

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



HOÀNG ANH TÙNG

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CHỐNG TRÀO NGƯỢC DẠ
DÀY THỰC QUẢN CỦA VIÊN “KHÔI TÍM
BAVIECO” TRÊN THỰC NGHIỆM**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

HÀ NỘI. 2025

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



HOÀNG ANH TÙNG

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CHỐNG TRÀO NGƯỢC DẠ
DÀY THỰC QUẢN CỦA VIÊN “KHÔI TÍM
BAVIECO” TRÊN THỰC NGHIỆM**

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 8720115

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. TS. PHẠM THANH TÙNG

2. TS. ĐẬU THÙY DƯƠNG

HÀ NỘI. 2025

LỜI CẢM ƠN

Trong thời gian từ ngày bắt đầu cho đến ngày kết thúc nghiên cứu và hoàn thiện luận văn này, tôi đã luôn nhận được sự hướng dẫn, quan tâm tận tình của các thầy cô và sự giúp đỡ của anh em bạn bè, đồng nghiệp. Vì vậy, tôi muốn gửi những lời cảm ơn này với lòng biết ơn sâu sắc.

Trước hết, tôi xin gửi lời tri ân sâu sắc đến TS. Phạm Thanh Tùng và TS. Đậu Thùy Dương, những người đã trực tiếp tận tình hướng dẫn, chia sẻ kiến thức, kinh nghiệm nghiên cứu và hỗ trợ tôi trong suốt quá trình thực hiện luận văn/khóa luận này. Sự chỉ bảo tận tâm của thầy cô là nguồn động lực to lớn giúp tôi hoàn thành nghiên cứu.

Xin gửi lời cảm ơn tới Ban giám hiệu nhà trường và Phòng quản lý đào tạo sau đại học Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam đã luôn quan tâm và tạo điều kiện cho tôi trong suốt thời gian từ khi làm đề cương cho đến khi hoàn thành luận văn.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn chân thành đến PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh cùng Bộ môn Dược lý trường Đại học Y Hà Nội, các thầy cô cùng toàn thể các cán bộ, nhân viên, các anh chị kỹ thuật viên trong bộ môn đã luôn cởi mở, tận tình hướng dẫn và luôn tạo điều kiện về cơ sở vật chất cũng như hỗ trợ kỹ thuật trong quá trình nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn đến các thầy cô trong hội đồng chấm luận văn đã góp ý cho tôi những ý kiến chuyên môn quý báu để tôi có thể hoàn thiện luận văn này.

Đặc biệt, tôi xin cảm ơn gia đình và bạn bè đã luôn động viên, chia sẻ và ủng hộ tôi vượt qua những khó khăn trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Mặc dù đã được góp ý và chỉnh sửa nhiều trong toàn bộ quá trình làm nghiên cứu nhưng luận văn khó tránh khỏi có thiếu sót, kính mong quý thầy cô, các nhà khoa học, các anh chị em bạn bè đồng nghiệp sẽ thông cảm và góp ý thêm cho luận văn này thêm hoàn thiện.

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Học viên

Hoàng Anh Tùng

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là Hoàng Anh Tùng, học viên khóa cao học 16 của Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam. Tôi xin cam đoan rằng luận văn/khóa luận tốt nghiệp với đề tài:

Đánh giá tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản của viên “Khôi tím Baviéco” trên thực nghiệm là kết quả nghiên cứu công phu, nghiêm túc và hoàn toàn của bản thân tôi, dưới sự hướng dẫn trực tiếp của thầy TS. Phạm Thanh Tùng và cô TS. Đậu Thùy Dương.

Tôi cam đoan rằng luận văn/khóa luận này chưa từng được công bố ở bất kỳ nơi nào dưới bất kỳ hình thức nào và mọi trích dẫn, tham khảo đều được ghi đầy đủ trong danh mục tài liệu tham khảo theo đúng quy định về đạo đức học thuật.

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

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật và nhà trường với những lời cam đoan này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Người viết cam đoan

Hoàng Anh Tùng

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Tổng quan về bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản (GERD).....	3
1.1.1. Định nghĩa	3
1.1.2. Dịch tễ học.....	3
1.1.3. Giải phẫu và sinh lý thực quản	3
1.1.4. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh.....	5
1.1.5. Các triệu chứng lâm sàng của GERD	6
1.1.6. Các biến chứng của GERD	7
1.1.7. Chẩn đoán GERD	7
1.1.8. Điều trị GERD	8
1.2. Tổng quan về chứng vị nghịch theo YHCT	12
1.2.1. Bệnh danh và thể bệnh.....	12
1.2.2. Các thể bệnh của vị nghịch	12
1.3. Các nghiên cứu gần đây về điều trị GERD theo y học cổ truyền.....	14
1.3.1. Nghiên cứu nước ngoài.....	14
1.3.2. Nghiên cứu tại Việt Nam.....	15
1.4. Tổng quan về viên “Khôi tím Bavienco”	17
1.4.1. Xuất xứ bài thuốc	17
1.4.2. Nghiên cứu đã có của chế phẩm.....	17
1.4.3. Thành phần.....	18
1.4.4. Tổng quan về các vị thuốc trong viên “Khôi tím Bavienco”	18
1.5. Tổng quan về các mô hình trào ngược dạ dày thực quản thực nghiệm	22
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	24
2.1. Đối tượng, chất liệu nghiên cứu.....	24
2.1.1. Chất liệu nghiên cứu	24
2.1.2. Đối tượng nghiên cứu	24
2.1.3. Thuốc, hoá chất phục vụ nghiên cứu	25
2.1.4. Máy móc, dụng cụ phục vụ nghiên cứu.....	25
2.2. Địa điểm nghiên cứu	25
2.3. Thời gian nghiên cứu.....	26
2.4. Phương pháp nghiên cứu	26
2.4.1. Thiết kế nghiên cứu.....	26
2.4.2. Đánh giá tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản của viên “Khôi tím Bavienco” trên mô hình phẫu thuật kết hợp uống indomethacin	26

2.4.3. Đánh giá tác dụng của viên “Khôi tím Bevieco” trên động vật thực nghiệm gây mô hình trào ngược dạ dày thực quản bằng chế độ ăn.....	29
2.5. Xử lý số liệu	32
2.6. Đạo đức trong nghiên cứu:	32
2.7. Sơ đồ nghiên cứu:	32
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ	33
3.1. Đánh giá tác dụng của viên “Khôi tím Bevieco” trên động vật thực nghiệm gây mô hình trào ngược dạ dày thực quản bằng phương pháp phẫu thuật kết hợp uống indomethacin	33
3.1.1. Các chỉ số đánh giá dịch vị.....	33
3.1.2 Ảnh hưởng của VKTB đến các chỉ số đánh giá tổn thương thực quản	34
3.1.3. Các chỉ số đánh giá tác dụng chống oxy hóa	42
3.2. Đánh giá tác dụng của viên “Khôi tím Bevieco” trên động vật thực nghiệm gây mô hình trào ngược dạ dày thực quản bằng chế độ ăn	43
3.2.1. Ảnh hưởng của Viên “Khôi tím Bavieco” (VKTB) đến cân nặng chuột	43
3.2.2. Ảnh hưởng của Viên “Khôi tím Bavieco” (VKTB) đến các chỉ số đánh giá đau thượng vị	44
3.2.3. Ảnh hưởng của Viên “Khôi tím Bavieco” (VKTB) đến pH dịch vị	46
3.2.4. Ảnh hưởng của VKTB đến các chỉ số đánh giá đại thể tổn thương dạ dày, thực quản	46
3.2.5. Ảnh hưởng của VKTB đến các chỉ số đánh giá vi thể thực quản	52
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	58
4.1. Bàn luận về mô hình phẫu thuật kết hợp uống indomethacin.....	58
4.1.1. Cơ chế của mô hình phẫu thuật	58
4.1.2. Về tác dụng của chế phẩm VKTB trên mô hình phẫu thuật	60
4.2. Bàn luận về mô hình chế độ ăn.....	61
4.2.1. Cơ chế tác dụng của mô hình chế độ ăn	61
4.2.2. Về tác dụng của chế phẩm VKTB trên mô hình chế độ ăn.....	61
4.3. Bàn luận về cơ chế tác dụng trên GERD của VKTB	64
KẾT LUẬN.....	69
KHUYẾN NGHỊ.....	71
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ACG	:	American College of Gastroenterology (Hiệp hội tiêu hóa Mỹ)
EGD	:	Esophagogastroduodenoscopy (Nội soi dạ dày thực quản)
GERD	:	Gastroesophageal Reflux Disease (Bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản)
GMP	:	Gastric mucosal protectants (Thuốc bao niêm mạc dạ dày)
GSH	:	Glutathione
H2RA	:	Histamin Type-2 Receptor Antagonists (Thuốc ức chế thụ thể histamin typ 2)
IL	:	Interleukin
LES	:	Lower Esophagus Sphincter (Cơ thắt thực quản dưới)
MDA	:	Malondialdehyde
NSAIDs	:	Non-steroidal anti-inflammatory drug (Thuốc chống viêm không steroid)
PPI	:	Proton Pump Inhibitor (Thuốc ức chế bơm proton)
PGE 2	:	Prostaglandine E ₂
TNF – α	:	Tumour necrosis factor- α (Yếu tố hoại tử khối u alpha)
VKTB	:	Viên “Khôi tím Baviéco”
YHCT	:	Y học cổ truyền
YHHĐ	:	Y học hiện đại

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Liều chuẩn PPI.....	10
Bảng 1.2. Thành phần viên “Khôi tím Bavieco”.....	18
Bảng 2.1. Bảng điểm đánh giá tổn thương đại thể thực quản.....	27
Bảng 2.2. Bảng điểm đánh giá tổn thương vi thể thực quản.....	28
Bảng 3.1. Ảnh hưởng của VKTB đến thể tích dịch vị.....	33
Bảng 3.2. Ảnh hưởng của VKTB đến diện tích tổn thương thực quản và % ức chế tổn thương thực quản.....	34
Bảng 3.3. Ảnh hưởng của VKTB đến điểm đánh giá tổn thương vi thể thực quản (mô hình phẫu thuật).....	35
Bảng 3.4. Ảnh hưởng của VKTB đến độ dày biểu mô niêm mạc thực quản	41
Bảng 3.5. Ảnh hưởng của VKTB đến nồng độ MDA, GSH ở mô thực quản	42
Bảng 3.6. Ảnh hưởng của VKTB đến cân nặng chuột	43
Bảng 3.7. Ảnh hưởng của VKTB đến thời gian phản ứng trên chuột	44
Bảng 3.8. Ảnh hưởng của VKTB đến ngưỡng đau trên chuột	45
Bảng 3.9. Ảnh hưởng của VKTB đến pH dịch vị	46
Bảng 3.10. Ảnh hưởng của VKTB đến điểm đánh giá đại thể dạ dày	46
Bảng 3.11. Ảnh hưởng của VKTB đến điểm đánh giá đại thể thực quản.....	49
Bảng 3.12. Ảnh hưởng của VKTB đến điểm đánh giá tổn thương vi thể thực quản (mô hình chế độ ăn).....	52
Bảng 3.13. Hình ảnh mô bệnh học thực quản.....	53

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Giải phẫu thực quản.....	4
Hình 1.2. ACG Guideline 2022 về chẩn đoán bệnh lý GERD	8
Hình 1.3. Cây khô tía	19
Hình 1.4. Cây hoàn ngọc	19
Hình 1.5. Cây bồ công anh.....	20
Hình 1.6. Nghệ vàng	21
Hình 1.7. Cây cam thảo	21
Hình 1.8. Vị trí thất dạ dày trên chuột	22
Hình 2.1. Viên khô tím Bavienco.....	24
Hình 2.2. Bộ dụng cụ test von Frey	30
Hình 2.3. Sơ đồ nghiên cứu.....	32
Hình 3.1. Ảnh hưởng của VKTB đến mức độ tổn thương vi thể thực quản (mô hình phẫu thuật).....	35
Hình 3.2. Hình ảnh đại thể và vi thể thực quản lô chứng sinh học	36
Hình 3.3. Hình ảnh đại thể và vi thể thực quản lô mô hình	37
Hình 3.4. Hình ảnh đại thể và vi thể thực quản lô esomeprazol.....	38
Hình 3.5. Hình ảnh đại thể và vi thể thực quản chuột lô VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày	39
Hình 3.6. Hình ảnh đại thể và vi thể thực quản lô VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày.....	40
Hình 3.7. Hình ảnh đại thể dạ dày lô chứng sinh học	47
Hình 3.8. Hình ảnh đại thể dạ dày lô mô hình (1).....	47
Hình 3.9. Hình ảnh đại thể dạ dày lô mô hình (2).....	48
Hình 3.10. Hình ảnh đại thể dạ dày lô dùng esomeprazol	48
Hình 3.11. Hình ảnh đại thể dạ dày lô dùng VKTB liều 0,96 viên/kg/ngày	48
Hình 3.12. Hình ảnh đại thể dạ dày lô dùng VKTB liều 2,88 viên/kg/ngày	49
Hình 3.13. Hình ảnh đại thể thực quản lô chứng sinh học.....	50
Hình 3.14. Hình ảnh đại thể thực quản lô mô hình.....	50
Hình 3.15. Hình ảnh đại thể thực quản lô dùng esomeprazol.....	51
Hình 3.16. Hình ảnh đại thể thực quản lô VKTB liều 0,96 viên/kg/ngày.....	51
Hình 3.17. Hình ảnh đại thể thực quản lô dùng VKTB 2,88 viên/kg/ngày	52
Hình 3.18. Ảnh hưởng của VKTB đến mức độ tổn thương vi thể thực quản.....	53

Hình 3.19. Hình ảnh vi thể thực quản lô chứng sinh học (mô hình chế độ ăn).....	55
Hình 3.20. Hình ảnh vi thể thực quản lô mô hình (mô hình chế độ ăn).....	56
Hình 3.21. Hình ảnh vi thể thực quản lô dùngesomeprazol (mô hình chế độ ăn).....	56
Hình 3.22. Hình ảnh vi thể thực quản chuột lô dùng VKTB liều 0,96 viên/kg/ngày ...	57
Hình 3.23. Hình ảnh vi thể thực quản chuột lô dùng VKTB liều 2,88 viên/kg/ngày ...	57

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trào ngược dạ dày thực quản (Gastroesophageal reflux disease – GERD) là tình trạng dịch vị dạ dày đi ngược lên thực quản, họng và miệng gây ra các triệu chứng như đau bụng, ăn kém, ợ hơi, ợ chua, đau rát sau xương ức, ... các triệu chứng này gây ảnh hưởng nhiều đến hiệu quả công việc, mức độ tập trung và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. GERD là một bệnh lý tiêu hóa rất thường gặp. Trên thế giới có 6% dân số thế giới đã từng trải qua cảm giác nóng rát sau xương ức ít nhất 1 lần. Có khoảng 20% người trưởng thành ở các nước phương tây bị chứng GERD. Theo số liệu đăng trên tạp chí Gut năm 2018 các quốc gia Bắc Mỹ tỷ lệ GERD dao động từ 18-28%; quốc gia Châu Âu 9-26%; ở Đông Nam Á từ 3-8%; Đông Á từ 9-33%; Australia 12%; Nam Mỹ gặp 23%. Theo số liệu thống kê ở Việt Nam có khoảng 7 triệu người có triệu chứng GERD [1]. Nam giới có tỷ lệ GERD cao hơn so với nữ giới. Hiện nay bệnh này được điều trị bằng phương pháp thay đổi lối sống hành vi kèm theo sử dụng các thuốc giúp điều hòa acid dịch vị như nhóm thuốc ức chế bơm proton (PPI), thuốc kháng histamin H2 (H2RA) hay các antacid. Theo hướng dẫn của tổ chức tiêu hóa Mỹ (ACG) năm 2022, bệnh nhân GERD sẽ được điều trị bằng phác đồ PPI liều chuẩn trong vòng 8 tuần [2]. Vì thời gian uống thuốc dài nên khó tránh được các tác dụng không mong muốn như: buồn nôn, chán ăn, rối loạn tiêu hóa, ... và trong đó có hai tác dụng không mong muốn nặng đáng được quan tâm đến là nguy cơ loãng xương và thiếu hụt vitamin B12 [3], [4].

Theo YHCT, GERD thuộc phạm vi chứng thổ toan, vị nghịch. Nguyên nhân sinh ra chứng này đa phần là do can khí uất kết hoặc can khí phạm vị mà ảnh hưởng đến sự thăng giáng của tỳ vị khiến cho vị chủ giáng mà không giáng được, vị khí nghịch lên trên mà gây ra chứng nóng rát sau xương ức, ợ hơi, ợ chua. Chứng vị nghịch này được các thầy thuốc chữa bằng nhiều vị thuốc suốt chiều dài lịch sử của y học cổ truyền phương Đông nói chung và y học cổ truyền Việt Nam nói riêng [5].

Trong số các vị thuốc được sử dụng trong điều trị các bệnh lý về dạ dày thực quản, một vị thuốc đã được các nhà khoa học nghiên cứu và tìm thấy được các thành phần được chất có hoạt tính sinh học ví dụ như curcumin trong nghệ vàng, hay các

flavonoid trong cam thảo,... Viên “Khôi tím Baviéco”, một sản phẩm do công ty Baviéco sản xuất, với thành phần có chứa lá khôi tím, lá hoàn ngọc, bồ công anh, nghệ vàng, cam thảo bắc. Từng thành phần dược liệu trong viên “Khôi tím Baviéco” đều là những vị thuốc được sử dụng lâu đời trong điều trị dạ dày thực quản. Đặc biệt là vị thuốc lá khôi tím, một vị thuốc rất được ưa chuộng trong điều trị các bệnh lý tiêu hóa và dạ dày thực quản. Chế phẩm này đã được nghiên cứu khảo sát độc tính cấp và bán trường diễn ngoài ra cũng đã chứng minh được tác dụng chống viêm loét dạ dày trên mô hình gây loét bằng cysteamin [6]. Tuy nhiên chúng tôi đặt ra câu hỏi liệu khi phối hợp các dược liệu này trong viên “Khôi tím Baviéco” có tác dụng chống tổn thương thực quản do trào ngược dạ dày thực quản không? Để trả lời cho câu hỏi này chúng tôi tiến hành nghiên cứu với hai mục tiêu:

1. Đánh giá tác dụng của viên “Khôi tím Baviéco” trên động vật thực nghiệm gây mô hình trào ngược dạ dày thực quản bằng phương pháp phẫu thuật kết hợp uống indomethacins.
2. Đánh giá tác dụng của viên “Khôi tím Baviéco” trên động vật thực nghiệm gây mô hình trào ngược dạ dày thực quản bằng chế độ ăn

CHƯƠNG 1.

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản (GERD)

1.1.1. Định nghĩa

Trào ngược dạ dày thực quản được định nghĩa là bệnh lý của thực quản khi cơ thắt thực quản dưới hoạt động kém hiệu quả khiến cho dịch vị dạ dày trào ngược vào thực quản gây tổn thương niêm mạc thực quản và sinh ra các triệu chứng trên lâm sàng như nóng rát sau xương ức, ợ chua, nuốt chua [7].

1.1.2. Dịch tễ học

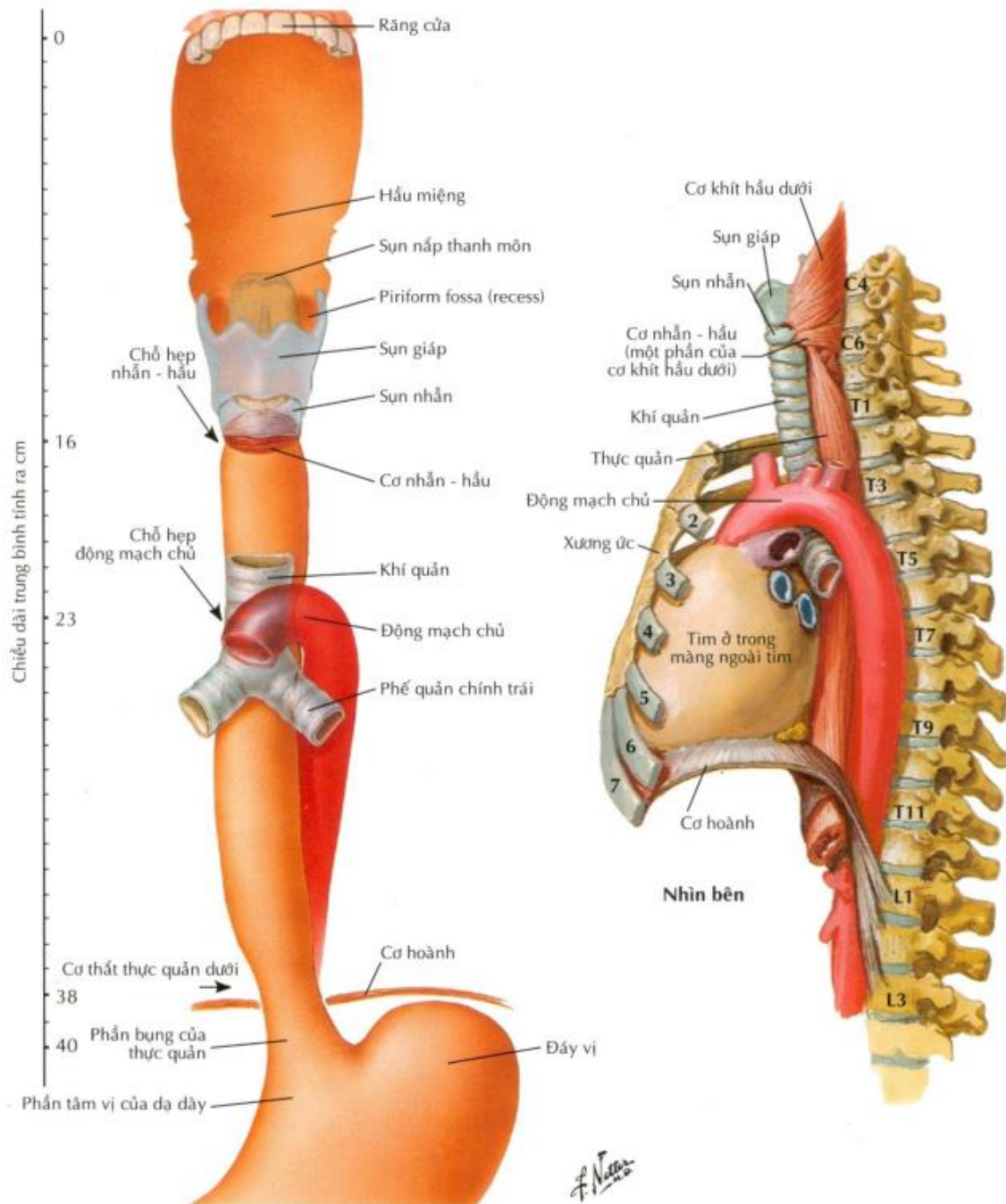
Theo một nghiên cứu mô tả quy mô lớn được thực hiện và báo cáo trên tạp chí Gut năm 2018 được thực hiện bởi Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y và cộng sự, họ lấy kết quả từ rất nhiều các bài báo cáo và nghiên cứu khác nhau ở nhiều quốc gia khác nhau để tập hợp và xử lý số liệu, với hơn 14000 tài liệu, 102 bài báo cáo ở 108 quốc gia khác nhau. Kết quả cho thấy tỷ lệ mắc GERD trên người trưởng thành (>15 tuổi) trung bình trên toàn thế giới là 13,3%, có sự chênh lệch giữa các quốc gia, ở Trung Quốc với khoảng 2,5% dân số và cao nhất ở Hy Lạp với tỷ lệ mắc lên đến 51,2%. Tỷ lệ mắc tăng lên khi bệnh nhân >50 tuổi, có hút thuốc, sử dụng NSAIDs/aspirin và béo phì [1].

1.1.3. Giải phẫu và sinh lý thực quản

Thực quản là một thành phần của ống tiêu hóa, nó bắt đầu từ thành sau họng miệng, nơi giao nhau của bộ máy hô hấp và tiêu hóa, kết thúc ở dạ dày, với chiều dài khoảng 40cm, cấu tạo bởi chủ yếu là cơ thắt và được chia thành 3 đoạn lần lượt là đoạn thực quản cổ, đoạn thực quản ngực và đoạn thực quản bụng. Đoạn thực quản bụng còn được gọi là vùng cơ thắt thực quản dưới là một đoạn nằm ở một vị trí rất đặc biệt, giữa cơ hoành, là đoạn kết thúc của thực quản nối với dạ dày, cấu tạo của nó cũng đặc biệt gồm nhiều cơ thắt vòng hợp lại với nhau, có tên khoa học là “Lower Esophagus Sphincter” (LES) [8].

Sinh lý bình thường của thực quản là toàn bộ thực quản luôn thắt chặt, và chỉ mở ra khi có phản xạ nuốt, khi nắp thanh môn được đóng lại, với sự điều khiển của dây thần

kinh phế vị (dây X), cơ thực quản được giãn ra theo trình tự để đưa thức ăn từ trên khoang miệng xuống dạ dày, sau đó lại ngay lập tức đóng lại.



Hình 1.1. Giải phẫu thực quản

Nhờ có trương lực cơ của vùng LES, lực co cơ hoành, sinh lý học của toàn bộ đoạn thực quản, áp lực âm của ổ bụng mà sự trào ngược của dịch vị dạ dày lên thực quản

luôn được ngăn chặn. Tuy nhiên mỗi ngày kể cả ở người bình thường, trong quá trình ăn uống và hoạt động, có một lượng nhỏ dịch vị vẫn bị tràn lên thực quản, tuy nhiên số lượng là rất ít và nó không đủ để gây ra bệnh lý [9].

1.1.4. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

Cơ thể có rất nhiều các cơ chế để ngăn cản dịch vị dạ dày trào ngược lên thực quản. Tuy nhiên nguyên nhân chính gây ra GERD là do vùng LES hoạt động kém hiệu quả. Sự hoạt động kém hiệu quả này xảy đến do nhiều nguyên nhân khác nhau [10].

* Các nghiên cứu thống kê đã cho thấy một số nguyên nhân gây ra trào ngược dạ dày thực quản [11]:

- Nguyên nhân bên ngoài:

+ Do ăn uống: Ăn nhiều các đồ chua, cay, nóng, ăn các thức ăn có kích thích lớn với số lượng nhiều và thời gian kéo dài. Hoặc uống nhiều các thức uống có gas, thức uống có cồn lượng nhiều, thời gian kéo dài. Ăn quá no cũng là một nguyên nhân gây GERD.

+ Do thói quen sinh hoạt: Thói quen sinh hoạt xấu như bỏ bữa, ngủ muộn, ít hoạt động thể lực cũng là một trong các nguyên nhân gây ra chứng GERD.

+ Béo phì là một nguyên nhân gây chứng GERD

+ Sử dụng thuốc: Các thuốc làm giảm trương lực cơ thắt thực quản dưới bao gồm thuốc kháng cholinergic, thuốc kháng histamin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc chẹn kênh calci, progesterone và nhóm thuốc nitrat.

+ Hút thuốc: Hút thuốc là một trong những yếu tố nguy cơ hàng đầu của GERD do nhiệt độ cao của khói thuốc và các chất hóa học độc hại gây tổn thương cấu trúc và chức năng của nhóm cơ vùng LES.

+ Stress: Các vấn đề tâm lý luôn là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến các vấn đề tiêu hóa, do stress làm người bệnh ăn uống kém hơn, thất thường, qua đó ảnh hưởng đến điều tiết dịch vị cũng như chức năng tiêu hóa của ruột.

- Nguyên nhân bên trong:

+ Do acid dịch vị: Là nguyên nhân quan trọng gây ra chứng GERD và là chìa khóa để kiểm soát GERD vì bệnh nhân với hàm lượng acid dịch vị cao sẽ dễ gây ra GERD hơn người bình thường.

+ Do các bệnh lý tiêu hóa: Với các bệnh nhân hẹp môn vị hoặc hay bị đầy bụng, tiêu hóa kém khiến cho thời gian thức ăn tồn đọng trong dạ dày tăng qua đó làm tăng lượng dịch vị sinh ra, tăng nguy cơ GERD.

+ Do liệt dây thần kinh lang thang (thần kinh X) gây mất trương lực cơ thắt thực quản dưới hoặc toàn bộ thực quản.

* Cơ chế bệnh sinh:

Khi gặp phải các nguyên nhân nói trên, nhóm cơ thực quản dưới hoạt động kém hiệu quả hơn, dần dần trương lực cơ thắt giảm, cộng thêm nguyên nhân dưới dạ dày khi hàm lượng acid dịch vị tăng cao – activator (nguyên nhân kích thích), làm tăng co bóp dạ dày từ đó làm tiền đề để đẩy dịch vị ngược trở lại thực quản, lên họng, miệng. Do niêm mạc của dạ dày với cấu tạo biểu mô trụ đặc thù với khả năng tiết ra một lớp dịch mỏng có tính kháng acid, chịu được dịch vị, khác với cấu tạo niêm mạc của thực quản, họng, miệng đều là niêm mạc biểu mô vảy không chịu được pH dịch vị dạ dày nên trào ngược gây tổn thương các niêm mạc này, qua đó gây các triệu chứng lâm sàng như cảm giác đau rát sau xương ức, ợ hơi, ợ chua, đau thượng vị [12].

Ngoài ra khi dịch vị trào ngược lên họng sẽ gây tổn thương cho vùng họng bao gồm cả thanh quản nên sinh ra các triệu chứng ngoài thực quản trên lâm sàng như ho kéo dài, khàn tiếng, nuốt khó, ...

1.1.5. Các triệu chứng lâm sàng của GERD

Các triệu chứng được chia ra thành 2 nhóm: Tại thực quản và ngoài thực quản [13], [14], [15]

- Tại thực quản:

+ Nóng rát sau xương ức: Là triệu chứng điển hình nhất cho chứng GERD

+ Đau thượng vị

+ Ợ hơi, ợ chua

+ Nuốt vướng

- Ngoài thực quản:

Do dịch dạ dày trào ngược lên vùng họng miệng là nơi giao nhau của bộ máy tiêu hóa và hô hấp nên chính dịch dạ dày đi ngược vào trong hệ thống hô hấp gây ra các triệu chứng ngoài thực quản:

- + Đau ngực không do tim
- + Khàn tiếng kéo dài
- + Ho khan kéo dài
- + Viêm thanh quản
- + Viêm phế quản/phổi

1.1.6. Các biến chứng của GERD

Các biến chứng xảy ra thường trên những bệnh nhân bị GERD thời gian dài mà không điều trị hoặc điều trị không đúng phác đồ, do đó lượng dịch trào ngược lên làm tổn thương niêm mạc thực quản, họng, miệng gây viêm các tổ chức này. Viêm thực quản kéo dài khiến cho đường kính và độ co giãn của thực quản trở nên kém hơn bình thường rất nhiều, nếu vẫn tiếp tục không được điều trị đúng đắn, sẽ có 2 trường hợp xảy ra, một là khi các niêm mạc bị tổn thương không thể phục hồi được do tần suất xảy ra của trào ngược lớn hoặc dịch vị có tính ăn mòn cao (độ pH thấp) thì vị trí niêm mạc tổn thương sẽ hình thành điểm loét lớn dần dần đến biến chứng loét thực quản. Trường hợp thứ hai nếu các niêm mạc này tăng sinh để phục hồi nhưng vì dịch trào ngược tạo ra môi trường acid giả tại thực quản nên các tế bào mầm thích nghi sai lệch sinh ra niêm mạc biểu mô trụ thay vì biểu mô vảy của thực quản và là tiền đề dẫn đến bệnh lý ung thư thực quản [16], [17].

Ngoài ra có những trường hợp viêm phổi nặng do GERD tuy nhiên tỷ lệ gặp so với những biến chứng tại thực quản là không nhiều.

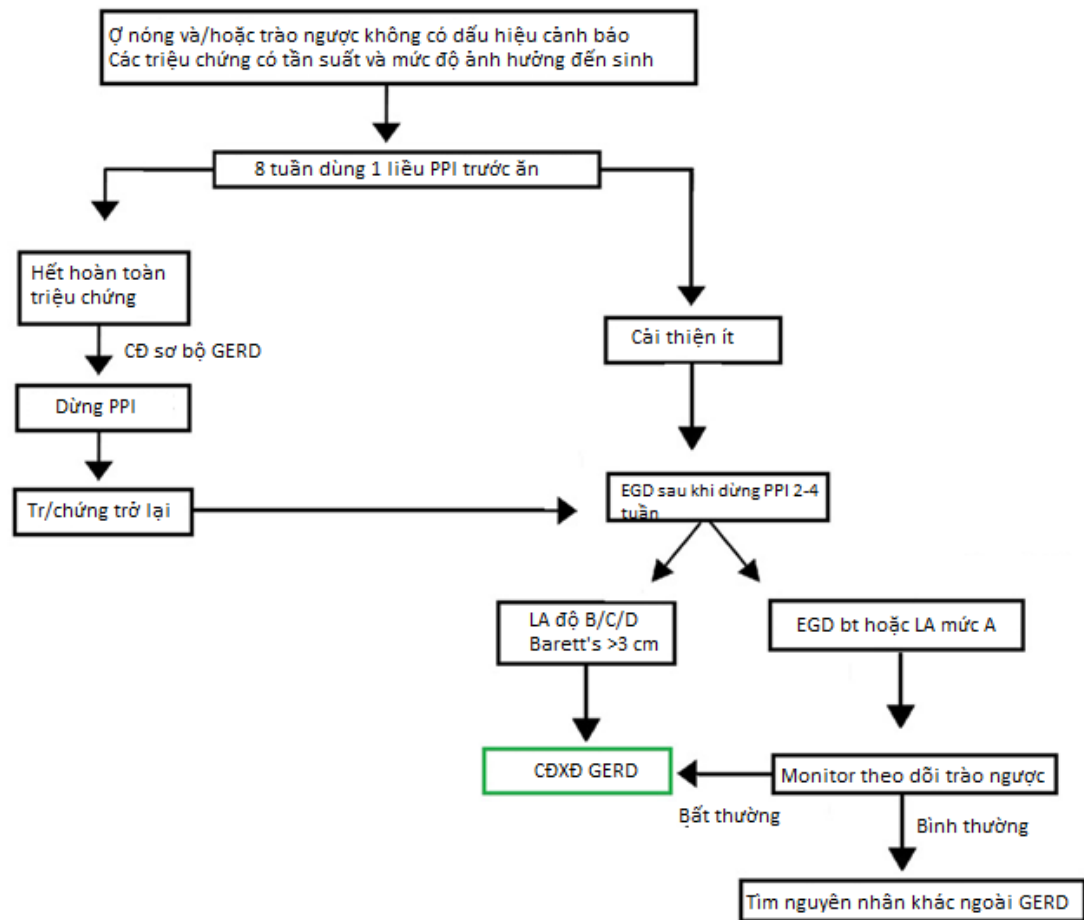
1.1.7. Chẩn đoán GERD

- Quy trình chẩn đoán theo hướng dẫn của ACG năm 2022 [2]:

Guideline sẽ đánh giá các triệu chứng trên lâm sàng của bệnh nhân, với đặc trưng là triệu chứng ợ nóng (ợ chua) và các triệu chứng biểu hiện ở mức độ ảnh hưởng đến cuộc sống sinh hoạt của người bệnh.

Bệnh nhân sẽ được dùng thử PPI với liều chuẩn trong vòng 8 tuần trước ăn sáng ngày 1 lần và sau đó đánh giá lại triệu chứng, với những bệnh nhân có triệu chứng cải thiện hoàn toàn là đủ để chẩn đoán sơ bộ GERD.

Ngoài ra để chẩn đoán xác định thì guideline vẫn đề nghị một kết quả nội soi dạ dày thực quản có tổn thương thực quản do trào ngược.



Hình 1.2. ACG Guideline 2022 về chẩn đoán bệnh lý GERD

Tuy nhiên vì thời gian dùng thuốc thử PPI kéo dài, nên trên lâm sàng bệnh nhân hay được chẩn đoán dựa vào triệu chứng lâm sàng sử dụng thang điểm GERD Q nếu cho kết quả lớn hơn hoặc bằng 8 điểm thì được chẩn đoán là GERD. Hoặc triệu chứng lâm sàng rõ rệt cộng thêm một kết quả nội soi dạ dày tá tràng có tổn thương thực quản do dịch vị thì cũng đủ để chẩn đoán GERD mà không cần 8 tuần điều trị thử PPI [18].

1.1.8. Điều trị GERD

Mục tiêu điều trị bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản là kiểm soát lượng dịch vị bài tiết trong ngày, hạn chế các yếu tố nguy cơ, các yếu tố kích phát trào ngược, tạo điều kiện cho nhóm cơ thực quản có thời gian và điều kiện để hồi phục.

Bao gồm thay đổi lối sống, ức chế acid dịch vị bằng cách sử dụng thuốc như PPI, H2RA, antacids, domperidon, đôi khi phải phục hồi bằng phẫu thuật [19].

*** Thay đổi lối sống:**

- Ngủ nghiêng bên trái
- Nâng cao đầu khi ngủ
- Giảm cân (với những bệnh nhân thừa cân)
- Bỏ thuốc lá
- Tránh đồ uống có ga
- Chia nhỏ bữa ăn
- Tránh tập thể dục quá sức
- Tránh bữa ăn giàu chất béo
- Tránh các loại hoa quả thuộc họ cam quýt (chứa nhiều vitamin C) nếu chúng gây ra triệu chứng hoặc làm triệu chứng nặng lên
- Ngoài ra tổ chức ACG cũng thêm 2 mục là tránh đồ uống có cồn và tránh đồ uống chứa caffein vào danh mục thay đổi lối sống song chưa có các nghiên cứu chỉ ra sự liên quan giữa các yếu tố này và triệu chứng GERD nhưng vẫn khuyên bệnh nhân nên giảm thiểu tối đa có thể 2 yếu tố này trong thời gian điều trị GERD [2], [20].

*** Sử dụng thuốc:**

+ Nhóm PPI:

- Cơ chế tác dụng của thuốc PPI: Các thuốc nhóm PPI thực ra đều là tiền chất, chúng được hoạt hóa trong môi trường acid với pH thấp (<5) – tức môi trường bên trong dạ dày, sau khi được hoạt hóa, chúng có ái tính mạnh với bơm H/K/ATPase, sau khi tạo thành phức hợp sẽ làm mất chức năng của bơm H/K/ATPase trong một thời gian, qua đó làm giảm lượng acid được sinh ra trong dạ dày. Vì đây là thuốc tác động trực tiếp vào quá trình sinh acid dạ dày nên là thuốc mạnh nhất trong việc kiểm soát acid dịch vị so với thuốc kháng H₂ (H₂RA) và thuốc trung hòa acid dịch vị (antacid).

Lưu ý: Do PPI là tiền chất nên không được phép sử dụng PPI và các thuốc trung hòa acid, thuốc kháng H₂ đồng thời vì các thuốc kia sẽ làm tăng pH dạ dày, qua đó làm mất môi trường hoạt hóa của PPI và làm giảm mạnh tác dụng của thuốc.

- Liều chuẩn PPI [20]:

Bảng 1.1. Liều chuẩn PPI

PPI	Liều chuẩn
Esomeprazol	20mg 1 lần/ngày
Lansoprazol	30mg 1 lần/ngày
Omeprazol	20mg 1 lần/ngày
Pantoprazol	40mg 1 lần/ngày
Rabeprazol	20mg 1 lần/ngày

- Cách sử dụng PPI

Dùng liều thấp nhất có hiệu quả, liều tiêu chuẩn được sử dụng ngày 1 lần trước bữa ăn sáng 30 phút.

Trong trường hợp trào ngược nặng và triệu chứng trào ngược về đêm gây ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống, thì nên dùng thêm 1 liều chuẩn PPI nữa vào trước khi đi ngủ.

- Tác dụng không mong muốn khi sử dụng PPI kéo dài:

PPI được sử dụng rộng rãi trong điều trị các bệnh lý liên quan đến dạ dày thực quản suốt nhiều thập kỷ nay. Cơ chế của thuốc đã được làm sáng tỏ, và do mức độ kiểm soát dịch vị rất cao và vượt trội so với H₂RA và antacid nên PPI được coi là thuốc đầu tay trong chỉ định thuốc điều trị các bệnh lý loét dạ dày và trào ngược dạ dày thực quản [3]. Trước đây với thời gian dùng ít khoảng 2 tuần trở xuống, PPI thường được hấp thu tốt, ít khi gây các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng, nếu có thường cũng chỉ là các tác dụng không mong muốn nhẹ và thường cải thiện ngay sau khi dừng thuốc như đau đầu, chóng mặt hoặc các triệu chứng liên quan đến tiêu hóa như buồn nôn, nôn, đau bụng, đầy bụng, đi ngoài [4]. Tuy nhiên khoảng hơn 10 năm trở lại đây với việc thời gian dùng PPI kéo dài hơn thì các tác dụng không mong muốn của PPI cũng được ghi nhận nhiều hơn [21]. Và một số tác dụng không mong muốn đặc biệt cần được lưu ý. Do đó, trong các nghiên cứu và công bố gần đây, PPI không còn được khuyến khích dùng kéo dài mà được khuyến cáo dùng liều nhỏ nhất có hiệu lực và thời gian ngắn nhất có thể. Sau đây là một số các tác dụng không mong muốn khi sử dụng PPI kéo dài đã được ghi nhận [21], [22]:

+ Trên hệ hô hấp:

Tăng khả năng bị viêm phổi

Tăng khả năng bị mắc covid 19

+ Trên thận – tiết niệu:

Một số nghiên cứu ghi nhận các ca mắc suy thận cấp sau khi dùng PPI kéo dài

Tăng khả năng bệnh nhân bị suy thận mạn

Viêm cầu thận cấp cũng đã được ghi nhận

+ Trên gan:

Đã có ghi nhận việc sử dụng PPI kéo dài trên các bệnh nhân xơ gan sẽ làm tăng mức độ xơ gan, và tăng khả năng bệnh nhân bị biến chuyển thành ung thư gan.

+ Trên cơ xương khớp:

Gây xoắn xương, tăng nguy cơ gãy xương

+ Trên não bộ:

Đau đầu, giảm trí nhớ

+ Trên hệ tuần hoàn:

Trong 1 thập kỷ qua, đã có một số nghiên cứu chỉ ra rằng việc sử dụng PPI kéo dài và liều cao sẽ tăng khả năng bị các biến cố về tim mạch như đột quỵ, nhồi máu cơ tim.

+ Trên hệ tiêu hóa:

Buồn nôn, nôn

Đau bụng, táo bón

+ Các bệnh lý nhiễm trùng

Điều trị PPI có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Campylobacter* và *Shigella*

+ Trên máu:

Làm giảm B12 và gây thiếu hụt B12 trong máu

Làm giảm lượng sắt huyết thanh

Gây thiếu calci huyết

Gây hạ magie huyết

+ **Nhóm thuốc H2RA:**

Là nhóm thuốc ít được sử dụng hơn trong điều trị trào ngược dạ dày thực quản, nhóm thuốc H2RA hoạt động theo cơ chế ức chế tác động của histamin tại thụ thể H2 nằm trên tế bào niêm mạc dạ dày, qua đó làm giảm lượng dịch vị tiết ra [23].

+ Nhóm thuốc antacid và bao dạ dày (GMP):

Các antacid vốn là các muối cacbonat của một số kim loại, có cơ chế tạo ra một lớp màng bao niêm mạc dạ dày tách khỏi acid dạ dày, và trực tiếp làm trung hòa acid dạ dày để làm tăng pH dịch vị, qua đó mà làm giảm triệu chứng trong bệnh lý viêm loét dạ dày và trào ngược dạ dày thực quản.

Nhóm thuốc bao dạ dày được sử dụng rất phổ biến trên lâm sàng vì tác dụng giảm các triệu chứng nhanh. Thuốc hoạt động theo cơ chế tạo một lớp màng gel bảo vệ phủ lên bên trên bề mặt của dịch vị ngăn dịch vị trào ngược lên thực quản [24].

+ **Domperidon** là thuốc thuộc nhóm tăng nhu động, giúp tăng trương lực cơ thắt thực quản dưới thông qua cơ chế liên quan đến ức chế thụ thể dopamin trên thực quản, domperidon kích thích nhu động của ống tiêu hóa, làm tăng trương lực cơ thắt tâm vị, làm tăng biên độ mở rộng cơ thắt môn vị sau bữa ăn, qua đó làm giảm thời gian thức ăn lưu lại tại dạ dày và làm giảm lượng acid dịch vị tiết ra trong bữa ăn. Tuy nhiên vì các tác dụng không mong muốn khi sử dụng domperidon kéo dài gây ra và cơ chế hoạt động không trực tiếp tác động vào acid dạ dày – nguyên nhân gây ra triệu chứng trào ngược dạ dày thực quản nên trên hướng dẫn của ACG năm 2022 về GERD không khuyến cáo sử dụng các thuốc tăng nhu động như một thuốc điều trị chính quy của GERD mà chỉ là thuốc kết hợp cùng nhóm PPI [2].

1.2. Tổng quan về chứng vị nghịch theo YHCT

1.2.1. Bệnh danh và thể bệnh

Trào ngược dạ dày thực quản thuộc phạm vi chứng vị nghịch, thô toan trong YHCT. Và trong các thể lâm sàng của chứng vị nghịch thì thể can khí phạm vị - can tỳ bất hòa là thể bệnh chiếm tỷ lệ cao đến 83%. Ngoài ra còn thể bệnh chiếm 16% các bệnh nhân GERD còn lại liên quan đến tình trạng tỳ vị hư hàn [25].

1.2.2. Các thể bệnh của vị nghịch

* **Can khí phạm vị (can tỳ bất hòa)** [5], [26]:

- **Triệu chứng:** Đau thượng vị lan ra hai bên mạng sườn, lan lên trên ngực, ấn đau cự án, buồn nôn, ợ hơi, ợ chua, nuốt chua, có thể có mai hạch khí – là cảm giác có cục gì đó vướng ở phía sau miệng – giống với triệu chứng nuốt khó đã đề cập ở trên, ngực bụng đầy tức, phiền muộn khó chịu, lưỡi đỏ, rêu lưỡi trắng hoặc vàng mỏng, mạch huyền.

- **Bát cương:** Lý thực nhiệt

- **Bệnh sinh:** Do nội nhân tình chí cấu giận thất thường dẫn đến can khí uất thêm bất nội ngoại nhân với thói quen sinh hoạt, ăn uống dẫn đến công năng vận hóa của tỳ vị suy giảm mà sinh bệnh. Tỳ chủ thăng, vị chủ giáng, vốn vị chủ giáng phải đưa vị khí xuống cùng với đồ ăn thức uống để vào tiêu trường, đại trường nhưng do can khí phạm vị nên nay vị khí thay vì đi xuống thì lại đi ngược lên miệng, lại do can khí làm tổn hại, mà can mộc có tính chua, nên người bệnh miêu tả là dịch ợ lên có vị chua, ấy là liên quan đến can [26], [27].

- **Pháp điều trị:** Sơ can lý khí, điều hòa tỳ vị

- **Điều trị cụ thể:**

+ Không dùng thuốc:

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

Châm loa tai: huyết Dạ dày, Giao cảm.

+ Dùng thuốc: Cổ phương điều trị thể can khí phạm vị đa phần sử dụng bài “sài hồ sơ can thang” hoặc “tiêu dao tán”.

* **Tỳ vị hư hàn [5]:**

- **Triệu chứng:** Đau thượng vị, đau âm ỉ, kéo dài, tăng khi gặp lạnh ẩm, giảm khi chườm ấm, ăn uống kém, hay đầy bụng chướng hơi khó tiêu, mệt mỏi nhiều, đi ngoài phân nát, mạch trầm nhược, lưỡi bệu nhợt, nhiều vết hàn răng.

- **Bát cương:** Lý hư hàn

- **Bệnh sinh:** Do thể trạng suy nhược hoặc ăn uống bất điều dẫn đến công năng vận hóa của tỳ vị suy giảm, lâu ngày sinh bệnh. Tỳ vị hư hàn, vận hóa kém, thực tích ở vị, khí tụ ở trường, do đó mà gây đầy chướng bụng, ợ hơi nhiều. Tỳ chủ hậu thiên, như cái nồi đun nấu thủy cốc để tạo thành tinh hậu thiên cung cấp cho các hoạt động

của cơ thể, nay chức năng của tỳ suy giảm, ất thể trạng sẽ gầy, đi ngoài phân nát, mạch trầm nhược, lưỡi nhiều vết hằn răng [27].

- **Pháp điều trị:** Ôn trung trừ hàn

- **Điều trị cụ thể:**

+ Không dùng thuốc:

Châm cứu: Châm và cứu các huyệt: Quan nguyên, Khí hải, Vị du, Tỳ du, Tam âm giao, Trung quản, Thiên khu, Đản trung, Túc tam lý, Phong long.

+ Dùng thuốc: Bài thuốc “Phụ tử lý trung thang”

1.3. Các nghiên cứu gần đây về điều trị GERD theo y học cổ truyền

1.3.1. Nghiên cứu nước ngoài

- Nghiên cứu lâm sàng tại Trung Quốc do Zhe Li, Lin Tao, Sheng-Sheng Zhang, Xiao-Hong Sun, Su-Ning Chen, Jing Wu thực hiện năm 2021, trên 288 bệnh nhân được chẩn đoán GERD và được chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm sao cho cân bằng về tuổi, giới tính, mức độ bệnh lý theo thang điểm GERD-Q. Nhóm nghiên cứu được sử dụng bài thuốc Tiểu sài hồ thang gia giảm và giả dược omeprazol. Nhóm còn lại sử dụng omeprazol và thang thuốc giả dược. Bệnh nhân được điều trị trong 4 tuần và đánh giá tác dụng điều trị ngay khi kết thúc đợt điều trị, sau điều trị 1 tháng và 3 tháng. Kết quả cho thấy thang điểm GERD Q cải thiện rõ rệt ở cả 2 nhóm so với trước điều trị ($p < 0.01$), nhưng không có sự khác biệt ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng. Đo áp lực thực quản cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về áp lực co thắt của nhóm cơ thắt thực quản dưới sau điều trị so với trước điều trị ($p < 0,05$). Kết luận của nhóm nghiên cứu “tiểu sài hồ thang gia giảm” có tác dụng điều trị tương tự như omeprazol ở bệnh trào ngược dạ dày thực quản nhẹ đến trung bình. Cơ chế có thể liên quan đến việc tăng áp lực ở phần dưới cơ vòng thực quản [28].

- Nghiên cứu lâm sàng Shih Yi-Sing, Tsai Chang-Hai và cộng sự thực hiện năm 2019 với bài thuốc “Ngô thù du thang” trong điều trị GERD, với 90 bệnh nhân tham gia nghiên cứu được chia thành 2 nhóm, một nhóm sử dụng 3g bài thuốc (nhóm nghiên cứu) và giả dược omeprazol, nhóm còn lại sử dụng omeprazol 20mg và giả dược thuốc đông y, phác đồ kéo dài 4 tuần, bệnh nhân được khảo sát tổng cộng 3 lần, trước khi bắt đầu nghiên cứu, khi kết thúc nghiên cứu và sau khi kết thúc 1 tháng, kết quả

thu được cho thấy hiệu quả điều trị khá tương đồng giữa 2 nhóm ở thời điểm khảo sát lần 2, và đều có sự giảm rõ rệt sau so với trước điều trị, tuy nhiên ở nhóm nghiên cứu thì tại lần khảo sát thứ 3 lại cho kết quả GERDQ và RDQ thấp hơn so với nhóm chứng. Tác giả khẳng định kết quả điều trị GERD với bài thuốc đông y kéo dài hơn so với sử dụng PPI [29].

- Hai bài nghiên cứu thực nghiệm về cây Bồ công anh bởi các tác giả EB. Lee, JK Kim, OK Kim và KH Noh, JH Baek vào năm 1993 và 2008 lần lượt chứng minh dịch chiết xuất từ cây Bồ công anh có tác dụng làm giảm hoạt động của pepsin, qua đó bảo vệ niêm mạc dạ dày chống loét dạ dày và thực quản (1993). Nghiên cứu năm 2008 đã chứng minh dịch chiết cây Bồ công anh làm giảm lượng prostaglandine E2 và làm ức chế IL-6, IL-1, TNF- α trong cơ chế gây viêm. Qua đó khẳng định tác dụng chống viêm của cây Bồ công anh trên thực nghiệm [30], [31].

1.3.2. Nghiên cứu tại Việt Nam

- Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Tú, Lý Hải Yến năm 2022 về việc sử dụng thang thuốc “Sài hồ sơ can thang” kết hợp “Ô bối tán” trong điều trị trào ngược dạ dày thực quản trên 60 bệnh nhân tại bệnh viện đa khoa y học cổ truyền Hà Nội, kết quả của nghiên cứu Bài thuốc "Sài hồ sơ can tán" kết hợp "Ô bối tán" có tác dụng giảm các triệu chứng của GERD theo bảng điểm GERD - Q: điểm trung bình các triệu chứng nóng rát sau xương ức, ợ chua, mất ngủ do nóng rát, đau vùng thượng vị, nôn, buồn nôn và tổng điểm trung bình GERD - Q giảm dần theo thời gian điều trị ($p < 0,05$). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng sử dụng Lomec (omeprazol) 40mg/ngày ($p > 0,05$). Triệu chứng đầy bụng khó tiêu theo YHCT ở nhóm nghiên cứu cải thiện tốt hơn nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [32].

- Nghiên cứu của Đinh Thị Thuận, Trần Quốc Hùng và cộng sự năm 2024 trên 60 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh trào ngược dạ dày thực quản được chia thành hai nhóm đảm bảo tương đồng về tuổi, giới, mức độ trào ngược theo thang điểm GerDQ. Nhóm nghiên cứu được sử dụng bài thuốc "Bán hạ tả tâm thang", ngày 01 thang, nhóm đối chứng được sử dụng omeprazol liều 40 mg/ngày, thời gian điều trị là 28

ngày. Kết quả cho thấy điểm trung bình các triệu chứng của bệnh trào ngược dạ dày thực quản và điểm trung bình GerdQ của hai nhóm đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ($p < 0,05$) và nhóm nghiên cứu cải thiện tốt hơn nhóm chứng ($p < 0,05$). Chưa thấy tác dụng không mong muốn của bài thuốc trên lâm sàng và cận lâm sàng [33].

- Tác giả Phạm Bá Tuyển - Đại học Y Hà Nội năm 2009 đã chứng minh hiệu quả của chế phẩm HPmax (kết hợp lá cây Khôi tía, Cao khô Chè dây, Dạ cẩm) trong điều trị loét hành tá tràng có vi khuẩn (HP). Kết quả nghiên cứu cho thấy trên 85 bệnh nhân trong đó có 42 bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu thì tỷ lệ giảm đau, hết triệu chứng và liền ổ loét là tương đương với nhóm sử dụng phác đồ omeprazol, amoxicillin và clarithromycin qua đó khẳng định chế phẩm HP Max có hiệu quả giúp giảm đau, hỗ trợ điều trị viêm loét dạ dày mạn tính có vi khuẩn HP và đau dạ dày cấp tính đồng thời chưa phát hiện tác dụng không mong muốn trên lâm sàng [34].

- Nghiên cứu của Phan Thu Huyền năm 2024 về đánh giá hoạt tính kháng viêm của một số hợp chất phân lập từ lá cây Khôi tía (*Ardisia silvestris* Pitard) thu hái tại Lai Châu, đã phân lập và xác định cấu trúc hóa học của 4 hợp chất, cấu trúc của các hợp chất được xác định là: 3S,5R,6R,9S-tetrahydroxymegastigman-7-ene, adenosine, myricetin-3-O-rutinoside, resorcinol. Đánh giá tác dụng kháng viêm cho thấy hai hợp chất adenosine và resorcinol ức chế mạnh sản sinh NO trên dòng đại thực bào Raw 264.7 khi bị kích thích bởi LPS. Ở nồng độ 120 $\mu\text{g/ml}$, hợp chất adenosine làm giảm sự biểu hiện của PGE-2 ở mức có ý nghĩa, giảm biểu hiện của enzym COX-2 và iNOS so với mẫu đối chứng (LPS+). Các hợp chất adenosine và resorcinol làm giảm đáng kể biểu hiện cytokine của tế bào theo cách phụ thuộc vào nồng độ. Ở nồng độ 64 $\mu\text{g/ml}$, hợp chất adenosine làm giảm hàm lượng cytokine IL-1 β và IL6 lần lượt là 44.06 %, 43.35 %, trong khi hợp chất resorcinol làm giảm mạnh nồng độ các cytokine tương ứng là 65.36 % - 57.76 %, khi so sánh với LPS(+). Qua đó có thể thấy hợp chất resorcinol có tác động hiệu quả lên biểu hiện cytokine tốt hơn hợp chất adenosine. Kết luận hợp chất adenosine và resorcinol có khả năng ức chế các yếu tố gây viêm, có ý nghĩa trong việc phòng và điều trị viêm [35].

Từ một số kết quả nghiên cứu ở cả nước ngoài và Việt Nam kể trên và nhiều các công bố, nghiên cứu trong và ngoài nước đã chứng minh được sự hiệu quả trong điều trị các bệnh lý dạ dày bằng y học cổ truyền. Đặc biệt là với các vị thuốc Nam mà với quan niệm của đại danh y Tuệ Tĩnh “Nam dược trị nam nhân” còn rất nhiều tiềm năng trong điều trị các bệnh lý nói chung và bệnh lý dạ dày nói riêng. Trong thực tiễn đời sống chúng ta vẫn luôn thấy các bài thuốc dân gian và gia truyền, các bài thuốc của người dân tộc, thậm chí là nước tắm, thuốc bôi, ... mà các bác sĩ nói chung và bác sĩ y học cổ truyền nói riêng vẫn luôn phải dành một sự tôn trọng nhất định. Tuy nhiên, trong thời đại y học bằng chứng ngày nay, tìm hiểu được cơ chế hoặc khẳng định được tác dụng thông qua nghiên cứu khoa học sẽ là một bước tiến lớn đối với Đông dược nói chung và Nam dược nói riêng. Kèm theo đó là sự phát triển của các dạng bào chế mới thay thế cho thuốc thang truyền thống và dạng bào chế viên nén hoặc viên nang đang là những lựa chọn hàng đầu của các y bác sĩ cũng như bệnh nhân hiện nay vì độ tiện dụng.

1.4. Tổng quan về viên “Khôi tím Baviéco”

1.4.1. Xuất xứ bài thuốc

Lá khôi tím từ lâu đã là một trong những vị thuốc nam được sử dụng trong điều trị các bệnh lý dạ dày thực quản, đặc biệt là ở các tỉnh vùng miền núi phía Bắc như Lai Châu, Sơn La. Người dân địa phương thường kết hợp các vị thuốc Nam có công dụng tương tự như nghệ vàng hay cam thảo để gia tăng hiệu quả bài thuốc. Và chế phẩm viên “Khôi tím Baviéco” được các nhà nghiên cứu của công ty Baviéco xây dựng dựa trên kinh nghiệm từ các bài thuốc trong dân gian của người dân Tây Bắc.

1.4.2. Nghiên cứu đã có của chế phẩm

Hiện tại chế phẩm viên “Khôi tím Baviéco” đã được nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn cùng tác dụng chống loét dạ dày tá tràng trên thực nghiệm được thực hiện bởi tác giả Nguyễn Thị Hà và cs năm 2024. Kết quả về độc tính cấp và bán trường diễn của chế phẩm mà nhóm tác giả báo cáo không ghi nhận liều chết, ở mức liều gấp 37,2 lần liều trên lâm sàng thì trên chuột vẫn không ghi nhận độc tính cấp

trên chuột nhắt trắng. Trên độc tính bán trường diễn các chỉ số huyết học và sinh hóa thay đổi không có ý nghĩa thống kê giữa các lô dùng thuốc và chứng sinh học. Tác giả cũng đã kết luận viên “Khôi tím Bavienco” có tác dụng chống loét dạ dày tá tràng trên mô hình gây loét bằng cysteamin khi kết quả tỷ lệ ức chế loét và điểm chỉ số loét giảm có ý nghĩa thống kê ở cả hai mức liều nghiên cứu [6].

1.4.3. Thành phần

Viên “Khôi tím Bavienco” là sản phẩm được Công ty cổ phần Bavienco sản xuất. Dạng bào chế là viên nang cứng có chứa 495mg cao dược liệu tương đương với:

Bảng 1.2. Thành phần viên “Khôi tím Bavienco”

Tên dược liệu	Liều lượng	Tiêu chuẩn
Lá Khôi Tía (<i>Folium Ardisiae sylvestris</i>):	1400mg	DĐVN5
Lá Hoàn Ngọc (<i>F. Pseuderanthemum palatiferum</i>):	560mg	NSX
Bồ Công Anh (<i>Herba Taraxaci</i>):	300mg	DĐVN5
Nghệ vàng (<i>Rhizoma Cucumae Longae</i>):	280mg	DĐVN5
Cam Thảo Bắc (<i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae</i>):	140mg	DĐVN5

- **Công dụng** : Hỗ trợ giảm acid dịch vị, bảo vệ niêm mạc dạ dày, chống ợ hơi, ợ chua.

- **Công dụng theo YHCT**: Thanh nhiệt hòa vị – Giáng nghịch – Chỉ thống.

- **Chỉ định**: Người lớn bị các chứng viêm loét dạ dày tá tràng, trào ngược dạ dày thực quản.

- **Chỉ định theo YHCT**: Vị quản thống, Vị nghịch các thể thực chứng.

- **Liều dùng dự kiến**: Uống mỗi lần 2 - 3 viên, ngày uống 2 lần sáng - chiều.

Uống sau ăn.

1.4.4. Tổng quan về các vị thuốc trong viên “Khôi tím Bavienco”

* **Lá khôi tím (*Folium Ardisiae sylvestris*):**



Hình 1.3. Cây khôì tím

- Khôi tím từ lâu đã là một dược liệu nổi tiếng trong dân gian để điều trị các bệnh lý về tiêu hóa nói chung và dạ dày thực quản nói riêng.
- Trong các nghiên cứu về hoạt chất đã cho thấy hoạt chất chính trong lá cây khôì tím là flavonoid, tanin, tinh dầu, coumarin,... và các tác giả đã khẳng định khả năng chống oxy hóa cũng như khả năng kháng khuẩn của dịch chiết lá khôì tím trên thực nghiệm, với nghiên cứu gần đây năm 2024 thì các nhà khoa học đã phân lập được 2 hoạt chất là adenosin và resorcinol từ cây khôì tím có tác dụng chống viêm trên thực nghiệm [35], [36].

*** Lá hoàn ngọc (*Folium Pseuderanthemum Palatifерum*):**



Hình 1.4. Cây hoàn ngọc

- Hoàn ngọc là một trong những dược liệu cổ truyền được sử dụng trong các bệnh lý nhiễm trùng và sưng viêm cấp và mạn tính.

- Dịch chiết từ lá hoàn ngọc đã được nghiên cứu có thành phần hoạt chất chính là flavonoid, sterol, carotenol, saponin... và cho thấy tác dụng chống viêm cấp và mạn tính trên thực nghiệm theo con đường giảm các thành phần trung gian hóa học gây viêm như cytokine, TNF – α hay các IL cụ thể là IL-6,... [37].

*** Bồ công anh (*Taraxaci Herba*):**



Hình 1.5. Cây bồ công anh

- Bồ công anh là một dược liệu được sử dụng lâu đời trong y học cổ truyền để điều trị các bệnh lý nhiễm trùng.

- Trong các nghiên cứu thực nghiệm về cây bồ công anh các nhà khoa học đã ghi nhận rõ các tác dụng chống viêm bằng con đường ức chế PGE-2 và các cytokin, IL, TNF - α từ rất sớm [30], [31], và trong nghiên cứu mới nhất vào năm 2024 của tác giả Jianhao Wu về cây bồ công anh đã liệt kê ra các hoạt chất đã phân lập được như flavonoid, terpenoid, steroid, các acid phenolic ... với các tác dụng như chống viêm, bảo vệ tế bào gan, chống oxy hóa, kháng khuẩn, chống virus và chống nấm [38].

*** Nghệ vàng (*Rhizoma Curcumae longae*):**

- Nghệ đã và đang là một trong những vị thuốc y học cổ truyền đầu bảng trong điều trị các bệnh lý dạ dày và tá tràng nhờ tính kháng viêm, thậm chí là trung hòa acid.



Hình 1.6. Nghệ vàng

- Curcumin là hoạt chất chính trong nghệ và curcumin đã được các nhà khoa học nghiên cứu nhiều và cho ra nhiều cách chiết xuất khác nhau để lấy được độ tinh khiết cao. Curcumin có tác dụng chống viêm, chống oxy hóa, và trong một nghiên cứu thực nghiệm năm 2019 đã cho thấy tác dụng chống tổn thương thực quản do acid trào ngược qua cơ chế bảo tồn chức năng của ty thể [39].

*** Cam thảo bắc (*Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*):**



Hình 1.7. Cây cam thảo

- Cam thảo là một loại thuốc truyền thống được sử dụng chủ yếu để điều trị loét dạ dày tá tràng, viêm gan C và các bệnh về phổi và da.

- Một số lượng lớn các thành phần đã được phân lập từ cam thảo, bao gồm saponin triterpen, flavonoid, isoflavonoid và chalcone tuy nhiên axit glycyrrhizinic được coi là hoạt chất chính. Acid glycyrrhizinic được phân lập từ rễ và thân rễ cam thảo, là một saponin triterpenoid được cho là ngọt hơn sucrose tới 30-50 lần và được sử dụng trong ngành dược phẩm, thực phẩm và thuốc lá, ngoài ra các nghiên cứu cũng cho

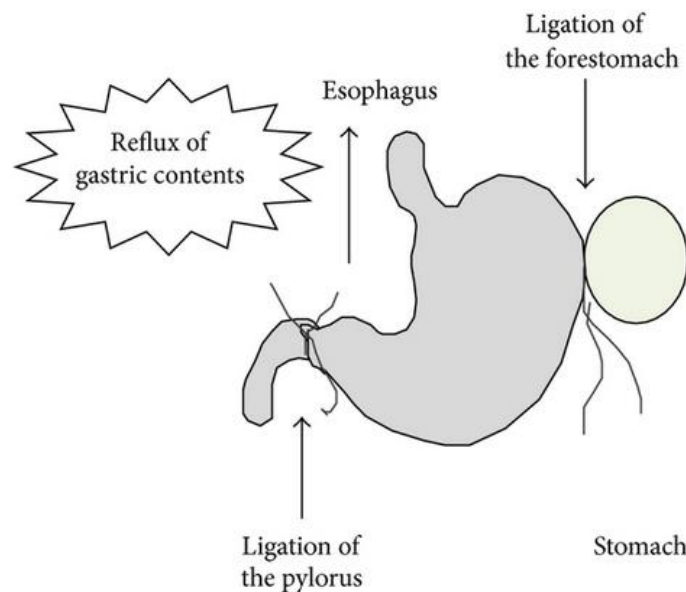
thấy các tác dụng khác như chống viêm, kháng virus, kháng khuẩn, chống oxy hóa, hoạt động chống ung thư, điều hòa miễn dịch, bảo vệ gan và bảo vệ tim [40].

1.5. Tổng quan về các mô hình trào ngược dạ dày thực quản thực nghiệm

Mô hình gây trào ngược dạ dày thực quản trên động vật thực nghiệm được chia chủ yếu thành gây trào ngược thực quản bằng phương pháp phẫu thuật và không phẫu thuật.

Đối với mô hình phẫu thuật, chuột được phẫu thuật thắt dạ dày với nhiều phương pháp khác nhau với mục đích chung để gây tình trạng acid dịch vị trào lên thực quản gây các tổn thương trên thực quản giống với sinh bệnh học của GERD trên người.

Mô hình sử dụng trong nghiên cứu này được phát triển bởi Koji Takeuchi vào năm 2014 [41].



Hình 1.8. Vị trí thắt dạ dày trên chuột

Mô hình này mổ thắt dạ dày ở vị trí môn vị và thắt vùng giao giữa đáy vị và thân vị, qua đó khoang dạ dày có ít không gian hơn và cơ thắt vùng thực quản dưới – tâm vị cũng bị nới lỏng, dẫn đến sự trào ngược của dịch vị dạ dày lên thực quản gây tổn thương thực quản đúng với sinh bệnh học GERD ở người.

Đối với mô hình không phẫu thuật được Im NR và cộng sự phát triển năm 2021 để mô phỏng đúng sinh lý bệnh GERD mà không cần phải đòi hỏi phẫu thuật [42]. Trong đó, nhóm nghiên cứu muốn tìm ra mối liên hệ giữa chế độ ăn và GERD nên đã đưa ra ba chế độ nhịn ăn khác nhau, lần lượt là nhịn ăn 1 ngày rồi ăn 1 ngày, chế độ thứ hai là ăn một ngày rồi nhịn ăn hai ngày, và chế độ thứ 3 là ăn hai ngày rồi nhịn ăn một ngày. Kết quả cho thấy ở nhóm ăn nhịn xen kẽ có tổn thương niêm mạc thực quản nặng nề nhất. Do đó chế độ ăn nhịn xen kẽ cũng là phương pháp được sử dụng trong nghiên cứu này.

CHƯƠNG 2.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, chất liệu nghiên cứu

2.1.1. Chất liệu nghiên cứu



Hình 2.1. Viên khôi tím Baviéco

- Tên mẫu nghiên cứu: Viên “Khôi tím Baviéco” (VKTB)
- Thành phần: Mỗi viên nang cứng có chứa:

495mg cao dược liệu tương đương thảo mộc thô:

Lá khôi tím	(<i>Folium Ardisiae sylvestris</i>)	1400 mg
Hoàn ngọc (lá)	(<i>Folium Pseuderanthemum palatiferum</i>)	560 mg
Bồ công anh	(<i>Taraxaci Herba</i>)	300 mg
Nghệ	(<i>Rhizoma Curcumae longae</i>)	280 mg
Cam thảo bắc	(<i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae</i>)	140 mg

Liều dự kiến trên người: 2-3 viên/lần × 2 lần/ngày (4-6 viên/ngày)

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu

Chuột cống trắng chủng Wistar, cả hai giống, trọng lượng 180 – 220g, chuột nhắt trắng chủng Swiss, trưởng thành, khỏe mạnh. 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 – Trường Đại học Y Hà Nội.

2.1.3. Thuốc, hoá chất phục vụ nghiên cứu

- Indomethacin 25 mg (Công ty TNHH Dược phẩm USA-NIC, Việt Nam)
- Esomeprazol 10 mg (Astra Zeneca, Việt Nam)
- Dung dịch natri clorid 0,9%, natri hydroxyd 0,01N
- Chloral hydrate (Shanghai Zhanyun Chemical Co.Ltd - Trung Quốc)
- Acid thiobarbituric 5.2%
- Acid acetic 50%
- Dung dịch HCl 5M, 0,2M
- N-butanol
- Methanol
- 5,5 -dithiol-bis(2-nitrobenzoic acid)
- Formaldehyd, các hóa chất làm giải phẫu bệnh.

2.1.4. Máy móc, dụng cụ phục vụ nghiên cứu

- Bộ dụng cụ phẫu thuật
- Máy chụp hình
- Kính lúp, kính hiển vi
- Máy xét nghiệm sinh hóa bán tự động Erba Chem 5 V3 của Đức
- Máy đo ngưỡng đau (dynamic plantar aesthesiometer, model 37.450; Ugo Basile, Ý)
- Máy HumanReader HS, Đức
- Phần mềm ImageJ
- Các máy móc, dụng cụ làm giải phẫu bệnh.

2.2. Địa điểm nghiên cứu

Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội, số 1 Tôn Thất Tùng, Đống Đa, Hà Nội

2.3. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 2/2025 đến tháng 7/2025

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thực nghiệm có đối chứng

2.4.2. Đánh giá tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản của viên “Khôi tím Bavioco” trên mô hình phẫu thuật kết hợp uống indomethacin

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

- Lô 1 (Chứng sinh học): Uống nước cất 10 mL/kg/ngày.
- Lô 2 (Mô hình): Uống nước cất 10 mL/kg/ngày.
- Lô 3 (Esomeprazol): Uống esomeprazol 10 mg/kg/ngày.
- Lô 4 (VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày): uống VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày tương đương 238 mg cao dược liệu/kg/ngày bằng liều dự kiến dùng trên lâm sàng.
- Lô 5 (VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày): uống VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày tương đương 712 mg cao dược liệu/kg/ngày gấp 3 lần liều dự kiến dùng trên người.

Chuột ở các lô được uống thuốc thử hoặc nước cất liên tục trong thời gian 7 ngày. Chuột được nhịn ăn 18h trước khi uống indomethacin. Sau khi uống liều thuốc cuối cùng 1 giờ, chuột ở các lô 2 đến 5 được uống indomethacin 40 mg/kg. Sau 2h, gây mê chuột và tiến hành phẫu thuật thắt dạ dày ở 2 vị trí: vị trí 1 là nơi giao giữa đáy vị và thân vị, vị trí 2 là môn vị [43].

6h sau đó, gây mê chuột và tiến hành mổ chuột để đánh giá.

- Lấy dịch vị:

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

+ Đo pH bằng máy đo pH.

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

- Đánh giá đại thể tổn thương thực quản: Chuột được mổ bụng, bóc lộ thực quản, dạ dày. Phần ống tiêu hóa từ thực quản đến dưới môn vị 3cm được cắt riêng rẽ. Mổ thực quản theo chiều dọc, mở dạ dày bằng kéo theo đường bờ cong lớn. Rửa sạch bằng nước muối sinh lý, cố định dạ dày- tá tràng trên tấm xốp bằng ghim.

+ Quan sát bằng kính lúp độ phóng đại 10 lần đánh giá các tổn thương.

+ Chụp ảnh thực quản, sau đó tính diện tích tổn thương thực quản bằng phần mềm ImageJ.

+ Đánh giá mức độ tổn thương thực quản theo phương pháp của Joni Sharma và cộng sự [44] (Bảng 2.1).

Bảng 2.1. Bảng điểm đánh giá tổn thương đại thể thực quản

Mức độ loét	Điểm
Không có tổn thương quan sát được	0
Một vài tổn thương ăn mòn	1
Tổng diện tích loét < 30mm ²	2
Tổng diện tích loét ≥ 30mm ²	3
Xuất hiện thủng ở thực quản	4

+ Tính chỉ số tổn thương thực quản [45]

$$\text{Chỉ số tổn thương thực quản (\%)} = \frac{\text{Diện tích tổn thương thực quản (mm}^2\text{)}}{\text{Tổng diện tích thực quản (mm}^2\text{)}} \times 100$$

+ Tính % ức chế tổn thương thực quản theo công thức:

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

I (%) là phần trăm giảm tổn thương.

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

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

- Đánh giá các chỉ số chống oxy hóa mô thực quản

+ Định lượng glutathion (GSH): 50 μ L dịch đồng thể được thêm vào hỗn hợp chứa 300 μ L nước cất và 300 μ L acid thiobarbituric 5,2% hòa tan trong acid acetic 50%. Các hỗn hợp được ủ ở 95°C trong 60 phút. Sau khi làm mát, 8 μ L HCl 5M và 0,7ml n-butanol được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được lắc đều trong 2 phút và ly tâm ở 10.000 vòng/phút trong 5 phút. Độ hấp thụ của lớp n-butanol được đo ở bước sóng 532nm bằng máy đo quang phổ.

+ Định lượng malondialdehyd (MDA) 30 μ L dịch đồng thể được thêm vào 230 μ L hỗn hợp chứa 12,5 μ L 150 μ M 5,5-dithiol-bis(2-nitrobenzoic acid); 17,5 μ L Tris HCl 0,2M và 200 μ L metanol trong đĩa 96 giếng. Sau khi ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút trong 5 phút, độ hấp thụ của phần dịch nổi phía trên được đo ở bước sóng 412 nm bằng máy HumanReader HS, Đức.

- Đánh giá vi thể thực quản: Kết thúc nghiên cứu, đánh giá cấu trúc vi thể thực quản. Tổn thương vi thể thực quản được đánh giá theo thang điểm của Azeemuddin MM và cs [46] (Bảng 2.2). Đo độ dày biểu mô niêm mạc thực quản trên hình ảnh vi thể thực quản ở độ phóng đại 400X.

Bảng 2.2. Bảng điểm đánh giá tổn thương vi thể thực quản

Mức độ tổn thương thực quản vi thể	Điểm
Không có tổn thương bào mòn hoặc bất thường	0
Bào mòn nhẹ	1
Bào mòn trung bình	2
Bào mòn nặng và hình thành loét	3

- Các chỉ số đánh giá:

- *Dịch vị*

- + Thể tích dịch vị: tính theo 100 g cân nặng.
- + pH dịch vị: đo bằng máy đo pH.
- + Độ acid tự do, độ acid toàn phần.

- *Đánh giá đại thể*

- + Diện tích tổn thương thực quản
- + % ức chế tổn thương thực quản
- + Chỉ số tổn thương thực quản
- + Điểm đánh giá đại thể thực quản

- *Đánh giá vi thể*

- + Mức độ tổn thương, điểm đánh giá vi thể thực quản
- + Độ dày biểu mô niêm mạc thực quản

- *Tác dụng chống oxy hóa*

- + Nồng độ GSH, MDA mô thực quản

2.4.3. Đánh giá tác dụng của viên “Khôi tím Bevieco” trên động vật thực nghiệm gây mô hình trào ngược dạ dày thực quản bằng chế độ ăn

Chuột nhắt trắng được gây trào ngược dạ dày thực quản bằng chế độ ăn theo phương pháp của Im NR và cộng sự [42], [47]

Chuột nhắt trắng cái, 5 tuần tuổi, chia ngẫu nhiên thành 5 lô (mỗi lô 10 con).

- Lô 1 (Chứng sinh học): Uống nước cất 0,2 ml/10g/ngày.

- Lô 2 (Mô hình): Uống nước cất 0,2 ml/10g/ngày.

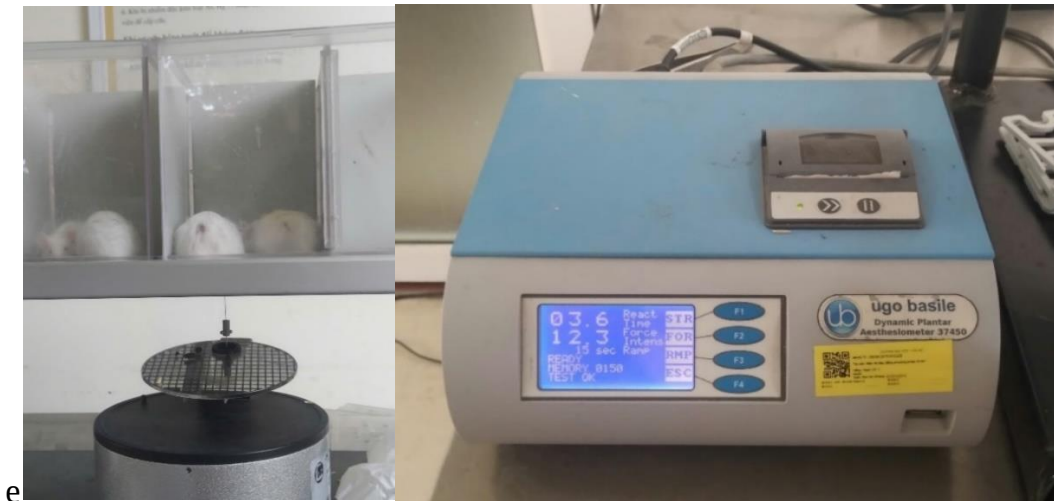
- Lô 3 (Chứng dương): Uống esomeprazol 20 mg/kg/ngày.

- Lô 4 (VKTB liều 0,96 viên/kg/ngày): uống VKTB liều 0,96 viên/kg/ngày tương đương 475,2 mg cao dược liệu/kg/ngày bằng với liều dự kiến dùng trên lâm sàng.

- Lô 5 (VKTB liều 2,88 viên/kg/ngày): uống VKTB liều 2,88 viên/kg/ngày tương đương 1425,6 mg cao dược liệu/kg/ngày gấp 3 lần liều tương đương liều dự kiến dùng trên người.

Chuột ở các lô 2 đến 5 được cho ăn chế độ ăn nhịn cách ngày (01 ngày ăn, 01 ngày nhịn) trong 56 ngày liên tục để gây GERD. Sau khi gây GERD thành công, tiến hành cho chuột uống thuốc thử hoặc nước cất liên tục trong 7 ngày.

Chuột được đánh giá đau vùng thượng vị bằng phương pháp von Frey đã được hiệu chỉnh cho phép phát hiện phản ứng kích thích cơ học như một dấu hiệu của chứng tăng cảm giác đau liên quan đến GERD [48]. Ngưỡng cơ học (tính bằng gam) tương ứng với áp lực kích thích phản ứng hành vi (co bụng) được thiết bị điện tử tự động ghi lại. Chuột được cho thích nghi với buồng hành vi trong 15 phút trước khi đo ngưỡng co cơ học của bụng (tính bằng gam) bằng cách sử dụng thử nghiệm máy đo ngưỡng đau (dynamic plantar aesthesiometer, model 37.450; Ugo Basile, Ý) với điểm cắt đặt ở mức 50 g. Thời điểm đánh giá vào ngày 0 (trước khi gây GERD), ngày 56 (sau khi gây GERD), vào ngày điều trị thứ 3 (ngày 59) và khi kết thúc nghiên cứu (ngày 63).



Hình 2.2. Bộ dụng cụ test von Frey

Theo dõi cân nặng của chuột trước, sau khi gây mô hình và sau khi sử dụng thuốc thử .

Kết thúc 9 tuần thử nghiệm, tiến hành đánh giá đau bằng test von-Frey lần cuối (cũng là lần đánh giá sau 7 ngày dùng thuốc) rồi tiến hành mổ chuột. Dịch tiết dạ dày được thu thập bằng cách rửa dạ dày [49]. Dạ dày được kẹp ở cơ thắt thực quản dưới và vùng môn vị để ngăn dạ dày trống rỗng, đồng thời tiêm 200 μ L nước muối sinh lý thông thường vào dạ dày. Sau đó, dạ dày được cắt ra lấy kèm cùng thực quản và chất chứa trong đó được thu vào ống nghiệm. Các mẫu được ly tâm trong 7 phút ở tốc độ $13.000 \times g$, và phần nổi phía trên được chia nhỏ và đánh giá độ pH bằng cách sử dụng vi điện cực pH.

Phần ống tiêu hóa từ thực quản đến ruột non (cách môn vị 3 cm) được cắt riêng rẽ, mở thực quản và dạ dày bằng kéo theo đường bờ cong lớn, rửa trong nước muối sinh lý lạnh, cố định thực quản và dạ dày, tá tràng.

Các chỉ tiêu được đánh giá gồm:

- Cân nặng chuột
- Đánh giá ngưỡng đau và ngưỡng phản ứng của test von - Frey
- Đánh giá pH dịch vị dạ dày
- Đánh giá hình ảnh đại thể của dạ dày và thực quản:
- + Đánh giá đại thể dạ dày được thực hiện bằng cách sử dụng thang điểm sau:
 - 0 = Không có thay đổi đại thể nào của dạ dày;
 - 1 = dạ dày căng và cương cứng nhẹ;
 - 2 = dạ dày căng và cương cứng trung bình;
 - 3 = dạ dày căng và cương cứng nghiêm trọng.
- + Đánh giá đại thể của thực quản được đo bằng thang điểm sau:
 - 0 = không có thay đổi đại thể nào của thực quản;
 - 1 = sự đổi màu nhẹ của thực quản;
 - 2 = sự đổi màu trung bình của thực quản;
 - 3 = sự đổi màu nghiêm trọng của thực quản.
- Đánh giá hình ảnh vi thể mô học thực quản bằng nhuộm HE.

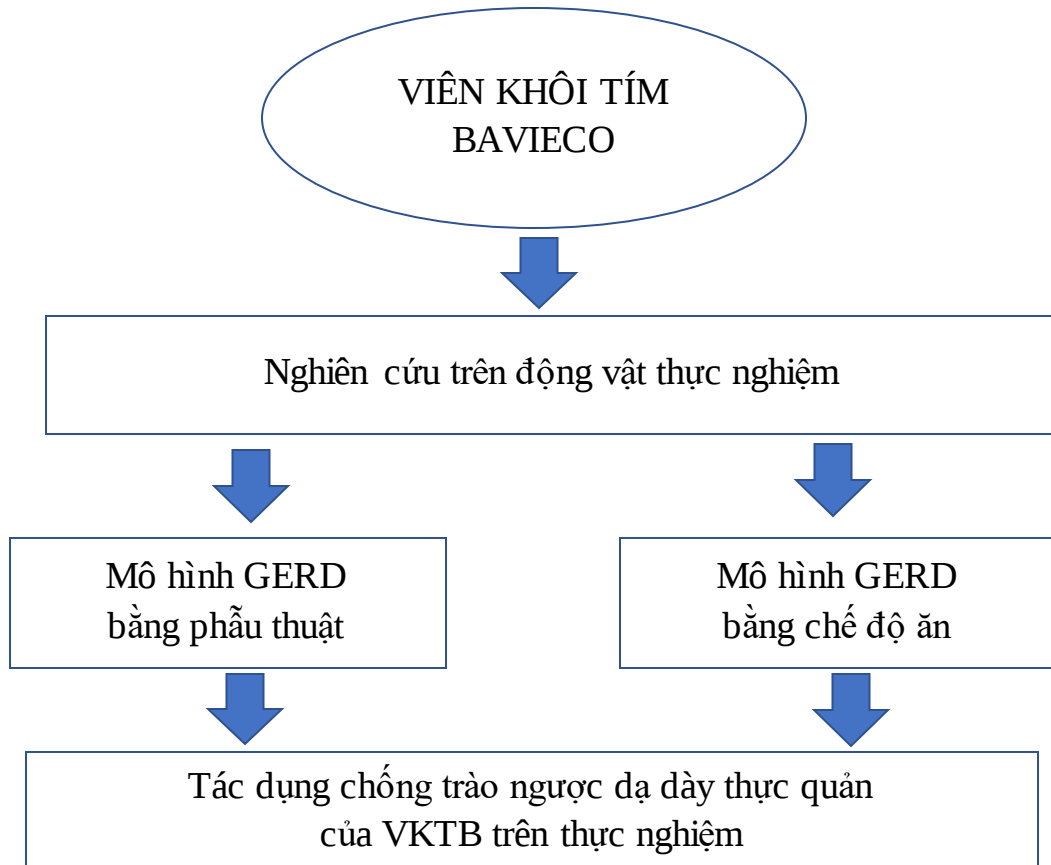
2.5. Xử lý số liệu

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

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu:

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

2.7. Sơ đồ nghiên cứu:



Hình 2.3. Sơ đồ nghiên cứu

CHƯƠNG 3.

KẾT QUẢ

3.1. Đánh giá tác dụng của viên “Khôi tím Bevieco” trên động vật thực nghiệm gây mô hình trào ngược dạ dày thực quản bằng phương pháp phẫu thuật kết hợp uống indomethacin

3.1.1. Các chỉ số đánh giá dịch vị

Bảng 3.1. Ảnh hưởng của VKTB đến thể tích dịch vị

Lô nghiên cứu	Thể tích dịch vị (ml/100 g) ($\bar{X} \pm SD$)	pH dịch vị ($\bar{X} \pm SD$)	Độ acid tự do (mEq/L) ($\bar{X} \pm SD$)	Độ acid toàn phần (mEq/L) ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 2: Mô hình	2,79 $\pm$ 1,10	3,30 $\pm$ 1,28	18,00 $\pm$ 7,84	96,77 $\pm$ 23,10
Lô 3: Esomeprazol	2,08 $\pm$ 0,80	3,81 $\pm$ 0,80	11,27 $\pm$ 5,91*	74,30 $\pm$ 23,77*
Lô 4: VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày	2,30 $\pm$ 1,29	4,03 $\pm$ 0,39	5,64 $\pm$ 2,39**	77,66 $\pm$ 18,64
Lô 5: VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày	2,64 $\pm$ 0,85	3,35 $\pm$ 0,83	17,30 $\pm$ 13,19	101,87 $\pm$ 24,36

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

Kết quả nghiên cứu ở Bảng 3.1 cho thấy:

- Thể tích dịch vị ở các lô dùng VKTB ở các mức liều nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).
- pH dịch vị ở các lô dùng VKTB cả 2 liều có xu hướng tăng so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
- Độ acid tự do ở các lô dùng VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,01$), độ acid toàn phần có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Độ acid tự do và acid toàn phần của dịch vị ở lô dùng VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.2 Ảnh hưởng của VKTB đến các chỉ số đánh giá tổn thương thực quản

* Các chỉ số đánh giá đại thể thực quản:

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của VKTB đến diện tích tổn thương thực quản và % ức chế tổn thương thực quản

Lô nghiên cứu	Diện tích tổn thương thực quản (cm ²) ($\bar{X} \pm SD$)	Chỉ số tổn thương thực quản (%) ($\bar{X} \pm SD$)	Điểm đánh giá đại thể thực quản ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 2: Mô hình	3,42 $\pm$ 0,67	69,02 $\pm$ 15,96	1,40 $\pm$ 1,07
Lô 3: Esomeprazol	2,25 $\pm$ 0,95*	55,53 $\pm$ 14,98*	0,80 $\pm$ 0,92
Lô 4: VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày	2,40 $\pm$ 1,03*	45,38 $\pm$ 14,06*	1,00 $\pm$ 1,15
Lô 5: VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày	2,25 $\pm$ 0,74*	46,10 $\pm$ 16,66*	0,60 $\pm$ 0,97

* $p < 0,05$ so với lô mô hình

Kết quả ở Bảng 3.2 cho thấy:

- Lô sử dụng esomeprazol làm giảm có ý nghĩa thống kê diện tích tổn thương thực quản so với lô mô hình ($p < 0,05$), % ức chế tổn thương thực quản là 34,21%.
- VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày làm giảm có ý nghĩa thống kê diện tích tổn thương thực quản so với lô mô hình ($p < 0,05$), % ức chế tổn thương thực quản là 29,82%.
- VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày làm giảm có ý nghĩa thống kê diện tích tổn thương thực quản so với lô mô hình ($p < 0,05$), % ức chế tổn thương thực quản là 34,21%.
- VKTB cả 2 liều làm giảm chỉ số tổn thương thực quản có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).
- Điểm đánh giá đại thể thực quản ở các lô dùng VKTB cả 2 liều có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

* Các chỉ số đánh giá vi thể thực quản:

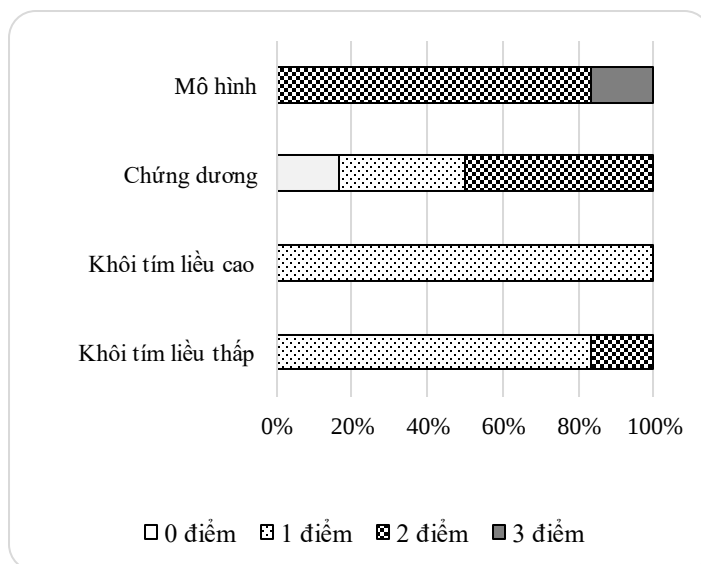
Bảng 3.3. Ảnh hưởng của VKTB đến điểm đánh giá tổn thương vi thể thực quản (mô hình phẫu thuật)

Lô nghiên cứu	Điểm đánh giá vi thể ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 2: Mô hình	$2,17 \pm 0,41$
Lô 3: Esomeprazol	$1,33 \pm 0,82^*$
Lô 4: VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày	$1,17 \pm 0,41^{**}$
Lô 5: VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày	$1,00 \pm 0,00^{***}$

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

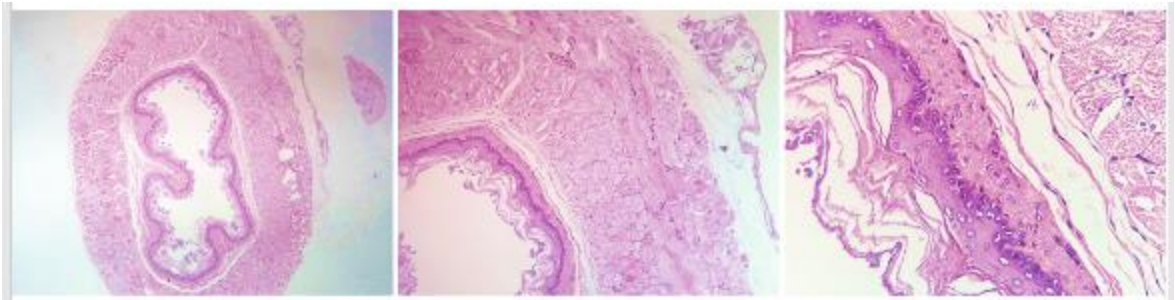
Kết quả ở Bảng 3.3 cho thấy:

- Điểm đánh giá tổn thương vi thể thực quản ở lô esomeprazol giảm so với lô mô hình ($p < 0,05$).
- Điểm đánh giá tổn thương vi thể thực quản ở lô dùng VKTB cả 2 liều giảm rõ rệt so với lô mô hình ($p < 0,001$ và $p < 0,01$).



Hình 3.1. Ảnh hưởng của VKTB đến mức độ tổn thương vi thể thực quản (mô hình phẫu thuật)

Kết quả ở hình 3.1 cho thấy: VKTB có cải thiện rõ tổn thương trên hình ảnh vi thể thực quản. Ở lô dùng VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày, 100% mẫu thực quản chỉ bào mòn mức độ nhẹ; ở lô dùng liều 0,48 viên/kg/ngày, 88,33% mẫu thực quản chỉ bào mòn mức độ nhẹ, không quan sát thấy tổn thương mức độ nặng (lô mô hình 100% mẫu thực quản tổn thương mức độ nặng và trung bình).



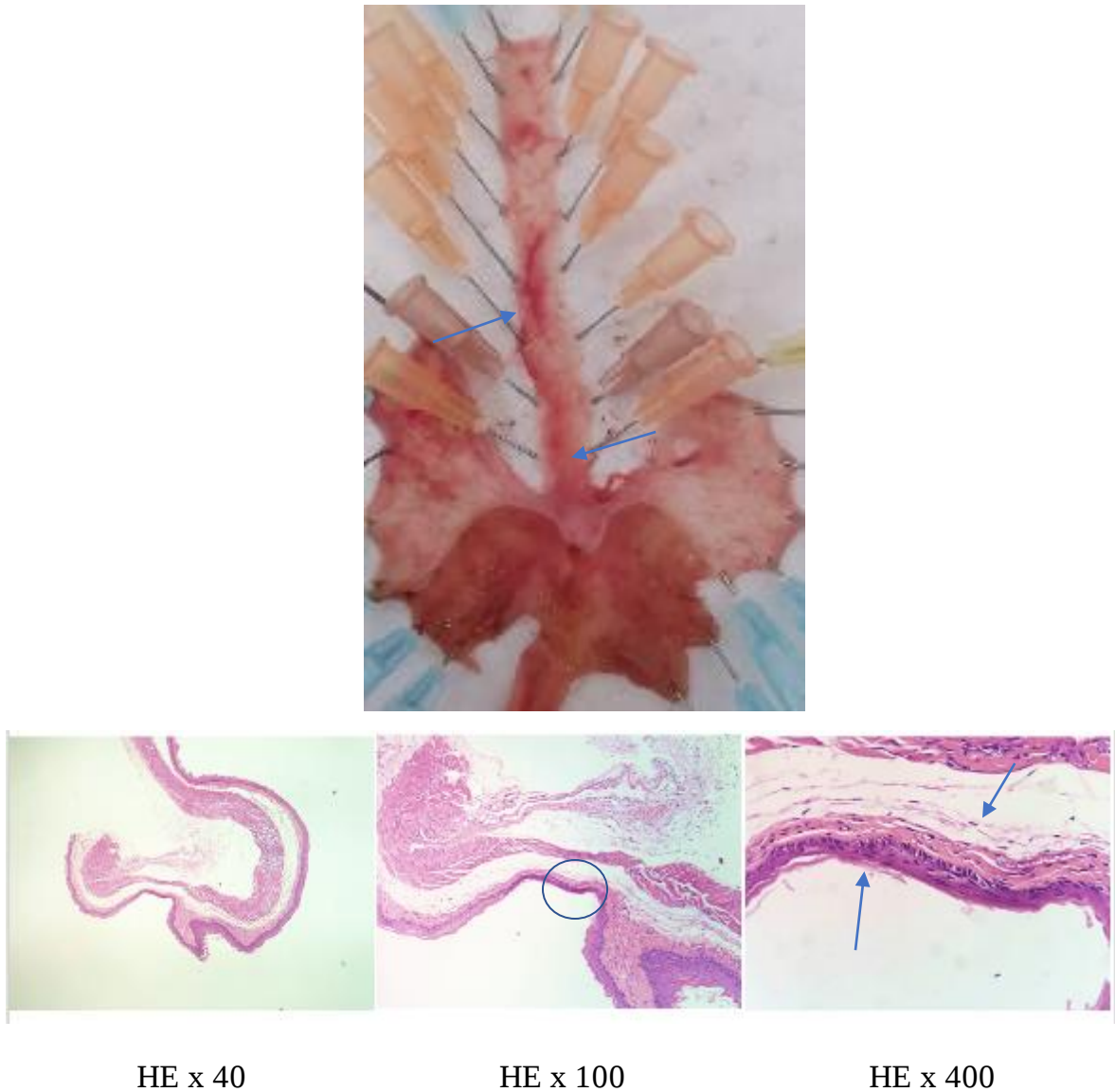
HE x 40

HE x 100

HE x 400

Hình 3.2. Hình ảnh đại thể và vi thể thực quản lô chứng sinh học

Thực quản có cấu trúc đầy đủ 4 tầng bao gồm tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá phía dưới là mô liên kết thưa. Không xuất hiện tổn thương trên các tầng mô. (Chuột số 4)



Hình 3.3. Hình ảnh đại thể và vi thể thực quản lô mô hình

*** Chú thích:**

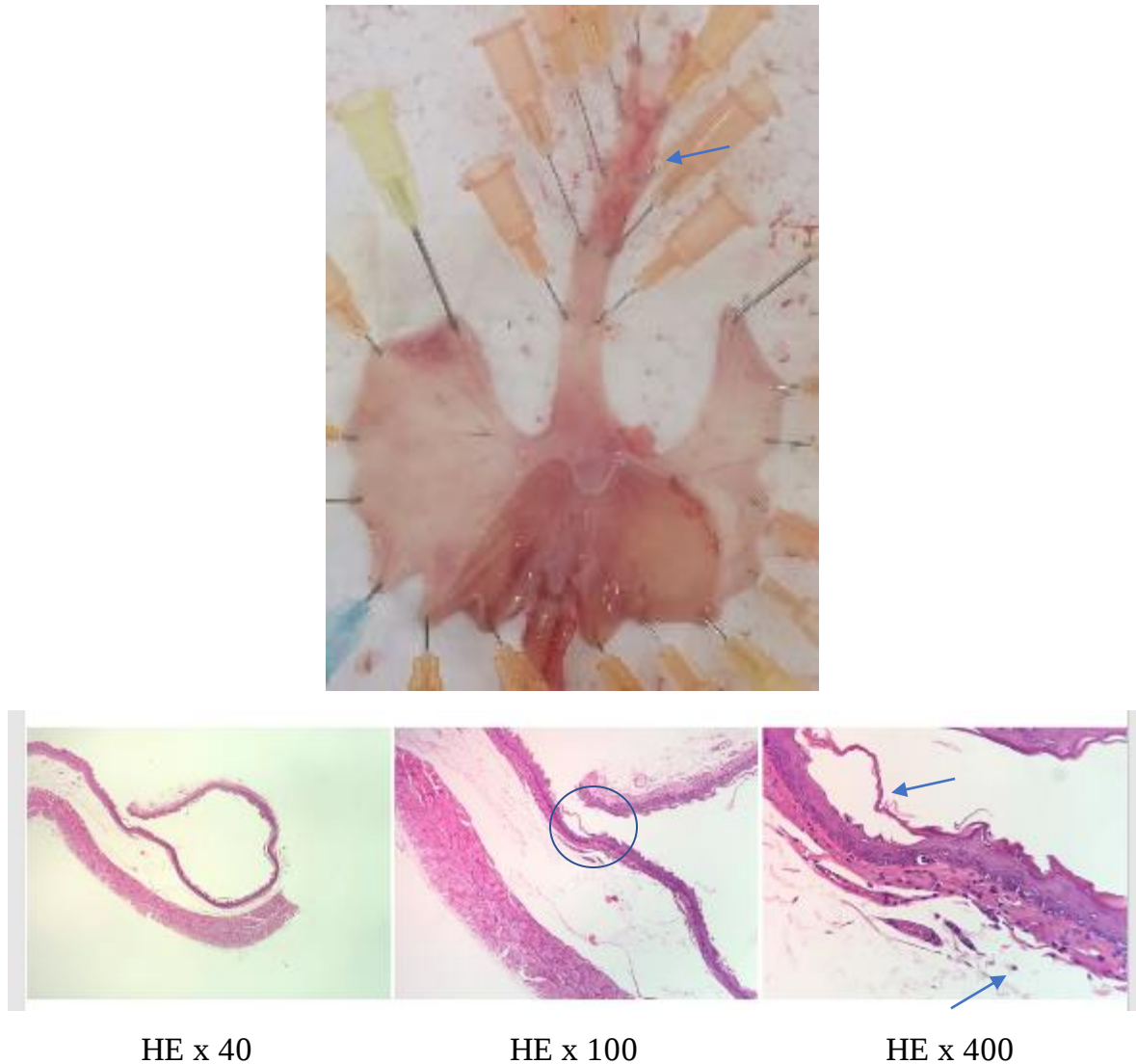
- Hình ảnh đại thể: Mũi tên: Tổn thương loét, bào mòn thực quản

- Hình ảnh vi thể: Hình tròn: Vùng niêm mạc thoái hóa

Mũi tên: Vùng biểu mô bong tróc và xâm nhập bạch cầu hạt

Một số vùng nhỏ lớp biểu mô thoái hoá thấp dẹt và bong tróc mức độ vừa. Mô đệm xâm nhập bạch cầu hạt trung tính và lympho bào tập trung thành đám nhỏ.

(Chuột số 12)



Hình 3.4. Hình ảnh đại thể và vi thể thực quản lô esomeprazol

*** Chú thích:**

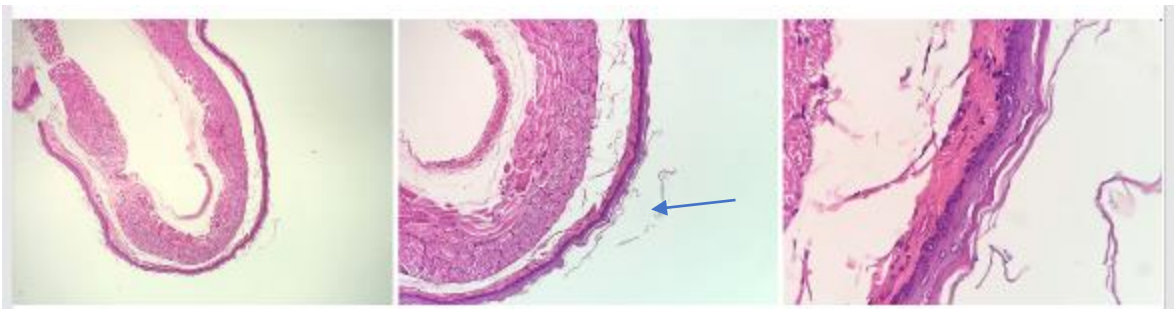
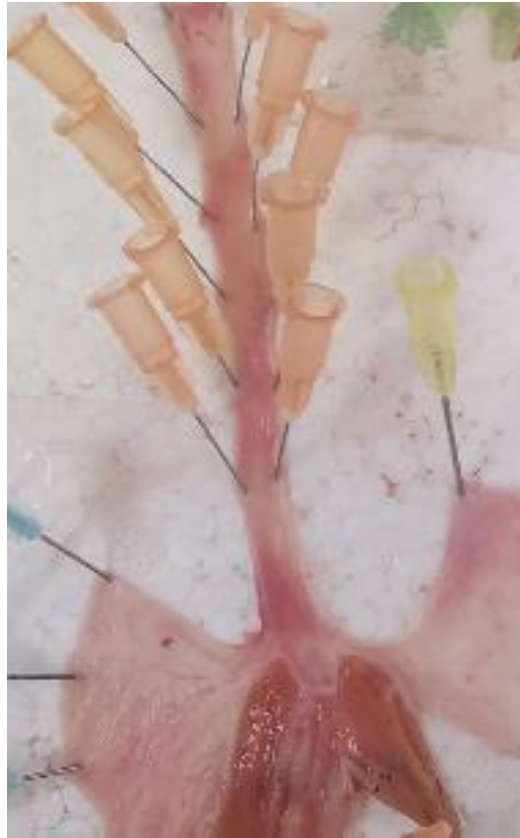
- Hình ảnh đại thể: Mũi tên: Tổn thương bào mòn thực quản

- Hình ảnh vi thể: Khoanh tròn: Vùng niêm mạc thoái hóa

Mũi tên: Vùng biểu mô bong tróc và xâm nhập bạch cầu hạt

Một số vùng rộng lớp biểu mô thoái hoá thấp dẹt và bong tróc mức độ nhẹ. Mô đệm xâm nhập bạch cầu hạt trung tính và lympho bào.

(Chuột số 26)



HE x 40

HE x 100

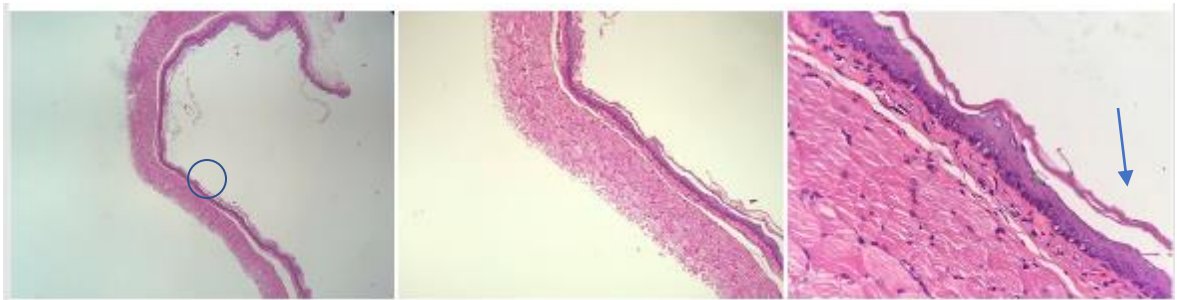
HE x 400

Hình 3.5. Hình ảnh đại thể và vi thể thực quản chuột lô VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày

*** Chú thích:**

- Hình ảnh vi thể: Mũi tên: Vùng biểu mô thoái hóa và bong tróc

Một số vùng rộng lớp biểu mô thoái hoá thấp dẹt và bong tróc mức độ nhẹ. Mô đệm không có hiện tượng xâm nhập viêm. (Chuột số 34)



HE x 40

HE x 100

HE x 400

Hình 3.6. Hình ảnh đại thể và vi thể thực quản lô VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày

*** Chú thích:**

- Hình ảnh vi thể: Hình tròn: Vùng biểu mô thoái hóa

Mũi tên: Vùng biểu mô bong tróc

Một số vùng nhỏ lớp biểu mô thoái hóa thấp dẹt và bong tróc mức độ nhẹ. Mô đệm không có hiện tượng xâm nhập viêm. (Chuột số 47)

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của VKTB đến độ dày biểu mô niêm mạc thực quản

Lô nghiên cứu	Độ dày biểu mô niêm mạc thực quản (pixel) ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 1: Chứng sinh học	168,32 $\pm$ 8,71
Lô 2: Mô hình	83,75 $\pm$ 23,01 ^{###}
Lô 3: Esomeprazol	111,39 $\pm$ 37,70 [#]
Lô 4: VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày	101,05 $\pm$ 27,51 ^{##}
Lô 5: VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày	117,83 $\pm$ 14,31 ^{###,*}

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

^{*} $p < 0,05$ so với lô mô hình

Kết quả ở Bảng 3.4 cho thấy:

- Độ dày biểu mô niêm mạc thực quản đo trên ảnh chụp hình ảnh vi thể thực quản (độ phóng đại 400X) ở lô mô hình sụt giảm nặng nề so với lô chứng sinh học ($p < 0.001$)

- Độ dày biểu mô niêm mạc thực quản đo trên ảnh chụp hình ảnh vi thể thực quản (độ phóng đại 400X) ở lô dùng esomeprazol có xu hướng tăng so với lô mô hình, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Độ dày biểu mô niêm mạc thực quản đo trên ảnh chụp hình ảnh vi thể thực quản (độ phóng đại 400X) ở lô chuột dùng VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày cũng có xu hướng tăng so với lô mô hình, nhưng sự khác biệt chưa đủ tạo nên ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Độ dày biểu mô niêm mạc thực quản đo trên ảnh chụp hình ảnh vi thể thực quản (độ phóng đại 400X) ở lô chuột dùng VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày đã có sự chuyển biến tốt hơn, chỉ số tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$) tuy còn chênh lệch lớn so với lô chứng sinh học.

3.1.3. Các chỉ số đánh giá tác dụng chống oxy hóa

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của VKTB đến nồng độ MDA, GSH ở mô thực quản

Lô nghiên cứu	MDA (nmol/100 mg thực quản) ($\bar{X} \pm SD$)	GSH (mcg/100 mg thực quản) ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 1: Chứng sinh học	32,73 $\pm$ 17,76	63,45 $\pm$ 10,71
Lô 2: Mô hình	101,12 $\pm$ 33,60 ^{##}	51,65 $\pm$ 11,81
Lô 3: Esomeprazol	65,96 $\pm$ 13,25 ^{##,*}	62,59 $\pm$ 15,42
Lô 4: VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày	54,54 $\pm$ 16,16*	60,14 $\pm$ 4,50
Lô 5: VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày	39,88 $\pm$ 18,76**	66,38 $\pm$ 8,15*

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

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

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.5 cho thấy các thành phần phản ánh cho sự oxy hóa là Malondialdehyde (MDA) tăng mạnh ở lô mô hình ($p < 0.01$) so với lô chứng sinh học và thành phần chống oxy hóa là Glutathion (GSH) giảm ở lô mô hình. Đối với lô sử dụng esomeprazol thì các chỉ số chống oxy hóa có thay đổi theo chiều hướng tích cực tuy nhiên chỉ số GSH chưa có ý nghĩa thống kê. Còn với các lô sử dụng VKTB ở mức liều lần lượt là 0.48 viên /kg/ngày và 1,44 viên/kg/ngày đều cho kết quả làm giảm có ý nghĩa thống kê với MDA ($p < 0,05$ và $p < 0.01$) so với lô mô hình và tăng có ý nghĩa thống kê với chỉ số GSH ở lô chuột sử dụng VKTB với liều 1,44 viên/kg/ngày ($p < 0.05$).

3.2. Đánh giá tác dụng của viên “Khôi tím Bevieco” trên động vật thực nghiệm gây mô hình trào ngược dạ dày thực quản bằng chế độ ăn

3.2.1. Ảnh hưởng của Viên “Khôi tím Baviéco” (VKTB) đến cân nặng chuột

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của VKTB đến cân nặng chuột

Lô nghiên cứu	n	Cân nặng ($\bar{X} \pm SD$)		
		Trước nghiên cứu	Sau khi gây mô hình	Sau khi dùng thuốc thử
Lô 1: Chứng sinh học	10	25,25 $\pm$ 2,90	43,83 $\pm$ 5,36	44,67 $\pm$ 5,71
Lô 2: Mô hình	10	25,00 $\pm$ 3,10	40,25 $\pm$ 3,05	41,83 $\pm$ 3,33
Lô 3: Esomeprazol	10	25,25 $\pm$ 2,49	39,75 $\pm$ 8,30	41,25 $\pm$ 6,41
Lô 4: VKTB liều 0,96 viên/kg/ngày	10	25,33 $\pm$ 5,74	44,50 $\pm$ 8,42	41,82 $\pm$ 7,35
Lô 5: VKTB liều 2,88 viên/kg/ngày	10	25,08 $\pm$ 5,12	41,92 $\pm$ 5,65	40,58 $\pm$ 5,78

Kết quả nghiên cứu ở Bảng 3.6 cho thấy:

Thời điểm trước nghiên cứu, cân nặng trung bình của các lô không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Sau khi gây mô hình giữa 5 nhóm chỉ số cân nặng trung bình cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Sau khi dùng thuốc thử 7 ngày thì cân nặng trung bình giữa các nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.2. Ảnh hưởng của Viên “Khôi tím Baviecto” (VKTB) đến các chỉ số đánh giá đau thượng vị

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của VKTB đến thời gian phản ứng trên chuột

Lô nghiên cứu	n	Thời gian phản ứng (giây) ($\bar{X} \pm SD$)			
		Trước nghiên cứu	Sau khi gây mô hình	Sau khi dùng thuốc thử 3 ngày	Sau khi dùng thuốc thử 7 ngày
Lô 1: Chứng sinh học	10	5,47 $\pm$ 1,39	5,02 $\pm$ 1,32	5,11 $\pm$ 1,44	5,28 $\pm$ 1,58
Lô 2: Mô hình	10	5,62 $\pm$ 1,69	3,17 $\pm$ 1,24 ^{##}	3,04 $\pm$ 0,73 ^{###}	3,13 $\pm$ 0,84 ^{###}
Lô 3: Esomeprazol	10	5,48 $\pm$ 2,00	3,10 $\pm$ 0,98 ^{##}	3,02 $\pm$ 1,12 ^{##}	4,60 $\pm$ 1,01 ^{**}
Lô 4: VKTB liều 0,96 viên/kg/ngày	10	5,51 $\pm$ 2,26	3,03 $\pm$ 1,92 ^{##}	2,95 $\pm$ 1,44 ^{##}	3,59 $\pm$ 1,47 [#]
Lô 5: VKTB liều 2,88 viên/kg/ngày	10	5,87 $\pm$ 1,77	3,13 $\pm$ 1,04 ^{##}	3,08 $\pm$ 1,25 ^{##}	3,55 $\pm$ 0,75 ^{##}

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

^{**}: $p < 0,01$ so với lô mô hình

Kết quả nghiên cứu ở Bảng 3.7 cho thấy:

- Ở tất cả các lô chuột, thời gian phản ứng tại thời điểm trước nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Ở lô mô hình, thời gian phản ứng trên chuột lô mô hình tại các thời điểm sau khi gây mô hình giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,01$ và $p < 0,001$).

- Ở lô dùng esomeprazol, thời gian phản ứng trên chuột tại thời điểm 3 ngày sau khi dùng thuốc thử không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$), tại thời điểm 7 ngày sau khi dùng thuốc thử tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,01$).

- Ở các lô dùng VKTB, thời gian phản ứng trên chuột tại thời điểm 3 ngày sau khi dùng thuốc thử không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$), tại thời điểm 7 ngày sau khi dùng thuốc thử có xu hướng tăng so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của VKTB đến ngưỡng đau trên chuột

Lô nghiên cứu	n	Ngưỡng đau (gam) ($\bar{X} \pm SD$)			
		Trước nghiên cứu	Sau khi gây mô hình	Sau khi dùng thuốc thử 3 ngày	Sau khi dùng thuốc thử 7 ngày
Lô 1: Chứng sinh học	10	18,50 $\pm$ 4,61	17,03 $\pm$ 4,32	17,48 $\pm$ 3,22	17,37 $\pm$ 4,73
Lô 2: Mô hình	10	18,99 $\pm$ 5,58	10,36 $\pm$ 3,37 ^{###}	10,06 $\pm$ 2,88 ^{###}	10,72 $\pm$ 2,72 ^{###}
Lô 3: Esomeprazol	10	18,55 $\pm$ 6,60	10,69 $\pm$ 3,24 [#]	10,43 $\pm$ 3,68 ^{###}	11,70 $\pm$ 3,02 [#]
Lô 4: VKTB liều 0,96 viên/kg/ngày	10	18,63 $\pm$ 7,43	10,44 $\pm$ 4,84 [#]	9,93 $\pm$ 4,28 ^{###}	12,34 $\pm$ 4,85 [#]
Lô 5: VKTB liều 2,88 viên/kg/ngày	10	19,84 $\pm$ 5,79	10,66 $\pm$ 3,20 ^{###}	10,14 $\pm$ 3,55 ^{###}	12,28 $\pm$ 2,39 [#]

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

Kết quả nghiên cứu ở Bảng 3.8 cho thấy:

- Ở tất cả các lô chuột, ngưỡng đau tại thời điểm trước nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Ở lô mô hình, ngưỡng đau trên chuột lô mô hình tại các thời điểm sau khi gây mô hình giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$). - Ở lô dùng esomeprazol, thời gian phản ứng trên chuột tại thời điểm 3 ngày sau khi dùng thuốc thử không có

sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$), tại thời điểm 7 ngày sau khi dùng thuốc thử có xu hướng tăng so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Ở các lô dùng VKTB, thời gian phản ứng trên chuột tại thời điểm 3 ngày sau khi dùng thuốc thử không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$), tại thời điểm 7 ngày sau khi dùng thuốc thử có xu hướng tăng so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.3. Ảnh hưởng của Viên “Khôi tím Bavienco” (VKTB) đến pH dịch vị

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của VKTB đến pH dịch vị

Lô nghiên cứu	n	pH dịch vị ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 1: Chứng sinh học	10	$2,69 \pm 0,61$
Lô 2: Mô hình	10	$2,26 \pm 0,42$
Lô 3: Esomeprazol	10	$2,50 \pm 0,52$
Lô 4: VKTB liều 0,96 viên/kg/ngày	10	$2,42 \pm 0,48$
Lô 5: VKTB liều 2,88 viên/kg/ngày	10	$2,34 \pm 0,41$

Kết quả nghiên cứu ở Bảng 3.9 cho thấy:

pH dịch vị ở các lô dùng esomeprazol và VKTB có xu hướng tăng so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.4. Ảnh hưởng của VKTB đến các chỉ số đánh giá đại thể tổn thương dạ dày, thực quản

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của VKTB đến điểm đánh giá đại thể dạ dày

Lô nghiên cứu	n	Điểm đánh giá đại thể dạ dày ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 2: Mô hình	10	$1,58 \pm 1,08$
Lô 3: Esomeprazol	10	$0,67 \pm 0,65^*$
Lô 4: VKTB liều 0,96 viên/kg/ngày	10	$0,50 \pm 0,80^*$
Lô 5: VKTB liều 2,88 viên/kg/ngày	10	$0,58 \pm 0,67^*$

*: $p < 0,05$ so với lô mô hình

Kết quả ở Bảng 3.10 cho thấy:

- Ở lô dùngesomeprazol, điểm đánh giá đại thể dạ dày chuột giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).
- Ở lô dùng VKTB mức liều 0,96 viên/kg/ngày, điểm đánh giá đại thể dạ dày chuột giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).
- Ở lô dùng VKTB mức liều 2,88 viên/kg/ngày, điểm đánh giá đại thể dạ dày chuột cũng giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).



Hình 3.7. Hình ảnh đại thể dạ dày lô chứng sinh học

Chuột số 4 (không có thay đổi đại thể nào - 0 điểm)



Hình 3.8. Hình ảnh đại thể dạ dày lô mô hình (1)

Chuột số 12 (dạ dày căng và cứng mức độ trung bình - 2 điểm)



Hình 3.9. Hình ảnh đại thể dạ dày lô mô hình (2)

Chuột số 17 (dạ dày căng và cương cứng mức độ nặng - 3 điểm)



Hình 3.10. Hình ảnh đại thể dạ dày lô dùng esomeprazol

Chuột số 26 (dạ dày căng và cương cứng mức độ nhẹ - 1 điểm)



Hình 3.11. Hình ảnh đại thể dạ dày lô dùng VKTB liều 0,96 viên/kg/ngày

Chuột số 39 (dạ dày căng và cương cứng mức độ nhẹ - 1 điểm)



Hình 3.12. Hình ảnh đại thể dạ dày lô dùng VKTB liều 2,88 viên/kg/ngày

Chuột số 48 (dạ dày căng và cương cứng mức độ nhẹ - 1 điểm)

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của VKTB đến điểm đánh giá đại thể thực quản

Lô nghiên cứu	n	Điểm đánh giá đại thể thực quản ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 2: Mô hình	10	0,92 $\pm$ 0,79
Lô 3: Esomeprazol	10	0,25 $\pm$ 0,45*
Lô 4: VKTB liều 0,96 viên/kg/ngày	10	0,33 $\pm$ 0,49*
Lô 5: VKTB liều 2,88 viên/kg/ngày	10	0,17 $\pm$ 0,39**

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

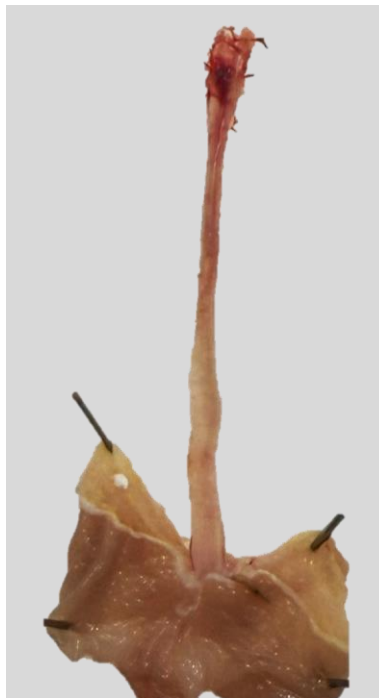
Kết quả ở Bảng 2.6 cho thấy:

- Ở lô dùng esomeprazol, điểm đánh giá đại thể thực quản chuột giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).
- Ở lô dùng VKTB liều thấp, điểm đánh giá đại thể thực quản chuột giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).
- Ở lô dùng VKTB liều cao, điểm đánh giá đại thể thực quản chuột giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,01$).



Hình 3.13. Hình ảnh đại thể thực quản lô chứng sinh học

Chuột số 2 (không có thay đổi đại thể của thực quản – 0 điểm)



Hình 3.14. Hình ảnh đại thể thực quản lô mô hình

Chuột số 17 (thực quản đổi màu mức độ trung bình - 2 điểm)



Hình 3.15. Hình ảnh đại thể thực quản lô dùng esomeprazol

Chuột số 28 (không có thay đổi đại thể của thực quản – 0 điểm)



Hình 3.16. Hình ảnh đại thể thực quản lô VKTB liều 0,96 viên/kg/ngày

Chuột số 37 (thực quản đổi màu mức độ nhẹ - 1 điểm)



Hình 3.17. Hình ảnh đại thể thực quản lô dùng VKTB 2,88 viên/kg/ngày

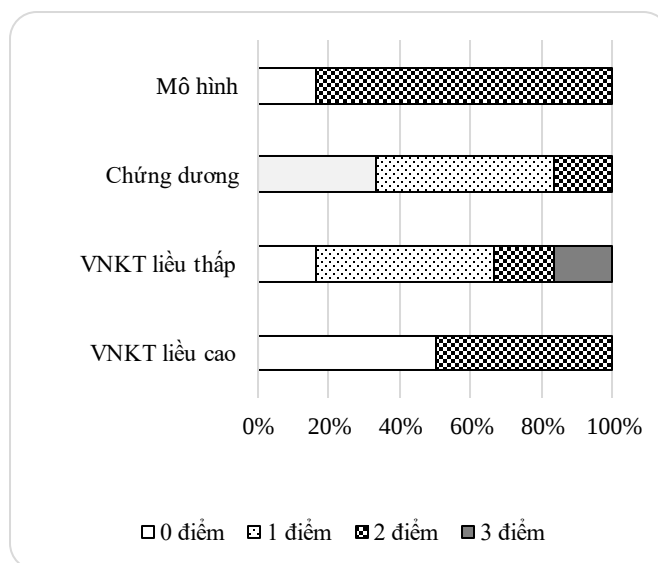
Chuột số 43 (không có thay đổi đại thể của thực quản – 0 điểm)

3.2.5. Ảnh hưởng của VKTB đến các chỉ số đánh giá vi thể thực quản

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của VKTB đến điểm đánh giá tổn thương vi thể thực quản (mô hình chế độ ăn)

Lô nghiên cứu	Điểm đánh giá vi thể thực quản ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 2: Mô hình	$1,67 \pm 0,82$
Lô 3: Esomeprazol	$0,83 \pm 0,75$
Lô 4: VKTB liều 0,96 viên/kg/ngày	$1,33 \pm 1,03$
Lô 5: VKTB liều 2,88 viên/kg/ngày	$1,00 \pm 1,10$

Kết quả ở Bảng 3.12 cho thấy: Điểm đánh giá tổn thương vi thể thực quản ở các lô dùng esomeprazol và VKTB có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Hình 3.18. Ảnh hưởng của VKTB đến mức độ tổn thương vi thể thực quản (mô hình chế độ ăn)

Hình 3.18 biểu diễn tỉ lệ % các mức độ tổn thương trên quan sát vi thể thực quản.

- Ở lô mô hình, 83,3% mẫu thực quản tổn thương bào mòn mức độ trung bình.
- Ở lô chứng dương dùngesomeprazol, 33,3% mẫu thực quản không có tổn thương, 50% mẫu thực quản tổn thương bào mòn nhẹ, 16,7% mẫu thực quản bào mòn mức độ trung bình.
- Ở lô dùng VKTB liều 0,96 viên/kg/ngày, 16,7% mẫu thực quản không có tổn thương, 50% mẫu thực quản tổn thương bào mòn nhẹ, 16,7% mẫu thực quản bào mòn mức độ trung bình.
- Ở lô dùng VKTB liều 2,88 viên/kg/ngày, 50% mẫu thực quản không có tổn thương, 50% mẫu thực quản tổn thương bào mòn mức độ trung bình.

Bảng 3.13. Mô tả hình ảnh mô bệnh học thực quản (mô hình chế độ ăn)

Lô	Hình ảnh vi thể
	Mảnh cắt là mô thực quản với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài.
Chứng sinh học	100% mẫu thực quản có cấu trúc bình thường: Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá phía

Lô	Hình ảnh vi thể
	dưới là mô liên kết thưa. Không xuất hiện tổn thương trên các tầng mô.
Mô hình	83,33% mẫu thực quản bào mòn mức độ trung bình: Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá. Một số vùng nhỏ lớp biểu mô thoái hoá thấp dẹt và bong tróc mức độ vừa. Mô đệm xâm nhập bạch cầu hạt trung tính và lympho bào tập trung thành đám nhỏ.
Esomeprazol	33,3% mẫu thực quản không có tổn thương bào mòn hoặc loét: Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá lành tính. 50% mẫu thực quản bào mòn mức độ nhẹ: Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá. Một số vùng nhỏ lớp biểu mô thoái hoá thấp dẹt và bong tróc mức độ nhẹ. Mô đệm không có hiện tượng xâm nhập viêm hoặc viêm nhẹ. 16,7% mẫu thực quản bào mòn mức độ trung bình: Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá. Một số vùng nhỏ lớp biểu mô thoái hoá thấp dẹt và bong tróc mức độ vừa. Mô đệm không có hiện tượng xâm nhập viêm.
VKTB liều 0,96 viên/kg/ngày	16,7% mẫu thực quản không có tổn thương bào mòn hoặc loét: Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá lành tính. 50% mẫu thực quản chỉ bào mòn mức độ nhẹ: Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá. Một số vùng nhỏ lớp biểu mô thoái hoá thấp dẹt và bong tróc mức độ nhẹ. Mô đệm không có hiện tượng xâm nhập viêm. 16,7% bào mòn mức độ trung bình: Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá. Một số vùng nhỏ lớp

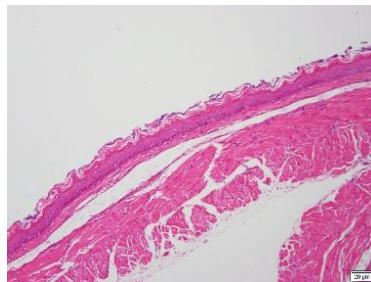
Lô	Hình ảnh vi thể
	biểu mô thoái hoá thấp dẹt và bong tróc mức độ vừa. Mô đệm không có hiện tượng xâm nhập viêm.
VKTB liều 2,88 viên/kg/ngày	50% mẫu thực quản không có tổn thương bào mòn hoặc loét: Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá lành tính 50% mẫu thực quản bào mòn mức độ trung bình: Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá. Một số vùng nhỏ lớp biểu mô thoái hoá thấp dẹt và bong tróc mức độ vừa. Mô đệm không có hiện tượng xâm nhập viêm.

Kết quả ở bảng 3.13 cho thấy:

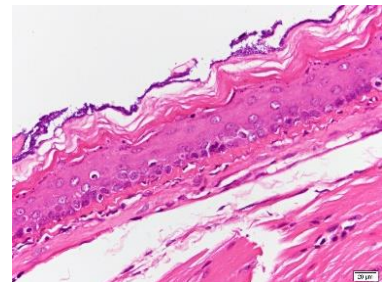
- Lô sử dụng esomeprazole có cải thiện tỉ lệ mẫu thực quản có tổn thương bào mòn so với lô mô hình.
- VKTB có cải thiện tỉ lệ mẫu thực quản có tổn thương bào mòn so với lô mô hình và cải thiện rõ tình trạng viêm của lớp mô đệm.



HE x 40



HE x 100



HE x 400

Hình 3.19. Hình ảnh vi thể thực quản lô chứng sinh học (mô hình chế độ ăn)

Mảnh cắt là mô thực quản với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài.

Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá phía dưới là mô liên kết thưa. Không xuất hiện tổn thương trên các tầng mô.

(Chuột số 3)



HE x 40

HE x 100

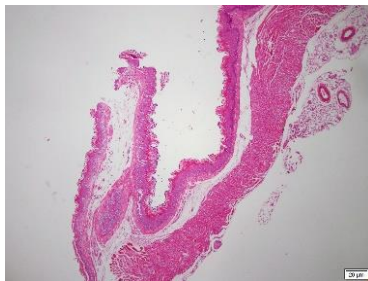
HE x 400

Hình 3.20. Hình ảnh vi thể thực quản lô mô hình (mô hình chế độ ăn)

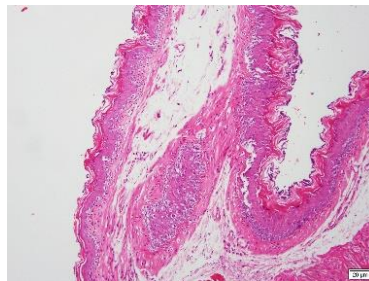
Chú thích: Hình tròn: Ổ viêm mạn tính

Mảnh cắt là mô thực quản với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài.

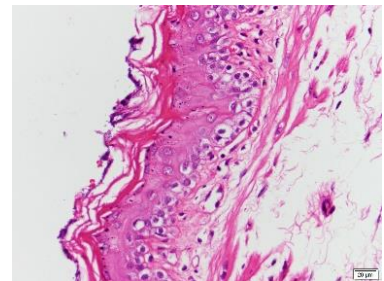
Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá. Niêm mạc không thấy tổn thương trợt, tổn thương loét. Dưới mô đệm có ổ viêm mạn tính gồm chủ yếu lympho bào, tương bào xen kẽ mô mỡ. (Chuột số 17)



HE x 40



HE x 100



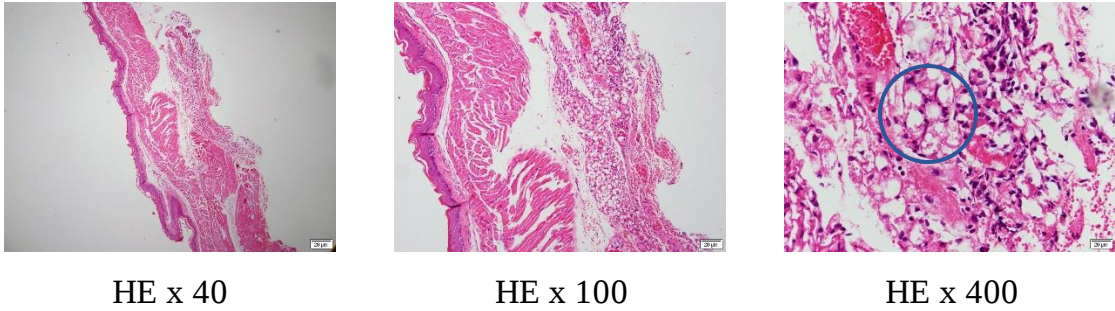
HE x 400

Hình 3.21. Hình ảnh vi thể thực quản lô dùngesomeprazol (mô hình chế độ ăn)

Mảnh cắt là mô thực quản với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài.

Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá. Niêm mạc không thấy tổn thương trợt, tổn thương loét. Dưới mô đệm rải rác một vài lympho bào.

(Chuột số 26)

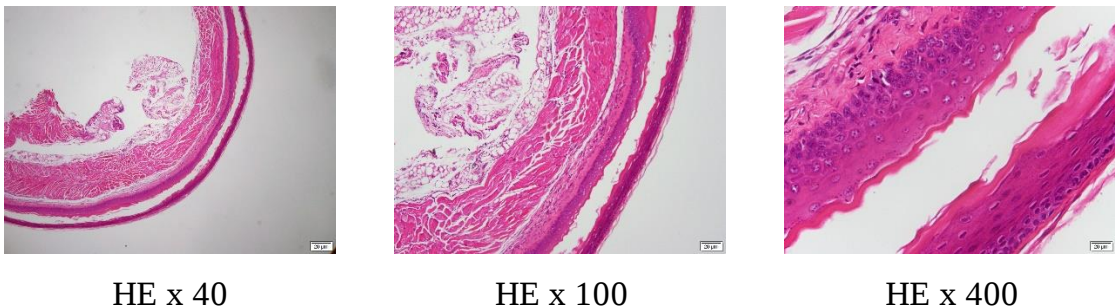


**Hình 3.22. Hình ảnh vi thể thực quản chuột
lô dùng VKTB liều 0,96 viên/kg/ngày**

Chú thích: Hình tròn: Các mô mỡ có sự xâm nhập viêm

Mảnh cắt là mô thực quản với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài.

Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá. Niêm mạc không thấy tổn thương trợt, tổn thương loét. Dưới lớp cơ có thâm nhập tế bào viêm mạn tính xen kẽ mô mỡ. (Chuột số 38)



**Hình 3.23. Hình ảnh vi thể thực quản chuột
lô dùng VKTB liều 2,88 viên/kg/ngày**

Mảnh cắt là mô thực quản với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá phía dưới là mô liên kết thưa. Không xuất hiện tổn thương trên các tầng mô. (Chuột số 42)

CHƯƠNG 4.

BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về mô hình phẫu thuật kết hợp uống indomethacin

4.1.1. Cơ chế của mô hình phẫu thuật

Bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản xảy ra khi dịch vị trong dạ dày bị lực co bóp của dạ dày đẩy ngược lên thực quản, gây tổn thương cho lớp niêm mạc thực quản vốn không có khả năng chống lại được acid mạnh mẽ của dạ dày, dẫn đến các tổn thương như bào mòn, viêm, loét. Trong nghiên cứu này, mô hình gây trào ngược dạ dày thực quản áp dụng phương pháp phẫu thuật của Koji Takeuchi và cộng sự để thắt vị trí môn vị và vùng nối giữa đáy vị và tâm vị, nhằm làm giảm thể tích dạ dày, thúc đẩy trào ngược dịch vị lên thực quản và gây tổn thương thực quản [41]. Cách phẫu thuật có cơ chế tổn thương do gây tăng thời gian tiếp xúc của dịch vị với biểu mô niêm mạc thực quản cũng là yếu tố chính trong sinh bệnh học của bệnh lý viêm thực quản do trào ngược trên người. Do đó, đây là một mô hình mô phỏng tương đối phù hợp để nghiên cứu.

Cơ chế tính liều trong nghiên cứu này sử dụng công thức Human Equivalent Dose (HED) được công bố trong nghiên cứu của Anroop và cộng sự năm 2016, trong tài liệu đề cập đến công thức tính liều tương ứng với tỷ lệ bề mặt cơ thể và cân nặng cho ra hệ số tương đương giữa người và các loài động vật nghiên cứu, trong đó người có hệ số 37, với loài chuột cống trắng chủng Wistar tương ứng với “Rat” và lấy hệ số là 6, còn chủng chuột nhắt trắng Swiss tương ứng với “Mouse” và lấy hệ số là 3. Sử dụng công thức quy đổi này ta tính liều trên người với liều dự kiến là 2-3 viên 1 lần, ngày uống 2 lần, mỗi VKTB có định lượng 500mg thì tổng liều cả ngày là 2000-3000 mg/ngày nhưng ta sẽ lấy liều tối thiểu trên lâm sàng để sử dụng làm liều nghiên cứu tức 2000mg/ngày đem chia cho cân nặng trung bình ở người là 50kg và nhân với hệ số quy đổi cho chuột ta được lần lượt được 240 mg/kg/ngày cho chuột cống và 480 mg/kg/ngày cho chuột nhắt tương ứng với con số 0.48 viên/kg/ngày và 0.96 viên/kg/ngày trong thiết kế nghiên cứu [50].

Indomethacin là thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs). Cơ chế hoạt động của nhóm NSAIDs là ức chế vào enzym cyclooxygenase. Trong cơ thể tồn tại hai loại COX là COX-1 và COX-2, và đích nhắm đến để tạo được tác dụng chống viêm của nhóm thuốc NSAID là enzym COX-2, còn indomethacin ức chế không chọn lọc trên COX, thậm chí là có ái lực cao trên enzym COX-1, enzym vốn có mặt trên các tế bào của cơ thể để tham gia vào việc duy trì các chức năng sinh lý bình thường như bảo vệ dạ dày, chức năng thận và kết tập tiểu cầu. Việc ức chế enzym này sẽ ảnh hưởng đến quá trình sản xuất prostaglandin E2 và gây ảnh hưởng đến việc duy trì hàng rào bảo vệ tự nhiên, dễ bị acid dạ dày, vi khuẩn... tấn công, gây ra viêm và tổn thương cho niêm mạc dạ dày thực quản [51], [52]. Đã có nghiên cứu thực nghiệm chứng minh khi dùng thuốc NSAID như indomethacin trước khi gây trào ngược sẽ khiến cho tổn thương điển hình hơn [53].

Mô hình nghiên cứu áp dụng phương thức phẫu thuật kết hợp sử dụng indomethacin trong việc tạo tổn thương GERD trên động vật thực nghiệm này đã và đang được nhiều nhà khoa học trong và ngoài nước sử dụng để đánh giá tác dụng của thuốc thử trong điều trị GERD [54].

Chúng đương trong nghiên cứu này là esomeprazol, thuộc nhóm ức chế bơm proton, được hoạt hóa trong môi trường acid với pH thấp (< 5), tức môi trường bên trong dạ dày, tạo thành phức hợp và làm mất chức năng của bơm $H^+/K^+/ATPase$, ức chế tiết acid dịch vị, tạo điều kiện cho niêm mạc thực quản phục hồi [55]. Trong bệnh lý GERD về mặt cơ chế thì esomeprazol không trực tiếp phục hồi được niêm mạc thực quản song lại là thuốc có khả năng làm giảm tần số và mức độ của trào ngược mạnh hơn so với các nhóm thuốc khác kể cả domperidon – thuốc vốn được cho có tác dụng mạnh trong việc chống GERD trước kia. Lí do là vì sau khi tìm ra cơ chế bệnh sinh của GERD thì dịch vị dạ dày và kiểm soát dịch vị dạ dày là phần quan trọng nhất của điều trị GERD. Domperidon tác dụng theo cơ chế tăng trương lực cơ thắt cho vùng cơ thắt thực quản dưới, ngoài việc sinh lý thông thường ở người vẫn luôn có lượng nhỏ acid dịch vị trào ngược lên thực quản nhưng không đủ gây tổn thương thì ở bệnh lý GERD cũng giống như các bệnh lý nhiễm trùng vậy, một lớp niêm mạc đang bị

tổn thương bởi acid, nay không những vẫn tiếp tục phải tiếp xúc với acid mà còn lại là acid mạnh và thời gian dài hơn do nhóm cơ thực quản tăng lực co thắt thì sẽ không có điều kiện hợp lý để thực hiện quá trình hồi phục. Từ đó ta hiểu được lý do trong guideline ACG 2022 đưa ra hướng dẫn điều trị bằng phương pháp kiểm soát dịch vị dạ dày sử dụng các nhóm thuốc như H2RA hay PPI sẽ thu được hiệu quả tốt hơn so với sử dụng domperidon và domperidon không còn được liệt kê là thuốc chính điều trị GERD nữa [2], [20].

Kết quả nghiên cứu trên lô chuột sử dụng esomeprazol làm giảm tiết acid, tăng pH dịch vị (bảng 3.1, 3.9), làm giảm độ acid tự do và toàn phần trong dịch vị (bảng 3.1), cũng như cải thiện các chỉ số đánh giá đại thể và vi thể thực quản ở cả hai mô hình (bảng 3.2-3, 3.11 - hình 3.2 – 3.6, 3.13 – 3.17). Điều này đúng với nhiều nghiên cứu về nhóm PPI nói chung và esomeprazol nói riêng lên bệnh lý GERD đã được công bố và điều này khẳng định thuốc đối chứng sử dụng trong nghiên cứu đã đủ đáp ứng yêu cầu dược lý [55].

4.1.2. Về tác dụng của chế phẩm VKTB trên mô hình phẫu thuật

Mô hình đánh giá các chỉ số nghiên cứu trong bệnh lý GERD bao gồm các chỉ số đánh giá dịch vị, tổn thương thực quản đại thể và vi thể, độ dày niêm mạc thực quản, và ngoài ra có đánh giá thêm các chỉ số chống oxy hóa của mô thực quản. Chỉ số chống oxy hóa này rất quan trọng trong mô hình này vì kết quả này sẽ góp phần định hướng được cơ chế hoạt động của chế phẩm.

- Trên các chỉ số đánh giá dịch vị, viên khôi tím Bavienco chưa làm thay đổi có ý nghĩa thống kê mức pH ở cả 2 mức liều nhưng đã cho thấy ở mức liều 0,48 viên/kg/ngày làm giảm nồng độ acid tự do có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.1).

- Trên các chỉ số đánh giá đại thể và vi thể (Bảng 3.2 đến 3.4):

Viên Khôi tím Bavienco cho thấy hiệu quả giảm tổn thương thực quản cả về mặt đại thể và vi thể: Về đại thể VKTB làm giảm rõ rệt diện tích tổn thương và chỉ số tổn thương thực quản so với lô mô hình, lần lượt là $3,42 \pm 0,67 \text{ cm}^2$ ở lô mô hình so sánh với $2,40 \pm 1,03 \text{ cm}^2$ ở lô sử dụng VKTB liều thấp và $2,25 \pm 0,74 \text{ cm}^2$ Kết quả tương

tự thu được với chỉ số đánh giá tổn thương thực quản và chỉ số % ức chế tổn thương thực quản ở các lô sử dụng VKTB đều cải thiện có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình.

Tác dụng này cũng được khẳng định thêm bằng kết quả đánh giá vi thể thực quản. So sánh với lô mô hình với 83,33% chuột có tổn thương mức độ trung bình và 16,67% tổn thương mức độ nặng thì với VKTB ở mức liều 0,48 viên/kg/ngày có 83,33% mẫu thực quản tổn thương mức độ nhẹ và 16,67% mức độ trung bình; trong khi lô dùng liều 1,44 viên/kg/ngày, 100% mẫu thực quản chỉ tổn thương mức độ nhẹ; đồng thời, độ dày biểu mô niêm mạc thực quản cũng được cải thiện so với lô mô hình và ở mức liều cao thì cải thiện này đã đạt được ý nghĩa thống kê so với lô mô hình (Hình 3.1). Trên các chỉ số đánh giá tác dụng chống oxy hóa, viên Khôi tím Bavienco làm giảm nồng độ của MDA, một sản phẩm của quá trình peroxy hóa lipid, từ đó có khả năng giúp ổn định màng tế bào, tăng khả năng chống lại tác dụng ăn mòn của acid dịch vị (Bảng 3.5). Ngoài ra, viên Khôi tím Bavienco còn có khả năng làm tăng nồng độ glutathion, càng khẳng định tác dụng chống oxy hóa của chế phẩm.

4.2. Bàn luận về mô hình chế độ ăn

4.2.1. Cơ chế tác dụng của mô hình chế độ ăn

Mô hình gây trào ngược dạ dày thực quản bằng chế độ ăn của Im NR và cộng sự về cơ chế gây trào ngược rất phù hợp với cơ chế gây trào ngược ở người, với chế độ ăn bất thường một ngày ăn một ngày nhịn ăn trong thời gian dài phần nào thể hiện lối sống và sinh hoạt không điều độ ở một bộ phận lớn các bệnh nhân GERD [42]. Khi đó lượng thức ăn nạp vào lớn vừa khiến cho dạ dày và vùng cơ thắt thực quản dưới phải chịu nhiều áp lực, song song với đó là ngày nhịn đói khiến cho acid dịch vị vốn được tiết ra nhiều vào ngày ăn nay không được sử dụng mà lại lưu trữ trong dạ dày, mà như ta đã biết là dịch vị là một trong các yếu tố khởi phát, yếu tố kích thích của bệnh lý GERD. Như vậy mô hình này vừa là một mô hình phù hợp về sinh bệnh học, vừa phù hợp để khảo sát tác động của thuốc thử lên niêm mạc thực quản đã tổn thương do trào ngược [12].

4.2.2. Về tác dụng của chế phẩm VKTB trên mô hình chế độ ăn

- Trên chỉ số cân nặng của chuột trước khi thực hiện mô hình giữa các lô sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, và sau khi hoàn thành gây mô hình thì trọng lượng của chuột giữa các lô không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê và sau khi dùng thuốc thử cũng không cho kết quả có ý nghĩa thống kê (bảng 3.6). Kết quả này khá tương đồng với dự kiến của nhóm nghiên cứu khi thực tế trên bệnh nhân GERD thông thường cũng hiếm khi thấy tình trạng sụt cân bất thường thậm chí béo phì là một yếu tố nguy cơ của bệnh lý GERD như đã đề cập ở trên. Ngoài trừ các ca GERD biến chứng hay các ca thoát vị hoành cần phẫu thuật thì giảm cân bệnh lý là biểu hiện của việc ăn uống kém khi bệnh nhân đã hình thành các ổ loét gây đau, ăn uống kém hơn và điều này cần một khoảng thời gian dài hơn nhiều so với thời điểm bắt đầu xuất hiện các dấu hiệu trào ngược ban đầu trên người bệnh [11], [12].

- Thời gian phản ứng trên các lô chuột có sự khác biệt rõ ràng. Kết quả này góp phần khẳng định sự thành công của mô hình gây trào ngược dạ dày thực quản bằng chế độ ăn. Ở lô mô hình, thời gian phản ứng ở chuột giảm rõ rệt từ $5,62 \pm 1,69(s)$ trước khi gây mô hình xuống còn $3,17 \pm 1,24(s)$ sau khi gây mô hình và duy trì mức phản ứng như vậy trong suốt thời gian 7 ngày (Bảng 3.7). Kết quả ở lô chuột sử dụng esomeprazol sau 7 ngày đã cho kết quả khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Về chế phẩm VKTB ở thời điểm 7 ngày sau khi sử dụng thuốc, thời gian phản ứng trung bình đã có xu hướng tăng so với lô mô hình tuy nhiên chưa đủ để tạo nên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Ngưỡng đau của chuột giảm có ý nghĩa thống kê của tất cả các lô chuột sau khi gây mô hình và xu hướng tăng ngưỡng đau ở các lô sử dụng esomeprazol và VKTB nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.8).

- Trên chỉ số pH dịch vị, esomeprazol và VKTB đều cho thấy kết quả xu hướng tăng so với lô mô hình song chưa có ý nghĩa thống kê kể cả lô sử dụng esomeprazol. Điều này lý giải cho sự tồn tại của phương pháp điều trị GERD bằng “hàng rào” như các thuốc trung hòa acid hay các thuốc gel bao dạ dày mà các chế phẩm hay gặp là sulcrafate và maalox (Bảng 3.9). Điều này là do sự dư thừa của lượng acid dịch vị mà trong khi đó nhóm PPI có cơ chế tác dụng là làm giảm lượng acid tiết ra do ức chế

bơm $H^+/K^+/ATPase$, chứ không trực tiếp làm giảm lượng acid sẵn có trong dịch vị dạ dày [55], [56].

- Trên các chỉ số đánh giá đại thể và vi thể thì kết quả nghiên cứu cho thấy từ điểm đánh giá đại thể các lô chuột sử dụng VKTB và esomeprazol đã cho sự thay đổi có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Mức độ cương cứng của dạ dày giảm rõ rệt chứng tỏ lượng acid dịch vị và sự kích thích của dạ dày đã giảm đi so với lô mô hình. Tại thực quản thì hình ảnh đổi màu đại thể của thực quản lô mô hình khẳng định thêm phản ứng viêm và sự tổn thương của niêm mạc dạ dày do trào ngược và khẳng định tác dụng của VKTB và esomeprazol trong việc cải thiện các tổn thương này. Về vi thể lô mô hình có 83,33% mẫu thực quản bị tổn thương bào mòn mức độ trung bình cùng mô đệm xâm nhập viêm rõ với hình ảnh bạch cầu hạt cùng lympho bào. Lô sử dụng esomeprazol cho kết quả 33,3% mẫu thực quản không có tổn thương, 50% mẫu thực quản bào mòn mức độ nhẹ và 16,7% bào mòn mức độ trung bình. Còn ở các lô sử dụng VKTB ở mức liều thấp có 16,7% không có tổn thương, 50% mẫu có tổn thương bào mòn mức độ nhẹ và 16,7% bào mòn mức độ trung bình, ở liều cao VKTB thì 50% mẫu thực quản không có tổn thương và 50% mẫu thực quản có tổn thương bào mòn mức độ trung bình (Hình 3.18 và Bảng 3.13). Kết quả với các chỉ số này có thể không thấy có sự khác biệt rõ ràng giữa các lô song về hình ảnh vi thể thì các lô sử dụng esomeprazol và VKTB đã có cải thiện rõ về phản ứng viêm, đã không còn có bạch cầu hạt hay lympho bào ở cả hai mức liều. Tuy nhiên do thời gian sử dụng thuốc chưa đủ lâu để niêm mạc thực quản phục hồi lại sau thời gian dài ảnh hưởng bởi dịch vị nên trên kết quả vẫn cho thấy các mẫu có tỷ lệ bào mòn nhất định.

Nghiên cứu này chủ đích lựa chọn hai mô hình gây trào ngược với hai cơ chế khác nhau là để đánh giá đầy đủ về tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản của chế phẩm “Viên Khôi tím Bavienco” trong cả hai trường hợp đóng vai trò bảo vệ và đóng vai trò điều trị. Mô hình thứ nhất là gây trào ngược bằng phẫu thuật, ở mô hình này thì động vật thực nghiệm được cho uống thuốc thử trước khi gây mô hình và thuốc thử ở đây đóng vai trò “bảo vệ” còn trong mô hình thứ hai thì chuột được cho ăn theo chế độ ăn cách ngày và gây ra bệnh lý trào ngược trước khi được uống thuốc thử, vậy

trong trường hợp này thuốc thử đứng ở vai trò “điều trị”. Và ở kết quả nghiên cứu, cả hai mô hình đều cho thấy các tác dụng nhất định trong cả bảo vệ và điều trị trào ngược dạ dày thực quản của viên khôi tím Bavioco. Khi so sánh với esomeprazol ta thấy trong mô hình phẫu thuật kết quả thu được của VKTB còn có một số kết quả đáng chú ý khá tương đồng với esomeprazol. Ở trong mô hình chế độ ăn khi thuốc được sử dụng với mục đích điều trị thì ta thấy kết quả nghiên cứu có phần hạn chế hơn khi các chỉ số nghiên cứu đều thể hiện sự cải thiện nhất định so với lô mô hình xong chưa có ý nghĩa thống kê tuy nhiên xét về mặt tổn thương đại thể và vi thể thì lô chuột sử dụng VKTB có thể thấy rõ sự cải thiện của tầng niêm mạc thực quản so với lô mô hình.

Bên cạnh sự khác nhau về phương pháp xây dựng mô hình, hai mô hình còn có khác biệt về thời điểm sử dụng thuốc thử. Ở mô hình gây GERD bằng phẫu thuật, chuột được sử dụng VKTB trước khi tiến hành gây mô hình, trong khi ở mô hình gây GERD bằng chế độ ăn, mô hình bệnh lý được thiết lập trước rồi mới bắt đầu dùng VKTB. Sự khác biệt này có thể lý giải cho những khác biệt quan sát được về kết quả giữa hai mô hình. Thời gian sử dụng thuốc thử trong 7 ngày chủ yếu phản ánh tác dụng theo hướng dự phòng, tức là thuốc được dùng khi tổn thương niêm mạc thực quản chưa hình thành, nhờ đó có thể hạn chế hoặc làm giảm mức độ xuất hiện tổn thương. Tuy nhiên, khoảng thời gian can thiệp này chưa đủ để đánh giá đầy đủ hiệu quả điều trị trong bối cảnh mô hình bệnh lý đã được thiết lập, khi niêm mạc thực quản đã xuất hiện các tổn thương rõ rệt và cần thời gian dài hơn để quá trình hồi phục, tái tạo mô và cải thiện tổn thương có thể diễn ra.

4.3. Bàn luận về cơ chế tác dụng trên GERD của VKTB

Từ kết quả nghiên cứu của mô hình phẫu thuật, nhóm nghiên cứu đã ghi nhận một số chỉ số cải thiện có ý nghĩa thống kê khi sử dụng chế phẩm VKTB như cải thiện về tổn thương đại thể và vi thể, nồng độ acid tự do, độ giảm chỉ số oxy hóa MDA.

Về cơ chế tác dụng của VKTB lên bệnh lý GERD, tham khảo từ các nghiên cứu về từng dược liệu thành phần cũng như nghiên cứu đã có của chế phẩm về độc tính cấp và bán trường diễn cùng tác dụng chống loét dạ dày trên thực nghiệm cộng với kết

quả của hai mô hình trong nghiên cứu này ta có thể phân tích trên các phương diện sau:

- Tác dụng tăng yếu tố bảo vệ, giảm yếu tố tấn công
- Tác dụng chống oxy hoá
- Tác dụng chống viêm
- Tác dụng giảm đau

Chúng ta xét cơ chế tăng yếu tố bảo vệ, giảm yếu tố tấn công lên niêm mạc thực quản của VKTB trước. Cơ chế này giống với cơ chế tác động của các thuốc điều trị GERD trong YHHD ngày nay như PPI, Antacid hay GMP. Với chế phẩm VKTB, kết quả trong mô hình phẫu thuật khi so sánh giữa lô dùng thuốc và lô mô hình cho thấy nồng độ acid tự do cải thiện có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra kết quả trên cả hai mô hình đều cho thấy độ pH của dịch vị đều có xu hướng tăng hơn so với mô hình (Bảng 3.1 và 3.9). Trong thành phần của chế phẩm có chứa Nghệ vàng. Đây là một dược liệu đã được sử dụng từ rất sớm trong điều trị bệnh lý liên quan đến tiêu hóa và cũng đã có nhiều nghiên cứu khảo sát các hoạt chất cũng như tác dụng sinh lý và dược lý. Kết quả của các nghiên cứu đều có sự tương đồng và điểm chung nhất là tất cả đều khẳng định hợp chất curcumin là hoạt chất chính của nghệ và có tác dụng làm giảm tiết acid dạ dày, thậm chí đã có nghiên cứu so sánh curcumin và lansoprazole trong chống loét dạ dày tá tràng và cho được kết quả gần như tương đương giữa 2 hoạt chất [57], [58]. Thêm vào đó trên nghiên cứu thực nghiệm của Kannika Inchab và cộng sự sử dụng chiết xuất lá hoàn ngọc cũng là một vị thuốc có trong VKTB đã cho thấy dược liệu này có tác dụng tăng tiết lớp chất nhầy để bảo vệ niêm mạc càng củng cố thêm căn cứ cho hiệu quả của chế phẩm [59].

Trên phương diện chống viêm – cơ chế chính dẫn đến triệu chứng lâm sàng của GERD - chế phẩm VKTB giúp làm giảm bớt tình trạng viêm. Kết quả này được nhìn thấy rõ trên các hình ảnh vi thể của cả hai mô hình cụ thể là ở các hình từ 3.2-3.6 và 3.12-3.23. Các lô chuột sử dụng VKTB đã cho thấy sự cải thiện rõ ràng về phản ứng viêm tại chỗ ở niêm mạc thực quản, gây ra bởi sự tiếp xúc giữa acid dịch vị và niêm

mạc thực quản đã giảm đi nhiều với hình ảnh có chứa ít hoặc không có sự thâm nhập viêm của các lympho bào hay các bạch cầu hạt.

Hiệu quả này được cho là nhờ tác dụng hiệp đồng của các dược liệu có chứa trong viên Khôi tím Bavieco. Lá Khôi tím là dược liệu đã được phân lập 2 hoạt chất là adenosin và resorcinol. Cả 2 hoạt chất đã được chứng minh tác dụng chống viêm ức chế enzyme COX-2, không có ảnh hưởng lên COX-1 và prostaglandin E₂; làm giảm hàm lượng các cytokin gây viêm như IL-1, IL-6 [35]. Ngoài ra, lá hoàn ngọc cũng đã có nghiên cứu về tác dụng chống viêm, làm giảm biểu hiện của các cytokine như TNF- α và IL-6 [60] bồ công anh cũng đã có những bằng chứng rõ ràng từ cả mô hình tế bào và động vật về khả năng ức chế các con đường trung gian viêm (nitric oxide, cytokine), chứng minh tác dụng chống viêm sinh học [38]. Dược liệu nghệ vàng cũng có các nghiên cứu cũng cho thấy curcumin có thể ức chế hoạt hóa NF- κ B và giảm biểu hiện COX-2 con đường trung tâm trong cơ chế viêm [61].

Về tác dụng chống oxy hóa - trên phương diện bệnh sinh là các phản ứng đi kèm cùng quá trình viêm dẫn đến phá hủy tế bào và dẫn đến tổn thương niêm mạc trong GERD - VKTB đã cho kết quả làm giảm có ý nghĩa thống kê lượng MDA sinh ra và có khuynh hướng làm tăng nồng độ GSH trong mô hình phẫu thuật, tức là chế phẩm đã giúp cho lớp niêm mạc thực quản vững chắc hơn trước sự tấn công của acid dịch vị (Bảng 3.5) [62].

Các thành phần dược liệu có trong VKTB đa phần đều đã có các nghiên cứu chứng minh tác dụng chống oxy hóa, trong đó vị thuốc bồ công anh đã có nghiên cứu chỉ ra phần lá và hoa của bồ công anh có hàm lượng phenolic và flavonoid cao và khả năng chống oxy hóa mạnh [63], curcumin trong nghệ cũng đã có nhiều nghiên cứu khẳng định tác dụng thúc đẩy các enzyme chống oxy hóa nội sinh như glutathion và trung hòa các gốc tự do [64]. Thêm vào đó đã có nghiên cứu cho rằng cấu trúc phenolic trong curcumin giúp cho hoạt chất này có khả năng chống oxy hóa cao hơn cả vitamin C hay vitamin E trong một số mô hình thử nghiệm [65]. Cả lá khôi tím và hoàn ngọc cũng đều có những nghiên cứu chỉ ra tác dụng này [36], [66]. Vì vậy sự kết hợp của

chúng trong chế phẩm được dự kiến sẽ tạo ra một sản phẩm có tác dụng chống oxy hóa và kết quả nghiên cứu đã chứng minh điều này .

Ngoài ra, trong điều trị bệnh lý GERD ta không thể chỉ nói đến vấn đề bảo vệ niêm mạc, hay kiểm soát dịch vị mà ta còn phải điều trị triệu chứng ợ nóng, đau thượng vị và đau rát sau xương ức – biểu hiện của dịch vị trào ngược – trên lâm sàng. Con đau do GERD hay loét dạ dày tá tràng thường không có tư thế giảm đau và cách giảm đau tốt nhất là sử dụng thuốc như PPI hay thuốc bao niêm mạc hoặc thuốc trung hòa acid để nhanh chóng cắt nguồn kích thích là dịch vị dạ dày lên vị trí tổn thương. Vì lý do đó, đau thượng vị là một trong những triệu chứng ảnh hưởng chính đến sức khỏe đời sống của bệnh nhân [2], [19].

Trong mô hình chế độ ăn, nhóm nghiên cứu đã sử dụng test Von-frey để kiểm tra thời gian phản ứng cũng như ngưỡng đau trên chuột [48]. Kết quả nghiên cứu cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê của lô esomeprazol sau 7 ngày sử dụng và các lô sử dụng VKTB thì các con số cho thấy khuynh hướng cải thiện so với lô mô hình tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê. Về chỉ số ngưỡng đau, kết quả cho thấy lô chuột sử dụng esomeprazol và VKTB đều có khuynh hướng cải thiện chỉ số ngưỡng đau và các chỉ số tăng theo liều thuốc sử dụng và thời gian sử dụng thuốc.

Xét về cơ chế giảm đau của chế phẩm, với các thành phần có trong chế phẩm như lá khôi tím, lá hoàn ngọc, bồ công anh giúp làm giảm viêm, chống oxy hóa và nghệ vàng, hoàn ngọc giúp làm giảm tiết và trung hòa acid dịch vị thì vị trí tổn thương sẽ giảm kích thích do phản ứng viêm. Ngoài ra cam thảo là một dược liệu đã được sử dụng lâu đời trong YHCT với tác dụng giảm đau (hoãn cấp chỉ thống) và điều hòa các vị thuốc [67]. Một nghiên cứu năm 2025 tổng hợp lại một số nghiên cứu lâm sàng trước đó trên hơn 300 bệnh nhân và khẳng định cam thảo làm giảm đau rõ rệt (điểm VAS giảm) ở các trường hợp như loét miệng, lichen planus miệng, và viêm niêm mạc miệng do xạ trị so sánh với dược phẩm thông thường và giả dược [68]. Trên thực nghiệm cam thảo đã được nghiên cứu cơ chế giảm đau thông qua ức chế kênh natri trong neuron cảm giác, làm giảm kích hoạt dẫn truyền tín hiệu đau [69]. Vì vậy

khuynh hướng cải thiện ngưỡng đau của lô chuột sử dụng VKTB hoàn toàn có thể giải thích được.

Tóm lại, kết quả nghiên cứu này cho thấy tác dụng bảo vệ niêm mạc thực quản của viên Khôi tím Baviéco trên mô hình trào ngược dạ dày thực quản bằng phương pháp phẫu thuật kết hợp sử dụng indomethacin với kết quả có ý nghĩa thống kê ở các chỉ số đánh giá độ acid tự do và toàn phần, các chỉ số đánh giá đại thể và vi thể thực quản, các hình ảnh vi thể thực quản và các chỉ số định lượng chất chống oxy hóa tại mô thực quản.

Còn trên mô hình sử dụng chế độ ăn, VKTB cải thiện rõ rệt tổn thương đại thể và vi thể thực quản – dạ dày, đồng thời khuynh hướng cải thiện ngưỡng đau và thời gian phản ứng trong test gây đau bằng kim nhỏ của Von-frey, dù tác động trên pH dịch vị còn hạn chế sau 7 ngày.

Dữ liệu định hướng một chế phẩm tác dụng theo cơ chế bảo vệ niêm mạc – chống viêm chống oxy hóa có thể đóng vai trò hỗ trợ trong điều trị GERD, phù hợp diễn giải sinh lý bệnh hiện đại và các khuyến cáo nhấn mạnh điều trị đa liệu pháp bên cạnh kháng acid đặc biệt là trên các nhóm bệnh nhân dị ứng với PPI hoặc bị ảnh hưởng bởi các tác dụng không mong muốn do sử dụng PPI kéo dài.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu này nhằm khảo sát tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản của chế phẩm viên “Khôi tím Bavienco” trên hai mô hình thực nghiệm.

1. Trên mô hình gây trào ngược dạ dày thực quản bằng phẫu thuật kết hợp indomethacin trên chuột cống trắng, VKTB được sử dụng với hai mức liều 0,48 viên/kg/ngày và 1,44 viên/kg/ngày trong 7 ngày đã cho một số kết quả đáng chú ý sau:

- Độ acid tự do: Ở mức liều 0,48 viên/kg/ngày đã cho kết quả giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,01$).

- Diện tích tổn thương thực quản: Cả 2 mức liều 0,48 viên/kg/ngày và 1,44 viên/kg/ngày đều cho kết quả cải thiện tổn thương có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).

- Trên vi thể, VKTB đã làm giảm mức độ tổn thương thực quản có ý nghĩa ở cả 2 nhóm sử dụng khi so với mô hình ($p < 0,01$) và ($p < 0,001$). Đặc biệt khi đánh dạ độ dày biểu mô niêm mạc thực quản trên độ phóng đại 400x, VKTB liều cao là lô duy nhất kết quả thu được cải thiện có ý nghĩa so với lô mô hình ($p < 0,05$).

- Ở các chỉ số chống oxy hóa, VKTB ở mức liều thấp cho kết quả giảm MDA so với lô mô hình ($p < 0,05$) và VKTB ở mức liều cao ngoài giảm MDA ($p < 0,01$) còn giúp tăng GSH có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với lô mô hình.

2. Trên mô hình chế độ ăn, VKTB liều 0,96 viên/kg/ngày (liều tương đương lâm sàng) và liều 2,88 viên/kg/ngày (liều tương đương gấp 3 lâm sàng) uống trong 7 ngày có tác dụng làm giảm các triệu chứng của trào ngược dạ dày thực quản, cụ thể như sau:

- Đánh giá đại thể: Điểm đánh giá đại thể dạ dày ở lô chuột sử dụng VKTB cả hai mức liều đều giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$), về tổn thương đại thể thực quản cả hai lô VKTB các chỉ số đều giảm có ý nghĩa so với mô hình ($p < 0,05$ và $p < 0,01$).

- Trên vi thể, VKTB có xu hướng làm giảm điểm đánh giá vi thể thực quản ở cả hai mức liều so với lô mô hình tuy nhiên khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Trên các hình ảnh phóng đại 400x phản ứng viêm trên lô sử dụng VKTB liều 2,88 viên/kg/ngày có cải thiện rõ khi ở lớp mô đệm không còn sự xâm nhập của tế bào viêm như bạch cầu hạt, tương bào hay lympho bào.

KHUYẾN NGHỊ

Chế phẩm Viên “Khôi tím Bavieco” đã chứng minh được sự an toàn trên thực nghiệm về mặt độc tính cấp và bán trường diễn cũng như tác dụng chống loét tá tràng. Trong nghiên cứu này chế phẩm cũng đã chứng minh được tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản trên thực nghiệm nên có thể tiến hành thực hiện đánh giá tác dụng trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] L. H. Eusebi, R. Ratnakumaran et al, “Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis”, *Gut*, vol. 67, no. 3, pp. 430–440, 2018.
- [2] Philip O. Katz and Kerry Dunbar, “ACG Clinical Guideline: Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease”, *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 117, no. 1, pp. 27–56, 2022.
- [3] D. E. Freedberg, L. S. Kim, and Y.-X. Yang, “The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association”, *Gastroenterology*, vol. 152, no. 4, pp. 706–715, 2017.
- [4] Marcel Yibirin, Diana De Oliveira et al, “Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use”, *Cureus*, vol. 13, no. 1, pp. 1–6, 2021.
- [5] Nguyễn Nhược Kim và Nguyễn Thị Thu Hà, *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền*. Nhà xuất bản Y học, 2016.
- [6] Nguyễn Thị Hà, Nguyễn Thị Minh Thu, và cộng sự, “Nghiên cứu độc tính bán trường diễn và tác dụng chống loét dạ dày của viên nang cứng Khôi tím Bavioco trên chuột cống trắng”, *Tạp chí Y dược Cổ Truyền Việt Nam*, vol. 54, no. 01, 2024.
- [7] R. Jones and J. P. Galmiche, “Review: What do we mean by GERD? – definition and diagnosis”, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 22, no. s1, pp. 2–10, 2005.
- [8] Frank H. Netter, *Atlas giải phẫu người*, 6th edn. Nhà xuất bản Y học, 2016.
- [9] G. W. Meyer, R. M. Austin et al, “Muscle anatomy of the human esophagus”, *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 8, no. 2, pp. 131–134, 1986.
- [10] T. Hershcovici, H. Mashimo et al, “The lower esophageal sphincter”, *Neurogastroenterol. Motil.*, vol. 23, no. 9, pp. 819–830, 2011.
- [11] Anna Taraszewska, “Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms related to lifestyle and diet”, *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.*, vol. 72, no. 1, pp. 21–28, 2021.

- [12] D. J. Mikami and K. M. Murayama, “Physiology and pathogenesis of gastroesophageal reflux disease”, *Surg. Clin. North Am.*, vol. 95, no. 3, pp. 515–525, 2015.
- [13] Lê Quốc Tuấn và Đinh Công Đăng, “Đặc điểm lâm sàng, nội soi, mô bệnh học ở bệnh trào ngược dạ dày - thực quản”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, vol. 541, no. 3, tr. 48–51, 2024.
- [14] Vũ Thị Thu Trang và Phạm Văn Linh, “Đối chiếu đặc điểm lâm sàng với tổn thương thực quản qua nội soi ở bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản tại Bệnh viện hữu nghị Việt Tiệp năm 2021”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, vol. 515, tr. 249–254, 2022.
- [15] Đỗ Thị Trang và Nguyễn Công Long, “Khảo sát một số triệu chứng ngoài thực quản ở bệnh nhân trào ngược dạ dày – thực quản”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, vol. 519, no. 2, tr. 175–179, 2022.
- [16] Aimée Teixeira dos Santos Meira, Davi Tanajura et al, “Clinical and endoscopic evaluation in patients with gastroesophageal symptoms”, *Arq. Gastroenterol.*, vol. 56, pp. 51–54, 2019.
- [17] Vũ Thành Trung, Ngô Thị Minh Hạnh, và cộng sự, “Tăng sản tế bào vảy ở thực quản: Triệu chứng lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học”, *J. 108 - Clin. Med. Pharmacy*, tr. 14–19, 2021.
- [18] Quách Trọng Đức và Phan Thanh Hương, “Khảo sát ý kiến về các phương pháp chẩn đoán hiện tại và giá trị của bộ câu hỏi GERDQ trong chẩn đoán bệnh trào ngược dạ dày – thực quản”, *Tạp chí Y học Thành Phố Hồ Chí Minh*, vol. 16, no. 1, tr. 23–23, 2012.
- [19] Lê Thoại Dung, Nguyễn Thị Hải Yến, và Kha Hữu Nhân, “Đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị bằng thuốc esomeprazol ở bệnh nhân trào ngược dạ dày – thực quản tại bệnh viện đa khoa thành phố cần thơ”, *Tạp chí Y dược Cần Thơ*, vol. 28, tr. 30–36, 2020.
- [20] P. O. Katz, L. B. Gerson, and M. F. Vela, “Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease”, *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 108, no. 3, pp. 308–328, 2013.

- [21] Peter Fentz Haastrup, Wade Thompson et al, “Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review”, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 123, no. 2, pp. 114–121, 2018.
- [22] Andrew J. Gawron, Jami Rothe et al, “Many patients continue using proton pump inhibitors after negative results from tests for reflux disease”, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 10, no. 6, pp. 620–625, 2012.
- [23] D. M. Clarrett and C. Hachem, “Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)”, *Mo. Med.*, vol. 115, no. 3, pp. 214–218, 2018.
- [24] D. A. Leiman, B. P. Riff et al, “Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis”, *Dis. Esophagus*, vol. 30, no. 5, pp. 1–9, 2017.
- [25] Nguyễn Thị Ngọc Linh và Nguyễn Thị Thanh Tú, “Khảo sát thể bệnh y học cổ truyền của bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản tại Khoa khám bệnh Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, vol. 520, tr. 209–212, 2022.
- [26] Nguyễn Trọng Tấn và Trịnh Thị Diệu Thường, “Đặc điểm triệu chứng y học cổ truyền can tỳ vị trên người bệnh trào ngược dạ dày thực quản”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, vol. 520, tr. 133–137, 2023.
- [27] Nguyễn Nhược Kim, *Lý luận y học cổ truyền*. Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, 2017.
- [28] Zhe Li, Lin Tao et al, “Modified Xiaochaihu Decoction for gastroesophageal reflux disease: A randomized double-simulation controlled trial”, *World J. Gastroenterol.*, vol. 27, no. 28, pp. 4710–4721, 2021.
- [29] Yi-Sing Shih, Chang-Hai Tsai et al, “Effect of wu chu yu tang on gastroesophageal reflux disease: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial”, *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.*, vol. 56, pp. 118–125, 2019.
- [30] Eun-Bang Lee, Jung-Keun Kim et al, “The Antigastric Effect of Taraxaci Herba”, *Korean J. Pharmacogn.*, vol. 24, no. 4, pp. 313–318, 1993.

- [31] M.-J. Jo, Y.-H. Chu et al, “Inhibitory Effect of Taraxci Herba Methanol Extract on Pro-inflammatory Mediator in Lipopolysaccharide;Activated Raw 264.7 cells”, *J. Physiol. Pathol. Korean Med.*, vol. 22, no. 4, pp. 907–913, 2008.
- [32] Nguyễn Thị Thanh Tú và Lý Hải Yến, “Kết quả của “Sài hồ sơ can tán” kết hợp “Ô bối tán” trong điều trị hội chứng trào ngược dạ dày thực quản”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, vol. 157, no. 9, tr. 147–155, 2022.
- [33] Đinh Thị Thuân, Trần Quốc Hùng, và cộng sự, “Kết quả điều trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản bằng bài thuốc bán hạ tả tâm thang”, *Tạp chí nghiên cứu Y Học*, vol. 175, no. 2, tr. 109–117, 2024.
- [34] Phạm Bá Tuyên và Phạm Thị Hoa, “So sánh hiệu quả điều trị loét hành tá tràng có nhiễm helicobacter pylori bằng phác đồ Hpmax và phác đồ OAC”, *Tạp chí Y học Thực Hành*, vol. 879, tr. 125–128, 2013.
- [35] Phan Thu Huyền, “Đánh giá hoạt tính kháng viêm của một số hợp chất phân lập từ lá cây khôi tía (*Ardisia Silvestris* Pitard) tại tỉnh Lai Châu”. Học viên Khoa học và Công nghệ, 2024.
- [36] Phùng Võ Cẩm Hồng, Huỳnh Văn Biết, và cộng sự, “Phân tích thành phần hóa thực vật và xác định khả năng chống oxy hóa và kháng khuẩn của dịch chiết từ lá của cây khôi nhung (*Ardisia silvestris* Pitard)”, *Tạp Chí Nông Nghiệp Và Phát Triển*, vol. 19, no. 4, tr. 28–35, 2020.
- [37] P. Sittisart, B. Chitsomboon, and N. E. Kaminski, “*Pseuderanthemum palatiferum* leaf extract inhibits the proinflammatory cytokines, TNF- α and IL-6 expression in LPS-activated macrophages”, *Food Chem. Toxicol.*, vol. 97, pp. 11–22, 2016.
- [38] Jianhao Wu, Jialin Sun et al, “Botany, Traditional Use, Phytochemistry, Pharmacology and Quality Control of Taraxaci herba: Comprehensive Review”, *Pharmaceuticals*, vol. 17, no. 9, p. 1113, 2024.
- [39] Slawomir Kwiecien, Marcin Magierowski et al, “Curcumin: A Potent Protectant against Esophageal and Gastric Disorders”, *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 6, p. 1477, 2019.

- [40] M. K. M and H. Naghdi Badi, "A Review on Medicinal Plant of Glycyrrhiza glabra L.", *J. Med. Plants*, vol. 12, no. 46, pp. 1–12, May 2013.
- [41] Koji Takeuchi and Kenji Nagahama, "Animal Model of Acid-Reflux Esophagitis: Pathogenic Roles of Acid/Pepsin, Prostaglandins, and Amino Acids", *BioMed Res. Int.*, 2014.
- [42] N.-R. IM, B. Kim et al, "Non-surgical animal model of gastroesophageal reflux disease by overeating induced in mice", *J. Investig. Med.*, vol. 69, no. 6, pp. 1208–1214, 2021.
- [43] S. S. Gupta, L. Azmi et al, "Flavonoids from whole Plant of Euphorbia hirta and their Evaluation against Experimentally induced Gastroesophageal Reflux Disease in Rats", *Pharmacogn. Mag.*, vol. 13, pp. 127–134, 2017.
- [44] Joni Sharma, Shyam Sundar Gupta et al, "Effect of usnic acid and cladonia furcata extract on gastroesophageal reflux disease in rat", *Int. J. Exp. Pharmacol.*, 2014.
- [45] H. H. Nam, S. Yang et al, "Role of Semisulcospira gottschei extract as medicinal food on reflux esophagitis in rats", *Food Sci. Nutr.*, vol. 9, no. 6, pp. 3114–3122, 2021.
- [46] M. M. Azeemuddin, M. M. Narendra et al, "Herbal Combination "HAGE-101912" Ameliorates Gastroesophageal Reflux Disease in Rats", *J. Pharm. Bioallied Sci.*, vol. 15, no. 4, pp. 212–218, 2023.
- [47] A. Ardizzone, D. Mannino et al, "Efficacy of an oral suspension containing xyloglucan and pea proteins on a murine model of gastroesophageal reflux disease", *Phytother. Res. PTR*, vol. 38, no. 3, pp. 1610–1622, 2024.
- [48] A. Ardizzone, D. Mannino et al, "New Insights into the Mechanism of Ulva pertusa on Colitis in Mice: Modulation of the Pain and Immune System", *Drugs*, vol. 21, no. 5, 2023.
- [49] Molly S. Crowe and Steven G. Kinsey, "MAGL inhibition modulates gastric secretion and motility following NSAID exposure in mice", *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 807, pp. 198–204, 2017.

- [50] A. B. Nair and S. Jacob, "A simple practice guide for dose conversion between animals and human", *J. Basic Clin. Pharm.*, vol. 7, no. 2, pp. 27–31, 2016.
- [51] J. L. Wallace, "How do NSAIDs cause ulcer disease?", *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 14, no. 1, pp. 147–159, 2000.
- [52] C. Musumba, D. M. Pritchard, and M. Pirmohamed, "Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers", *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 30, no. 6, pp. 517–531, 2009.
- [53] P. Esquivias, A. Morandeira et al, "Indomethacin but not a selective cyclooxygenase-2 inhibitor inhibits esophageal adenocarcinogenesis in rats", *World J. Gastroenterol. WJG*, vol. 18, no. 35, pp. 4866–4874, 2012.
- [54] Yanping Tang, Lei Liu et al, "Comparison and evaluation of acid reflux esophagitis animal models", *Front. Biosci.-Landmark*, vol. 26, no. 12, pp. 1599–1606, 2021.
- [55] L. Singh, K. Kanwar et al, "Proton pump inhibitors: An incisive review", *Indian J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 8, no. 2, pp. 116–120, July 2025.
- [56] A. Ahmed and J. O. Clarke, "Proton Pump Inhibitors (PPI)", *StatPearls*, 2025.
- [57] M. A. Morsy and M. A. El-Moselhy, "Mechanisms of the protective effects of curcumin against indomethacin-induced gastric ulcer in rats", *Pharmacology*, vol. 91, no. 5–6, pp. 267–274, 2013.
- [58] S. Mahattanadul, T. Nakamura et al, "Comparative antiulcer effect of bisdemethoxycurcumin and curcumin in a gastric ulcer model system", *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.*, vol. 16, no. 4, pp. 342–351, 2009.
- [59] Kannika Inchab, Parirat Khonsung et al, "Anti-Gastric Ulcer Activity of the Water Extract from Payawanorn (*Pseuderanthemum Palatiferum*)", *J. Health Sci. Med. Res.*, pp. 89–95, May 2018.
- [60] P. Sittisart, B. Chitsomboon et al, "Pseuderanthemum palatiferum leaf extract inhibits the proinflammatory cytokines, TNF- α and IL-6 expression in LPS-activated macrophages", *Food Chem. Toxicol.*, vol. 97, pp. 11–22, 2016.

- [61] Lee Soon-Young, Seung-Sik Cho et al, “Anti-inflammatory Effect of Curcuma longa and Allium hookeri Co-treatment via NF- κ B and COX-2 Pathways”, *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, p. 5718, 2020.
- [62] S. Demir, M. Yilmaz et al, “Role of free radicals in peptic ulcer and gastritis”, *Turk. J. Gastroenterol.*, vol. 14, pp. 39–43, 2003.
- [63] Li Duan, Chenmeng Zhang et al, “Comparison of Bioactive Phenolic Compounds and Antioxidant Activities of Different Parts of Taraxacum mongolicum”, *Molecules*, vol. 25, no. 14, p. 3260, 2020.
- [64] Karolina Jakubczyk, Aleksandra Drużga et al, “Antioxidant Potential of Curcumin—A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials”, *Antioxidants*, vol. 9, no. 11, p. 1092, 2020.
- [65] Y.-S. Fu, T.-H. Chen et al, “Pharmacological properties and underlying mechanisms of curcumin and prospects in medicinal potential”, *Biomed. Pharmacother.*, vol. 141, p. 111888, 2021.
- [66] Kullacha Chayarop, Rungravi Temsiririrkkul et al, “Antidiabetic Effects and in vitro Antioxidant Activity of Pseuderanthemum palatiferum (Nees) Radlk. ex Lindau Leaf Aqueous Extract”, *Mahidol Univ. J. Pharm. Sci.*, vol. 38, pp. 13–22, 2011.
- [67] Rui Yang, Bo-Chuan Yuan et al, “The anti-inflammatory activity of licorice, a widely used Chinese herb”, *Pharm. Biol.*, vol. 55, no. 1, pp. 5–18, 2016.
- [68] D. V. Alhat, A. Lanjekar, M. Kukde, S. Chincholkar, and A. Bhawe, “The efficacy of Licorice (*Glycyrrhiza glabra*) in reducing pain, as compared to other pharmacological interventions, including placebo, in recurrent aphthous stomatitis, oral lichen planus and radiation-induced oral mucositis: a systematic review”, *Int. J. Clin. Trials*, vol. 12, no. 3, pp. 241–246, 2025.
- [69] Q. Zhao et al., “Licochalcone Mediates the Pain Relief by Targeting the Voltage-Gated Sodium Channel”, *Mol. Pharmacol.*, vol. 104, no. 4, pp. 133–143, 2023.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1

CÁC VỊ THUỐC CÓ TRONG CHẾ PHÂM VIÊN “KHÔI TÍM BAVIECO”

1. Lá khôi tím:

- Tên khoa học: *Ardisia silvestris* Pitard
- Tên gọi khác: Khôi tía, khôi nhung, khôi lá đỏ
- Bộ phận sử dụng: Lá (khô hoặc tươi)
- Tính vị, quy kinh:

Vị chua, hơi đắng. Tính hàn

Quy kinh Can, Vị

- Tác dụng theo YHCT:

Thanh nhiệt, giải độc, tiêu viêm, chỉ thống; thường dùng trong các chứng đau dạ dày, viêm loét dạ dày – tá tràng, ợ chua, đau vùng thượng vị

- Vùng trồng / phân bố:

Mọc hoang và được trồng tại các tỉnh miền núi phía Bắc và Bắc Trung Bộ như Lào Cai, Yên Bái, Hòa Bình, Thanh Hóa; ưa ẩm, thường mọc dưới tán rừng



2. Lá hoàn ngọc:

- Tên khoa học: *Folium Pseuderanthemum palatiferum*

- Tên gọi khác: Hoàn ngọc trắng, xuân hoa, nhật nguyệt

- Bộ phận sử dụng: Lá (dùng tươi hoặc phơi khô)

- Tính – vị – quy kinh:

Vị ngọt nhạt, hơi đắng. Tính mát

Quy kinh Can, Vị, Đại trường

- Tác dụng theo YHCT:



Thanh nhiệt, giải độc, tiêu viêm, cầm máu, giảm đau; dùng trong viêm loét dạ dày, viêm đại tràng, trĩ, mụn nhọt, các chứng viêm nhiễm

- Vùng trồng / phân bố:

Là cây thuốc Nam được trồng rộng rãi khắp Việt Nam; thường trồng trong vườn nhà, dễ trồng và dễ nhân giống

3. Bồ công anh:

- Tên khoa học: *Taraxacum officinale*

- Tên gọi khác: Diếp đại, mũi mác, rau bồ cóc

- Bộ phận sử dụng: Toàn cây

- Tính – vị – quy kinh:

Vị đắng. Tính mát

Quy kinh Can, Vị

- Tác dụng theo YHCT:

Thanh nhiệt giải độc, tiêu viêm, lợi tiểu, tán kết; dùng trong mụn nhọt, áp xe, viêm tuyến vú, rối loạn tiêu hóa do nhiệt

- Vùng trồng / phân bố:

Mọc hoang hoặc được trồng ở nhiều vùng trên cả nước, đặc biệt là vùng trung du và miền núi có khí hậu mát



4. Nghệ vàng:

- Tên khoa học: *Curcuma longa* L.

- Tên gọi khác: Khương hoàng, nghệ nhà

- Bộ phận sử dụng: Thân rễ

- Tính – vị – quy kinh:

Vị cay, đắng

Tính ấm

Quy kinh Can, Tỳ

- Tác dụng theo YHCT:



Hành khí, hoạt huyết, phá ứ, chỉ thống; thường dùng trong đau bụng do ứ trệ, viêm loét dạ dày, kinh nguyệt không đều, chấn thương

- Vùng trồng / phân bố:

Trồng rộng rãi trên khắp Việt Nam, đặc biệt ở Bắc Bộ, Trung Bộ và Tây Nguyên

5. Cam thảo bắc:



- **Tên khoa học:** *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. (hoặc *Glycyrrhiza glabra* L.)

- **Tên gọi khác:** Cam thảo, quốc lão

- **Bộ phận sử dụng:** Rễ và thân rễ

- **Tính – vị – quy kinh:**

Vị ngọt

Tính bình

Quy kinh Tỳ, Vị, Phế, Tâm

- **Tác dụng theo YHCT:**

Ích khí kiện tỳ, nhuận phế chỉ khái, thanh nhiệt giải độc, điều hòa các vị thuốc khác; có tác dụng giảm đau, chống co thắt

- **Vùng trồng / phân bố:**

Chủ yếu nhập khẩu từ Trung Quốc; trồng nhiều ở các vùng ôn đới khô như Cam Túc, Nội Mông; Việt Nam ít trồng quy mô lớn

PHỤ LỤC 2
QUY TRÌNH SẢN XUẤT, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG
VIÊN “KHÔI TÍM BAVIECO”

*** Quy trình bào chế viên “Khôi tím Bavieco”:**

Để sản xuất viên Khôi Tím Bavieco, quy trình sản xuất sẽ bao gồm các bước sau:

- Bước 1: Chuẩn bị nguyên liệu

Lá khôi tía: 1400mg

Hoàn ngọc (lá): 560mg

Bồ công anh: 300mg

Nghệ: 280mg

Cam thảo bắc: 140mg

Các nguyên liệu này sẽ được kiểm tra chất lượng và độ tinh khiết trước khi sử dụng.

- Bước 2: Sấy khô và nghiền: Các nguyên liệu sẽ được sấy khô để loại bỏ độ ẩm và bảo quản. Sau khi sấy khô, các nguyên liệu sẽ được nghiền thành bột mịn.

- Bước 3: Trộn và tạo hạt: Các bột nghiền sẽ được trộn đều với nhau theo công thức đã định. Sau khi trộn, hỗn hợp sẽ được tạo hạt để dễ dàng tạo viên.

- Bước 4: Tạo viên: Hỗn hợp đã tạo hạt sẽ được đổ vào trong bao nang cứng theo đúng liều lượng đã nêu hình thành viên “Khôi Tím Bavieco”. Kích thước và hình dạng của viên sẽ được điều chỉnh theo yêu cầu.

- Bước 5: Kiểm tra chất lượng: Viên Khôi Tím Bavieco sẽ được kiểm tra chất lượng để đảm bảo độ tinh khiết, cường độ và hiệu quả. Kiểm tra sẽ bao gồm các chỉ tiêu như độ ẩm, độ tinh khiết, sự có mặt và hiệu quả của các hoạt chất.

- Bước 6: Đóng gói và bảo quản: Viên Khôi Tím Bavieco sẽ được đóng gói vào bao bì phù hợp để bảo quản.

Bao bì sẽ được thiết kế để bảo vệ viên khỏi độ ẩm, ánh sáng và nhiệt độ.

- Bước 7: Kiểm tra: Viên Khôi Tím Bavieco sẽ được kiểm tra trước khi đưa ra thị trường. Kiểm tra sẽ bao gồm các chỉ tiêu như an toàn, hiệu quả và chất lượng.

- Quy trình sản xuất viên Khôi Tím Bavieco sẽ được thực hiện trong môi trường sạch, an toàn và tuân thủ các quy định về sản xuất thuốc và thực phẩm chức năng.

1. YÊU CẦU KỸ THUẬT

1.1. Tên nguyên liệu và mô tả: *Cao khô tím Bavieco*

Cao khô tím Bavieco là cao khô hỗn hợp chiết xuất từ : *Lá khô tía, Hoàn ngọc (lá), Bồ công anh, Nghệ, Cam thảo bắc*. Đảm bảo các yêu cầu về an toàn thực phẩm.

1.2. Công thức pha chế và tiêu chuẩn nguyên liệu: Cho 495mg cao khô

STT	Thành phần	Khối lượng	Tiêu chuẩn
1.	Lá khô tía	1400mg	DDVN 5
2.	Hoàn ngọc (lá)	560mg	NSX
3.	Bồ công anh	300mg	DDVN 5
4.	Nghệ	280mg	DDVN 5
5.	Cam thảo bắc	140mg	DDVN 5
6.	Nước ăn uống	Vừa đủ	TC QCVN 01:2009/BYT

1.3. Chỉ tiêu chất lượng:

STT	Chỉ tiêu	Phương pháp	Yêu cầu	Ghi chú
1.	Cảm quan	TCCS	Bột màu nâu, đồng nhất, dễ hút ẩm. Mùi thơm đặc trưng của dược liệu.	
2.	Định tính			
	- Lá khô tía	TCCS: PP SKLM	Dương tính	
	- Bồ công anh		Dương tính	
	- Nghệ		Dương tính	
	- Cam thảo bắc		Dương tính	
3.	Mất khối lượng do làm khô	DDVN 5	≤ 6,0%	
4.	Cặn không tan trong nước	DDVN 5	≤ 10,0%	
5.	Kim loại nặng (tính theo Chì)	DDVN 5 - P.9.4	< 20 ppm	
6.	Giới hạn vi sinh			



--	Tổng số vi sinh vật hiếu khí	TCVN 4884-1 : 2015	< 10000 CFU/g	
--	Tổng số bào tử nấm men, nấm mốc	TCVN 8275-2 : 2010	≤ 100 CFU/g	
--	Coliforms	TCVN 6848 : 2007	≤ 10 CFU/g	
--	Cl.perfringens	TCVN 4991 : 2005	≤ 10 CFU/g	
--	Escherichia coli	TCVN 7924-2 : 2008	≤ 10 CFU/g	

2. PHƯƠNG PHÁP THỬ

2.1. **Cắm quan:** kiểm tra bằng cảm quan, chế phẩm đạt các yêu cầu đã nêu

2.2. **Định tính:**

2.2.1. **Định tính Lá khô tía: Phương pháp sắc ký lớp mỏng**

- *Bản mỏng:* Silicagel GF₂₅₄.
- *Dung môi khai triển:* Ethyl acetat : cloroform: acid formic (3 : 3 :1).
- *Thuốc thử hiện màu:* Dung dịch acid sulfuric 10% trong ethanol (TT)
- *Dung dịch thử :* Lấy một lượng chế phẩm tương đương 3g dược liệu Khôi tía (lá) cho vào túi giấy lọc và đặt vào bình Soxhlet, loại tạp bằng ether dầu hỏa (40 °C đến 60 °C) (TT) đến khi dịch chiết không còn màu, lấy bã, chiết bằng 30 ml ethyl acetat (TT) trong 2 giờ, lấy dịch chiết, thu hồi dung môi tới gần khô. Hòa tan cặn trong 1 ml methanol (TT) được dung dịch thử.
- *Dung dịch đối chiếu:* Dùng 3g bột Lá Khôi tía (mẫu chuẩn), tiến hành chiết tương tự như mô tả ở phần dung dịch thử.
- *Cách tiến hành :* Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Phun dung dịch thuốc hiện màu, sấy bản mỏng ở 105 °C đến khi hiện rõ các vết. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 366nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có cùng màu sắc và cùng giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
- *Yêu cầu:* Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết cùng màu và có cùng giá trị R_f với vết trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu.

2.2.2. **Định tính Bồ công anh: Phương pháp sắc ký lớp mỏng**

- *Bản mỏng:* Silicagel GF₂₅₄.
- *Dung môi khai triển:* Toluen : Ethyl acetat: Aceton : Acid formic (15: 2 : 2 :1).

- *Thuốc thử hiện màu: Dung dịch Sắt (III) clorid 5% trong ethanol (TT).*
- *Dung dịch thử : Lấy một lượng chế phẩm tương đương 1,0g dược liệu Bồ công anh, cho vào bình nón 100ml, thêm 20ml nước, đun sôi trong 1 giờ (bổ sung nước nếu cần), để nguội, lọc. Acid hóa dịch lọc bằng Acid hydrocloric (TT) đến Ph 1-2, để yên 30 phút. Chuyển dịch lọc vào bình gạn, chiết bằng Ethyl acetat (TT) 2 lần, mỗi lần dùng 25ml. Tập trung dịch chiết, bốc hơi trên cách thủy đến cạn. Hòa tan cặn trong 1ml Ethanol (TT) được dung dịch thử.*
- *Dung dịch đối chiếu: Dùng 1,0g dược liệu Bồ công anh (mẫu chuẩn) cắt nhỏ, cho vào bình nón 100ml, tiến hành chiết tương tự như phần mô tả ở dung dịch thử.*
- *Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên ban móng 20 μ l dung dịch đối chiếu và 20 μ l dung dịch thử. Tiến hành triển khai sắc ký theo Dược điển Việt Nam IV – Phụ lục 5.4. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Phun dung dịch Sắt (III) clorid 5% trong ethanol (TT).*
- *Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết cùng màu và có cùng giá trị R_f với vết trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu.*

2.2.3. Định tính Nghệ: Phương pháp sắc ký lớp mỏng

- *Bản mỏng: Silicagel G.*
- *Dung môi khai triển: Cloroform : Acid acetic (9 : 1).*
- *Thuốc thử hiện màu : Dung dịch acid boric 3% (TT) : Dung dịch acid oxalic 10% (TT) (3:1)*
- *Dung dịch thử : Lấy một lượng chế phẩm tương đương với 0,3g dược liệu Nghệ, thêm 5 ml methanol (TT), đun tới sôi rồi để nguội. Lọc, lấy dịch lọc làm dung dịch chấm sắc ký.*
- *Dung dịch đối chiếu : Hòa tan curcumin chuẩn trong methanol (TT) để được dung dịch nồng độ khoảng 0,3 mg/ml. Nếu không có curcumin chuẩn, dùng 0,3g bột Nghệ (mẫu chuẩn) chiết như mô tả ở phần dung dịch thử.*
- *Cách tiến hành : Chấm riêng biệt 25 μ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, phun hỗn hợp gồm 15ml dung dịch acid boric 3% (TT) và 5ml dung dịch acid oxalic 10% (TT), đã trộn kỹ. Quan sát ở ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết (3 vết) có cùng màu sắc và cùng giá trị R_f với 3 vết curcumin chuẩn hoặc có các vết cùng màu sắc và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu.*
- *Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết (3 vết) có cùng màu sắc và cùng giá trị R_f với 3 vết curcumin chuẩn hoặc có các vết cùng màu sắc và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu.*

2.2.4. Định tính Cam thảo bắc: Phương pháp sắc ký lớp mỏng

- *Bản mỏng:* Silicagel GF₂₅₄.
- *Dung môi khai triển:* Ethyl acetat: acid formic: Acid acetic băng: Nước (15 : 1:1:2).
- *Thuốc thử hiện màu:* dung dịch H₂SO₄ 10 % trong ethanol.
- *Dung dịch thử:* Lấy một lượng chế phẩm tương đương với 0,5 g dược liệu Cam thảo bắc, thêm 20 ml ether (TT), đun hồi lưu cách thủy trong 1 giờ. Gạn bỏ dịch ether. Thêm 15 ml methanol (TT) vào phần bã dược liệu, đun hồi lưu trong 1 giờ, lọc dịch, bốc hơi đến cạn. Hòa tan cặn trong nước, tiến hành chiết bằng n – butanol (TT) 3 lần, mỗi lần 20 ml. Gộp dịch chiết butanol và rửa bằng nước. Bay hơi dịch chiết đến cạn và hòa tan cặn trong 2 ml methanol (TT) để chấm sắc ký.
- *Dung dịch đối chiếu :* Dùng 0,5g bột Cam thảo bắc (mẫu chuẩn), tiến hành chiết tương tự như mô tả ở phần dung dịch thử.
- *Cách tiến hành:* Đưa 5 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Tiến hành sắc ký với pha động đã được bão hòa tối thiểu 20 phút trong bình sắc ký. Khi đường đi dung môi được khoảng 10 – 12 cm thì tiến hành nhấc bản mỏng ra khỏi bình, để khô và tiến hành phun thuốc thử hiện màu lên bản mỏng. Sấy bản mỏng tại 105°C đến khi hiện rõ các vết.
- *Yêu cầu:* Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết cùng màu và có cùng giá trị R_f với vết trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu.

2.3. Mật khối lượng đo làm khô: Cân 1g chế phẩm tiến hành như phụ lục 9.6 ĐĐVN 5 (sấy 105°C trong 4 giờ)

2.4. Cẩn không tan trong nước:

Tiến hành : Hoà tan 1,0 g chế phẩm trong nước nóng, lọc qua giấy lọc đã được cân bì, rửa cặn và giấy lọc cho tới khi nước rửa không màu, sấy cặn và giấy lọc ở 100 °C đến 105 °C trong 3 giờ, lấy ra để nguội trong bình hút ẩm 30 phút rồi cân nhanh để xác định khối lượng cặn. Tính phần trăm lượng cặn không tan trong nước theo công thức :

$$X\% = \frac{(m_2 - m_1) \times 10000}{m_T \times (100 - P)}$$

trong đó :

- m₂ : Khối lượng cặn sau sấy (g)
- m₁ : Khối lượng giấy (g)
- m_T : Khối lượng cân (g)
- P : Độ ẩm của mẫu (%)

2.5. Kim loại nặng: (PP3-PL9.4.8)

Dung dịch thử: Cân chính xác 1,0 g bột chế phẩm vào một chén nung sứ, thêm 4 ml *dung dịch magnesi sulfat 25 % trong acid sulfuric 1M (TT)*. Trộn đều bằng một thìa thủy tinh nhỏ rồi đun nóng cẩn thận. Đốt dần dần để chế phẩm cháy hết và tiếp tục đốt cho đến khi thu được cặn có màu gần trắng hoặc xám nhạt. Tiến hành nung ở nhiệt độ không quá 800°C, để nguội. Làm ẩm cặn bằng vài giọt *dung dịch acid sulfuric 1M (TT)*. Bốc hơi, nung lại và để nguội. Toàn bộ thời gian nung không được quá 2 giờ. Hòa tan cặn trong *dung dịch acid hydrochloric 2M (TT)* 2 lần, mỗi lần dùng 5 ml. Thêm 0,5 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)*, cho từng giọt *amoniac (TT)* đến khi có màu hồng. Để nguội, thêm *acid acetic băng (TT)* đến khi dung dịch mất màu và thêm thừa 0,5 ml nữa. Lọc, pha loãng dung dịch với nước thành 20 ml (*Dung dịch thử*).

Dung dịch đối chiếu: Hút chính xác 2 ml *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* vào chén sứ nung, tiến hành làm tương tự như phần *Dung dịch thử* bắt đầu từ “ thêm 4 ml *dung dịch magnesi sulfat 25 % trong acid sulfuric 1M (TT)* ” đến “ thêm *acid acetic băng (TT)* ” đến khi dung dịch mất màu và thêm thừa 0,5 ml nữa. Lọc. “ . Thêm vào dung dịch thu được 2 ml *dung dịch thử* để được dung dịch đối chiếu.

Dung dịch kiểm tra: Cân chính xác 1,0 g chế phẩm vào một chén sứ nung, thêm chính xác 2 ml *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)*, tiến hành tương tự như mô tả phần *Dung dịch thử* từ “ thêm 4 ml *dung dịch magnesi sulfate 25% trong acid sulfuric 1M (TT)*” đến “thêm *acid acetic băng (TT)* ” đến mất màu Lọc.”

Dung dịch mẫu trắng : Hỗn hợp gồm 10 ml nước và 2 ml *dung dịch thử*.

Tiến hành : Lấy 12ml của mỗi dung dịch trên, thêm 2ml *dung dịch đệm acetat pH 3,5 (TT)*. Lắc đều và thêm dung dịch thu được vào 1,2 ml *dung dịch thioacetamid (TT)*, lắc đều ngay. Quan sát các dung dịch sau 2 phút.

Yêu cầu : Dung dịch đối chiếu phải có màu nâu nhạt khi so sánh với dung dịch mẫu trắng và dung dịch kiểm tra phải có màu ít nhất là đậm bằng màu của dung dịch đối chiếu.

Màu nâu của dung dịch thử, nếu có, không được đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu. Nếu như khó đánh giá kết quả, lọc các dung dịch qua màng lọc 0,45 µm

2.6. Giới hạn vi sinh:

Chỉ tiêu	Phương pháp thử
Tổng số vi sinh vật hiếu khí	TCVN 4884-1:2015
Tổng số bào tử nấm men, nấm mốc	TCVN 8275-2:2010
Coliforms	TCVN 6848:2007
Cl.perfringens	TCVN 4991:2005

Escherichia coli

TCVN 7924-2:2008

3. THỜI HẠN SỬ DỤNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

4. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ BẢO QUẢN:

Dùng làm nguyên liệu sản xuất thực phẩm bảo vệ sức khỏe, thực phẩm bổ sung, sản phẩm dinh dưỡng.

Hàm lượng sử dụng tùy theo từng sản phẩm.

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

5. CHẤT LIỆU BAO BÌ VÀ QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Sản phẩm được đóng gói trong bao bì túi PP/túi nhôm hàn kín

Bao bì sử dụng đảm bảo vệ sinh an toàn thực phẩm theo quy định của Bộ Y tế.

Khối lượng tịnh: 150g, 1kg, 2kg, 3kg, 5kg, 10kg, 15kg, 20kg, 25kg, 30kg, 50kg.

Hà Nội, ngày 1 tháng 7 năm 2022

ĐẠI DIỆN TỔ CHỨC, CÁ NHÂN

(Ký tên, đóng dấu)



Giám đốc: Nguyễn Văn Chiến



TRUNG TÂM NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG VÀ KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG SẢN PHẨM HI-TECH
HI-TECH APPLIED RESEARCH AND TESTING PRODUCT CENTER

ISO/IEC 17025 - VILAS 866

Địa chỉ: Tầng 3, Lô H6 - Đường D5 - KCN Hòa Xá - Tp.Nam Định

Điện thoại: 0228.3555179

Email: hitechqcfoods@gmail.com



PHIẾU KẾT QUẢ KIỂM NGHIỆM

Số: G22-T7/409

Tên mẫu : Nguyên liệu thực phẩm Cao khô tím Bavioco
Nơi gửi mẫu : CÔNG TY CỔ PHẦN BAVIECO
Địa chỉ : Thôn Rùa, Xã Vân Hòa, Huyện Ba Vì, Thành phố Hà Nội
Mã số mẫu : G22 - 3109
Nơi sản xuất : CÔNG TY CỔ PHẦN CHIẾT XUẤT DƯỢC LIỆU AMERA
Địa chỉ : Thôn Đồi Voi, xã Vân Hòa, huyện Ba Vì, thành phố Hà Nội.
Ngày nhận mẫu : 23/07/2022
Thời gian thử nghiệm : Từ 23/07/2022 đến 30/07/2022
Yêu cầu kiểm tra : Theo phiếu yêu cầu kiểm nghiệm.

Tình trạng mẫu khi nhận: Sản phẩm dạng bột được đóng trong túi kín. Túi 150g. Nhãn rõ ràng

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị	Kết quả	Phương pháp thử
1.01.	Tổng số vi sinh vật hiếu khí	cfu/g	$1,2.10^2$	TCVN 4884-1 : 2015
1.02.	Tổng số nấm men - nấm mốc	cfu/g	< 10	TCVN 8275-2 : 2010
1.03.	Escherichia Coli	cfu/g	< 10	TCVN 7924-2 : 2008
1.04.	Coliforms	cfu/g	< 10	TCVN 6848 : 2007
1.05	Clostridium perfringens	cfu/g	< 10	TCVN 4991 : 2005
1.06.	Chì (Pb)	ppm	0,70	ĐDVN V
1.07	Định tính Lá khô	—	Dương tính	ĐDVN V - TLC
1.08	Định tính Bò công anh	—	Dương tính	ĐDVN V - TLC
1.09	Định tính Cam thảo	—	Dương tính	ĐDVN V - TLC
1.10	Định tính Nghệ	—	Dương tính	ĐDVN V - TLC
1.11	Mất khối lượng do làm khô	%	3,24	ĐDVN V
1.12	Cẩn không tan trong nước	%	7,01	ĐDVN V

Ghi chú:

- Kết quả thử nghiệm chỉ có giá trị với mẫu gửi.
- Thông tin về mẫu do khách hàng cung cấp
- Không được sao chép một phần kết quả này khi chưa được sự đồng ý của PTN.
- Chỉ tiêu được đánh dấu * là chỉ tiêu được công nhận Vilas
- Phòng thí nghiệm sẽ không nhận khiếu nại về kết quả thử nghiệm nếu hết thời gian lưu hoặc không có mẫu lưu.
- Thời gian lưu mẫu: Nếu không có yêu cầu đặc biệt, thời gian lưu mẫu 05 ngày kể từ ngày trả kết quả.

TRUNG TÂM NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG VÀ KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG SẢN PHẨM HI-TECH
HI-TECH APPLIED RESEARCH AND TESTING PRODUCT CENTER

ISO/IEC 17025 - VILAS 866

Địa chỉ: Tầng 3, Lô H6 - Đường D5 - KCN Hòa Xá - Tp.Nam Định

Điện thoại: 0228.3555179

Email: hitechqcfoods@gmail.com



VILAS 866

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị	Kết quả	Phương pháp thử
2.01	Hình thức: Bột màu nâu, đồng nhất, dễ hút ẩm. Mùi thơm đặc trưng của dược liệu.	-	Đạt như mô tả	Cảm quan

KPH: là không phát hiện

Nam Định, ngày 30 tháng 07 năm 2022

Phòng Kiểm tra chất lượng

Giám đốc trung tâm

Lê Tuấn Anh



GIÁM ĐỐC TRUNG TÂM
BÙI HẢI YẾN



Ghi chú:

1. Kết quả thử nghiệm chỉ có giá trị với mẫu gửi.
2. Thông tin về mẫu do khách hàng cung cấp
3. Không được sao chép một phần kết quả này khi chưa được sự đồng ý của PTN.
4. Chỉ tiêu được đánh dấu * là chỉ tiêu được công nhận Vilas
5. Phòng thí nghiệm sẽ không nhận khiếu nại về kết quả thử nghiệm nếu hết thời gian lưu hoặc không có mẫu lưu.
6. Thời gian lưu mẫu: Nếu không có yêu cầu đặc biệt, thời gian lưu mẫu 05 ngày kể từ ngày trả kết quả.

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

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

Hà Nội, ngày 19 tháng 08 năm 2025

GIẤY XÁC NHẬN

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

Học viên cao học: **Hoàng Anh Tùng**

Lớp cao học: K16 ngành Y học cổ truyền

Mã học viên: 23CHY0024

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

Đã tham gia nghiên cứu và thực hiện đề tài: **Đánh giá tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản của viên “Khôi tím Bavieco” trên thực nghiệm.**

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

Nội dung thực hiện: Phần nghiên cứu tác dụng của viên “Khôi tím Bavieco” trên mô hình gây trào ngược dạ dày thực quản thực nghiệm.

Thời gian từ: 02/2025 đến 06/2025.

Cán bộ hướng dẫn khoa học: TS. Phạm Thanh Tùng

TS. Đậu Thùy Dương

BỘ MÔN DƯỢC LÝ
TRUNG TÂM DƯỢC LÝ LÂM SÀNG


GIÁM ĐỐC TRUNG TÂM
Phạm Thị Vân Anh