huyết ở tất cả các mẫu bệnh phẩm.

+ Tổn thương viêm: 1/3 mẫu bệnh phẩm dạ dày không quan sát thấy tổn thương viêm, 2/3 mẫu bệnh phẩm có tổn thương viêm mức độ nhẹ.

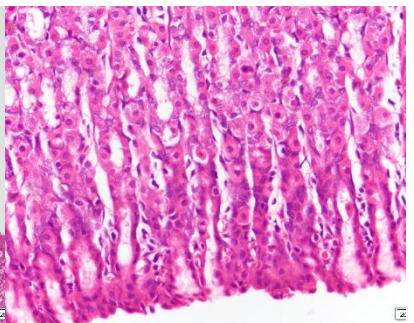
+ Apoptosis: 1/3 mẫu bệnh phẩm dạ dày không quan sát thấy apoptosis, 2/3 mẫu bệnh phẩm có apoptosis mức độ nhẹ.



HE x 40



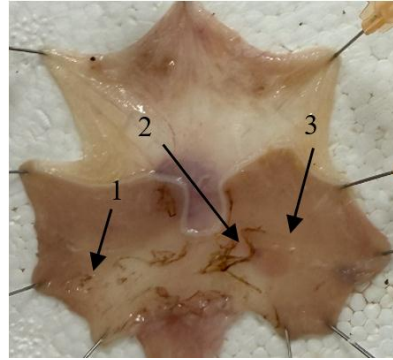
HE x 100



HE x 400

Hình 3.2. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày lô chứng sinh học (DD-01)

Dạ dày có cấu trúc bình thường



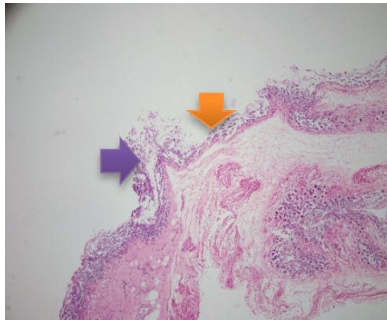
Chú thích:

1. Ổ loét
2. Xuất huyết
3. Sung huyết

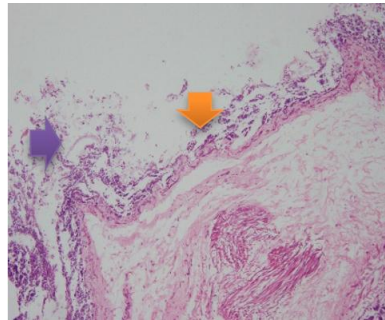
Mũi tên cam: Tổn thương loét, trợt

Mũi tên xanh lá: Tế bào viêm

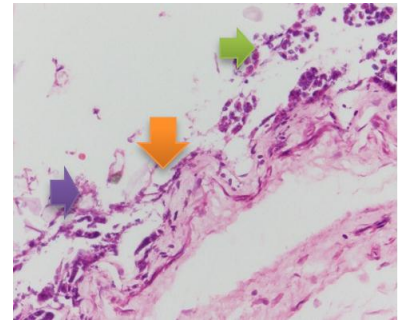
Mũi tên tím: Tổn thương thoái hóa



HE x 40



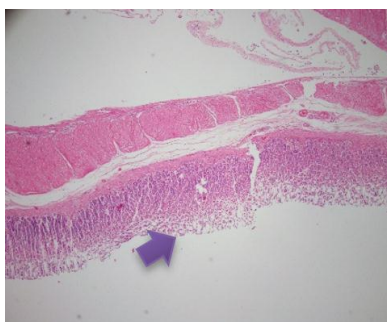
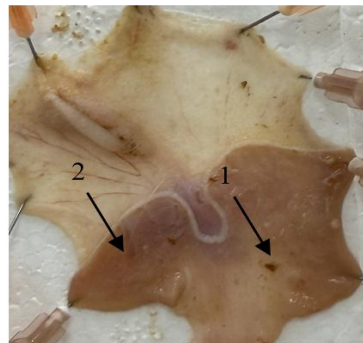
HE x 100



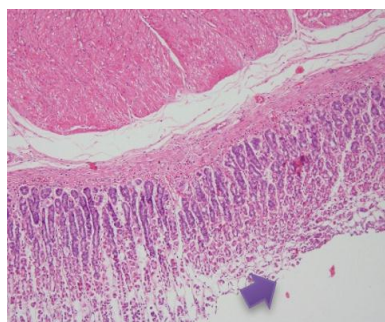
HE x 400

Hình 3.3. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày lô mô hình (mã DD-13)

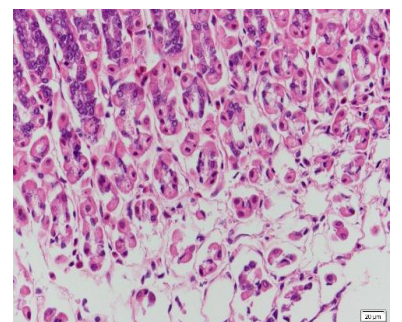
Dạ dày trợt toàn bộ niêm mạc, tổn thương loét sâu đến tầng cơ, viêm mức độ nhẹ, thoái hóa gần như toàn bộ lớp biểu mô phủ



HE x 40



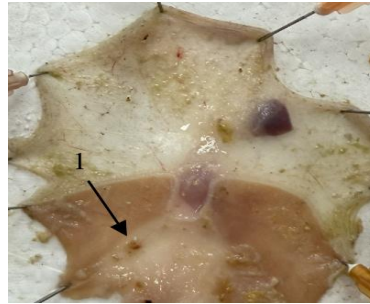
HE x 100



HE x 400

Hình 3.4. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày dùng famotidin (mã DD-27)

Dạ dày không thấy tổn thương trợt và không tổn thương loét, viêm mức độ nhẹ, thoái hóa nhẹ lớp biểu mô phủ



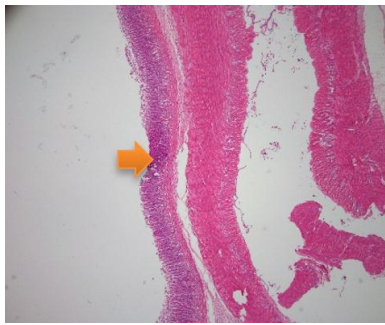
Chú thích:

1. Ổ loét
2. Xuất huyết
3. Sung huyết

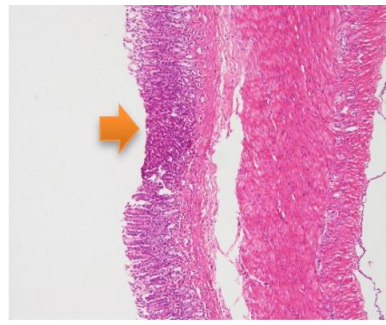
Mũi tên cam: Tổn thương loét, trợt

Mũi tên xanh lá: Tế bào viêm

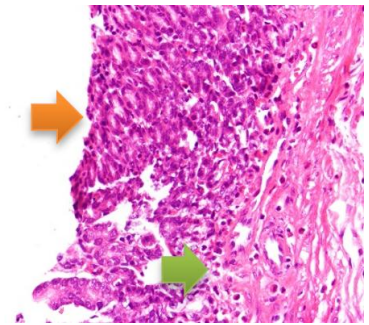
Mũi tên tím: Tổn thương thoái hóa



HE x 40



HE x 100

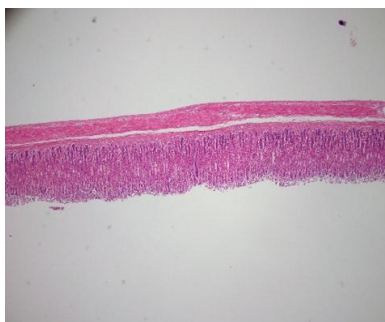


HE x 400

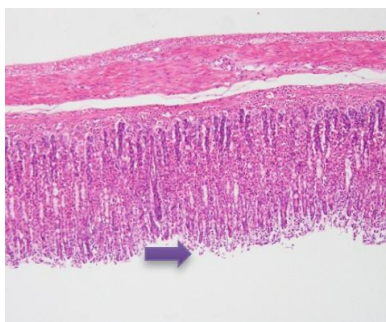
Hình 3.5. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày lô dùm Chế phẩm lá bơ liều

0,24g/kg/ngày (mã DD-50)

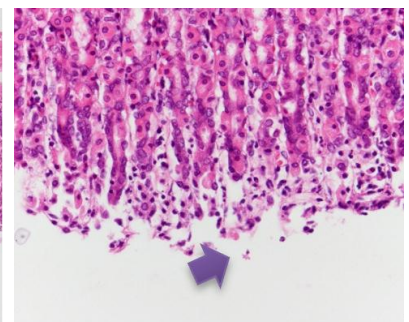
Dạ dày có tổn thương trợt lên đến 1/3 độ dày niêm mạc, không thấy tổn thương loét, viêm mức độ nặng, thoái hóa nhẹ lớp biểu mô phủ



HE x 40



HE x 100



HE x 400

Hình 3.6. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày lô dùm Chế phẩm lá bơ liều

0,72g/kg/ngày (mã DD-33)

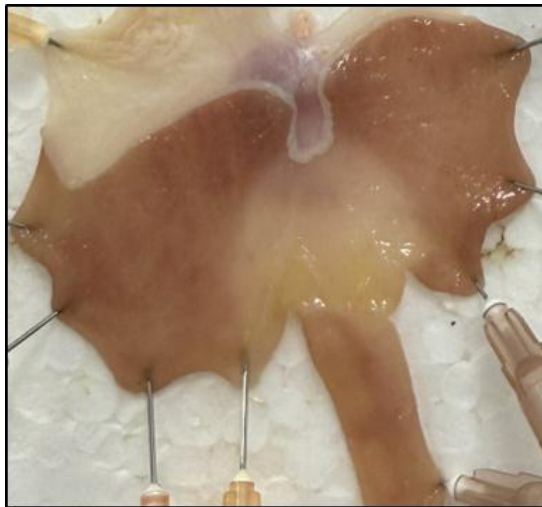
Dạ dày không thấy tổn thương trợt và không tổn thương loét, viêm có thể quan sát được, thoái hóa nhẹ lớp biểu mô phủ.

3.4.3. Ảnh hưởng của “Chế phẩm Lá bơ” đến các chỉ số đánh giá đại thể tá tràng
Bảng 3.7. Ảnh hưởng của “Chế phẩm Lá bơ” đến tỉ lệ chuột có loét tá tràng sau
khi uống cysteamin

Lô nghiên cứu	Tỉ lệ chuột có loét tá tràng
Lô 1: Chứng sinh học	0%
Lô 2: Mô hình	100%
Lô 3: Famotidin	60%
Lô 4: Chế phẩm Lá bơ liều 0,24 g/kg/ngày	90%
Lô 5: Chế phẩm Lá bơ liều 0,72 g/kg/ngày	50%

Kết quả ở Bảng 3.7 cho thấy:

- Tỉ lệ chuột có loét tá tràng ở lô dùng famotidin giảm so với lô mô hình.
- Tỉ lệ chuột có loét tá tràng ở lô dùng Chế phẩm Lá bơ liều 0,72 g/kg/ngày giảm so với lô mô hình.



Hình 3.7. Hình ảnh đại thể dạ dày – tá tràng lô chứng sinh học (chuột 03)

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của Chế phẩm Lá bơ đến số lượng ổ loét và độ sâu ổ loét tá tràng sau khi uống cysteamine

Lô nghiên cứu	Số lượng ổ loét tá tràng	Độ sâu ổ loét tá tràng
Lô 2: Mô hình	$1,40 \pm 0,52$	$1,60 \pm 0,52$
Lô 3: Famotidin	$1,10 \pm 1,10$	$1,00 \pm 0,94$
Lô 4: Chế phẩm Lá bơ liều 0,24 g/kg/ngày	$1,30 \pm 0,67$	$1,20 \pm 0,63$
Lô 5: Chế phẩm Lá bơ liều 0,72 g/kg/ngày	$1,00 \pm 1,33$	$0,70 \pm 0,82^{**}$

****** $p < 0,01$ so với lô mô hình

Kết quả ở Bảng 2.5 cho thấy:

- Ở lô dùng famotidin, số lượng ổ loét tá tràng và độ sâu ổ loét tá tràng có xu hướng giảm nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

- Ở lô dùng Chế phẩm Lá bơ liều 0,24 g/kg/ngày, số lượng ổ loét tá tràng và độ sâu ổ loét tá tràng có xu hướng giảm nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

- Ở lô dùng Chế phẩm Lá bơ liều 0,72 g/kg/ngày, số lượng ổ loét tá tràng có xu hướng giảm nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$), độ sâu ổ loét tá tràng giảm rõ so với lô mô hình ($p < 0,01$).

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của Chế phẩm Lá bơ đến chỉ số loét tá tràng (điểm đánh giá đại thể tá tràng)

Lô nghiên cứu	Chỉ số loét tá tràng (UI)	% ức chế loét tá tràng
Lô 2: Mô hình	$5,00 \pm 2,00$	---
Lô 3: Famotidin	$4,00 \pm 2,16$	20%
Lô 4: Chế phẩm Lá bơ liều 0,24 g/kg/ngày	$4,50 \pm 2,07$	10%
Lô 5: Chế phẩm Lá bơ liều 0,72 g/kg/ngày	$3,60 \pm 3,17$	28%

Kết quả ở Bảng 2.6 cho thấy:

- Ở lô dùng famotidin, chỉ số loét tá tràng có xu hướng giảm nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$), % ức chế tá tràng là 20%.

- Ở lô dùng Chế phẩm Lá bơ liều 0,24 g/kg/ngày, chỉ số loét tá tràng có xu hướng giảm nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$), % ức chế tá tràng là 10%.

- Ở lô dùng Chế phẩm Lá bơ liều 0,72 g/kg/ngày, chỉ số loét tá tràng có xu hướng giảm nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$), % ức chế tá tràng là 28%.

3.4.4. Ảnh hưởng của “Chế phẩm Lá bơ” đến hình ảnh vi thể tá tràng

Kết quả đánh giá vi thể tá tràng như sau:

- Lô chứng sinh học: 100% mẫu bệnh phẩm tá tràng có cấu trúc bình thường, không có tổn thương loét, xuất huyết, viêm hay apoptosis.

- Lô mô hình các mẫu bệnh phẩm có tổn thương loét, viêm, apoptosis rõ rệt trên hình ảnh vi thể tá tràng, cụ thể như sau:

+ Tổn thương loét: 1/3 mẫu bệnh phẩm tá tràng có tổn thương loét toàn bộ niêm mạc, 2/3 mẫu bệnh phẩm có tổn thương loét lên đến 2/3 độ dày niêm mạc.

+ Tổn thương loét: 100% mẫu bệnh phẩm tá tràng có tổn thương loét giới hạn tại cơ niêm.

+ Tổn thương xuất huyết: Không quan sát thấy tổn thương xuất huyết ở tất cả các mẫu bệnh phẩm.

+ Tổn thương viêm: 2/3 mẫu bệnh phẩm tá tràng có tổn thương viêm mức độ nặng, 1/3 mẫu bệnh phẩm có tổn thương viêm mức độ nhẹ, 100% mẫu bệnh phẩm thoái hoá gần như toàn bộ lớp biểu mô phủ.

+ Apoptosis: 100% mẫu bệnh phẩm tá tràng có apoptosis mức độ nặng.

- Lô dùng famotidin giảm tổn thương loét, thoái hoá biểu mô phủ, apoptosis trên hình ảnh vi thể tá tràng so với lô mô hình, cụ thể như sau:

+ Tổn thương loét: 1/3 mẫu bệnh phẩm tá tràng có tổn thương loét toàn bộ niêm mạc, 1/3 mẫu bệnh phẩm có tổn thương loét lên đến 2/3 độ dày niêm mạc, 1/3 mẫu bệnh phẩm có tổn thương loét lên đến 1/3 độ dày niêm mạc.

+ Tổn thương loét: 100% mẫu bệnh phẩm tá tràng có tổn thương loét giới hạn tại cơ niêm.

+ Tổn thương xuất huyết: Không quan sát thấy tổn thương xuất huyết ở tất cả các mẫu bệnh phẩm.

+ Tổn thương viêm: 100% mẫu bệnh phẩm tá tràng có tổn thương viêm mức độ nặng, thoái hoá nhẹ lớp biểu mô phủ.

+ Apoptosis: 100% mẫu bệnh phẩm tá tràng có apoptosis mức độ nhẹ.

- Lô dùng Chế phẩm Lá bơ liều 0,24 g/kg/ngày giảm tổn thương loét, viêm tá tràng trên hình ảnh vi thể tá tràng so với lô mô hình, cụ thể như sau:

+ Tổn thương loét: 100% mẫu bệnh phẩm có tổn thương loét lên đến 2/3 độ dày niêm mạc.

+ Tổn thương loét: 100% mẫu bệnh phẩm tá tràng có tổn thương loét giới hạn tại cơ niêm.

+ Tổn thương xuất huyết: Không quan sát thấy tổn thương xuất huyết ở tất cả các mẫu bệnh phẩm.

+ Tổn thương viêm: 100% mẫu bệnh phẩm tá tràng có tổn thương viêm độ nhẹ, thoái hoá gần như toàn bộ lớp biểu mô phủ.

+ Apoptosis: 100% mẫu bệnh phẩm tá tràng có apoptosis mức độ nặng.

- Lô dùng Chế phẩm Lá bơ liều 0,72 g/kg/ngày giảm tổn thương loét, viêm, thoái hoá biểu mô phủ, apoptosis trên hình ảnh vi thể tá tràng so với lô mô hình, cụ thể như sau:

+ Tổn thương loét: 1/3 mẫu bệnh phẩm có tổn thương loét lên đến 2/3 độ dày niêm mạc, 2/3 mẫu bệnh phẩm có tổn thương loét lên đến 1/3 độ dày niêm mạc.

+ Tổn thương loét: 100% mẫu bệnh phẩm tá tràng có tổn thương loét giới hạn tại cơ niêm.

+ Tổn thương xuất huyết: Không quan sát thấy tổn thương xuất huyết ở tất cả các mẫu bệnh phẩm.

+ Tổn thương viêm: 1/3 mẫu bệnh phẩm tá tràng có tổn thương viêm mức độ nhẹ, 2/3 mẫu bệnh phẩm có tổn thương viêm nặng; 2/3 mẫu bệnh phẩm thoái hoá nhẹ lớp biểu mô phủ, 1/3 mẫu bệnh phẩm thoái hoá gần như toàn bộ lớp biểu mô phủ.

+ Apoptosis: 1/3 mẫu bệnh phẩm tá tràng có apoptosis mức độ nặng, 2/3 mẫu bệnh phẩm có apoptosis mức độ nhẹ.



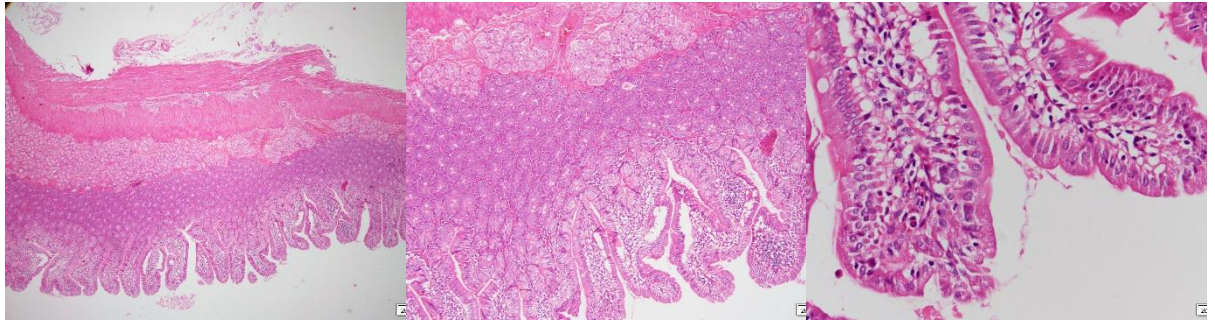
Chú thích:

1. Ổ loét
2. Xuất huyết
3. Sung huyết

Mũi tên cam: Tổn thương loét, trợt

Mũi tên xanh lá: Tế bào viêm

Mũi tên tím: Tổn thương thoái hóa



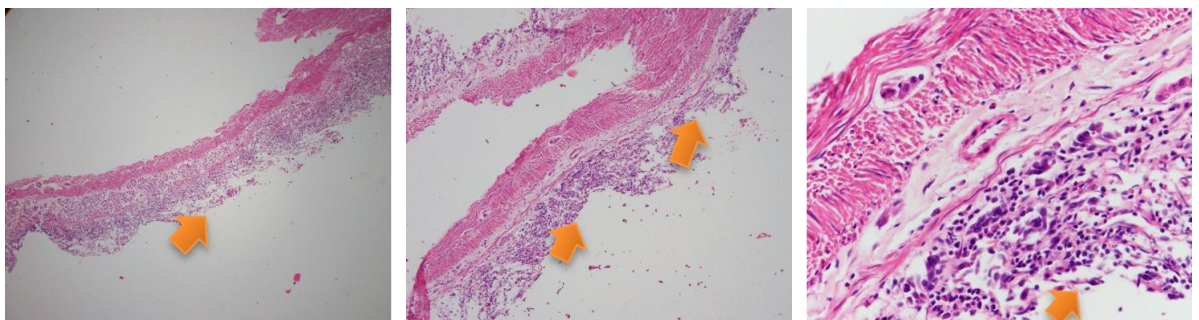
HE x 40

HE x 100

HE x 400

Hình 3.8. Hình ảnh đại thể và vi thể tá tràng lô chứng sinh học (TT-03)

Tá tràng có cấu trúc bình thường



HE x 40

HE x 100

HE x 400

Hình 3.9. Hình ảnh đại thể và vi thể tá tràng lô mô hình (mã TT-19)

Tá tràng có tổn thương trợt lên đến 2/3 độ dày niêm mạc, loét giới hạn tại cơ niêm, viêm mức độ nặng, thoái hóa gần như toàn bộ lớp biểu mô phủ.



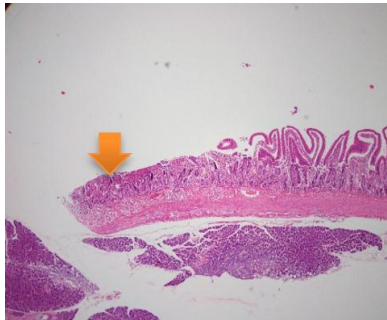
Chú thích:

1. Ổ loét
2. Xuất huyết
3. Sung huyết

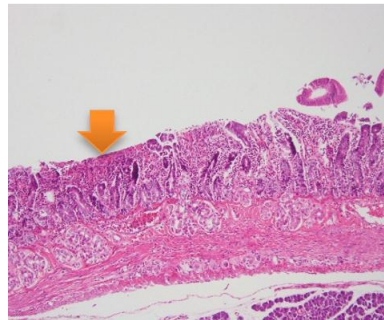
Mũi tên cam: Tổn thương loét, trợt

Mũi tên xanh lá: Tế bào viêm

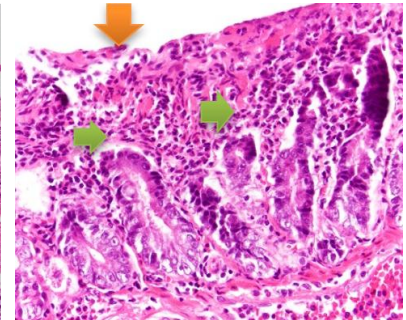
Mũi tên tím: Tổn thương thoái hóa



HE x 40



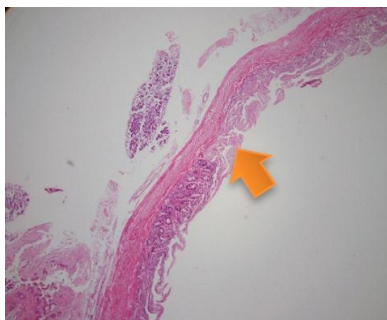
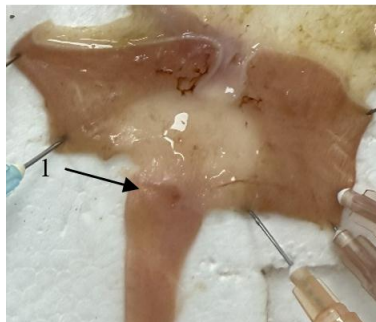
HE x 100



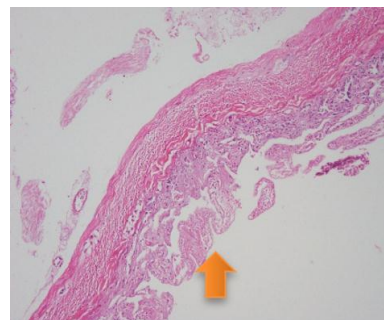
HE x 400

Hình 3.10. Hình ảnh đại thể và vi thể tá tràng lô dùng famotidin (mã TT-21)

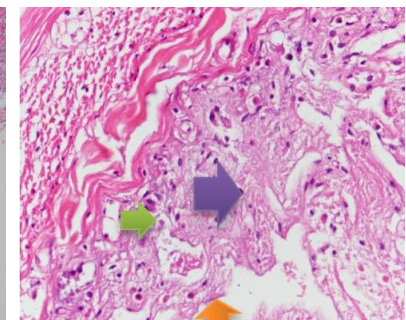
Tá tràng có tổn thương trợt 2/3 độ dày niêm mạc, loét giới hạn tại cơ niêm, bạch cầu đa nhân trung tính xâm nhập trong mô đệm, viêm mức độ nặng



HE x 40



HE x 100

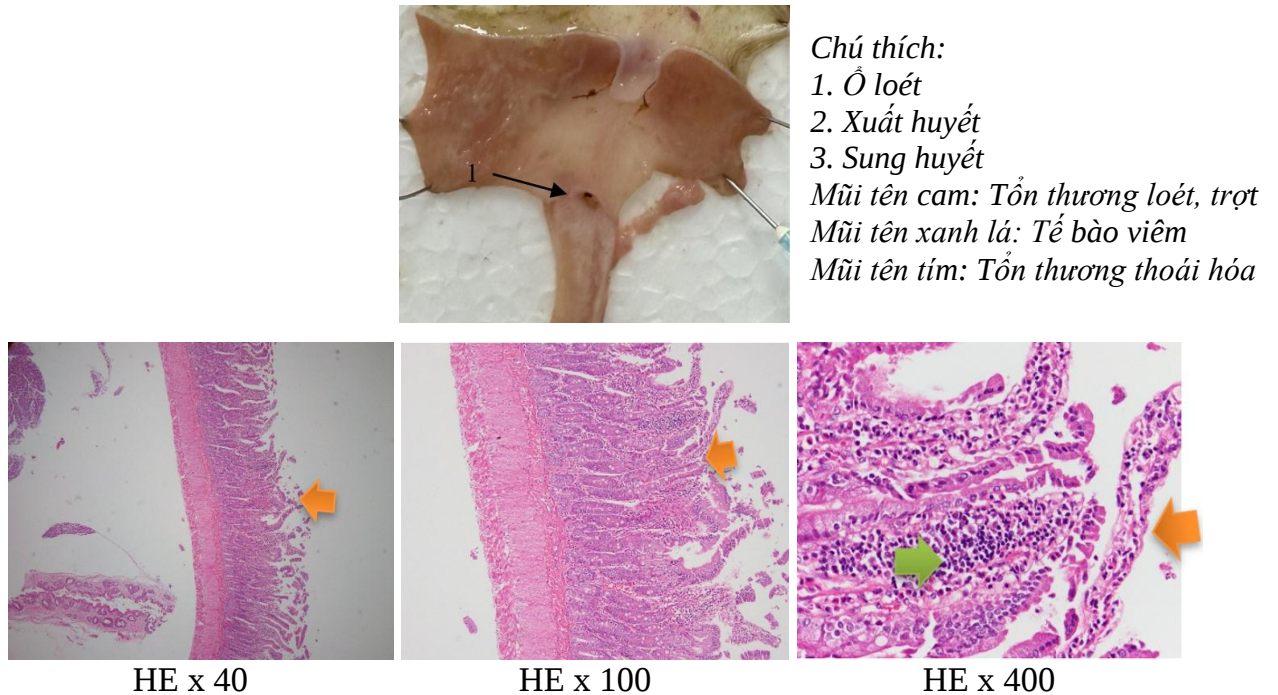


HE x 400

Hình 3.11. Hình ảnh đại thể và vi thể tá tràng chuột lô dùng chế phẩm lá bơ liều

0,24g/kg/ngày (mã TT-49)

Tá tràng có tổn thương trợt lên đến 2/3 độ dày niêm mạc, loét giới hạn tại cơ niêm, viêm mức độ nặng, thoái hóa nặng lớp biểu mô phủ.



Hình 3.12. Hình ảnh đại thể và vi thể tá tràng lô dùng chế phẩm lá bơ liều

0,72g/kg/ngày (mã TT-34)

Tá tràng có tổn thương trợt lên đến 1/3 độ dày niêm mạc, loét giới hạn tại cơ niêm, viêm mức độ nặng, thoái hóa nhẹ lớp biểu mô phủ.

3.4.5. Ảnh hưởng của “Chế phẩm Lá bơ” đến xét nghiệm đánh giá gan, chức năng thận trên chuột gây mô hình bằng Cysteamine

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của Chế phẩm Lá bơ đến hoạt độ AST, ALT

Lô nghiên cứu	Hoạt độ AST (IU/L) ($\bar{X} \pm SD$)	Hoạt độ ALT (IU/L) ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 1: Chứng sinh học	88,10 $\pm$ 12,88	52,60 $\pm$ 7,06
Lô 2: Mô hình	121,20 $\pm$ 16,84 ^{###}	74,70 $\pm$ 17,15 ^{##}
Lô 3: Famotidin	118,30 $\pm$ 34,74 [#]	62,40 $\pm$ 14,33
Lô 4: Chế phẩm Lá bơ liều 0,24 g/kg/ngày	94,30 $\pm$ 15,43 ^{**}	53,80 $\pm$ 8,88 ^{**}
Lô 5: Chế phẩm Lá bơ liều 0,72 g/kg/ngày	90,40 $\pm$ 7,37 ^{***}	47,00 $\pm$ 7,26 ^{***}

[#] $p < 0,05$, ^{##} $p < 0,01$, ^{###} $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học

^{*} $p < 0,05$, ^{**} $p < 0,01$, ^{***} $p < 0,001$ so với lô mô hình

Kết quả ở bảng 2.7 cho thấy:

- Ở lô mô hình, hoạt độ AST, ALT trong máu tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$ và $p < 0,01$).

- Ở lô dùng famotidin, hoạt độ AST giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$), hoạt độ ALT có xu hướng giảm nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

- Ở lô dùng Chế phẩm Lá bơ liều 0,24 g/kg/ngày và liều 0,72 g/kg/ngày, hoạt độ AST, ALT trong máu giảm rõ rệt so với lô mô hình ($p < 0,01$ và $p < 0,001$).

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của Chế phẩm Lá bơ 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	54,50 $\pm$ 6,69	4,74 $\pm$ 0,64
Lô 2: Mô hình	58,00 $\pm$ 7,30	5,89 $\pm$ 0,37 ^{###}
Lô 3: Famotidin	54,40 $\pm$ 5,17	5,01 $\pm$ 1,12*
Lô 4: Chế phẩm Lá bơ liều 0,24 g/kg/ngày	57,60 $\pm$ 2,72	5,21 $\pm$ 0,71*
Lô 5: Chế phẩm Lá bơ liều 0,72 g/kg/ngày	56,20 $\pm$ 6,30	5,39 $\pm$ 0,63 ^{#,*}

[#] $p < 0,05$ so với lô chứng sinh học, ^{##} $p < 0,01$ so với lô chứng sinh học

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

Kết quả ở bảng 2.8 cho thấy:

- Ở lô mô hình, nồng độ ure trong máu tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,01$).

- Ở lô dùng famotidin, nồng độ ure giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).

- Ở lô dùng Chế phẩm Lá bơ liều 0,24 g/kg/ngày và 0,72 g/kg/ngày, nồng độ ure giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).

- Nồng độ creatinin ở các lô không khác biệt giữa các lô.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Độc tính cấp của “Chế phẩm Lá bơ” trên động vật thực nghiệm

Đánh giá độc tính cấp là bước đầu tiên và bắt buộc trong nghiên cứu tiền lâm sàng nhằm xác định mức độ an toàn ban đầu của một chế phẩm trước khi xem xét các nghiên cứu tiếp theo. Theo các hướng dẫn nghiên cứu của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), đối với các chế phẩm có nguồn gốc từ dược liệu, việc tiến hành các thử nghiệm độc tính tiền lâm sàng, trong đó có độc tính cấp, là cần thiết để phát hiện sớm các biểu hiện nhiễm độc cấp và ước tính khoảng liều an toàn trước khi đưa vào thử nghiệm trên người [84].

Kết quả nghiên cứu độc tính cấp đường uống của “Chế phẩm Lá bơ” trên chuột nhắt trắng cho thấy, ở tất cả các mức liều khảo sát từ 16,6 g/kg đến 33,3 g/kg, không ghi nhận trường hợp chuột chết trong suốt thời gian theo dõi. Đồng thời, chuột ở các lô thí nghiệm đều duy trì trạng thái sinh hoạt bình thường, không xuất hiện các biểu hiện nhiễm độc cấp như run rẩy, co giật, giảm vận động, suy kiệt hay thay đổi rõ rệt về hình thái bên ngoài. Tuy nhiên, theo một nghiên cứu trước đây cũng về độc tính cấp của chiết xuất Lá bơ đã ghi nhận tử vong ở liều khoảng 5000 mg/kg khi sử dụng các phân đoạn chiết bằng dung môi hữu cơ [85]. Sự khác biệt này có thể liên quan đến dạng chế phẩm, phương pháp chiết xuất và hàm lượng các thành phần hoạt chất trong từng chế phẩm. Các dung môi hữu cơ có khả năng chiết mạnh các hợp chất kém phân cực, trong khi chế phẩm của nghiên cứu này được bào chế theo hướng truyền thống, có thể làm giảm hàm lượng các chất có tiềm năng gây độc. Do đó, việc so sánh trực tiếp liều dùng giữa các nghiên cứu cần được xem xét trong bối cảnh phương pháp chiết xuất và dạng chế phẩm sử dụng.

Bên cạnh đó, theo phân loại độc tính cấp dựa trên LD₅₀ đường uống, các chất có LD₅₀ lớn hơn 15 g/kg thể trọng được xếp vào nhóm hầu như không độc. Trong nghiên cứu này, do không xác định được liều gây chết 50% (LD₅₀), có thể ước tính LD₅₀ của “Chế phẩm Lá bơ” lớn hơn 33,3 g/kg, vượt xa ngưỡng phân loại hầu như không độc. Kết quả này cho thấy chế phẩm có độ an toàn cao về độc tính cấp, đồng

thời phù hợp với xu hướng chung của các dược liệu có nguồn gốc tự nhiên khi sử dụng qua đường uống [83].

Mặt khác, liều cao nhất được sử dụng trong nghiên cứu (33,3 g/kg) có thể được xem là liều dung nạp tối đa của cao đặc lá bơ trong điều kiện thử nghiệm, do không gây tử vong và không làm xuất hiện các dấu hiệu nhiễm độc nghiêm trọng. Việc xác định được liều dung nạp tối đa có ý nghĩa thực tiễn quan trọng, giúp định hướng lựa chọn liều an toàn cho các nghiên cứu tiếp theo, đặc biệt là các thử nghiệm đánh giá tác dụng dược lý như tác dụng chống loét dạ dày – tá tràng hoặc tác dụng chống oxy hóa.

Tuy nhiên, cần lưu ý rằng nghiên cứu độc tính cấp chỉ phản ánh tác động của chế phẩm sau một lần dùng thuốc, chưa đánh giá được ảnh hưởng khi sử dụng lặp lại hoặc kéo dài. Trong thực tế, nhiều dược liệu tuy an toàn về độc tính cấp nhưng vẫn có thể gây ra những biến đổi sinh hóa hoặc mô bệnh học khi dùng lâu dài. Do đó, để đánh giá đầy đủ và toàn diện hơn độ an toàn của Chế phẩm Lá bơ, cần tiếp tục tiến hành các nghiên cứu độc tính bán trường diễn và mạn tính, kết hợp theo dõi các chỉ số huyết học, sinh hóa và mô bệnh học nhằm phát hiện sớm các tác dụng không mong muốn tiềm ẩn.

Từ những phân tích trên, có thể nhận định rằng “Chế phẩm Lá bơ” có độ an toàn cao về độc tính cấp đường uống, tạo cơ sở khoa học cho việc tiếp tục nghiên cứu tác dụng dược lý và khả năng ứng dụng của chế phẩm trong thực nghiệm và định hướng sử dụng sau này.

4.2. Khả năng chống Oxy hoá của “Chế phẩm Lá bơ” trên in vitro

Kết quả thử nghiệm cho thấy cao đặc lá bơ có khả năng trung hòa gốc tự do in vitro với giá trị SC_{50} đạt 48,98 $\mu\text{g/mL}$, chứng tỏ mẫu thử thể hiện hoạt tính chống oxy hóa rõ rệt theo phương pháp sử dụng trong nghiên cứu. Mặc dù hoạt tính này thấp hơn so với mẫu đối chứng dương, song kết quả thu được cho thấy cao đặc lá bơ có khả năng tham gia vào quá trình khử các gốc tự do, từ đó góp phần làm giảm stress oxy hóa trong điều kiện thí nghiệm.

So sánh với một số nghiên cứu đã công bố, kết quả của nghiên cứu này tương đồng với các báo cáo về hoạt tính chống oxy hóa của chiết xuất lá bơ và các bộ

phận khác của cây bơ (*Persea americana* Mill) [86]. Nhiều tác giả đã ghi nhận rằng các cao chiết từ lá bơ thể hiện khả năng bắt giữ gốc tự do ở mức trung bình đến khá, với giá trị IC_{50} hoặc SC_{50} nằm trong khoảng vài chục đến vài trăm $\mu\text{g/mL}$, tùy thuộc vào dung môi chiết và phương pháp đánh giá [10] [11]. Sự khác biệt về cường độ tác dụng giữa các nghiên cứu có thể liên quan đến quy trình chiết xuất, độ đậm đặc của cao, cũng như thành phần hóa học đặc trưng của từng mẫu nghiên cứu.

Khả năng chống oxy hóa in vitro của cao đặc lá bơ có thể được lý giải, một phần, bởi sự hiện diện của các hợp chất có hoạt tính sinh học như polyphenol, flavonoid và các hợp chất phenolic khác, vốn được biết đến với khả năng cho proton hoặc điện tử để trung hòa các gốc tự do [87]. Các hợp chất này thường hiện diện với hàm lượng đáng kể trong Lá bơ và đã được nhiều nghiên cứu xác nhận có vai trò quan trọng trong hoạt tính chống oxy hóa của dược liệu.

Tuy nhiên, cần lưu ý rằng các thử nghiệm chống oxy hóa in vitro chỉ phản ánh khả năng tương tác trực tiếp giữa cao chiết và gốc tự do trong điều kiện phòng thí nghiệm, chưa phản ánh đầy đủ hiệu quả sinh học của chế phẩm trong cơ thể sống. Trong điều kiện in vivo, hoạt tính chống oxy hóa còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố như khả năng hấp thu, chuyển hóa, phân bố và thải trừ của các hợp chất có hoạt tính. Do đó, mặc dù kết quả in vitro cho thấy tiềm năng chống oxy hóa của “Chế phẩm Lá bơ”, vẫn cần có thêm các nghiên cứu in vivo để làm rõ ý nghĩa sinh học và giá trị ứng dụng thực tiễn của tác dụng này.

Mặt khác, kết quả chống oxy hóa in vitro của cao đặc lá bơ cũng có ý nghĩa định hướng cho việc nghiên cứu cơ chế tác dụng của chế phẩm trong các mô hình bệnh lý có liên quan đến stress oxy hóa, đặc biệt là các bệnh lý đường tiêu hóa như viêm và loét dạ dày – tá tràng. Hoạt tính chống oxy hóa có thể góp phần bảo vệ niêm mạc, hạn chế tổn thương tế bào do các gốc tự do gây ra, từ đó hỗ trợ và bổ sung cho các tác dụng dược lý khác của chế phẩm.

Từ những phân tích trên, có thể nhận định rằng cao đặc lá bơ có hoạt tính chống oxy hóa in vitro đáng kể, đóng vai trò là một trong những cơ sở khoa học quan trọng cho việc tiếp tục nghiên cứu sâu hơn về tác dụng dược lý và tiềm năng ứng dụng của chế phẩm trong thực nghiệm.

4.3. Khả năng kháng vi khuẩn *Helicobacter pylori* trên in vitro

Kết quả thử nghiệm in vitro cho thấy “Chế phẩm Lá bo” có khả năng ức chế sự phát triển của *Helicobacter pylori* trên môi trường thạch máu bổ sung 7% máu cừu. Vi khuẩn phát triển rõ rệt ở đĩa đối chứng âm (0 µg/mL), trong khi ở các đĩa có bổ sung chế phẩm, mức độ phát triển của vi khuẩn giảm dần theo nồng độ. Đặc biệt, tại nồng độ 25 µg/mL, không quan sát thấy sự hình thành khuẩn lạc, và hiện tượng này tiếp tục được ghi nhận ở các nồng độ cao hơn. Do đó, nồng độ 25 µg/mL được xác định là MIC của “Chế phẩm Lá bo” đối với chủng *HP* HP3.8 trong điều kiện thí nghiệm.

Khả năng kháng *HP* của “Chế phẩm Lá bo” in vitro cho thấy chế phẩm có tác dụng ức chế vi khuẩn rõ rệt, thể hiện mối liên quan liều – đáp ứng. Kết quả này có ý nghĩa quan trọng, bởi *HP* là vi khuẩn khó nuôi cấy và có khả năng đề kháng cao, đặc biệt trong bối cảnh gia tăng tình trạng kháng kháng sinh hiện nay. Việc một chế phẩm có nguồn gốc dược liệu thể hiện hoạt tính kháng *HP* ở nồng độ tương đối thấp gợi ý tiềm năng ứng dụng trong nghiên cứu và hỗ trợ điều trị các bệnh lý liên quan đến nhiễm *HP*.

So sánh với một số nghiên cứu đã công bố, kết quả của nghiên cứu này tương đồng với các báo cáo về hoạt tính kháng *HP* của các chiết xuất thực vật. Nhiều tác giả đã ghi nhận rằng các cao chiết từ dược liệu có thể ức chế sự phát triển của *HP* với MIC nằm trong khoảng vài chục đến vài trăm µg/mL, tùy thuộc vào loại dược liệu, dung môi chiết và chủng vi khuẩn sử dụng [88] [89]. Giá trị MIC 25 µg/mL của “Chế phẩm Lá bo” cho thấy mức độ ức chế tương đối tốt so với mặt bằng chung của các chiết xuất thảo dược đã được báo cáo.

Khả năng kháng *HP* in vitro của “Chế phẩm Lá bo” có thể liên quan đến sự hiện diện của các hợp chất có hoạt tính sinh học trong dược liệu, đặc biệt là các polyphenol, flavonoid và các hợp chất phenolic khác. Các nhóm chất này đã được chứng minh có khả năng làm tổn thương màng tế bào vi khuẩn, ức chế enzym, hoặc cản trở quá trình bám dính của *HP* vào niêm mạc dạ dày. Tuy nhiên, trong phạm vi nghiên cứu này, cơ chế tác dụng cụ thể chưa được làm rõ và cần tiếp tục được nghiên cứu sâu hơn.

Mặt khác, cần nhấn mạnh rằng kết quả kháng *HP* in vitro chỉ phản ánh tác dụng trực tiếp của chế phẩm lên vi khuẩn trong điều kiện phòng thí nghiệm, chưa phản ánh đầy đủ hiệu quả trong cơ thể sống. Trong điều kiện in vivo, tác dụng kháng khuẩn còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố như độ ổn định của chế phẩm trong môi trường acid dạ dày, khả năng tiếp xúc với vi khuẩn tại niêm mạc, cũng như sự tương tác với các yếu tố sinh học khác của cơ thể. Do đó, kết quả in vitro này chủ yếu mang ý nghĩa định hướng, làm cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo trên động vật thực nghiệm.

Tuy vậy, khi xem xét tổng thể cùng với kết quả độc tính cấp cho thấy chế phẩm có độ an toàn cao và kết quả chống oxy hóa in vitro thể hiện tiềm năng bảo vệ tế bào, khả năng kháng *HP* in vitro của “Chế phẩm Lá bơ” càng củng cố cơ sở khoa học cho việc tiếp tục nghiên cứu chế phẩm trong các mô hình bệnh lý liên quan đến viêm và loét dạ dày – tá tràng. Sự kết hợp giữa tác dụng kháng vi khuẩn, chống oxy hóa và độ an toàn ban đầu là những yếu tố thuận lợi cho định hướng nghiên cứu và ứng dụng tiếp theo của chế phẩm.

4.4. Khả năng chống loét dạ dày-tá tràng của “Chế phẩm Lá bơ” trên mô hình gây loét bằng Cysteamine trên thực nghiệm

Trong nghiên cứu này, mô hình gây loét dạ dày-tá tràng bằng Cysteamine đã được sử dụng để đánh giá tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày-tá tràng của “Chế phẩm Lá bơ”. Cysteamine là tác nhân gây loét mạnh, thường được sử dụng trong thực nghiệm do khả năng làm tăng tiết acid, gây stress oxy hóa và tổn thương trực tiếp lớp niêm mạc dạ dày-tá tràng. Kết quả ở lô mô hình cho thấy tỷ lệ chuột có loét dạ dày-tá tràng cao (90-100%), số lượng ổ loét và chỉ số loét đều tăng rõ rệt, chứng tỏ mô hình được thiết lập thành công và phù hợp cho việc đánh giá tác dụng chống loét của chế phẩm.

4.4.1. Ảnh hưởng đến tỷ lệ chuột bị loét dạ dày

Kết quả ở Bảng 3.1 cho thấy “Chế phẩm Lá bơ” có xu hướng làm giảm tỷ lệ chuột bị loét dạ dày theo liều sử dụng. Ở liều 0,24 g/kg/ngày, tỷ lệ chuột có loét giảm từ 90% (lô mô hình) xuống còn 70%, tuy nhiên mức giảm này chưa thật sự nổi bật. Ngược lại, ở liều 0,72 g/kg/ngày, tỷ lệ chuột bị loét giảm rõ rệt xuống còn 30%,

sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$). Kết quả này cho thấy tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày của chế phẩm phụ thuộc vào liều dùng.

So sánh với lô dùng famotidin – thuốc ức chế thụ thể H_2 histamin – cho thấy chế phẩm ở liều cao có hiệu quả làm giảm tỷ lệ loét tương đương, thậm chí tốt hơn về mặt tỷ lệ chuột không bị loét. Điều này gợi ý rằng ngoài tác dụng ức chế tiết acid, chế phẩm có thể còn tác động thông qua các cơ chế khác.

4.4.2. Ảnh hưởng đến số lượng và độ sâu ổ loét

Kết quả ở Bảng 3.2 cho thấy Chế phẩm Lá bơ làm giảm đáng kể số lượng ổ loét và độ sâu ổ loét dạ dày so với lô mô hình. Ở liều 0,24 g/kg/ngày, số lượng ổ loét và độ sâu ổ loét đều giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), chứng tỏ chế phẩm đã thể hiện tác dụng bảo vệ nhất định đối với niêm mạc dạ dày.

Đặc biệt, ở liều 0,72 g/kg/ngày, chế phẩm làm giảm rất mạnh số lượng ổ loét ($0,30 \pm 0,48$) và độ sâu ổ loét ($0,30 \pm 0,48$), với mức ý nghĩa thống kê cao ($p < 0,01$ và $p < 0,001$). Mức độ giảm này cho thấy không chỉ số lượng mà mức độ tổn thương của niêm mạc dạ dày cũng được cải thiện rõ rệt. So với famotidin, chế phẩm ở liều cao cho thấy hiệu quả bảo vệ niêm mạc dạ dày tương đương hoặc vượt trội về mức độ làm lành tổn thương.

4.4.3. Ảnh hưởng đến chỉ số loét dạ dày và tỷ lệ ức chế loét

Chỉ số loét dạ dày (UI) là chỉ tiêu tổng hợp phản ánh mức độ tổn thương đại thể của niêm mạc dạ dày. Kết quả ở Bảng 3.3 cho thấy Chế phẩm Lá bơ làm giảm chỉ số loét theo cách phụ thuộc liều. Ở liều 0,24 g/kg/ngày, chỉ số loét giảm còn $5,60 \pm 2,17$, tương ứng với tỷ lệ ức chế loét đạt 43,43%. Trong khi đó, ở liều 0,72 g/kg/ngày, chỉ số loét giảm mạnh xuống còn $2,80 \pm 0,92$, với tỷ lệ ức chế loét đạt 71,72%, cao hơn so với famotidin (54,55%).

Kết quả này cho thấy chế phẩm ở liều cao có khả năng bảo vệ niêm mạc dạ dày rất tốt trên mô hình loét do cysteamin, không chỉ làm giảm mức độ tổn thương mà còn hạn chế đáng kể sự hình thành ổ loét mới.

4.4.4. Đánh giá vi thể dạ dày

Đánh giá vi thể dạ dày là phương pháp quan trọng nhằm làm rõ mức độ và bản chất tổn thương niêm mạc ở cấp độ mô học, đồng thời góp phần khẳng định tác

dụng bảo vệ niêm mạc của chế phẩm. Kết quả quan sát vi thể trong nghiên cứu này cho thấy sự khác biệt rõ rệt giữa các lô, phản ánh đầy đủ tác động của cysteamin cũng như hiệu quả bảo vệ của famotidin và Chế phẩm Lá bơ.

Ở lô chứng sinh học, cấu trúc mô học dạ dày hoàn toàn bình thường, không ghi nhận các dấu hiệu tổn thương như trợt, loét, viêm, xuất huyết hay apoptosis. Điều này chứng tỏ điều kiện nuôi dưỡng và quy trình xử lý mẫu phù hợp, đồng thời làm cơ sở so sánh tin cậy cho các lô còn lại.

Ngược lại, ở lô mô hình, hình ảnh vi thể dạ dày cho thấy tổn thương niêm mạc rõ rệt và lan tỏa. Các biểu hiện trợt và loét xuất hiện với mức độ từ nông đến sâu, trong đó một phần mẫu có tổn thương loét ăn sâu đến tầng cơ. Bên cạnh đó, tình trạng viêm nhẹ nhưng lan rộng và hiện tượng apoptosis mức độ nặng xuất hiện ở toàn bộ mẫu bệnh phẩm cho thấy cysteamin không chỉ gây tổn thương cơ học lớp niêm mạc mà còn kích hoạt quá trình chết tế bào theo chương trình. Kết quả này phù hợp với cơ chế gây loét của cysteamin thông qua tăng tiết acid, rối loạn cân bằng oxy hóa – khử và làm suy yếu hàng rào bảo vệ niêm mạc dạ dày.

Ở lô dùng famotidin, tổn thương vi thể dạ dày giảm rõ rệt so với lô mô hình. Phần lớn mẫu không còn xuất hiện trợt hoặc loét, các tổn thương còn lại chủ yếu giới hạn ở mức nông và mức độ viêm nhẹ. Đáng chú ý, mức độ apoptosis cũng giảm rõ rệt, cho thấy famotidin không chỉ làm giảm tổn thương niêm mạc thông qua ức chế tiết acid mà còn gián tiếp hạn chế quá trình chết tế bào niêm mạc. Kết quả này phù hợp với vai trò đã được biết đến của famotidin như một thuốc đối chứng dương trong các mô hình loét dạ dày thực nghiệm.

Đối với lô dùng Chế phẩm Lá bơ liều 0,24 g/kg/ngày, hình ảnh vi thể cho thấy tổn thương dạ dày đã được cải thiện so với lô mô hình, tuy nhiên mức độ bảo vệ còn hạn chế. Một số mẫu vẫn còn xuất hiện trợt toàn bộ niêm mạc và loét vượt qua lớp cơ niêm, kèm theo viêm và apoptosis mức độ từ nhẹ đến nặng. Điều này cho thấy ở liều thấp, chế phẩm đã bắt đầu thể hiện tác dụng bảo vệ niêm mạc, song chưa đủ mạnh để ngăn chặn hoàn toàn các tổn thương sâu do cysteamin gây ra.

Ngược lại, ở lô dùng Chế phẩm Lá bơ liều 0,72 g/kg/ngày, các tổn thương vi thể dạ dày giảm rõ rệt và tương đối đồng đều. Phần lớn mẫu không còn xuất hiện

tổn thương trượt và loét; nếu có, tổn thương chỉ giới hạn ở mức nông tại lớp cơ niêm. Mức độ viêm chủ yếu là nhẹ hoặc không đáng kể, đồng thời hiện tượng apoptosis giảm rõ rệt so với lô mô hình. Những thay đổi này cho thấy Chế phẩm Lá bơ ở liều cao có khả năng bảo vệ cấu trúc mô học của niêm mạc dạ dày một cách hiệu quả.

Khi đối chiếu với kết quả đánh giá đại thể và chỉ số loét dạ dày, có thể nhận thấy sự phù hợp chặt chẽ giữa các chỉ tiêu. Lô dùng Chế phẩm Lá bơ liều 0,72 g/kg/ngày không chỉ làm giảm tỷ lệ chuột bị loét và chỉ số loét dạ dày, mà còn cải thiện rõ rệt hình ảnh vi thể của niêm mạc. Điều này củng cố nhận định rằng tác dụng chống loét của chế phẩm không chỉ mang tính bề mặt mà còn có ý nghĩa bảo vệ cấu trúc mô học.

Về cơ chế, tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày của Chế phẩm Lá bơ có thể liên quan đến nhiều yếu tố phối hợp. Khả năng chống oxy hóa in vitro đã được chứng minh trong nghiên cứu có thể góp phần làm giảm stress oxy hóa – một yếu tố quan trọng gây tổn thương và apoptosis tế bào niêm mạc. Bên cạnh đó, khả năng kháng *Helicobacter pylori* in vitro của chế phẩm có thể giúp hạn chế phản ứng viêm và thúc đẩy quá trình hồi phục niêm mạc trong bối cảnh nhiễm vi khuẩn. Sự giảm apoptosis quan sát được trên mô học cho thấy chế phẩm có thể góp phần duy trì tính toàn vẹn và khả năng tái tạo của tế bào biểu mô dạ dày.

Như vậy, kết quả đánh giá vi thể dạ dày đã bổ sung bằng chứng quan trọng, khẳng định tác dụng bảo vệ niêm mạc *dạ dày* mạnh mẽ trên mô hình gây loét do Cysteamine, đặc biệt ở liều 0,72 g/kg/ngày. Tuy nhiên, để làm sáng tỏ hơn cơ chế tác dụng, cần tiếp tục thực hiện các nghiên cứu chuyên sâu như đánh giá marker viêm, marker apoptosis và stress oxy hóa ở mức độ tế bào và phân tử.

4.4.5. Ảnh hưởng đến tỷ lệ chuột bị loét tá tràng

Kết quả trình bày ở Bảng 3.4 cho thấy lô mô hình có tỷ lệ chuột bị loét tá tràng đạt 100%, khẳng định mô hình gây loét tá tràng bằng cysteamine đã được thiết lập thành công. Ở lô dùng famotidine, tỷ lệ chuột bị loét tá tràng giảm xuống còn 60%, cho thấy tác dụng bảo vệ niêm mạc tá tràng của thuốc đối chứng dương thông qua cơ chế ức chế tiết acid dịch vị.

Đối với Chế phẩm Lá bơ, ở liều 0,24 g/kg/ngày, tỷ lệ chuột bị loét tá tràng vẫn ở mức cao (90%), cho thấy hiệu quả bảo vệ còn hạn chế ở liều thấp. Tuy nhiên, khi tăng liều lên 0,72 g/kg/ngày, tỷ lệ chuột bị loét tá tràng giảm xuống còn 50%, thấp hơn so với lô famotidin. Kết quả này cho thấy Chế phẩm Lá bơ có khả năng làm giảm tỷ lệ loét tá tràng theo hướng phụ thuộc liều, và ở liều cao, hiệu quả bảo vệ niêm mạc tá tràng thể hiện rõ rệt hơn.

4.4.6. Ảnh hưởng đến số lượng và độ sâu ổ loét tá tràng

Kết quả ở Bảng 3.5 cho thấy Chế phẩm Lá bơ có xu hướng làm giảm số lượng ổ loét và độ sâu ổ loét tá tràng so với lô mô hình. Ở liều 0,24 g/kg/ngày, số lượng ổ loét và độ sâu ổ loét chỉ giảm nhẹ, sự khác biệt chưa rõ rệt. Điều này phù hợp với kết quả về tỷ lệ chuột bị loét tá tràng, cho thấy hiệu quả bảo vệ ở liều thấp còn hạn chế.

Ngược lại, ở liều 0,72 g/kg/ngày, độ sâu ổ loét tá tràng giảm rõ rệt và có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,01$). Mặc dù số lượng ổ loét chưa giảm nhiều, song việc giảm độ sâu ổ loét cho thấy mức độ tổn thương niêm mạc tá tràng đã được cải thiện đáng kể. Điều này có ý nghĩa quan trọng, bởi độ sâu ổ loét phản ánh mức độ phá hủy cấu trúc mô học và khả năng hồi phục của niêm mạc.

So sánh với famotidin, chế phẩm ở liều cao cho thấy hiệu quả làm giảm độ sâu ổ loét tá tràng tương đương, thậm chí có xu hướng tốt hơn, mặc dù tác dụng làm giảm số lượng ổ loét chưa thật sự nổi bật. Điều này gợi ý rằng cơ chế tác dụng của Chế phẩm Lá bơ có thể khác biệt một phần so với famotidin.

4.4.7. Ảnh hưởng đến chỉ số loét tá tràng và tỷ lệ ức chế loét

Kết quả ở Bảng 3.6 cho thấy chỉ số loét tá tràng của lô mô hình đạt giá trị cao nhất, phản ánh tổng mức độ tổn thương. Famotidin làm giảm chỉ số loét với tỷ lệ ức chế đạt 20%, phù hợp với vai trò là thuốc ức chế tiết acid.

Chế phẩm Lá bơ liều 0,24 g/kg/ngày chỉ đạt tỷ lệ ức chế loét 10%, cho thấy hiệu quả còn hạn chế. Tuy nhiên, ở liều 0,72 g/kg/ngày, chỉ số loét giảm rõ rệt và tỷ lệ ức chế loét đạt 28%, cao hơn so với famotidin. Kết quả này cho thấy Chế phẩm Lá bơ có tiềm năng chống loét tá tràng tốt khi sử dụng ở liều phù hợp.

4.4.8. Ảnh hưởng của Chế phẩm Lá bơ đến hình ảnh vi thể tá tràng

Đánh giá hình ảnh vi thể tá tràng là một chỉ tiêu quan trọng nhằm làm rõ mức độ tổn thương niêm mạc cũng như hiệu quả bảo vệ của các chế phẩm nghiên cứu trên mô hình loét tá tràng do cysteamin. Các kết quả thu được trong nghiên cứu này cho thấy sự khác biệt rõ rệt về hình thái mô học giữa các lô thí nghiệm, qua đó phản ánh mức độ tác động của Chế phẩm Lá bơ lên tổn thương tá tràng.

Ở lô chứng sinh học, toàn bộ các mẫu bệnh phẩm đều bảo tồn cấu trúc mô học bình thường của tá tràng, không ghi nhận hiện tượng loét, viêm, xuất huyết hay apoptosis. Điều này khẳng định tính ổn định của mô tá tràng trong điều kiện sinh lý và là cơ sở đối chiếu đáng tin cậy cho các lô can thiệp.

Ngược lại, lô mô hình cho thấy tổn thương vi thể xuất hiện rõ rệt và lan tỏa. Hầu hết các mẫu bệnh phẩm đều có hiện tượng loét niêm mạc ở mức độ trung bình đến nặng, kèm theo tổn thương loét giới hạn tại lớp cơ niêm. Mức độ viêm tại tá tràng chủ yếu ở mức nặng, kết hợp với tình trạng thoái hóa gần như toàn bộ lớp biểu mô phủ và apoptosis mạnh. Những biến đổi này phản ánh tác động gây hại rõ ràng của cysteamin lên niêm mạc tá tràng, thông qua các cơ chế như tăng tiết acid, rối loạn vi tuần hoàn và stress oxy hóa.

Ở lô sử dụng famotidin, mức độ tổn thương vi thể có xu hướng giảm so với lô mô hình. Các biểu hiện loét niêm mạc được ghi nhận ở nhiều mức độ khác nhau, từ nhẹ đến toàn bộ bề dày niêm mạc, cho thấy famotidin có khả năng hạn chế phần nào tổn thương bề mặt niêm mạc. Tuy nhiên, tổn thương loét tại cơ niêm vẫn xuất hiện ở tất cả các mẫu bệnh phẩm. Đáng chú ý, mức độ apoptosis đã giảm rõ rệt, chỉ còn ở mức nhẹ, và tình trạng thoái hóa biểu mô phủ cũng được cải thiện. Điều này phù hợp với cơ chế tác dụng của famotidin là ức chế thụ thể H_2 , làm giảm tiết acid dịch vị, từ đó hạn chế tổn thương tế bào và chết theo chương trình.

Đối với Chế phẩm Lá bơ liều 0,24 g/kg/ngày, hình ảnh vi thể cho thấy có sự cải thiện nhất định so với lô mô hình, đặc biệt ở mức độ viêm. Các mẫu bệnh phẩm đều ghi nhận viêm nhẹ, tuy nhiên tình trạng loét niêm mạc vẫn còn tương đối rõ, chủ yếu lan đến 2/3 bề dày niêm mạc. Tổn thương loét tại cơ niêm vẫn xuất hiện đồng loạt, đồng thời hiện tượng thoái hóa biểu mô phủ gần như toàn bộ và apoptosis

mức độ nặng vẫn chiếm ưu thế. Điều này cho thấy ở liều thấp, Chế phẩm Lá bơ mới chỉ phát huy tác dụng hạn chế trên phản ứng viêm, trong khi khả năng bảo vệ tế bào biểu mô và chống apoptosis chưa rõ rệt.

Ở lô sử dụng Chế phẩm Lá bơ liều 0,72 g/kg/ngày, các thay đổi vi thể cho thấy xu hướng cải thiện rõ ràng hơn. Mức độ trợt niêm mạc giảm đáng kể, với đa số mẫu bệnh phẩm chỉ bị tổn thương ở 1/3 độ dày niêm mạc. Tình trạng viêm và thoái hóa biểu mô phủ có sự phân hóa, trong đó phần lớn các mẫu ghi nhận mức độ nhẹ. Đặc biệt, apoptosis giảm rõ rệt so với lô mô hình và lô dùng liều thấp, cho thấy khả năng bảo vệ tế bào và hạn chế chết theo chương trình của Chế phẩm Lá bơ khi sử dụng ở liều cao.

Mặc dù tổn thương loét giới hạn tại cơ niêm vẫn xuất hiện ở tất cả các lô có gây loét, song mức độ tổn thương bề mặt niêm mạc, viêm và apoptosis đã được cải thiện đáng kể ở lô dùng Chế phẩm Lá bơ liều 0,72 g/kg/ngày. Điều này cho thấy Chế phẩm Lá bơ có tác dụng bảo vệ niêm mạc tá tràng theo cơ chế phụ thuộc liều. Hiệu quả này có thể liên quan đến các hoạt chất có trong lá bơ với đặc tính chống oxy hóa, kháng viêm và bảo vệ tế bào, giúp hạn chế tổn thương cấu trúc mô học do cysteamin gây ra. So với dạ dày, tổn thương tá tràng do cysteamin có xu hướng dai dẳng hơn, cho thấy đây là cơ quan nhạy cảm và khó phục hồi hơn.

Tổng hợp các kết quả vi thể cho thấy Chế phẩm Lá bơ, đặc biệt ở liều 0,72 g/kg/ngày, có khả năng cải thiện đáng kể tổn thương tá tràng trên mô hình thực nghiệm. Những dữ liệu này củng cố thêm các kết quả đại thể và định lượng trước đó, đồng thời khẳng định tiềm năng của Chế phẩm Lá bơ trong việc hỗ trợ phòng ngừa và giảm mức độ tổn thương loét tá tràng.

*** So sánh ảnh hưởng của “Chế phẩm Lá bơ” lên hình ảnh vi thể dạ dày-tá tràng:**

Khi đối chiếu kết quả đánh giá vi thể giữa dạ dày và tá tràng, có thể nhận thấy sự khác biệt rõ rệt về mức độ tổn thương cũng như khả năng hồi phục của hai cơ quan dưới tác động của Cysteamin và Chế phẩm Lá bơ. Ở dạ dày, Chế phẩm Lá bơ, đặc biệt ở liều 0,72 g/kg/ngày, cho thấy khả năng bảo vệ niêm mạc rõ rệt với sự cải thiện đáng kể các tổn thương trợt, loét, viêm và apoptosis; cấu trúc mô học được bảo tồn tương đối tốt và có xu hướng gần với trạng thái sinh lý bình thường.

Ngược lại, tại tá tràng, mặc dù Chế phẩm Lá bơ cũng làm giảm mức độ loét niêm mạc, viêm và apoptosis theo hướng phụ thuộc liều, song các tổn thương loét giới hạn tại cơ niêm vẫn còn tồn tại ở tất cả các lô gây loét. Điều này cho thấy tổn thương tá tràng do Cysteamine có tính chất dai dẳng hơn và khó hồi phục hơn so với dạ dày. Sự khác biệt này có thể liên quan đến đặc điểm giải phẫu – sinh lý của tá tràng, bao gồm khả năng trung hòa acid, lưu lượng máu niêm mạc và cơ chế tự bảo vệ yếu hơn so với dạ dày.

Như vậy, kết quả so sánh vi thể cho thấy Chế phẩm Lá bơ phát huy tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày mạnh mẽ hơn so với tá tràng; tuy nhiên, hiệu quả cải thiện tổn thương tá tràng vẫn được ghi nhận rõ rệt ở liều cao, góp phần khẳng định tiềm năng ứng dụng của chế phẩm trong hỗ trợ phòng ngừa tổn thương dạ dày – tá tràng.

Nhìn chung, các kết quả nghiên cứu từ độc tính, tác dụng sinh học in vitro, đến tác dụng chống loét và bảo vệ vi thể dạ dày – tá tràng cho thấy Chế phẩm Lá bơ có tiềm năng ứng dụng trong hỗ trợ phòng ngừa và cải thiện tổn thương dạ dày – tá tràng, đồng thời tạo cơ sở khoa học cho các nghiên cứu tiếp theo.

4.5. Bàn luận về tính vị quy kinh và công năng chủ trị của Lá bơ

Theo Y học cổ truyền, mỗi dược liệu đều được đặc trưng bởi tính, vị, quy kinh và công năng chủ trị, phản ánh mối liên hệ giữa bản chất dược liệu với tác dụng điều trị trên cơ thể. Lá bơ (*Persea americana* Mill), mặc dù chưa được ghi chép nhiều trong các y thư cổ điển, song dựa trên đặc điểm sinh học, thành phần hóa học và các tác dụng dược lý đã được nghiên cứu, có thể bước đầu bàn luận về tính vị, quy kinh và công năng của dược liệu này.

Việc nhận định tính vị của Lá bơ trong nghiên cứu này chủ yếu dựa trên mối liên hệ giữa đặc điểm cảm quan của dược liệu, thành phần hóa học đã được công bố và các tác dụng dược lý quan sát được trong thực nghiệm. Về tính vị, Lá bơ qua nhận định cảm quan được cho là có *vị đắng, hơi chát, tính mát*. Vị đắng thường liên quan đến tác dụng thanh nhiệt, táo thấp và tiêu viêm, trong khi tính mát có xu hướng làm dịu các trạng thái viêm, nóng rát và tổn thương do nhiệt gây ra [90] [91]. Điều này phù hợp với các kết quả thực nghiệm cho thấy Chế phẩm Lá bơ có khả

năng làm giảm viêm, giảm tổn thương niêm mạc và hạn chế apoptosis trong mô hình loét dạ dày – tá tràng do cysteamin.

Về quy kinh, dựa trên tác dụng chủ yếu của Lá bơ trên hệ tiêu hóa, đặc biệt là dạ dày và tá tràng, có thể bước đầu nhận định được liệu này chủ yếu quy vào *kinh Tỳ và Vị* [92]. Kinh Tỳ – Vị giữ vai trò trung tâm trong vận hóa thức ăn và duy trì chức năng của hệ tiêu hóa. Việc Chế phẩm Lá bơ cải thiện rõ rệt các tổn thương niêm mạc dạ dày – tá tràng gợi ý rằng được liệu này có tác động trực tiếp đến chức năng của hai kinh này, góp phần bảo vệ và phục hồi niêm mạc tiêu hóa.

Về công năng chủ trị, từ các kết quả nghiên cứu thực nghiệm và đối chiếu với lý luận y học cổ truyền, Lá Bơ có thể có các công năng chính như *thanh nhiệt, giải độc, tiêu viêm, bảo vệ niêm mạc và chỉ thống* [90], [91], [92]. Những công năng này đặc biệt phù hợp trong các chứng bệnh thuộc phạm trù “vị quản thống”, “tỳ vị hư nhiệt” hoặc “nhiệt uất ở trung tiêu”, là những thể bệnh thường gặp trong loét dạ dày – tá tràng theo Y học cổ truyền [40]. Việc làm giảm mức độ loét, viêm và apoptosis trên mô học cho thấy Lá Bơ không chỉ tác động lên triệu chứng mà còn góp phần cải thiện tổn thương thực thể của niêm mạc.

Ngoài ra, xét dưới góc độ kết hợp giữa Y học cổ truyền và Y học hiện đại, các hoạt chất có tính chống oxy hóa và kháng viêm trong Lá bơ có thể được xem là cơ sở sinh học cho các công năng “thanh nhiệt”, “giải độc” và “sinh cơ” theo Y học cổ truyền [93]. Sự tương đồng này góp phần làm sáng tỏ mối liên hệ giữa lý luận cổ truyền và bằng chứng khoa học hiện đại, đồng thời củng cố giá trị ứng dụng của Lá Bơ trong hỗ trợ điều trị các bệnh lý dạ dày – tá tràng.

Tóm lại, có thể bước đầu nhận định Lá bơ là được liệu có *vị đắng, tính mát, quy kinh Tỳ – Vị*, với công năng chủ yếu là *thanh nhiệt, tiêu viêm, bảo vệ niêm mạc và hỗ trợ điều trị các chứng bệnh của dạ dày – tá tràng*. Tuy nhiên, để khẳng định đầy đủ và chính xác hơn về tính vị, quy kinh và công năng chủ trị của Lá Bơ, cần tiếp tục có thêm các nghiên cứu chuyên sâu, đặc biệt là các nghiên cứu lâm sàng và đối chiếu với hệ thống lý luận Y học cổ truyền.

KẾT LUẬN

1. Kết luận về độc tính cấp của “Chế phẩm Lá bơ” trên thực nghiệm.

Chế phẩm Lá bơ cho thấy độ an toàn cao khi dùng đường uống trên chuột nhắt trắng. Ở các mức liều khảo sát từ 16,6 g/kg đến 33,3 g/kg, không ghi nhận trường hợp tử vong hay biểu hiện nhiễm độc cấp rõ rệt. LD_{50} của chế phẩm ước tính lớn hơn 33,3 g/kg, cho thấy chế phẩm thuộc nhóm hầu như không độc. Tuy nhiên, chưa xác định được LD_{50} không có nghĩa là chế phẩm an toàn tuyệt đối, mà chỉ khẳng định chế phẩm an toàn trong phạm vi độc tính cấp.

2. Kết luận về tác dụng chống oxy hoá, kháng *Helicobacter pylori* trên *in vitro* và chống loét dạ dày – tá tràng của “Chế phẩm Lá bơ” thực nghiệm.

2.1. Chế phẩm Lá bơ thể hiện khả năng chống oxy hóa đáng kể với giá trị SC_{50} đạt 48,98 $\mu\text{g/mL}$, chứng minh khả năng trung hòa gốc tự do trong điều kiện thí nghiệm. Bên cạnh đó, chế phẩm còn cho thấy hoạt tính kháng *Helicobacter pylori* rõ rệt, với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) là 25 $\mu\text{g/mL}$. Các kết quả này cho thấy chế phẩm có tiềm năng tác động lên những yếu tố quan trọng liên quan đến cơ chế hình thành và tiến triển của loét dạ dày – tá tràng.

2.2. Về tác dụng chống loét dạ dày – tá tràng, Chế phẩm Lá bơ có khả năng bảo vệ niêm mạc rõ rệt trên mô hình gây loét bằng cysteamine, với hiệu quả phụ thuộc liều. Ở liều 0,72 g/kg/ngày, chế phẩm làm giảm đáng kể tỷ lệ chuột bị loét, số lượng và độ sâu ổ loét, cũng như chỉ số loét dạ dày và tá tràng, với hiệu quả tương đương hoặc cao hơn famotidine ở một số chỉ tiêu. Điều này cho thấy Chế phẩm Lá bơ không chỉ làm giảm mức độ tổn thương mà còn góp phần hạn chế sự hình thành ổ loét mới.

Tóm lại, “Chế phẩm Lá bơ” cho thấy độ an toàn cao và nhiều tác dụng sinh học có lợi, đặc biệt là khả năng chống loét và bảo vệ niêm mạc dạ dày – tá tràng trên mô hình thực nghiệm. Các kết quả thu được tạo cơ sở khoa học cho việc tiếp tục nghiên cứu chuyên sâu hơn về cơ chế tác dụng cũng như định hướng phát triển và ứng dụng chế phẩm trong thực tiễn.

KIẾN NGHỊ

Từ các kết quả thu được trong nghiên cứu, nhằm hoàn thiện hơn cơ sở khoa học và định hướng ứng dụng của “Chế phẩm Lá bơ”, đề tài xin đưa ra một số kiến nghị sau:

1. **Về nghiên cứu tiếp theo**, cần tiến hành các thử nghiệm độc tính bán trường diễn và mạn tính nhằm đánh giá đầy đủ hơn độ an toàn của Chế phẩm Lá bơ khi sử dụng lặp lại hoặc kéo dài. Các nghiên cứu này nên kết hợp theo dõi các chỉ số huyết học, sinh hóa và mô bệnh học để phát hiện sớm các tác dụng không mong muốn tiềm ẩn.
2. **Về cơ chế tác dụng**, cần thực hiện thêm các nghiên cứu chuyên sâu nhằm làm rõ cơ chế bảo vệ niêm mạc dạ dày – tá tràng của chế phẩm. Trong đó, nên tập trung đánh giá các marker liên quan đến viêm, stress oxy hóa và apoptosis, cũng như các yếu tố bảo vệ niêm mạc như chất nhầy, prostaglandin và lưu lượng máu niêm mạc.
3. **Về hoạt tính kháng *Helicobacter pylori***, cần mở rộng nghiên cứu in vivo để đánh giá khả năng ức chế vi khuẩn trong điều kiện sinh lý của cơ thể sống, đồng thời khảo sát khả năng phối hợp của Chế phẩm Lá bơ với các phác đồ điều trị chuẩn nhằm nâng cao hiệu quả và hạn chế nguy cơ kháng thuốc.
4. **Về thành phần hóa học**, cần tiến hành phân lập, định danh và định lượng các hợp chất có hoạt tính sinh học chính trong Lá Bơ, đặc biệt là các polyphenol và flavonoid. Việc xác định rõ các hoạt chất chủ đạo sẽ góp phần chuẩn hóa chế phẩm và làm sáng tỏ mối liên hệ giữa thành phần hóa học và tác dụng dược lý.
5. **Về định hướng ứng dụng**, trên cơ sở các kết quả tiền lâm sàng khả quan, có thể xem xét tiếp tục nghiên cứu phát triển Chế phẩm Lá bơ theo hướng sản phẩm hỗ trợ điều trị các bệnh lý dạ dày – tá tràng, kết hợp đánh giá hiệu quả và độ an toàn trên lâm sàng để hướng tới ứng dụng thực tiễn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. **Nader Salari, Niloufar Darvishi, et al.** (2021), "*The Global Prevalence of Peptic Ulcer in the World: a Systematic Review and Meta-analysis*", Indian Journal of Surgery. 2021: p. 1-9.
- [2]. **Pham Thuy Phuong, Hoang Trong Quan, et al.** (2023), "The clinical features of patients in the study to evaluate the effect of peptic ulcer treatment of Kien ty chi thong - HV", *Tạp chí Y Dược cổ truyền Việt Nam*. 52(5): p. 76-80.
- [3]. **M. Abbasi-Kangevari, N. Ahmadi, et al.** (2022), "*Quality of care of peptic ulcer disease worldwide: A systematic analysis for the global burden of disease study 1990-2019*", PLoS One. 17(8): p. e0271284.
- [4]. **J. Ren, X. Jin, et al.** (2022), "*The global burden of peptic ulcer disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*", Int J Epidemiol. 51(5): p. 1666-1676.
- [5]. **Y. C. Chen, P. Malfertheiner, et al.** (2024), "*Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection and Incidence of Gastric Cancer Between 1980 and 2022*", Gastroenterology. 166(4): p. 605-619.
- [6]. **D. T. Quach, R. K. Vilaichone, et al.** (2018), "*Helicobacter pylori Infection and Related Gastrointestinal Diseases in Southeast Asian Countries: An Expert Opinion Survey*", Asian Pac J Cancer Prev. 19(12): p. 3565-3569.
- [7]. **Phạm Vũ Khánh, Nguyễn Quốc Huy, et al.** (2023), "Tính vị quy kinh, công năng, chủ trị của một số vị thuốc Nam thường dùng", *Tạp chí Y học Việt Nam*,(1B).
- [8]. **Tô Lê Hồng, Phạm Quốc Sự, et al.** (2022), "15. Tác dụng bảo vệ của viên nang cứng Mộc tỳ vị trên mô hình trào ngược dạ dày thực quản thực nghiệm", *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 157(9): p. 125-133.
- [9]. **Nhung Thi Phuong Tran** (2024), "*Cải thiện tổn thương niêm mạc dạ dày do indomethacin gây ra ở chuột (Mus musculus) bởi chiết xuất ethanol từ lá cây dạ cẩm (Oldenlandia capitellata Kuntze)*", Journal of Science and Technology-IUH. 71(5).

- [10]. **Dwi Sutiningsih, Dewi Puspito Sari, et al.** (2023), "*Effectiveness of avocado leaf extract (Persea americana Mill.) as antihypertensive*", F1000Research. 11: p. 1100.
- [11]. **Maranatha; Purwanjani Cicilia, Wahyu; Kenanga Sari, Gigih** (2024), "*The effect of solvent types on antioxidant activity of avocado leaf extract (Persea americana Mill)*", Jurnal Farmasi IKIFA. 3(3): p. 94-106.
- [12]. **Mark Feldman, Lawrence S Friedman, and Lawrence J Brandt** (2020), "*Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease E-book: pathophysiology, diagnosis, management*". Elsevier health sciences. p.
- [13]. **James Carton** (2024), "*Oxford Handbook of Pathology*". Oxford University Press. p.
- [14]. **S. A. Azer, A. O. Awosika, and H. Akhondi**, "*Gastritis*", in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
- [15]. **Joseph Loscalzo, Anthony S Fauci, et al.** (2022), "*Harrison's principles of internal medicine*", (No Title).
- [16]. **Peter Katelaris, Richard Hunt, et al.** (2021), "*World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*".
- [17]. **Vinay Kumar, Abul K Abbas, et al.** (2014), "*Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book*". Elsevier health sciences. p.
- [18]. **Tadataka Yamada, David H Alpers, et al.** (2011), "*Textbook of gastroenterology*". John Wiley & Sons. p.
- [19]. **Peter Malfertheiner, Francis Megraud, et al.** (2022), "*Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report*", Gut. 71(9): p. 1724-1762.
- [20]. **Stuart Bloom, George Webster, and Daniel Marks** (2012), "*Oxford handbook of gastroenterology and hepatology*". Oxford University Press, USA. p.

- [21]. **Ian B Wilkinson, Tim Raine, et al.** (2024), "*Oxford handbook of clinical medicine*". Oxford university press. p.
- [22]. **Ngô Quý Châu** (2012), "*Bệnh học nội khoa*". Vol. 2. Hà Nội: Nhà xuất bản y học. p. 615.
- [23]. **R. FitzGerald and S. M. Smith** (2021), "*An Overview of Helicobacter pylori Infection*", *Methods Mol Biol*: p. 1-14.
- [24]. **Nguyễn Thị Anh Xuân**, "*Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học nhiễm H. pylori ở trẻ em và các thành viên hộ gia đình của hai dân tộc Thái và Khơ me*". 2016.
- [25]. **Phan Tấn Tài and Huỳnh Chí Hùng** (2013) "*Tỷ lệ nhiễm Helicobacter pylori trên bệnh nhân nội soi dạ dày tá tràng tại Bệnh viện đa khoa Phú Tân*". in *Kỷ yếu nghiên cứu khoa học Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang*. 2013. Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang.
- [26]. **Trần Đức Long, Nguyễn Trung Kiên, and Nguyễn Thị Thu Cúc** (2019), "*Tình hình nhiễm Helicobacter pylori, đặc điểm lâm sàng và hình ảnh nội soi ở trẻ viêm, loét dạ dày-tá tràng từ 6-15 tuổi tại bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ*", *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*. 19: p. 1-8.
- [27]. **Song-Ze Ding, Yi-Qi Du, et al.** (2022), "*Chinese consensus report on family-based Helicobacter pylori infection control and management (2021 edition)*", *Gut*. 71(2): p. 238-253.
- [28]. **S. Schwarz, G. Morelli, et al.** (2008), "*Horizontal versus familial transmission of Helicobacter pylori*", *PLoS Pathog*. 4(10): p. e1000180.
- [29]. **H. C. Sharndama and I. E. Mba** (2022), "*Helicobacter pylori: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms*", *Braz J Microbiol*. 53(1): p. 33-50.
- [30]. **Đào Xuân Cơ** (2022), "*Chẩn đoán & điều trị bệnh nội khoa*". Hà Nội: Nhà xuất bản Y học. p.
- [31]. **E. R. Stadtman** (2001), "*Protein oxidation in aging and age-related diseases*", *Ann N Y Acad Sci*. 928: p. 22-38.

- [32]. **Fereidoon Shahidi and Ying Zhong** (2015), "*Measurement of antioxidant activity*", Journal of functional foods. 18: p. 757-781.
- [33]. **K Schlesier, M Harwat, et al.** (2002), "*Assessment of antioxidant activity by using different in vitro methods*", Free radical research. 36(2): p. 177-187.
- [34]. **Stephen J Weiss, Gerald W King, and Albert F LoBuglio** (1977), "*Evidence for hydroxyl radical generation by human Monocytes*", The Journal of Clinical Investigation. 60(2): p. 370-373.
- [35]. **Y Dundar and R Aslan** (2000), "*Antioxidative stress*", Eastern Journal of Medicine. 5(2): p. 45-47.
- [36]. **Marcelo Genestra** (2007), "*Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants*", Cellular signalling. 19(9): p. 1807-1819.
- [37]. **Wulf Dröge** (2002), "*Free radicals in the physiological control of cell function*", Physiological reviews.
- [38]. **Hải Thượng Lãn Ông Lê Hữu Trác** (1997), "*Hải thượng y tông tâm lĩnh*". Hà Nội: Nhà xuất bản y học. p. 92-482.
- [39]. **Quốc Bình Phạm, Thị Thu Hằng Đình, et al.** (2021), "*Nghiên cứu tác dụng chống viêm loét dạ dày-tá tràng của bài thuốc "Kiện tỳ chỉ thống HV" trên thực nghiệm*".
- [40]. **Hoàng Bảo Châu**, "*Vị quản thống, Nội khoa Y học cổ truyền*". 2010, NXB Y học: Hà Nội. p. 95-100.
- [41]. **Lã Tuấn Phương** (2011), "*Quan sát lâm sàng trung y biện chứng điều trị vị quản thống, Y dược Trung Quốc thực dụng*". p. 140-141.
- [42]. **Phạm Duy Nhac Trần Thuý, Hoàng Bảo Châu** (1994), "*Viêm loét dạ dày tá tràng, Y học cổ truyền*". Hà Nội: Nhà xuất bản Y học. p.
- [43]. **Bộ Y tế**, "*Quyết định số 5013/QĐ-BYT ngày 01 tháng 12 năm 2020 về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh theo y học cổ truyền, kết hợp y học cổ truyền với y học hiện đại"*". 2020, Bộ Y tế: Hà Nội.
- [44]. **Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Thanh Trung, et al.** (2021), "*Tác dụng của bài thuốc "Kiện tỳ chỉ thống HV" trên mô hình viêm loét dạ dày-tá tràng bằng Cysteamin trên thực nghiệm*", Tạp chí Nghiên cứu Y học. 143(7): p. 24-32.

- [45]. **Phạm Thủy Phương, Nguyễn Phạm Ngọc Mai, et al.** (2025), "Nghiên cứu độc tính bán trường diễn và tác dụng điều trị trào ngược dạ dày thực quản của Bột cốm kiện tỳ chỉ thống-HV trên thực nghiệm", *Tạp chí Y Dược cổ truyền Việt Nam*. 58(Dac_biet_01): p. 15-22.
- [46]. **Bùi Thị Thương** (2022), "Đánh giá tác dụng của bột cốm “kiện tỳ chỉ thống HV” trong điều trị viêm dạ dày hành tá tràng", *Tạp chí Y Dược cổ truyền Việt Nam*. 47(6): p. 31-37.
- [47]. **Nguyễn Thị Bích Ngọc, Phạm Thủy Phương, et al.** (2025), "Tác dụng chống viêm loét dạ dày tá tràng của viên nang cứng Dạ dày Phương Đông trên thực nghiệm", *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 186(1): p. 254-262.
- [48]. **A. Pareek, M. Pant, et al.** (2023), "*Moringa oleifera*: An Updated Comprehensive Review of Its Pharmacological Activities, Ethnomedicinal, Phytopharmaceutical Formulation, Clinical, Phytochemical, and Toxicological Aspects", *Int J Mol Sci*. 24(3).
- [49]. **Liang Tian, Gan Xi Gu Ri, et al.** (2023), "*Ardisia gigantifolia* stapf (Primulaceae): A review of ethnobotany, phytochemistry, pharmacology, clinical application, and toxicity", *J Ethnopharmacol*. 305: p. 116079.
- [50]. **Lâm Thị Bích Lệ** (2001), "Nghiên cứu đặc tính nông sinh học và kỹ thuật nhân giống vô tính một số cây bơ đầu dòng tại Đắk Lắk", Luận án tiến sỹ nông nghiệp, Trường Đại học Nông nghiệp Hà Nội.
- [51]. **Mohammad Yasir, Sattwik Das, and MD Kharya** (2010), "The phytochemical and pharmacological profile of *Persea americana* Mill", *Pharmacognosy reviews*. 4(7): p. 77.
- [52]. **Nonso Collins Ejiofor, Ikechukwu Edwin Ezeagu, et al.** (2018), "Determination of the chemical composition of avocado (*Persea americana*) seed", *Adv Food Technol Nutr Sci Open J*. 2: p. 51-55.
- [53]. **Nurdin Rahman, Sri Mulyani Sabang, et al.** (2022), "Antioxidant properties of the methanolic extract of avocado fruit peel (*Persea americana* Mill.) from Indonesia", *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 13(3): p. 166-170.

- [54]. **JO Adeboye, MO Fajonyomi, et al.** (1999), "*A preliminary study on the hypotensive activity of Persea americana leaf extracts in anaesthetized normotensive rats*", Fitoterapia. 70(1): p. 15-20.
- [55]. **Hirokazu Kawagishi, Yuko Fukumoto, et al.** (2001), "*Liver injury suppressing compounds from avocado (Persea americana)*", Journal of agricultural and food chemistry. 49(5): p. 2215-2221.
- [56]. **CV Ukwe and SV Nwafor** (2004), "*Anti-ulcer activity of aqueous leaf extract of Persea americana (family-Lauraceae)*", Nigerian Journal of Pharmaceutical Research. 3(1): p. 91-95.
- [57]. **Steven M D'Ambrosio, Chunhua Han, et al.** (2011), "*Aliphatic acetogenin constituents of avocado fruits inhibit human oral cancer cell proliferation by targeting the EGFR/RAS/RAF/MEK/ERK1/2 pathway*", Biochemical and Biophysical Research Communications. 409(3): p. 465-469.
- [58]. **Banji Adaramola, Adebayo Onigbinde, and Oluwatosin Shokunbi** (2016), "*Physiochemical properties and antioxidant potential of Persea Americana seed oil*", Chemistry International. 2(3): p. 168-175.
- [59]. **O Okpo Adeyemi, SO Okpo, and OO Ogunti** (2002), "*Analgesic and anti-inflammatory effects of the aqueous extract of leaves of Persea americana Mill (Lauraceae)*", Fitoterapia. 73(5): p. 375-380.
- [60]. **J. L. Wallace** (2008), "*Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself?*", Physiol Rev. 88(4): p. 1547-65.
- [61]. **A. Robert** (1979), "*Cytoprotection by prostaglandins*", Gastroenterology. 77(4 Pt 1): p. 761-7.
- [62]. **Jade S. Hiramoto, Jonathan P. Terdiman, and Jeffrey A. Norton** (2003), "*Evidence-based analysis: postoperative gastric bleeding: etiology and prevention*", Surgical Oncology. 12(1): p. 9-19.
- [63]. **S. Dai and C. W. Ogle** (1973), "*A simple method for the production of peptic ulceration in the rat*", Life Sciences. 12(11, Part 2): p. 505-512.

- [64]. **T. Mizui and M. Doteuchi** (1983), "*Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesions in rats*", Jpn J Pharmacol. 33(5): p. 939-45.
- [65]. **Elisabetta Barocelli and Vigilio Ballabeni** (2003), "*Histamine in the control of gastric acid secretion: a topic review*", Pharmacological Research. 47(4): p. 299-304.
- [66]. **B. J. Marshall and J. R. Warren** (1984), "*Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration*", Lancet. 1(8390): p. 1311-5.
- [67]. **K. P. Bhargava, M. B. Gupta, and K. K. Tangri** (1973), "*Mechanism of ulcerogenic activity of indomethacin and oxyphenbutazone*", Eur J Pharmacol. 22(2): p. 191-5.
- [68]. **S. Szabo** (1978), "*Duodenal ulcer disease. Animal model: cysteamine-induced acute and chronic duodenal ulcer in the rat*", Am J Pathol. 93(1): p. 273-6.
- [69]. **Bộ Y tế** (2017), "*Dược điển Việt Nam V*". Hà Nội: Nhà xuất bản Y học. p.
- [70]. **K. Busia** (2024), "*Herbal Medicine Dosage Standardisation*", Journal of Herbal Medicine. 46: p. 100889.
- [71]. **Bộ Y tế**, "*Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc Đông Y, thuốc từ dược liệu*". 2015, Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo: Hà Nội.
- [72]. **Đỗ Trung Đàm** (2014), "*Phương pháp xác định độc tính của thuốc*", Nhà xuất bản Y học. Hà Nội.
- [73]. **T. Blumöhr, R. Klöcking, et al.** (1977), "[*A program for the small computer C 8205 for calculating the LD50 by the Litchfield-Wilcoxon method*]", Acta Biol Med Ger. 36(10): p. 1489-91.
- [74]. **Michael Antolovich, Paul D Prenzler, et al.** (2002), "*Methods for testing antioxidant activity*", Analyst. 127(1): p. 183-198.
- [75]. **İlhami Gulcin** (2020), "*Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview*", Archives of toxicology. 94(3): p. 651-715.
- [76]. **Sunitha Dontha** (2016), "*A review on antioxidant methods*", Asian J. Pharm. Clin. Res. 9(2): p. 14-32.

- [77]. **W. Brand-Williams, M. E. Cuvelier, and C. Berset** (1995), "*Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity*", LWT - Food Science and Technology. 28(1): p. 25-30.
- [78]. **L. L. Cogo, C. L. Monteiro, et al.** (2010), "*Anti-Helicobacter pylori activity of plant extracts traditionally used for the treatment of gastrointestinal disorders*", Braz J Microbiol. 41(2): p. 304-9.
- [79]. **Tho Lê**, "*Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học nhiễm Helicobacter pylori ở trẻ em vùng Tây Nguyên, Việt Nam*". 2021.
- [80]. **Đào Thị Hường**, "*Nghiên cứu tác dụng dược lý của bài thuốc DDHV điều trị viêm loét dạ dày tá tràng do vi khuẩn Helicobacter pylori trên thực nghiệm*". 2019, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam Hà Nội.
- [81]. **H. Selye and S. Szabo** (1973), "*Experimental model for production of perforating duodenal ulcers by cysteamine in the rat*", Nature. 244(5416): p. 458-9.
- [82]. **S. Simões, R. Lopes, et al.** (2019), "*Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation*", Animal Model Exp Med. 2(2): p. 121-126.
- [83]. **Harold C. Hodge and James H. Sterner** (1949), "*Tabulation of Toxicity Classes*", American Industrial Hygiene Association Quarterly. 10(4): p. 93-96.
- [84]. **World Health Organization** (1993), "*Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines*". WHO Regional Office for the Western Pacific. p.
- [85]. **E. O. Christian, N. Okwesili Fc, et al.** (2014), "*Acute Toxicity Investigation and Anti-diarrhoeal Effect of the Chloroform-Methanol Extract of the Leaves of Persea americana*", Iran J Pharm Res. 13(2): p. 651-8.
- [86]. **Akwam M Abd Elkader, Salah Labib, et al.** (2022), "*Phytogenic compounds from avocado (Persea americana L.) extracts; antioxidant activity, amylase inhibitory activity, therapeutic potential of type 2 diabetes*", Saudi journal of biological sciences. 29(3): p. 1428-1433.

- [87]. **Cecilia Castro-López, Israel Bautista-Hernández, et al.** (2019), "*Polyphenolic profile and antioxidant activity of leaf purified hydroalcoholic extracts from seven Mexican Persea americana cultivars*", *Molecules*. 24(1): p. 173.
- [88]. **Bruna Vidal Bonifácio, Matheus Aparecido dos Santos Ramos, et al.** (2014), "*Antimicrobial activity of natural products against Helicobacter pylori: a review*", *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 13(1): p. 54.
- [89]. **Israel Castillo-Juárez, Violeta González, et al.** (2009), "*Anti-Helicobacter pylori activity of plants used in Mexican traditional medicine for gastrointestinal disorders*", *Journal of Ethnopharmacology*. 122(2): p. 402-405.
- [90]. **Đỗ Tất Lợi** (2005), "*Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*", (No Title).
- [91]. **Võ Văn Chi** (2012), "*Từ điển cây thuốc Việt Nam*", (No Title).
- [92]. **Nguyễn Nhược Kim**, "*Dược học cổ truyền*". 2009, Y học.
- [93]. **Amuda mutiu olasunkanmi and Oderinlo ogunyemi** (2023), "*Phytochemical constituents and antioxidant activity of Persea americana leave*", *International Journal of Chemistry Research*: p. 1-4.

PHỤ LỤC