BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y-DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM

TRẦN ĐÌNH SINH

NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP, BÁN TRƯỜNG DIỄN VÀ TÁC DỤNG CHỐNG LOÉT HÀNH TÁ TRÀNG CỦA VIÊN NANG "DẠ DÀY VNC" TRÊN THỰC NGHIỆM

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2026

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y-DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM

TRẦN ĐÌNH SINH

NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP, BÁN TRƯỜNG DIỄN VÀ TÁC DỤNG CHỐNG LOÉT HÀNH TÁ TRÀNG CỦA VIÊN NANG "DẠ DÀY VNC" TRÊN THỰC NGHIỆM

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 87 20 115

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS Vũ Đức Lợi

2. TS Trần Quang Minh

HÀ NỘI – 2026

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận văn này, tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc nhất đến tất cả những tập thể và cá nhân đã đồng hành, hỗ trợ và tạo động lực cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu.

Trước hết, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới Đảng uỷ, Ban Giám đốc, Phòng Đào tạo Sau Đại học, các Bộ môn và toàn thể Quý Thầy Cô của Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam. Những định hướng đào tạo, điều kiện học tập thuận lợi và sự hỗ trợ chuyên môn của Nhà trường là nền tảng quan trọng để tôi có thể hoàn thành luận văn.

Tôi xin bày tỏ sự kính trọng đặc biệt và biết ơn sâu sắc tới PGS. TS Vũ Đức Lợi và TS. BS Trần Quang Minh, những người thầy đã trực tiếp hướng dẫn khoa học, tận tâm định hướng nghiên cứu, góp ý chuyên môn và đồng hành cùng tôi trong suốt quá trình thực hiện đề tài, để tôi có thể hoàn thiện luận văn với chất lượng tốt nhất.

Đề tài của tôi nhận được sự hỗ trợ kinh phí từ Đề tài cấp Nhà nước, mã số ĐTĐL.CN-27/21, tôi xin trân trọng ghi nhận và cảm ơn nguồn tài trợ này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới Quý Thầy Cô, các cán bộ kỹ thuật Viện Nghiên cứu Y-Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh, Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam cùng với Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội đã hỗ trợ tôi trong quá trình tiến hành thực nghiệm và xử lý số liệu.

Bên cạnh đó, tôi xin trân trọng cảm ơn Quý Thầy Cô trong Hội đồng thông qua đề cương và Hội đồng chấm luận văn đã dành thời gian xem xét, đánh giá và đưa ra những ý kiến nhận xét thiết thực giúp tôi hoàn thiện luận văn tốt hơn.

Cuối cùng, tôi xin gửi lòng biết ơn sâu sắc đến gia đình, người thân, bạn bè và đồng nghiệp - những người luôn động viên, chia sẻ và tạo điểm tựa tinh thần vững chắc để tôi vượt qua khó khăn trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Mặc dù đã nỗ lực rất nhiều, luận văn khó tránh khỏi những hạn chế nhất định. Tôi mong tiếp tục nhận được những đóng góp quý báu của Quý Thầy Cô và các nhà khoa học trong thời gian tới.

Xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày 07 tháng 01 năm 2026

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là Trần Đình Sinh, học viên lớp Cao học khóa 16, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

1. Luận văn này là kết quả nghiên cứu do chính tôi trực tiếp thực hiện, dưới sự hướng dẫn khoa học của PGS. TS Vũ Đức Lợi và TS. BS Trần Quang Minh. Toàn bộ nội dung nghiên cứu là sản phẩm lao động học thuật độc lập của tôi và không sao chép, không trùng lặp với bất kỳ công trình đã công bố nào trước thời điểm thực hiện.

2. Các số liệu, kết quả và thông tin trình bày trong luận văn đều được thu thập, phân tích một cách trung thực, chính xác và khách quan, đồng thời đã được đơn vị thực nghiệm xác nhận và cho phép sử dụng.

Tôi xin chịu trách nhiệm hoàn toàn trước pháp luật và quy định của Học viện về tính trung thực, nguyên bản và độ tin cậy của toàn bộ luận văn này.

Hà Nội, ngày 07 tháng 01 năm 2026

Người viết cam đoan

Trần Đình Sinh

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ALT	Alanine Aminotransferase
AST	Aspartate transaminase
CYS	Cysteamin
ĐVTN	Động vật thực nghiệm
HP	*Helicobacter Pylori*
LD_{50}	Liều gây chết trung bình
LDD	Loét dạ dày
LHTT	Loét hành tá tràng
M. nudiflora	*Murdannia nudiflora* (L.) Brenan
NSAIDs	Thuốc chống viêm không Steroid
NXB	Nhà xuất bản
PPI	Proton pump inhibitor (thuốc ức chế bơm proton)
PUD	Peptic ulcer disease
SPNC	Sản phẩm nghiên cứu
TDKKM	Tác dụng không mong muốn
VLDD	Viêm loét dạ dày
YHCT	Y học cổ truyền
YHHĐ	Y học hiện đại

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ 1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU 3
1.1. Tổng quan về loét hành tá tràng theo YHHĐ 3
1.1.1. Dịch tễ học loét hành tá tràng 3
1.1.2. Sơ lược giải phẫu hành tá tràng 3
1.1.3. Khái niệm 5
1.1.4. Cơ chế bệnh sinh 5
1.1.5. Chẩn đoán 6
1.1.6. Điều trị loét hành tá tràng 7
1.2. Tổng quan về loét hành tá tràng theo YHCT 9
1.2.1. Định nghĩa theo YHCT 10
1.2.2. Bệnh nguyên và bệnh cơ theo YHCT 10
1.2.3. Phân thể điều trị theo YHCT 11
1.2.4. Một số nghiên cứu về vị thuốc, bài thuốc điều trị loét hành tá tràng 14
1.3. Tổng quan về viên nang Dạ dày VNC 15
1.3.1. Viên nang Dạ dày VNC 15
1.3.2. Tổng quan về cây trai hoa trần 17
1.4. Tổng quan các mô hình nghiên cứu độc tính 22
1.4.1. Mô hình đánh giá độc tính cấp 22
1.4.2. Mô mình đánh giá độc tính bán trường diễn 24
1.5. Các mô hình nghiên cứu chống loét hành tá tràng trên động vật thực nghiệm 25
1.5.1. Sử dụng thuốc và hóa chất 26
1.5.2. Gây stress 29
1.5.3. Phẫu thuật 29
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 31
2.1. Chất liệu nghiên cứu 31
2.1.1. Sản phẩm nghiên cứu 31
2.1.2. Dụng cụ, hóa chất, máy móc phục vụ nghiên cứu 31
2.2. Động vật nghiên cứu 32
2.3. Phương pháp nghiên cứu 32

2.3.1. Phương pháp nghiên cứu độc tính của viên nang Dạ dày VNC.....32
2.3.2. Phương pháp nghiên cứu tác dụng chống loét hành tá tràng của viên nang Dạ dày VNC.....34
2.4. Phương pháp xử lý số liệu.....36
2.5. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....36
2.6. Sơ đồ nghiên cứu.....37
2.7. Sai số và cách khống chế sai số.....37
2.8. Đạo đức trong nghiên cứu.....38
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....39
3.1. Độc tính của viên nang Dạ dày VNC trên động vật thực nghiệm.....39
3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp.....39
3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn.....39
3.2. Tác dụng chống loét hành tá tràng của viên nang Dạ dày VNC trên mô hình gây loét bằng cysteamin ở chuột cống trắng.....53
3.2.1. Kết quả đánh giá số lượng số lượng tổn thương ở hành tá tràng.....53
3.2.2. Ảnh hưởng của Viên nang Dạ dày VNC đến chỉ số loét hành tá tràng..56
3.2.4. Hình ảnh đại thể và vi thể hành tá tràng chuột sau 30 ngày nghiên cứu 60
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....63
4.1. Độc tính của viên nang Dạ dày VNC trên độc vật thực nghiệm.....63
4.1.1. Độc tính cấp của viên nang Dạ dày VNC.....63
4.1.2. Độc tính bán trường diễn của viên nang Dạ dày VNC.....64
4.1.3. Kết quả chung.....67
4.2. Tác dụng chống loét hành tá tràng của viên nang Dạ dày VNC trên mô hình gây loét bằng cysteamin ở chuột cống trắng.....68
KẾT LUẬN.....73
KIẾN NGHỊ.....74
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC

DANH MỤC BẢNG BIỂU

Bảng 2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ đối tượng nghiên cứu 32
Bảng 2.2. Đánh giá mức độ loét theo thang điểm của Raish M và cs 35
Bảng 2.3. Thang điểm đánh giá tổn thương vi thể hành tá tràng 36
Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của Viên nang Dạ dày VNC.....39
Bảng 3.2. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến trọng lượng chuột.....40
Bảng 3.3. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến số lượng hồng cầu trong máu chuột.....41
Bảng 3.4. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến số lượng huyết sắc tố trong máu chuột 42
Bảng 3.5. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến hematocrit trong máu chuột 43
Bảng 3.6. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột.....44
Bảng 3.7. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến số lượng bạch cầu trong máu chuột.....44
Bảng 3.8. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến công thức bạch cầu trong máu chuột.....45
Bảng 3.9. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột.....46
Bảng 3.10. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến hoạt độ AST trong máu chuột 47
Bảng 3.11. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến hoạt độ ALT trong máu chuột 48
Bảng 3.12. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến nồng độ Bilirubin toàn phần trong máu chuột.....49
Bảng 3.13. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến nồng độ nồng độ Albumin trong máu chuột 49
Bảng 3.14. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến nồng độ nồng độ Cholesterol toàn phần trong máu chuột.....50

Bảng 3.15. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến nồng độ creatinin trong máu chuột.....50
Bảng 3.16. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến số lượng số lượng tổn thương ở hành tá tràng trên mô hình 53
Bảng 3.17. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến số tổn thương trung bình ở hành tá tràng trên mô hình gây loét bằng cysteamin ở chuột cống trắng.....54
Bảng 3.18. Ảnh hưởng của Viên nang Dạ dày VNC đến chỉ số loét hành tá tràng trên mô hình gây loét bằng cysteamin ở chuột cống trắng 56
Bảng 3.19. Bảng điểm đánh giá tổn thương vi thể hành tá tràng chuột 56
Bảng 3.20. Hình ảnh mô bệnh học dạ dày theo các lô.....58

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Ảnh hưởng của SPNC đến số lượng tổn thương ở hành tá tràng.....54
Biểu đồ 3.2. Ảnh hưởng của SPNC đến mức độ tổn thương hành tá tràng trên quan sát đại thể 55
Biểu đồ 3.3. Các thông số đánh giá trên hình ảnh vi thể 57

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1. Hình ảnh giải phẫu tá tràng 4
Hình 1.2. Sơ đồ bệnh nguyên và bệnh cơ Vị quản thống theo YHCT.....11
Hình 1.3. Hoa, lá cây trai hoa trần 17
Hình 1.4. Hoa cây trai hoa trần.....17
Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn và tác dụng chống loét hành tá tràng của viên nang Dạ dày VNC.....37
Hình 3.1. Hình thái vi thể gan chuột lô chứng 51
Hình 3.2. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 sau 12 tuần uống mẫu thử.....51
Hình 3.3. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 sau 12 tuần uống mẫu thử.....52
Hình 3.4: Hình thái vi thể thận chuột lô chứng 52
Hình 3.5: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 sau 12 tuần uống mẫu thử.....52
Hình 3.6: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 sau 12 tuần uống mẫu thử.....53
Hình 3.7. Đại thể và vi thể hành tá tràng chuột lô chứng sinh học.....60
Hình 3.8. Đại thể và vi thể hành tá tràng chuột lô mô hình 60
Hình 3.9. Đại thể và vi thể hành tá tràng chuột lô Famotidin.....61
Hình 3.10. Đại thể và vi thể hành tá tràng chuột lô SPNC liều cao.....61
Hình 3.11. Đại thể và vi thể hành tá tràng chuột lô SPNC liều thấp 62

ĐẶT VẤN ĐỀ

Loét hành tá tràng là bệnh tiêu hóa phổ biến trên toàn thế giới, chiếm 90% người bệnh có loét dạ dày - tá tràng [1]. Bệnh loét dạ dày - tá tràng ảnh hưởng 5-10% dân số toàn cầu [2], với tỉ lệ mắc mới hàng năm từ 58-142 trên 100.000 người/năm [3]. Theo một số nghiên cứu tại các bệnh viện ở Việt Nam, trong số các người bệnh được nội soi đường tiêu hóa thấy 14-17% người bệnh có loét dạ dày - tá tràng năm 2010 và 2014 [4],[5].

Đặc điểm chính của bệnh loét hành tá tràng (LHTT) là bệnh thường diễn biến mạn tính, có tính chất chu kì, khiến người bệnh khó chịu, ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống [6]. Nếu không được điều trị kịp thời, LHTT có thể dẫn đến những biến chứng như thủng ổ loét, xuất huyết tiêu hóa, ung thư hóa. Trên thế giới, mặc dù số lượt nhập viện do loét chảy máu giảm đáng kể nhưng tỉ lệ tử vong còn duy trì từ 5-10% [7]. Tỷ lệ tử vong do thủng dạ dày - tá tràng có thể lên đến 20% phụ thuộc vào tuổi và bệnh đồng mắc [8] ,[9].

Trong Y học cổ truyền, LHTT thuộc phạm vi chứng Vị quản thống. Được ghi chép chi tiết từ rất sớm trong tác phẩm "Hoàng đế nội kinh", với nhiều vị thuốc và bài thuốc dùng để hỗ trợ điều trị chứng Vị quản thống [10], [11]. Đến ngày nay, với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, nhiều nhóm thuốc hóa dược được đưa vào sử dụng để hỗ trợ điều trị loét hành tá tràng như thuốc ức chế bơm proton (PPIs), kháng receptor H2 (H_2RA), thuốc trung hòa acid dịch vị… [12]. Đây là các thuốc có hiệu quả điều trị tốt, tuy nhiên người bệnh có tỷ lệ tái phát loét cao do xuất hiện tình trạng tăng tiết acid hồi ứng sau ngừng PPIs, một số TDKMM khi dùng thuốc kéo dài, kèm theo đó là chi phí điều trị cao [13]. Trong bối cảnh đó, việc sử dụng trở lại các dược liệu tự nhiên có bằng chứng về hiệu quả chống loét dạ dày - tá tràng thông qua các nghiên cứu trên người và động vật trở nên đặc biệt có ý nghĩa [14], Các vị thuốc này không chỉ ít gây TDKMM, chi phí điều trị phù hợp, mà còn góp phần mở rộng nguồn thuốc có nguồn gốc thảo dược dựa trên tiềm năng sẵn có của Việt Nam và thế giới. Ở một số nước, các nghiên cứu chỉ ra cây trai hoa trần (*Murdannia nudiflora*) có các thành phần hợp chất hóa học như alcaloit, flavonoid, saponi và

tannin và được sử dụng với tác dụng kháng viêm, giảm đau, chống loét, giúp tăng chất nhày trong niêm mạc dạ dày - tá tràng, giảm bài tiết acid dạ dày, kháng vi khuẩn *Helicobacter pylori* (HP) [15-17]. Ở Việt Nam theo điều tra những năm gần đây, loài *M. nudiflora* được một số người dân địa phương dùng để điều trị bệnh đau dạ dày - tá tràng với tên dân gian là "trai hoa trần" hay "cây rau rươi" với vai trò như một chất làm tăng chất nhày [18],[19]. Năm 2023 đã có nghiên cứu đánh giá độc tính và tác dụng chống loét dạ dày của cao chiết phân đoạn cây trai hoa trần [20]. Tuy nhiên, nhằm khẳng định tính an toàn cũng như đánh giá thêm tác dụng điều trị LHTT của vị dược liệu này. Đồng thời, để thuận tiện hơn trong sử dụng chúng tôi đã sản xuất chế phẩm viên nang "Dạ dày VNC" có thành phần chính là cao chiết khô cây trai hoa trần, dự kiến được dùng để hỗ trợ điều trị người bị LHTT dựa trên các tác dụng sinh học của dịch chiết cây trai hoa trần có trong thành phần.

Để có cơ sở khoa học về tác dụng và độ an toàn của viên nang Dạ dày VNC, làm cơ sở cho các nghiên cứu lâm sàng, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: "***Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng chống loét hành tá tràng của viên nang "Dạ dày VNC" trên thực nghiệm"*** với 2 mục tiêu như sau:

1. *Đánh giá độc tính cấp, bán trường diễn của viên nang Dạ dày VNC.*
2. *Đánh giá tác dụng chống loét hành tá tràng của viên nang Dạ dày VNC trên thực nghiệm.*

CHƯƠNG 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về loét hành tá tràng theo YHHĐ

1.1.1. Dịch tễ học loét hành tá tràng

1.1.1.1. Trên thế giới

Bệnh loét hành tá tràng ảnh hưởng đến 1 - 2 trên 1000 người hàng năm theo hệ thống với dữ liệu từ Vương quốc Anh và Châu Âu [7]. Loét tá tràng dễ thấy hơn loét dạ dày. Loét tá tràng xảy ra ở độ tuổi từ 20 - 50 tuổi, trong khi độ tuổi chủ yếu loét dạ dày là người bệnh lớn trên 40 tuổi, theo các nghiên cứu tỷ lệ loét hành tá tràng chiếm 90% người có loét tá tràng [1]. Bệnh gặp nhiều hơn ở nam giới và những người hút thuốc [21].

Nghiên cứu tại Hoa Kỳ, 500.000 người bệnh mới được chẩn đoán mắc loét dạ dày tá tràng và hơn 4 triệu người bệnh tái phát bệnh được phát hiện năm 2007. Vị trí của vết loét ở tá tràng xảy ra nhiều hơn 4 lần so với dạ dày [22].

Một nghiên cứu tại Parakou (Đức) năm 2021. Nghiên cứu 1540 người bệnh. Thấy có 15% (231) người bệnh loét dạ dày - tá tràng. Độ tuổi trung bình từ 25 - 45 tuổi và tỷ lệ nam/nữ khoảng 2,85. Người bệnh bị loét dạ dày đơn độc chiếm 15,58% và 79,65% bị loét tá tràng đơn độc. Người bệnh bị loét dạ dày và tá tràng chỉ chiếm 4,76% [23].

1.1.1.2. Tại Việt Nam

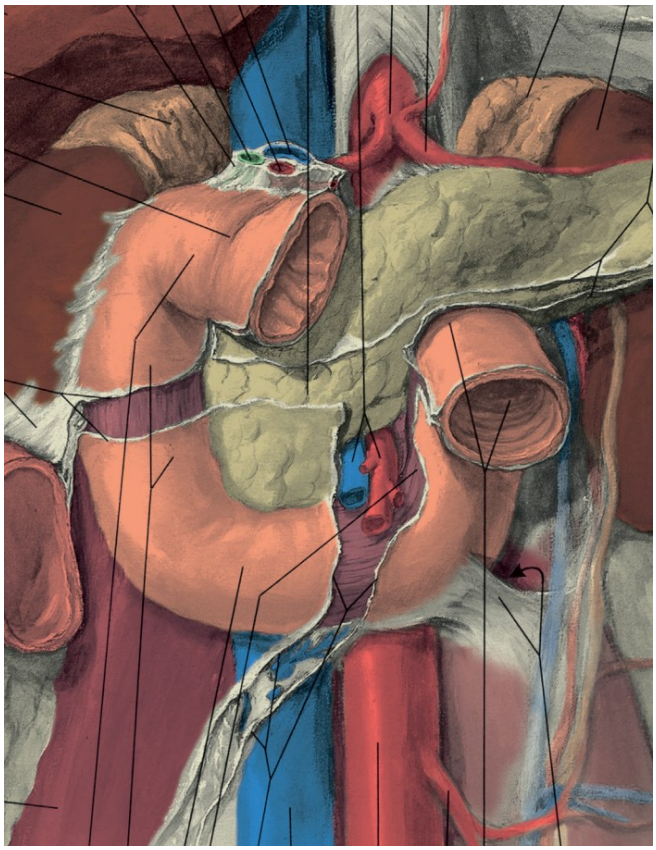
Ở Việt Nam, Thống kê cho thấy tỷ lệ mắc loét dạ dày - tá tràng chiếm 6-7% tổng dân số [24].

Một nghiên cứu cắt ngang dựa trên dân số đã được thực hiện trên 494 tình nguyện viên (18-78 tuổi), từ 13 nhóm dân tộc ở tỉnh Đắk Lắk và Lào Cai, Việt Nam tỷ lệ nhiễm H. pylori tổng thể là 38,1% [25].

Nghiên cứu cắt ngang tại các bệnh viện, nhận định tỷ lệ mắc *H. Pylori* ở Việt Nam lên đến 66% và có liên quan chặt chẽ đến loét dạ dày - tá tràng [26].

1.1.2. Sơ lược giải phẫu hành tá tràng

Tá tràng là đoạn ruột non đầu tiên, được chia thành 4 phần: phần đầu là hành tá tràng; phần thứ 2 là đoạn xuống; phần thứ 3 nằm ngang; và phần chéo lên là phần thứ 4 [27], [28].



Hình 1.1. Hình ảnh giải phẫu tá tràng [27]

Tá tràng bắt đầu ở cuối môn vị, trong mặt phẳng của đốt sống thắt lưng đầu tiên. Phần đầu tiên của tá tràng (5cm) đi lên phía trên từ môn vị, dạ dày đến cổ túi mật. Nửa trái hơi phình to nên gọi là hành tá tràng. Đầu gần hành tá tràng có thể di động, đoạn xa được cố định. Hầu hết (90%) loét tá tràng xảy ra ở hành tá tràng [27]. Đầu gần là nơi bám của dây chằng gan - tá tràng. Đầu xa được bao phủ bởi phúc mạc ở phía trước, Phần trên liên quan ở trước và trên với thùy vuông của gan và túi mật, ở sau với động mạch vị - tá tràng, ống mật chủ và tĩnh mạch cửa. Chính giải phẫu này giải thích tính nhạy cảm xuất huyết của động mạch khi loét hành tá tràng mặt sau bị ăn mòn [28].

Phần thứ 2, đoạn này dài khoảng 7,5cm và kéo dài từ cổ túi mật dọc theo bờ thân các đốt sống thắt lưng đến L4.

Phần thứ 3, dài khoảng 13cm, là đoạn dài nhất, chạy ngang từ trái sang phải ngang đốt sống thắt lưng L3.

Phần thứ 4, dài khoảng 2,5cm, chạy lên dọc bờ trái động mạch chủ bụng và tận cùng tại góc tá - hỗng tràng ở ngang bờ trên đốt sống thắt lưng L2.

Chức năng chính của tá tràng là kiềm hóa dịch vị có tính axit (bảo vệ niêm mạc và tạo điều kiện tiêu hóa), hấp thụ canxi và sắt, tiếp tục tiêu hóa thức ăn từ dạ dày, kiểm soát nội tiết thần kinh của nhu động và bài tiết đường tiêu hóa trên [27].

1.1.3. Khái niệm

Loét hành tá tràng là tình trạng bề mặt niêm mạc hành tá tràng bị tổn thương vượt quá lớp cơ niêm do tác động của dịch vị dạ dày. Niêm mạc hành tá tràng có thể bị bị ăn mòn sâu xuống lớp cơ niêm và thủng thanh mạc [2].

1.1.4. Cơ chế bệnh sinh

Cơ chế bệnh sinh chính của bệnh loét hành tá tràng là hậu quả từ sự mất cân bằng giữa yếu tố gây loét và yếu tố bảo vệ niêm mạc [2], [6].

1.1.4.1. Yếu tố gây loét dạ dày - hành tá tràng

- ***Yếu tố nội sinh:***

- Acid dịch vị và pepsin: Những người bệnh loét hành tá tràng có lượng acid tiết ra thấp hơn hoặc tương đương ngưỡng bình thường, điều này gợi ý các yếu tố khác đóng vai trò quan trọng hơn là acid và pepsin trong cơ chế bệnh sinh loét dạ dày - tá tràng [6].

- Tăng tiết acid dịch vị nền: Tăng gastrin máu như tăng tiết acid hồi ứng sau ngừng PPI, hội chứng Zollinger-Ellison (u tiết gastrin), hẹp môn vị, hội chứng ruột ngắn, điều trị cysteamin ở trẻ em bị cystinosis….[6].

- Dịch tá tràng: Thành phần được cho là gây tổn thương niêm mạc hành tá tràng là acid mật, lysolecithin, các enzym tuyến tụy [29].

- ***Yếu tố ngoại sinh:***

- Yếu tố Helicobacter Pylori (HP): 90% loét hành tá tràng có liên quan đến HP [7], HP gây loét tá tràng thông qua các cơ chế sau như gây tăng bài tiết acid dịch vị thông qua tăng tiết gastrin và giảm tiết somatostatin; cơ chế đáp ứng miễn dịch: tăng sinh các cytokin viêm như interleukin - 1, 6, 8; cơ chế phá hủy các yếu tố bảo vệ niêm mạc: giải phóng protease phá hủy glycoprotein lớp nhầy, giảm tiết bicarbonat [5], [26].

- Sử dụng thuốc chống viêm không steroid (NSAID): Cơ chế đóng vai trò chính trong loét hành tá tràng của NSAID là do làm giảm sự tổng hợp prostaglandin

(PG) do ức chế enzym cyclooxygenase (COX). Enzym COX có hai dạng là COX-1 và COX-2. PGE-2 do COX-1 tham gia tổng hợp có các cơ chế bảo vệ niêm mạc tá tràng không bị loét như giảm tiết acid, tăng tiết chất nhầy, bicarbonat, phospholipid, tăng tuần hoàn niêm mạc, tăng phục hồi tế bào biểu mô [7], [30].

- Stress: Cơ chế gây loét được cho là tăng tiết acid dịch vị [31],[32].

- Hút thuốc lá: Hút thuốc và điều trị nicotin kéo dài làm tăng bài tiết acid nền, pepsinogen, tăng trào ngược dịch mật, giảm tổng hợp prostaglandin, giảm tiết chất nhầy [33].

1.1.4.2. Yếu tố bảo vệ

Các yếu tố bảo vệ như: lớp nhầy phủ bề mặt niêm mạc, lớp tế bào biểu mô tá tràng, tuần hoàn dưới niêm mạc, prostaglandin [17],[34].

- Lớp nhầy phủ bề mặt niêm mạc: Đây là cấu trúc bền vững chứa bicarbonat tạo thuận lợi cho việc trung hòa acid dịch vị và làm giảm đáng kể sự khuếch tán của các phân tử pepsin từ trong lòng ống tiêu hóa đến lớp biểu mô bên dưới. Ngoài ra, mucin trong chất nhầy liên kết với acid béo càng làm tăng tính kị nước của nó đồng thời giảm sự khuếch tán ngược của ion H^+ [34].

- Lớp tế bào biểu mô tá tràng: Các tế bào biểu mô bài tiết chất nhầy, bicarbonat, là hàng rào bảo vệ niêm mạc thứ hai. Lớp phospholipid bề mặt cùng cầu liên kết giữa các tế bào còn giúp ngăn chặn H^+ và pepsin khuếch tán ngược trở lại [34].

- Tuần hoàn dưới niêm mạc: Tuần hoàn dưới niêm mạc có vai trò cung cấp oxy, dưỡng chất, bicarbonat cho tế bào biểu mô và thải trừ ion H+ đã thâm nhập qua các hàng rào bảo vệ trước [35].

- Prostaglandin: Chúng tham gia tăng cường mọi yếu tố bảo vệ như ức chế giải phóng HCl và histamin, tăng bài tiết chất nhầy, bicarbonat, tăng tuần hoàn niêm mạc, tăng cường phospholipid hóa bề mặt thúc đẩy quá trình hồi phục lớp biểu mô tổn thương [34].

1.1.5. Chẩn đoán

Chẩn đoán loét hành tá tràng dựa vào các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng [7], [22].

1.1.5.1. Triệu chứng lâm sàng

Trong loét hành tá tràng có những cơn đau thượng vị dữ dội, cảm giác nóng rát như đâm thủng, có tính chu kì và thành từng đợt, đau tăng khi đói và ban đêm [22], thường kèm với nôn và sụt cân, đau lan ra sau lưng hoặc nôn ra máu nếu có biến chứng. Khám lâm sàng thường không có gì đặc biệt, phát hiện các biến chứng của loét hành tá tràng khi trở nặng [36], [37].

Những biểu hiện lâm sàng này nhìn chung không đủ giá trị để khẳng định chẩn đoán. Hiện nay, nội soi tiêu hóa kết hợp mô bệnh học là tiêu chuẩn cốt lõi nhằm xác định loét hành tá tràng [37].

Mức độ đau và tần suất triệu chứng có thể gia tăng khi người bệnh tiếp tục tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ kích hoạt, ví dụ như sử dụng rượu bia, hút thuốc lá, hoặc chịu stress kéo dài [36], [38].

1.1.5.2. Cận lâm sàng

- Nội soi dạ dày - tá tràng: Đây được xem là phương pháp có giá trị cao nhất trong chẩn đoán xác định bệnh lý hành tá tràng [7], [39].

- Chụp dạ dày - tá tràng có barit: Kỹ thuật này hiện nay ít còn được sử dụng trong thực tế lâm sàng [40].

- Test HP: Những kỹ thuật chẩn đoán *H. pylori* không cần can thiệp trực tiếp vào đường tiêu hoá gồm test hơi thở ure, xét nghiệm tìm kháng nguyên vi khuẩn trong phân, và xét nghiệm huyết thanh học đánh giá kháng thể đặc hiệu [40].

1.1.6. Điều trị loét hành tá tràng

Trong sinh bệnh học của loét hành tá tràng, yếu tố cốt lõi là sự mất cân đối giữa các tác nhân gây tổn thương niêm mạc và các cơ chế bảo vệ nội tại. Do đó, hướng điều trị thường tập trung vào hai hướng chính: (1) giảm bớt các yếu tố tấn công, bao gồm sử dụng thuốc ức chế tiết acid, trung hòa acid, và kháng sinh nhằm loại trừ *H. pylori*; (2) tăng cường hàng rào bảo vệ niêm mạc, thông qua các dược chất như sucralfat, bismuth hay prostaglandin [41],[7].

- Nguyên tắc điều trị [22]:

+ Điều trị nguyên nhân.

+ Tái thiết lập cân bằng giữa yếu tố gây loét và yếu tố bảo vệ.

+ Điều chỉnh, thay đổi lối sống phù hợp.

1.1.6.1. Nội khoa

- Thuốc giảm tiết acid dịch vị:

+ Thuốc ức chế bơm proton (PPIs): Nhiều loại PPIs được dùng trên lâm sàng như: *"esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol, pantoprazol"* đều là các tiền thuốc. PPIs ức chế tiết acid ở cả hai trạng thái nền lẫn sau ăn do chặn vào khâu cuối cùng của sự tiết acid là bơm proton ở màng tế bào thành. Ở liều chuẩn, PPIs ức chế bài tiết 90 – 98% lượng acid 24 giờ, làm lành 90% ổ loét dạ dày - tá tràng trong 4 - 8 tuần. Một số TDKMM có thể gặp: đau đầu, đau bụng, tiêu chảy, giảm hấp thu vitamin B12, tăng nguy cơ loãng xương, viêm đại tràng do *Clostridium difficile* [7], [42].

+ Thuốc kháng thụ thể H2: So với nhóm thuốc ức chế bơm proton thì thuốc kháng thụ thể H2 có tác dụng làm giảm chế tiết acid của dạ dày kém hơn [43].

- Các muối Bismuth: Có tác dụng phủ lên ổ loét, tạo thành lớp bảo vệ khỏi tác dụng của HCl và pepsin. Nó cũng kích thích tổng hợp PG, tăng tiết chất nhầy, bicarbonat và tác động trực tiếp tiêu diệt HP, thường được sử dụng trong phác đồ 4 thuốc diệt trừ HP [44].

- Thuốc trung hòa acid dịch vị (Antacid): Nhóm thuốc này có khả năng làm tăng pH dạ dày nhanh chóng, nhờ vậy giúp giảm đau gần như tức thì. Tuy nhiên, tác dụng ngắn khiến thuốc phải được dùng nhiều lần trong ngày, và việc sử dụng kéo dài không được khuyến khích vì dùng lâu không có lợi [12].

- Prostaglandin tổng hợp (Misoprostol): Misoprostol có bản chất là PGEI giúp tăng cường hàng rào bảo vệ niêm mạc, phòng ngừa loét do NSAID hiệu quả. Tuy nhiên nó không được sử dụng rộng rãi do phải dùng nhiều lần trong ngày và nhiều tác dụng phụ như đau bụng, tiêu chảy, sẩy thai [45], [46].

- Kháng sinh diệt *Helicobacter pylori*: Các kháng sinh thường được dùng để diệt trừ HP là *"Amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, tinidazole, tetracycline"*. Hiện nay, nhằm cải thiện hiệu quả diệt trừ và hạn chế tình trạng kháng thuốc, một số kháng sinh mới hơn như: *"levofloxacin, furazolidone và rifabutin"* cũng đã được đưa vào sử dụng trong các phác đồ điều trị [26], [44], [47-49].

1.1.6.2. Ngoại khoa

Các phương pháp điều trị ngoại khoa như: Phẫu thuật cắt dây thần kinh X hiện nay hầu như không còn được sử dụng. Các phẫu thuật chủ yếu được chỉ định trong trường hợp có biến chứng của loét như thủng hành tá tràng, hẹp môn vị, ung thư tá tràng [7], [41].

1.1.6.3. Điều chỉnh lối sống:

Chế độ dinh dưỡng và lối sống hợp lý đóng vai trò quan trọng trong việc ổn định tình trạng bệnh và nâng cao sức khỏe tổng thể. Trong loét hành tá tràng, người bệnh nên tuân thủ các lời khuyên dưới đây để tăng hiệu quả của việc phòng và điều trị [22]:

- Hạn chế uống rượu, uống bia, thuốc lá.
- Không ăn quá no hoặc để bụng quá đói, hạn chế đồ ăn cứng.
- Tránh làm việc căng thẳng kéo dài.

1.2. Tổng quan về loét hành tá tràng theo YHCT

Sự vận hóa, phân thanh giáng trọc là chỉ chức năng tiếp nhận và ngấu nhừ đồ ăn thức uống, chuyển hóa các chất của tỳ vị. Theo đó, hệ thống tiêu hóa nói chung trong YHHĐ có nét tương đồng với sinh lý và chức năng của hệ thống tỳ vị trong YHCT. Các bệnh lý đau do loét hành tá tràng thường có các triệu chứng đau âm ỉ hoặc đau dữ dội ở vùng thượng vị kèm theo ăn uống kém, đau tăng sau khi ăn, ợ hơi, ợ chua… tương tự các triệu chứng thường gặp trong chứng "Vị quản thống" của YHCT. Vì vậy, bệnh lý loét hành tá tràng trong YHHĐ có thể quy nạp vào phạm vi chứng Vị quản thống của YHCT để chẩn đoán và điều trị [11], [50].

Cách đây gần 2000 năm, trong bộ sách "Hoàng đế nội kinh" đã có chương ghi chép bàn luận về chứng "Vị quản thống" như chương "Lục nguyên chính kỷ đại luận (Tố vấn)" viết *"Trên bầu trời bụi mù mịt, mây vân vũ, cuồng phong nổi lên, đó là lúc khí của mộc phát ra, lúc này con người thường mắc các bệnh đau vị quản, đau tâm, hai mạn sườn trướng đầy, họng khô không lợi, khó ăn uống, tai mắt mờ, váng đầu hoa mắt"* [51], hay chương "Tà khí tạng phủ bệnh hình (Linh khu)" viết *"Bệnh của Vị, bụng chướng, vị quản có cảm giác đau lan truyền lên đến tâm, kéo theo đau trên hai bờ sườn, đau giữa ngực, khí hoành cách không thông, tiêu hóa*

không lợi lấy huyệt Túc tam lý mà chữa" [52]. Trương Trọng Cảnh thời Đông Hán sáng tạo ra các phương thuốc như Hoàng kỳ kiến trung thang, Tiểu kiến trung thang, Ngô thù du thang, Thược dược cam thảo thang… đều là các phương thuốc dùng điều trị các chứng đau của Vị quản thống [10].

Ngày nay các bệnh như rối loạn tiêu hóa, ợ hơi, ợ chua, loét hành tá tràng với các triệu chứng đau thường xuyên ở vị quản đều tham chiếu phạm vi chứng Vị quản thống đề biện chứng luận trị [11], [53].

1.2.1. Định nghĩa theo YHCT

Loét hành tá tràng trong YHCT thuộc phạm vi chứng Vị quản thống, là bệnh danh dùng để nói đến các chứng đau xảy ra ở gần vị quản (tâm vị). Bệnh chủ yếu biểu hiện bằng tổn thương loét tại hành tá tràng [54]. Thường kèm các triệu chứng đau âm ỉ hoặc đau dữ dội vùng thượng vị kèm theo ợ hơi, ợ chua, ăn uống kém, mệt mỏi, người yếu, đại tiện thất thường [10], [55].

1.2.2. Bệnh nguyên và bệnh cơ theo YHCT

Có rất nhiều nguyên nhân gây ra chứng Vị quản thống. Trong đó có thể chia làm các dạng ngoại nhân (hàn tà, nhiệt tà, thấp tà), nội nhân (tình chí thất điều), bất nội ngoại nhân (ăn uống, tỳ vị hư…) dẫn đến khí của tỳ vị uất trệ, mất sự hòa giáng, bất thông mà gây đau. Tuy nhiên các y văn về sau ghi lại có 4 nguyên nhân chính gồm tà khí phạm vị, ẩm thực thất điều, tình chí không thông, bản thể tỳ hư [54], [55].

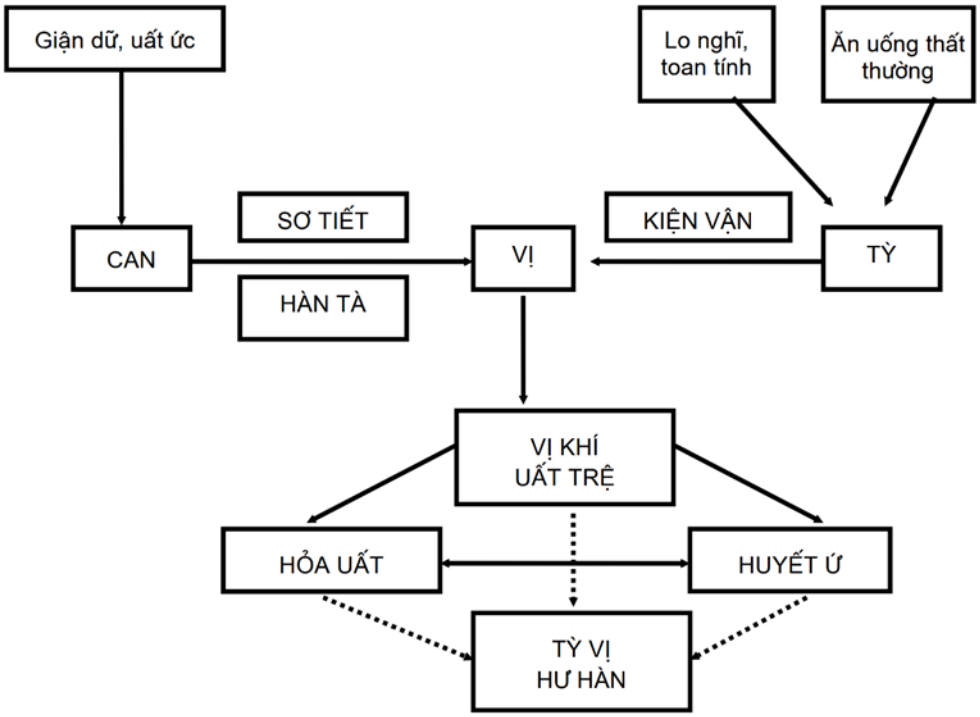
- Tà khí phạm vị: Thấp tà dễ phạm tỳ vị, hàn tà, thấp tà, nhiệt bên ngoài, xâm nhập vào tỳ vị ngăn trở khí cơ, vị khí mất hòa giáng, gây ra đau. Nếu nhiệt tà thịnh thì đau nóng rát; Nếu hàn tà thịnh thì đau âm ỉ, gặp lạnh càng đau; Nếu thấp tà nặng thì đau dai dẳng, nặng nề kéo dài [54].

- Ẩm thực thất điều: Ăn uống không tiết chế hoặc lúc đói lúc no không đều độ, tổn thương tỳ vị, gây ra khí vị uất trệ, tỳ vị mất sự hòa giáng, không thông thì đau; ăn quá nhiều đồ cay, chất kích thích, đồ béo ngậy, uống nhiều rượu, thấp lâu ngày hóa nhiệt, thiêu đốt tân dịch mà hại đến vị, gây ra các chứng đau của vị quản thống [54].

- Tình chí không thông: Lo nghĩ quá độ, can mất sự sơ tiết, khí mất sự điều hòa, can khí uất kết, hoành nghịch phạm vị, khiến tỳ vị mất sự hòa giáng; can khí uất kết lâu

ngày hóa nhiệt, hóa hỏa uất xâm phạm đến vị, can tỳ uất nhiệt, mạch vị không thông, gây nên vị quản âm ỉ đau rát; khí huyết ứ trệ lâu ngày, mạch lạc ngưng trệ, khí huyết không thông, trở tệ tại tỳ vị làm vị quản đau như kim châm [54].

- Bản thể tỳ hư: Bản thân cơ thể tỳ vị hư yếu do tiên thiên bất túc, lao lực quá mức, tổn thương do ăn uống, bệnh lâu ngày... thường có hư hàn ở trung tiêu, hoặc dùng các thuốc khổ hàn lâu dài, thì tỳ vị mất sự ôn ấm; bệnh nhiệt tổn thương âm, hoặc uống lâu các thuốc lý khí thơm táo mà hại tân dịch, mạch vị mất sự nuôi dưỡng, thì đau âm ỉ [54].



Hình 1.2. Sơ đồ bệnh nguyên và bệnh cơ Vị quản thống theo YHCT [53]

1.2.3. Phân thể điều trị theo YHCT

Tỳ có chức năng thăng thanh, giáng trọc, chủ vận hóa, thống nhiếp huyết, chủ cơ nhục, tứ chi; tỳ ưa táo và ghét thấp. Vị có chức năng tiếp nhận, chín nhừ đồ ăn thức uống, chủ thông xướng tà khí, vị ưa thấp và ghét táo. Tỳ và vị có quan hệ tương sinh - tương hỗ, là *"hậu thiên chi bản"* của cơ thể. Vị lấy thu nạp và giáng hoá làm chủ, còn tỳ lấy vận hoá và thăng thanh làm trọng. Khi tỳ mất chức năng vận hoá, thủy cốc đình trệ, khí cơ bị trở ngại, từ đó ảnh hưởng ngược lại đến khả năng thu nạp của vị. Ngược lại, nếu vị mất chức năng thu nạp, khí cơ không giáng

được sẽ làm thương tổn sự vận hoá của tỳ. Các trường hợp vị khí bất giáng, khí trệ nghịch lên thường gây đầy tức vùng thượng vị, đau chướng, ợ hơi, ợ chua, kèm buồn nôn và các biểu hiện vị khí bất hoà khác [10], [50].

Tỳ vị ở trung tiêu, là chốt xoay của thăng giáng, khi thăng thì đưa lên tâm phế, khi giáng thì hạ xuống thận can. Tỳ vị và các tạng phủ khác ảnh hưởng lẫn nhau về mặt sinh lý và bệnh lý, trong đó đặc biệt là quan hệ của tỳ vị với can thận. Tỳ vị với can: Trong sinh lý, can mộc sơ thổ, trợ giúp vận hóa của tỳ vị; tỳ thổ dưỡng mộc, có lợi cho sự sơ tiết của can. Trong bệnh lý, khí uất của can, xâm phạm tỳ vị, gây ra đau dạ dày, đau bụng. Mối quan hệ của tỳ vị với thận: Tỳ hư làm nguồn sinh hóa không đủ, tinh của ngũ tạng suy giảm và thận mất sự nuôi dưỡng; Thận dương suy yếu, tỳ mất sự ôn ấm, chức năng vận hóa suy giảm, gây ra ăn uống kém, đi ngoài phân lỏng; hai tạng tỳ và thận cùng hỗ trợ lẫn nhau [10], [54], [55].

Dựa vào đó, chứng Vị quản thống được chia làm 4 thể lâm sàng như sau: khí trệ, hỏa uất, huyết ứ, tỳ vị hư hàn [50], [53].

1.2.3.1. Khí trệ

- Triệu chứng: Đau thượng vị từng cơn, đau tức ở vị quản, ấn đau cự án, đau lan ra cạnh sườn, cảm giác căng chướng ở hai bên mạng sườn, có khi đau ra lưng, kèm theo bụng đầy trướng, mỗi lần tình chí thất điều làm bệnh nặng hơn, tinh thần uất, mất ngủ, chán ăn, ợ hơi, ợ chua, chất lưỡi hơi đỏ, rêu lưỡi hơi vàng mỏng hoặc trắng mỏng, mạch huyền [53], [50].

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

- Phương thuốc: Sài hồ sơ can thang gia giảm [53].

+ Gồm các vị thuốc: sài hồ 8 g, bạch thược 8 g, đương quy 8 g, phục linh 10 g, bạch truật 8 g, uất kim 6 g, cam thảo 8 g.

- Cách dùng: Toàn thang sắc uống, ngày 1 thang, chia làm 2 lần.

+ Trường hợp người bệnh xuất hiện lo âu, dễ cáu gắt: Tăng lượng sài hồ và phục linh, gia toan táo nhân (sao đen) 10 g.

+ Nếu đau quặn thắt kéo dài: Tăng lượng bạch thược, cam thảo.

+ Nếu cảm giác cồn cào, nóng rát bội đương quy, gia đại táo; giảm lượng uất kim [53].

1.2.3.2. Hỏa uất

- Triệu chứng: Đau thượng vị nhiều, đau dữ dội, đau nóng rát. Nôn mửa ra thức ăn chua đắng. Ợ chua xảy ra thường xuyên. Miệng khô, đắng, hơi thở nặng mùi. Có thể kèm nôn ói, chất nôn mang vị chua hoặc đắng; chất lưỡi đỏ sẫm, rêu lưỡi vàng. Mạch hồng sác [50], [56].

- Pháp điều trị: Sơ can thanh nhiệt chỉ thống.

- Phương thuốc: Hóa can tiễn hợp Tả kim hoàn hoặc Hóa can tiễn hợp Hương cúc bồ đề nghệ [56].

+ Gồm các vị thuốc: thanh bì 6 g, trần bì 6 g, bạch thược 6 g, chi tử 8 g, đan bì 8 g, thổ bối mẫu 6 g, ngô thù du 3 g, trạch tả 8 g, hoàng liên 18 g.

- Cách dùng: Toàn thang sắc uống, ngày 1 thang, chia làm 2 lần.

Miệng khô nhiều: gia sa sâm, mạch môn đông; buồn nôn: gia bán hạ, trúc nhự; rêu lưỡi nhầy nhớt: gia thương truật; táo bón gia chỉ thực [56].

1.2.3.3. Huyết ứ

- Triệu chứng: Người bệnh thường than đau vùng thượng vị dữ dội, cảm giác đau cố định tại một vị trí, ấn vào tăng đau (cự án). Trên lâm sàng YHCT, chứng đau dạ dày - hành tá tràng thể huyết ứ tại vị thường được phân thành hai thể là thực chứng và hư chứng.

+ Thể thực chứng: Biểu hiện điển hình là người bệnh xuất hiện nôn máu, đại tiện phân đen, môi và lưỡi đỏ, rêu vàng. Mạch thường huyền sác, hữu lực, phản ánh bệnh thế cấp, thực nhiệt. Bệnh cơ chính do huyết ứ (ứ trệ tại vị), khí cơ bất thông mà gây nên [57], [55].

+ Thể hư chứng: Người bệnh vẫn có thể xuất hiện tình trạng xuất huyết (nôn ra máu hoặc đại tiện phân đen), thể trạng thiên hư; sắc mặt nhợt nhạt, môi nhợt, cảm giác mệt mỏi, thân thể lạnh, tay chân lạnh buốt, đôi khi tự hãn, Khám lưỡi thấy chất lưỡi to bệu, có điểm ứ huyết, rêu nhuận. Mạch tượng hư đại hoặc tế sáp, biểu hiện bệnh thế hoãn [57], [56].

- Pháp điều trị:

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

+ Hư chứng: Bổ huyết chỉ huyết.

- Phương thuốc:

+ Thực chứng: Thất tiêu tán [56].

Thất tiêu tán: Bồ hoàng và ngũ linh chi lượng bằng nhau 12 g; Bồ hoàng: Hoạt huyết chỉ huyết; ngũ linh chi: Hoạt huyết giảm đau.

+ Hư chứng: Tứ quân tử thang gia vị [57], [55].

- Gia giảm: Nôn ra máu nhiều, đi cầu ra máu gia tam thất, bạch cập; sợ lạnh nhiều gia bào khương, quế chi; uể oải, suy kiệt gia hoàng kỳ, đảng sâm, bạch truật, phục linh, cam thảo [56].

1.2.3.4. Tỳ vị hư hàn

- Triệu chứng: Người bệnh thường cảm thấy đau âm ỉ vùng thượng vị, đau kéo dài liên tục, không có tính chất kịch phát. Cảm giác sợ lạnh, tay chân giá lạnh, ăn uống kém, thích sử dụng thức ăn - đồ uống có tính ấm, gặp lạnh đau tăng, khi đau thích xoa nắn và chườm nóng. Hệ tiêu hóa hoạt động kém, dễ bị đầy bụng, hay đại tiện phân nát hoặc lỏng, đôi khi xuất hiện nôn ra nước trong. Rêu lưỡi trắng trơn, chất lưỡi bệu, mạch trầm tế [53], [50].

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

- Phương thuốc: Hoàng kỳ kiến trung thang gia giảm [53].

+ Gồm các vị thuốc: hoàng kỳ 10 g, can khương 6 g, cam thảo trích 8 g, hương phụ 8 g, bạch thược 8 g, cao lương khương 6 g, đại táo 3 quả.

- Tất cả các vị thuốc sắc lấy nước bỏ bã, ngày uống 01 thang chia 2 lần.

+ Trường hợp người bệnh cảm giác mệt mỏi, ăn uống kém, dễ buồn nôn: gia hoàng kỳ 16 g, cam thảo trích 12 g [53].

+ Trường hợp người bệnh xuất hiện đầy trướng bụng kèm đi ngoài phân lỏng: gia can khương 8 g, cao lương khương 8 g [53].

Nếu vị hư hàn, người lạnh, đau thượng vị nhiều: gia ngô thù du; miệng đắng, khạc ra chất chua: gia sa nhân, hoắc hương hoặc hoàng liên; sôi ruột, cầu lỏng: gia trạch tả, phục linh; ngủ kém gia sinh long cốt, sinh mẫu lệ [56].

1.2.4. Một số nghiên cứu về vị thuốc, bài thuốc điều trị loét hành tá tràng

- Phạm Văn Trịnh và cộng sự, nghiên cứu "tác dụng của chế phẩm VIFATA - gồm cao tầm sa, cao mộc hương, cao trần bì, tinh dầu Bạc hà và Magie carbonat -

được đánh giá trên bệnh nhân viêm dạ dày và hành tá tràng". Kết quả cho thấy chế phẩm giảm viêm và giảm đau rõ rệt, đồng thời có độ an toàn cao trong quá trình sử dụng. Hiệu quả điều trị nổi bật được ghi nhận ở nhóm bệnh nhân thuộc thể can khí phạm vị. Các nghiên cứu tiếp theo của nhóm tác giả cho thấy chế phẩm VIFATA cũng cải thiện tốt triệu chứng đau cấp do loét dạ dày - hành tá tràng, với tỷ lệ đáp ứng đạt 82,5% sau 3 tháng điều trị [58].

- Nghiêm Thị Thanh Hường và cộng sự nghiên cứu "Tác dụng của viên nang cứng từ bài thuốc "Dạ dày HĐ" trên bệnh nhân viêm loét dạ dày - tá tràng có *H. pylory* dương tính" được thực hiện nhằm đánh giá tác dụng điều trị bệnh viêm loét dạ dày tá tràng có *H. pylori* dương tính bằng viên nang cứng từ bài thuốc Dạ dày HĐ trên lâm sàng, gồm các vị thuốc lá khôi, ô tặc cốt, hương phụ, mộc hương, sa nhân. Kết quả nghiên cứu cho thấy chế phẩm có tác dụng cải thiện các triệu chứng lâm sàng thường gặp so với trước điều trị như đau tức thượng vị, ăn kém, chán ăn, ợ hơi, ợ chua, nôn, buồn nôn, đầy bụng chậm tiêu [59].

- Phạm Quốc Bình và cộng sự, nghiên cứu "tác dụng chống viêm loét dạ dày - tá tràng của bài thuốc Kiện tỳ chỉ thống HV" gồm các vị thuốc đẳng sâm, hoài sơn, bạch truật, trần bì, bán hạ, cam thảo, mộc hương, chỉ xác, sa nhân, bạch linh, hậu phác và sa sâm. Kết quả thực nghiệm cho thấy bài thuốc có tác dụng làm giảm số ổ loét, chỉ số loét, tăng khả năng ức chế loét và trên hình ảnh đại thể và vi thể cho thấy tổn thương trên dạ dày, tá tràng nhẹ hơn đáng kể so với lô mô hình [60].

1.3. Tổng quan về viên nang Dạ dày VNC

1.3.1. Viên nang Dạ dày VNC

- Viên nang Dạ dày VNC: được bào chế dưới dạng viên nang cứng, vỏ nang màu vàng, bột đóng nang màu xanh nâu, mùi thơm đặc trưng của dược liệu, vị hơi đắng nhẹ.

- Sản phẩm của đề tài mã số **ĐTĐL.CN-27/21** do Viện Nghiên cứu Y - Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh, Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam bào chế và cung cấp.

** Quy trình sản xuất viên nang Dạ dày VNC: Phụ lục 1*

** Tiêu chuẩn cơ sở viên nang Dạ dày VNC: Phụ lục 2*

1.3.1.1. Thành phần

- Phần trên mặt đất loài *M. nudiflora* được chiết lấy cao khô để bào chế viên nang Dạ dày VNC.

- Công thức bào chế của viên nang Dạ dày VNC (550mg):

+ Cao khô loài *M. nudiflora*: 400mg

+ Tá dược (tinh bột, magnesi stearat, talc, aerosi): vừa đủ.

1.3.1.2. Cao khô cây trai hoa trần

Cao khô cây trai hoa trần (*M. nudiflora*) được sử dụng nghiên cứu là cao phân đoạn sấy khô từ phần trên mặt đất của cây trai hoa trần. Nhằm tăng cường các hoạt chất có tác dụng sinh học.

- Cao chiết đã được nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn và tác dụng chống loét dạ dày năm 2023 [20]. Nghiên cứu cho kết quả:

+ Độc tính cấp: Kết quả cho thấy chuột được uống cao chiết với các mức liều từ 45 ml/kg dung dịch đậm đặc (tương đương 12,85 g cao/kg) đến 75 ml/kg (tương đương 21,42 g cao/kg) không xuất hiện biểu hiện nhiễm độc, không thay đổi hành vi và không có cá thể nào chết trong suốt thời gian theo dõi 72 giờ. Kết quả trên đã khẳng định cao chiết phân đoạn cây trai hoa trần có tính an toàn cao ở các mức liều thử nghiệm.

+ Độc tính bán trường diễn: Kết quả nghiên cứu cho thấy việc sử dụng bột cao khô ở mức liều 180 mg/kg/ngày và liều gấp 3 (540 mg/kg/ngày) trong thời gian thử nghiệm không gây ảnh hưởng đến thể trạng, không làm thay đổi bất thường trọng lượng cơ thể, không tác động bất lợi lên hệ cơ quan tạo máu, chức năng gan hay chức năng thận của ĐVTN. Với kết quả nghiên cứu về độc tính ở thực nghiệm trên cho thấy cao khô cây trai hoa trần có mức độ an toàn cao và có thể sử dụng lâu dài ở người.

+ Tác dụng chống loét dạ dày: Kết quả nghiên cứu cho thấy liều 360 mg/kg của cao chiết cây trai hoa trần có khả năng bảo vệ niêm mạc dạ dày, thông qua cơ chế tăng cường lớp chất nhầy, tạo màng bao phủ và kích thích tiết bicarbonate, giúp giảm tổn thương loét ở dạ dày.

1.3.2. Tổng quan về cây trai hoa trần

- Tên khoa học: *Murdannia nudiflora* (L.) Brenan
- Họ: Commelinaceae
- Tên tiếng Việt: Trai hoa trần, Rau rươi, Rau trai [61].
- Bộ phận thường dùng: Toàn cây trên mặt đất.

Hình 1.3. Hoa, lá cây trai hoa trần

Hình 1.4. Hoa cây trai hoa trần [62]

1.3.2.1. Đặc điểm phân bố cây trai hoa trần

Cây trai hoa trần có ở các tỉnh phía Nam Trung Quốc như Quảng Đông, Quảng Tây, Hà Nam, Giang Tây, Tứ Xuyên và phân bố tự nhiên ở một số quốc gia Đông Nam Á (Lào, Thái Lan, Việt Nam) [63], [64]. Ở Việt Nam, loài này thường mọc ở những khu vực đất ẩm, dọc ven đường, bờ kênh rạch, rìa rừng, trên các nương rẫy. Cây được tìm thấy từ các tỉnh miền Bắc kéo dài tới Thừa Thiên - Huế, Quảng Nam và Đà Nẵng [61].

1.3.2.2. Đặc điểm hình thái cây trai hoa trần

Cây trai hoa trần là một loài thảo mộc mảnh, tùy điều kiện sinh trưởng cây có thể sống hàng năm hoặc lâu năm. Cây mọc lan tỏa và gần nhau, thân đơn giản hoặc phân nhánh, dài 15-30 cm, có thể tới 50 cm. Thân hình trụ, chứa nhiều nước, thường rủ xuống phía dưới; bề mặt thân ít lông hoặc hoàn toàn nhẵn, đồng thời tại các đốt thân có khả năng phát sinh rễ. Hệ rễ của cây gồm nhiều rễ chùm mảnh, dạng sợi, màu trắng ngà đến nâu nhạt. Tùy vào giai đoạn phát triển, rễ có thể nhẵn hoặc có phủ lớp lông mịn, cây lâu năm phần rễ thường xơ hóa [65-67].

Cây có các lá đơn, phân bố rải rác dọc theo thân theo kiểu mọc so le. Lá có cấu trúc tương đối dày, thuôn dài đến hình mác, chóp lá tù hoặc nhọn, có hệ gân lá song song. Cụm hoa mọc ở nách lá hoặc tận cùng của ngọn, không phân nhánh hoặc có 2-3 nhánh. Hoa có cuống dài 2-8 cm, dài 3,5-5 mm, mỗi hoa có 3 lá đài hình bầu dục. Hoa lưỡng tính hoặc hoa đực, hoa có 2-4 nhị lép, 3 nhị hữu thụ. Quả nang dài 2,5-5 mm, hình trứng hoặc elip, có 3 ô, mỗi ô có 1-2 hạt. Hạt màu vàng nâu có vỏ ngoài mịn hoặc dạng lưới, thường kèm theo các đường gân đặc trưng [61], [63].

1.3.2.3. Thành phần hóa học của cây trai hoa trần

Các phân tích thành phần cho thấy cây trai hoa trần *(M. Nudiflora)* có hàm lượng nước chiếm ưu thế, khoảng 90,1%, trong khi protein đạt khoảng 1,7%, lipid khoảng 0,5%, và cellulose xấp xỉ 2%. Phần dẫn xuất không protein chiếm khoảng 4,2%, còn khoáng chất tổng số vào khoảng 1,5%. Phân đoạn chiết của loài này có mặt đa dạng các nhóm hoạt chất sinh học, bao gồm phytosterol, alkaloid, flavonoid, tannin, saponin, cũng như carbohydrat, cho thấy tiềm năng dược lý phong phú của cây. [16],[64],[68].

Năm 2015, trong nghiên cứu "đánh giá tính chất chống oxy hóa và kháng khuẩn invitro của chiết xuất *M. Nudiflora"*, Nhóm tác giả sử dụng nhiều dung môi có độ phân cực khác nhau là hexan, etanol, cloroform, etyl acetat và nước để chiết suất các hợp chất khác nhau từ cây. Kết quả phân tích GC-MS của các dịch chiết cho thấy sự có mặt đến 26 hợp chất, trong đó các thành phần có hoạt tính sinh học đáng chú ý là: Phytol (1), Muscimol (2), Vitamin B12 (3), Axit n-decanoic (4) [69].

Năm 2017, Muhammad và các cộng sự làm "nghiên cứu đánh giá tác dụng bảo vệ gan của *M. nudifloria* qua việc chống lại sự nhiễm độc gan do CCl-4 gây ra ở chuột", khi phân tích dịch chiết metanol của *M. nudifloria* bằng GC-MS đã thấy sự hiện diện của 9 hợp chất bao gồm: Phenol (5), Benzyl alcohol (6), Eugenol (7), Phenol, 2,4-bis (1,1- dimethylethyl) (8), Axit dodecanoic (9), Axit ethyl hexadecanoic (10), axit n-adexecanoic (11), Axit 9,12-Octadecadienoic (Z, Z) (12) và Phytol (1).

Năm 2018, Muhammad và cộng sự tiếp tục nghiên cứu sâu hơn về "các thành phần trong dịch chiết của *M. Nudiflora".* Nhóm dùng sắc kí khí khối phổ GC-MS

để phân tích tinh dầu, dịch chiết metanol và các phân đoạn của dịch chiết metanol (n-hexan, etyl actetat, cloroform và n-butanol). Qua phân tích, xác định được nhiều thành phần có giá trị sinh học nổi bật là "indole (13), 2-methoxy-4-vinylphenol (14), 2-pentadecanone 6,10,14-trimethyl phenol (15), Benzyl alcohol (6), Eugenol (7), Phenol, 2, 4-bis (1,1-dimetylethyl) (8), Axit ethyl hexadecanoic (10), Axit n-hexadecanoic (axit palmitic) (11), Phytol (1) và Axit 9,12-octadecadienoic acid (12)". Những hợp chất được xác định và các dẫn xuất liên quan thường được công bố với các hoạt tính kháng khuẩn, chống oxy hóa, chống viêm và chống khối u [16],[68].

1.3.2.4. Công dụng của cây trai hoa trần (M. nudiflora) theo YHCT

- Bộ phận dùng: toàn cây - Herba *Murdanniae nudiflorae.* Ở Trung Quốc gọi là Khoả hoa thuỷ trúc thảo [65],[66].

- Theo Tứ Xuyên cổ truyền y học: Ngọt nhạt, tính bình, không độc [65],[66].

- Quy kinh: Kinh phế, kinh tam tiêu, kinh can.

- Tác dụng: Thanh nhiệt giải độc, chỉ khái, chỉ huyết, tiêu đàm. Trị phế nhiệt ho, nôn ra máu, áp xe sữa, áp xe phổi, sưng độc không rõ nguyên nhân, lợi tiểu, chống viêm, chữa lành vết thương [61], [70].

Ở nước ta, cây được dùng để điều trị ho ra máu, nhọt độc, sưng vú, lở ngứa, rắn cắn, chữa lành vết thương, các chứng đau dạ dày. Cây tươi cũng được sử dụng bằng cách giã và đắp ngoài da [61].

- Liều dùng 10-15g khô, sắc uống [61].

Ở nhiều quốc gia trên thế giới, trong đó có Ấn Độ và Mexico, *M. nudiflora* từ lâu đã được sử dụng trong y học dân gian để hỗ trợ điều trị nhiều bệnh lý khác nhau. Cây được dùng trong các bài thuốc dành cho hen suyễn, bệnh phong, các bệnh lý dạ dày - tá tràng, tiêu chảy. Bột chế từ lá được ứng dụng trong cầm máu [16],[18],[19].

1.3.2.5. Tác dụng sinh học của cây trai hoa trần

a. Tác dụng chống loét dạ dày - tá tràng

- Nhiều nghiên cứu về các loài thuộc chi Murdannia đã ghi nhận không chỉ hoạt tính chống viêm mà còn tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày - tá tràng.

Nguyễn Việt Hà (2020), "nghiên cứu và phân lập một số hợp chất và tác dụng chống loét dạ dày của cây bao tử *(Murdannia bacteara)"*. Kết quả cho thấy cao phân đoạn ethyl acetat, sử dụng ở mức liều 0,035 g/kg/ngày liên tục trong 7 ngày, làm giảm đáng kể mức độ loét dạ dày. Hiệu lực bảo vệ niêm mạc của cao chiết tương đương với misoprostol liều 50 µg/kg [68], cho thấy tiềm năng sinh học đáng chú ý của loài thực vật này [71].

Năm 2021, Azham Mohamad và cộng sự thực hiện "nghiên cứu về tác dụng sinh học của *M. loriformis* - một cây cùng chi Mudania". Kết quả uống chiết xuất *M. loriformis* ở liều 400 mg/kg làm giảm tiết axit dạ dày và tăng đáng kể lượng chất nhầy thành dạ dày trong mô hình thắt môn vị. Trong mô hình, chuột thắt môn vị được điều trị bằng *M. loriformis* chiết xuất đã làm giảm đáng kể tổng lượng axit và thể tích dạ dày bên cạnh việc tăng pH dạ dày so với nhóm đối chứng [72].

Năm 2023, Vũ Thị Thúy Linh "nghiên cứu tính an toàn và tác dụng chống loét dạ dày của cao chiết từ *Murdannia nudiflora* (L.) Bernan (cây trai hoa trần)" cho kết quả: Liều 360 mg/kg của cao chiết cây trai hoa trần có khả năng bảo vệ niêm mạc dạ dày, thông qua cơ chế tăng cường lớp chất nhầy, tạo màng bao phủ và kích thích tiết bicarbonate, giúp giảm tổn thương loét ở dạ dày [20].

Năm 2024, Một nghiên cứu "xác định độc tính, tác dụng giảm đau và tác dụng chống loét dạ dày - tá tràng" của viên nang An dạ có thành phần chính là cao khô loài *Murdannia bracteate* (cỏ rươi lá bắc) của Hà Quý Anh cho kết quả: Khi nghiên cứu mức liều 264 mg/kg/ngày trong 10 ngày trên chuột cống trắng làm giảm chỉ số loét có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình [73].

b. Tác dụng chống oxy hóa

Năm 2015, Muhammad đã "khảo sát hoạt tính chống oxy hóa của dịch chiết methanol từ *M. nudiflora* bằng phép thử DPPH, một phương pháp đánh giá khả năng trung hòa gốc tự do". Kết quả định tính cho thấy dịch chiết chứa alkaloid, tannin, flavonoid và saponin, trong đó flavonoid được xác định là nhóm chất có khả năng chống oxy hóa mạnh, có thể đóng vai trò chủ đạo trong việc bắt giữ gốc tự do và tạo nên hoạt tính chống oxy hóa của cây [18].

Năm 2017, Shah Dawood và các cộng sự tiếp tục "đánh giá hoạt tính chống oxi hóa của dịch chiết metanol từ *M. Nudiflora"*. Các nghiên cứu in vitro đã chỉ ra rằng chiết xuất có hoạt tính chống oxy hóa mạnh và có khả năng loại bỏ các gốc tự do 2,2-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) một cách hiệu quả [19].

M. nudiflora còn được sử dụng trong quy trình tổng hợp nano vàng, tạo ra các hạt nano có khả năng chống oxy hóa mạnh và tiềm năng ứng dụng như tác nhân kiểm soát sinh học đối với nhiều vi khuẩn gây bệnh [68].

c. Tác dụng giảm đau

Năm 2014, của Bhargab Nath Patwari và cộng sự đã "khảo sát hoạt tính giảm đau của *M. nudiflora* thông qua mô hình thực nghiệm trên chuột bạch". Nhóm nghiên cứu sử dụng phương pháp thử đĩa nóng, một kỹ thuật đánh giá ngưỡng chịu đau dựa trên phản ứng của động vật khi tiếp xúc với nhiệt. Dịch chiết ethanol từ cây cho thấy khả năng kéo dài thời gian chịu đau của chuột một cách rõ rệt. Nhóm tác giả nhận định rằng dịch chiết ethanol của *M. nudiflora* có khả năng chứa các thành phần hoạt tính tác động lên cơ chế giảm đau, và những hợp chất này có thể là cơ sở cho các nghiên cứu sâu hơn về tiềm năng dược lý của loài thực vật này [16].

c. Tác dụng khác

- Năm 2017, nhóm nghiên cứu của Muhammad tiến hành "khảo sát tác dụng bảo vệ gan của *M. nudiflora* trên mô hình chuột bị gây tổn thương gan bằng CCl_4". Trong nghiên cứu này, chuột được cho dùng trước dịch chiết methanol của cây trong 14 ngày, sau đó được tiêm CCl_4 để tạo độc tính trên gan. Kết quả cho thấy dịch chiết *M. nudiflora* có khả năng làm suy giảm rõ rệt các biểu hiện tổn thương gan do CCl_4, thể hiện qua nồng độ các men gan AST và ALT trong huyết thanh giảm thấp. Bên cạnh đó, chiết xuất từ cây còn giúp tăng cường hệ thống chống oxy hóa nội sinh của gan, bao gồm hàm lượng glutathione (GSH) và các enzym liên quan, đồng thời hạn chế quá trình oxy hóa, được đánh giá qua việc giảm mức malondialdehyde (MDA). Những phát hiện này cho thấy *M. nudiflora* có tiềm năng sinh học trong việc bảo vệ gan trước các tác nhân gây độc. [69].

- Trong cây trai hoa trần có chứa các hợp chất như alcaloid, flavonoid và nhóm phenolic với hàm lượng cao. Đây đều là những chất có hoạt tính chống oxy

hóa mạnh, thường được ghi nhận là đóng vai trò quan trọng trong việc giảm stress oxy hóa và ức chế sự nhân lên mạnh mẽ của các tế bào ung thư.

+ Các công bố khác của Muhammad (2017, 2018) đã phát hiện trong dịch chiết của *M. nudiflora* một số hoạt chất có khả năng can thiệp vào quá trình hình thành và phát triển khối u, chẳng hạn như phytol và phenol 2,4-bis (1,1-dimethylethyl). Những dữ liệu này gợi ý rằng cây trai hoa trần có thể là nguồn dược liệu đáng chú ý để tiếp tục nghiên cứu về khả năng hỗ trợ điều trị bệnh lý ung thư [19].

1.4. Tổng quan các mô hình nghiên cứu độc tính

1.4.1. Mô hình đánh giá độc tính cấp

Thử nghiệm độc tính cấp được tiến hành khi bắt đầu nghiên cứu 1 thuốc mới, nhằm cung cấp thông tin cơ bản phục vụ việc phân loại mức độ độc của dược chất, hỗ trợ trong điều trị các trường hợp ngộ độc cấp, đồng thời làm cơ sở thiết lập liều lượng cho các nghiên cứu độc tính tiếp theo [74], [75]. Các chỉ tiêu cần xác định bao gồm:

- Liều an toàn của dược chất.
- Liều tối đa mà cơ thể dung nạp được.
- Liều gây ra độc tính có thể quan sát được.
- Liều thấp nhất có thể gây chết động vật thí nghiệm (nếu có).
- Liều LD_{50} ước lượng (nếu có thể xác định được).

Ngoài ra, cần quan sát các biểu hiện điển hình của ngộ độc trên động vật và đánh giá khả năng hồi phục sau khi tiếp xúc với dược chất (nếu có).

1.4.1.1. Mô hình thử

*** Nguyên tắc lựa chọn:**

- Việc lựa chọn mô hình thử nghiệm phải căn cứ vào mục tiêu nghiên cứu, loại mẫu thử, cũng như các dữ liệu có sẵn. Chuột nhắt hoặc chuột cống thường được sử dụng như loài gặm nhấm tiêu chuẩn; số lượng nhóm và số cá thể trong mỗi nhóm sẽ được xác định dựa trên mô hình nghiên cứu.

- Thử sơ bộ: Thường được thực hiện trong hầu hết các mô hình thử. Kết quả giúp quyết định lựa chọn mô hình và cách bố trí thử nghiệm chính thức. Có thể thử trên một loài động vật gặm nhấm duy nhất, với những trường hợp thông tin cho thấy mẫu thử hoặc các chất liên quan có thể không độc hoặc ít độc.

- Khuyến cáo: Nhằm bảo vệ động vật, nên ưu tiên các mô hình thử nghiệm sử dụng số lượng động vật ít nhất có thể [74].

*** Mô hình liều cố định**

Nguyên tắc: Mô hình thử liều cố định được các nước thuộc OECD áp dụng và ban hành chính thức năm 2001 (OECD 420). Thử nghiệm được thực hiện với các mức liều xác định 5, 50, 300, 2000 hay 5000 mg/kg ĐVTN. Liều thử đầu tiên được áp dụng trên một nhóm gồm 5 động vật thí nghiệm. Quá trình thử nghiệm tiếp tục cho đến khi đánh giá được mức độ độc dựa trên các phản ứng của ĐVTN, gồm chết hoặc không chết, các triệu chứng ngộ độc điển hình và khả năng hồi phục quan sát được. Phương pháp này phù hợp cho hầu hết các trường hợp cần xác định độc tính cấp [74],[75].

*** Có nhiều mô hình thử:** Mô hình liều cố định; Mô hình thử theo Behrens; Mô hình Tăng-Giảm; Mô hình theo Litchfield-Wilcoxon [74]. Trong đó mô hình theo Litchfield-Wilcoxon được đánh giá có tính chính xác cao nhất. Do đó trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp Litchfield-Wilcoxon để đánh giá.

1.4.1.2. Mô mình theo Litchfield-Wilcoxon:

Nguyên tắc: Mô hình được Litchfield-Wilcoxon đề xuất năm 1949 nhằm cải tiến và cố gắng khắc phục những hạn chế của một số phương pháp trước đó. Kết quả được ghi đồ thị trên giấy log-probit và được tính theo phương pháp toán đồ có hiệu chỉnh, nhờ vậy mô hình cho kết quả chính xác hơn [76]. Trước đây, phương pháp thường được áp dụng trong xác giá trị LD_{50} cho những chất có độc tính cao.

Tiến hành:

- Động vật thường dùng là chuột nhắt trắng, cả 2 giống, trọng lượng 20 ± 2g, được chia thành từng lô, mỗi lô 10 con. Số lượng khoảng 100 con.

- Cho từng lô chuột uống thuốc thử với các liều khác nhau, từ liều cao nhất không gây chết tới liều thấp nhất gây chết 100% chuột. Chuột được uống thuốc bằng kim hơi cong có đầu tù với độ dài đưa vào đến dạ dày chuột.

- Trước khi thử nghiệm, chuột được nhịn ăn 12 giờ, vẫn uống nước đầy đủ.

- Theo dõi số chuột chết trong 72 giờ đầu sau khi uống thuốc và tình trạng chung của chuột trong 7 ngày tiếp theo về sự ăn uống, hoạt động thần kinh, đi lại, leo trèo, bài tiết.

- Trong trường hợp chuột chết, tiến hành mổ để đánh giá tổn thương đại thể ở các cơ quan; nếu cần, có thể thực hiện xét nghiệm vi thể một số phủ tạng.

1.4.1.3. Các chỉ số theo dõi đánh giá

Động vật thí nghiệm được quan sát liên tục trong 7 ngày sau khi sử dụng mẫu thử. Thời gian theo dõi có thể rút ngắn còn 5 ngày nếu không còn xuất hiện bất kỳ dấu hiệu nghi ngờ ngộ độc, hoặc kéo dài tới 14 ngày trong trường hợp triệu chứng chưa rõ ràng hoặc cần thu thập thêm dữ liệu về khả năng hồi phục. Mọi thay đổi bất thường về hành vi, thể trạng hay triệu chứng lâm sàng đều phải được ghi nhận đầy đủ trong quá trình theo dõi [74].

Các chỉ tiêu cần quan sát bao gồm:

- Tình trạng hoạt động, khả năng ăn uống; tình trạng phân và nước tiểu.
- Trọng lượng cơ thể được xác định trước khi kết thúc thí nghiệm.
- Biểu hiện độc cấp tính đặc biệt ngay sau khi dùng thuốc.
- Số lượng ĐVTN có biểu hiện ngộ độc; thời điểm bắt đầu thấy triệu chứng độc, thời gian kéo dài và khả năng hồi phục các triệu chứng.
- Số lượng ĐVTN chết và thời gian chết ứng với mỗi mức liều đã thử (nếu có).

1.4.2. Mô mình đánh giá độc tính bán trường diễn

1.4.2.1. Mục tiêu:

Sau khi đã có thông tin về độc tính cấp, tiếp theo sẽ tiến hành thử độc tính dài ngày trên động vật, mẫu thử được dự kiến sử dụng hoặc tiếp xúc dài ngày trên người.

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

- Mức liều không gây ảnh hưởng hoặc có làm thay đổi đáng kể tới chức năng, cơ quan hoặc một số dấu hiện sống có thể quan sát được trên ĐVTN.
- Các biểu hiện độc tính có thể quan sát được và khả năng hồi phục của động vật (nếu có).

1.4.2.2. Lựa chọn mô hình thử

Mô hình và mức liều thử trong nghiên cứu được xây dựng dựa trên các thông tin có sẵn về mẫu thử cùng kết quả thử độc tính cấp. Nếu mẫu thử cho thấy độc tính cấp không đáng kể hoặc hầu như không độc, có thể tiến hành thử nghiệm trên một

loài động vật gặm nhấm. Ngược lại, khi mẫu thử biểu hiện độc tính cấp cao, đặc biệt khi liều gây độc tiệm cận với liều có tác dụng dược lý, việc thử nghiệm trên hai loài (một loài gặm nhấm và một loài không gặm nhấm) là cần thiết [74].

1.4.2.3. Thời gian thử

Thời gian thử trên động vật được tính dựa theo thời gian dự kiến dùng trên người hoặc có thể theo các khoảng thời gian quy chuẩn. Việc lựa chọn thời gian thử còn phụ thuộc vào mục tiêu cung cấp dữ liệu cho giai đoạn thử nghiệm lâm sàng cụ thể. Thời gian có thể ngắn hơn (14-28 ngày) khi phục vụ thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 hoặc 2; thời gian thử cần dài hơn (28-90 ngày) khi cần cung cấp thông tin phục vụ thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3. Hiện nay, thường tính thời gian thử độc tính theo 2 cách [74]:

- Dựa vào thời gian dự kiến sử dụng trên người: thời gian thử thuốc gấp 3-4 lần thời gian dự kiến sử dụng trên người.

- Thời gian thử theo mốc cố định: 02 tuần, 04 tuần hoặc 12 tuần. Việc lựa chọn khoảng thời gian phù hợp phụ thuộc vào tính chất của mẫu thử và điều kiện thực nghiệm. Đánh giá mức độ độc tính sẽ được xem xét trên báo cáo kết quả tương ứng với từng khoảng thời gian đã thử.

1.4.2.4. Liều dùng

Mức liều thử thường được tính từ các thông tin thu được từ thử độc tính cấp, và được quy đổi tương đương theo liều giữa các loài nếu thử trên loài khác nhau. Trong các nghiên cứu được thiết kế đầy đủ, thử nghiệm được thiết kế với 3 mức liều (tương đương 3 nhóm thử) [74]:

- Liều thấp: mức liều đủ để mẫu thử có tác dụng dược lý hoặc điều trị, tương đương mức liều dự kiến dùng để điều trị cho người.

- Liều trung bình: mức liều dự đoán không gây độc tính quan sát được hoặc chỉ tạo ra những thay đổi không đáng kể trên động vật.

- Liều cao: mức liều dự kiến sẽ gây xuất hiện các biểu hiện ngộ độc ở cơ quan hoặc đến mức thể tích giới hạn cao nhất mà ĐVTN có thể dùng được.

1.5. Các mô hình nghiên cứu chống loét hành tá tràng trên động vật thực nghiệm

Đánh giá tác dụng của một chế phẩm trên mô hình bệnh lý ở động vật thí

nghiệm là bước không thể thiếu trong quá trình nghiên cứu và phát triển chế phẩm mới. Trong lĩnh vực tiêu hóa, các mô hình loét hành tá tràng thường được thiết lập bằng nhiều phương pháp khác nhau như tác động dược chất, hóa chất, gây stress hoặc can thiệp phẫu thuật, tùy theo mục tiêu nghiên cứu và loài động vật sử dụng [2]. Chuột cống là loài được sử dụng rộng rãi nhất nhờ khả năng thích nghi tốt và phản ứng sinh lý ổn định. Các mô hình nghiên cứu chống loét hành tá tràng hiện nay đều dựa trên cơ sở của mô hình chống loét dạ dày - tá tràng [77], nhiều tác giả trước đây như Phạm Bá Tuyến (2014) [78], Nguyễn Tuấn Lượng (2024) [79] cũng sử dụng mô hình này để nghiên cứu tác dụng chống loét hành tá tràng trên chuột cống trước khi nghiên cứu trên lâm sàng.

1.5.1. Sử dụng thuốc và hóa chất

1.5.1.1. Mô hình gây loét bằng NSAID

Yi-chen Lee và cộng sự (2017) tiến hành "nghiên cứu tác dụng bảo vệ dạ dày - tá tràng của polyphenol trong tảo trên mô hình gây loét bằng indomethacin". Chuột được gây loét bằng cách cho uống indomethacin liều duy nhất 35 mg/kg. Sau khi cho uống indomethacin 4 giờ, chuột được giết và lấy dạ dày, rạch dọc theo bờ cong lớn và tiến hành quan sát, ghi nhận mức độ tổn thương loét để đánh giá hiệu quả bảo vệ của polyphenol trong tảo [80].

Sebai và cộng sự (2014) sử dụng mô hình gây loét chuột bằng aspirin để thực hiện nghiên cứu tác dụng chống loét của ngải. Chuột được uống aspirin 300 mg/kg 1 lần duy nhất, mổ lấy dạ dày sau 2 giờ thực hiện nghiên cứu, đánh giá các mức độ tổn thương dạ dày và dấu hiệu liên quan đến stress oxy hóa. Kết quả cho thấy nhóm gây loét bằng aspirin xuất hiện tình trạng stress oxy hóa tăng cao, tổn thương mô học rõ rệt và chỉ số loét lớn hơn đáng kể so với nhóm chứng [81].

Đào Thị Vui và cộng sự (2007) sử dụng mô hình gây loét dạ dày bằng indomethacin trên chuột để nghiên cứu "đánh giá tác dụng bảo vệ và hồi phục loét dạ dày của rễ củ Sâm Báo". Kết quả, sau 6 giờ cho chuột uống indomethacin liều 30mg/kg đã gây loét toàn bộ số chuột lô mô hình với chỉ số loét Ui = 9,94. Sau 24 và 48 giờ, chuột lô mô hình có chỉ số loét là 9,06 và 6,56 (tương ứng khả năng tự hồi phục loét lần lượt là 23,3% và 44,4%). Sau 72 giờ, các tổn thương trên niêm mạc dạ dày chỉ còn thấy mờ, cho thấy quá trình hồi phục tiếp tục tiến triển [82].

1.5.1.2. Mô hình gây loét dạ dày bằng ethanol

Morufu và cộng sự (2018) đã "đánh giá tác động bảo vệ niêm mạc dạ dày của đậu Bambara trên mô hình loét thực nghiệm ở chuột cống được gây bằng ethanol". Chuột được cho uống 1 mL cồn tuyệt đối (96%), và sau một giờ tiến hành phẫu tích để lấy dạ dày cùng dịch vị phục vụ phân tích. Kết quả ghi nhận rằng ethanol gây ra tổn thương rõ rệt trên niêm mạc dạ dày, bao gồm hiện tượng xuất huyết, hoại tử, phù nề và xâm nhập bạch cầu tại lớp dưới niêm mạc, phản ánh mức độ phá huỷ mô mạnh của tác nhân gây loét này [83].

1.5.1.3. Mô hình gây loét hành tá tràng bằng cysteamin

Mitra và cộng sự (2013) đã tiến hành gây loét dạ dày - tá tràng chuột bằng cysteamin. Chuột được gây loét bằng cách cho uống cysteamin liều 400mg/kg vào 2 lần cách nhau 4 giờ. Sau khi uống cysteamin liều đầu tiên 24 giờ, mổ lấy dạ dày chuột, mổ dọc theo bờ tự do để đánh giá mức độ tổn thương. Kết quả nghiên cứu cho thấy cysteamin có khả năng gây loét dạ dày - tá tràng chuột, các tổn thương chủ yếu ở nông bề mặt kèm xuất huyết và có vài tổn thương ẩn sâu [84].

Phạm Bá Tuyến và cộng sự (2012) là những tác giả đầu tiên tại Việt Nam triển khai mô hình gây loét dạ dày - tá tràng trên chuột bằng cysteamin trong đề tài "Nghiên cứu tác dụng của chế phẩm HPmax trong điều tri loét hành tá tràng có *Helicobacter pylori*". Kết quả cho thấy toàn bộ chuột thí nghiệm đều xuất hiện tổn thương loét, chứng tỏ khả năng gây loét mạnh và ổn định của tác nhân cysteamin. Trong mô hình, chuột được uống cysteamin liều 400mg/kg trong 2 lần cách nhau 4 giờ và mổ bụng lấy dạ dày tá tràng sau 48 giờ kể từ khi uống liều cysteamin đầu tiên [24].

Đinh Thị Thu Trang và cộng sự (2022) nghiên cứu "đánh giá tác dụng chống loét dạ dày - tá tràng trên mô hình gây loét bằng cysteamin". Cysteamine hydrochloride (400 mg/kg) được dùng đường uống, 02 lần, cách nhau 04 giờ để tạo loét. Sau 24h kể từ khi uống liều đầu tiên cho kết quả xuất hiện loét ở tất cả các chuột uống nước cất và cysteamin [85].

Nguyễn Tuấn Lượng và cộng sự (2024) "nghiên cứu tác dụng chống loét tá tràng trên mô hình gây loét tá tràng của chuột cống bằng cysteamin", thuộc đề tài

"Xây dựng quy trình bào chế và đánh giá hiệu quả điều trị loét dạ dày - hành tá tràng có *Helicobacter pylori* của cốm tan An Vị". Trong nghiên cứu, cho chuột uống cysteamin 2 lần, mỗi lần 400 mg/kg, cách nhau 4 giờ. Sau 24h kể từ khi uống liều đầu tiên cho kết quả xuất hiện loét ở tất cả các chuột uống cysteamin [79].

Cysteamin gây ra sự giải phóng gastrin từ đó gây tăng tiết acid dịch vị bằng cách ức chế bài tiết tuyến Brunner tự phát, mà các tuyến ở hành tá tràng trước đây đã được chứng minh là một yếu tố thiết yếu trong việc bảo vệ tự nhiên của niêm mạc tá tràng. Sự suy giảm bài tiết tuyến Brunner có thể là một yếu tố quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của loét hành tá tràng gây ra do cysteamin [85]. Cysteamine là tác nhân mạnh nhất trong số nhiều tác nhân thường dùng khác (acetanilide, allylchloride, acetaminophen…) có khả năng gây ra các tổn thương hành tá tràng - tá tràng như vậy [2], [77].

- Tiến hành: Quy trình gây loét được thiết lập dựa trên việc sử dụng cysteamin như một tác nhân gây tổn thương niêm mạc tá tràng. Chuột được cho uống hai liều cysteamin 400 mg/kg, mỗi liều cách nhau khoảng 4 giờ. Sau 24 giờ kể từ liều cysteamin đầu tiên, tiến hành gây mê và mở ổ bụng để thu nhận tá tràng phục vụ đánh giá thương tổn [2].

Động vật thí nghiệm được phân chia ngẫu nhiên vào các lô. Các nhóm này được cho uống mẫu thử hoặc nước cất liên tục trong 7-10 ngày. Tại ngày cuối của giai đoạn tiền xử lý (ngày thứ 7-10), sau khi uống mẫu thử 1 giờ, các lô từ số 2 đến số 5 được gây loét bằng phương pháp trên (uống cysteamin liều 400 mg/kg x 2 lần cách nhau 4 giờ). Trước khi uống cysteamin, tất cả chuột đều được nhịn ăn 18 giờ để bảo đảm đồng nhất về tình trạng tiêu hóa. Sau 24 giờ từ lần sử dụng cysteamin cuối, chuột được gây mê bằng chloral hydrate, rồi tiến hành mở bụng để bộc lộ dạ dày - tá tràng.

Dạ dày và tá tràng sau khi được lấy ra sẽ được xử lý theo quy trình chuẩn:

(1) Tách riêng đoạn tá tràng, sau đó rạch dọc theo bờ cong lớn của dạ dày và hành tá tràng. (2) Rửa nhẹ bằng dung dịch NaCl 0,9% nhằm loại bỏ cặn thức ăn và chất nhầy. (3) Thấm khô nhẹ bề mặt tổn thương bằng formaldehyd 5%. (4) Cố định mẫu trên tấm xốp bằng ghim để giữ cấu trúc trước khi quan sát.

Sau khi cố định, mức độ loét được đánh giá thông qua các chỉ số tổn thương đặc hiệu theo tiêu chí của mô hình. Các chỉ số đánh giá

+ Tỷ lệ chuột có loét hành tá tràng ở mỗi lô.

+ Chỉ số loét.

+ Phần trăm ức chế loét.

+ Hình ảnh đại thể (hành tá tràng chuột).

+ Hình ảnh vi thể (hành tá tràng chuột).

Trong nghiên cứu, cysteamin đường uống được lựa chọn làm tác nhân gây tổn thương niêm mạc để xây dựng mô hình loét dạ dày - hành tá tràng phục vụ để nghiên cứu tác dụng chống loét hành tá tràng trên thực nghiệm. Đây là mô hình được sử dụng phổ biến trên thế giới và ở Việt Nam [79], [77].

Ưu điểm: Mô hình gây loét dạ dày - hành tá tràng bằng cysteamin có quy trình thao tác tương đối đơn giản, thuận tiện cho việc triển khai trong phòng thí nghiệm. Tỷ lệ gây tổn thương loét tại tá tràng cao và ổn định, chi phí thực hiện phù hợp. Ngoài ra, tỷ lệ chết của động vật trong suốt quá trình thí nghiệm thấp, nhờ đó giảm thiểu sai số và giúp kết quả nghiên cứu có độ tin cậy cao hơn.

Nhược điểm: Hiệu quả gây loét cũng như tính ổn định của mô hình phụ thuộc đáng kể vào kỹ năng thao tác và kinh nghiệm của người thực hiện, vì vậy yêu cầu kỹ thuật viên có tay nghề chuẩn để tránh sai số.

1.5.2. Gây stress

Sood và cộng sự (2010) đã xây dựng "mô hình loét dạ dày trên chuột cống bằng hai phương pháp gây stress khác nhau". Chuột được bất động chân và đuôi trong các lồng riêng; nhóm 1 ngâm lồng khoảng 4 giờ trong nước có nhiệt độ 23 °C tới ngang mũi ức chuột; nhóm 2 để lồng vào tủ lạnh 4 °C trong 3 giờ. Kết quả cho thấy cả 2 lô mô hình, chuột nghiên cứu có chỉ số loét tăng cao rõ rệt so với nhóm chứng, ghi nhận sự suy giảm rõ rệt khả năng chống oxy hóa của cơ thể [86].

1.5.3. Phẫu thuật

Trong nghiên cứu của L. P. Takem và cộng sự (2014), nhóm tác giả tập trung "đánh giá khả năng bảo vệ niêm mạc dạ dày của *Phragmanthera capitata* (Spreng.) Balle trên mô hình loét dạ dày do thắt môn vị". Chuột được gây mê bằng tiêm trong

phúc mạc, sau đó rạch một đường nhỏ dưới mũi ức để bộc lộ dạ dày. Môn vị được buộc chặt nhằm gây ứ đọng dịch vị, rồi thành bụng được khâu trở lại. Sau 4 giờ tiến hành can thiệp, dạ dày được lấy ra để quan sát và đánh giá tổn thương. Kết quả cho thấy việc thắt môn vị gây tích đọng acid và làm phá vỡ hệ thống bảo vệ của niêm mạc, dẫn đến tổn thương loét xuất hiện ở toàn bộ (100%) số chuột được thử nghiệm, xác nhận tính ổn định và hiệu quả của mô hình gây loét [87].

→ Trong các mô hình đã nêu trên, mô hình gây loét hành tá tràng bằng thuốc và hóa chất được sử dụng phổ biến nhất nhờ ưu điểm thực hiện đơn giản với hiệu quả cao [2], [77]. Các tác nhân gây loét thường được dùng nghiên cứu là indomethacin và cysteamin. Trong nghiên cứu này, nhằm đảm bảo tính chính xác và độ tin cậy của kết quả, chúng tôi sử dụng mô hình gây loét hành tá tràng bằng cysteamin để đánh giá một cách toàn diện tác dụng chống loét hành tá tràng của Viên nang Dạ dày VNC trên chuột cống trắng.

CHƯƠNG 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

2.1.1. Sản phẩm nghiên cứu

- Chế phẩm viên nang Dạ dày VNC: Sản phẩm của đề tài mã số ĐTĐL.CN-27/21 do Viện Nghiên cứu Y-Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh, Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam bào chế và cung cấp (Phụ lục 1,2).

- Thành phần của mỗi viên nang Dạ dày VNC gồm:

+ Cao khô loài *M. nudiflora:* 400mg, đạt tiêu chuẩn cơ sở.

+ Tá dược (tinh bột, magnesi stearat, talc, aerosil): vừa đủ 550mg một viên.

- Liều dùng và cách dùng dự kiến trên lâm sàng: uống 03 viên/lần x 02 lần/ngày, uống sau bữa ăn, trong 30 ngày.

2.1.2. Dụng cụ, hóa chất, máy móc phục vụ nghiên cứu

- Kit định lượng các enzym và chất chuyển hóa trong máu: ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), cholesterol toàn phần, bilirubin toàn phần, albumin, creatinin của hãng Erba (Đức), định lượng trên máy xét nghiệm sinh hóa bán tự động Erba Chem 5 V3 của Đức.

- Các hóa chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học: bao gồm các dung dịch cố định, hóa chất xử lý mô, thuốc nhuộm mô bệnh học và các dung dịch hỗ trợ đạt tiêu chuẩn phòng thí nghiệm.

- Hoá chất và máy huyết học ABX Micros ES 60 của Pháp.

- Thuốc và hóa chất để đối chứng tác dụng bảo vệ niêm mạc hành tá tràng gồm:

+ Cysteamin viên nén.

+ Famotidin viên nén 40 mg

- Nước muối sinh lý 0.9%

- Chloralhydrate

- Formaldehyd.

- Dụng cụ phẫu thuật, kính lúp, kính hiển vi, máy ảnh và các dụng cụ thí nghiệm khác của Viện Nghiên cứu Y-Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh, Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam và Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

2.2. Động vật nghiên cứu

Bảng 2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ đối tượng nghiên cứu

Mục tiêu nghiên cứu	Đối tượng	Tiêu chuẩn lựa chọn	Tiêu chuẩn loại trừ
Độc tính cấp	Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*	Cả 2 giống, thuần chủng, khỏe mạnh, trọng lượng 20 ± 2 g.	Không áp dụng
Độc tính bán trường diễn	Chuột cống trắng chủng *Wistar*	Cả 2 giống, thuần chủng, khỏe mạnh, trọng lượng 200 ± 20 g.	Không áp dụng
Tác dụng chống loét dạ dày - hành tá tràng	Chuột cống trắng chủng *Wista*	Cả 2 giống, thuần chủng, khỏe mạnh, trọng lượng 200 ± 20 g.	Không áp dụng

ĐVTN được chăm sóc và nuôi dưỡng trong điều kiện tiêu chuẩn của phòng thí nghiệm thuộc Viện Nghiên cứu Y-Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh, Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam và Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội. Chuột được cung cấp đầy đủ thức ăn và nước uống sạch trong suốt thời gian nghiên cứu, bảo đảm môi trường nuôi phù hợp cho thực nghiệm và hạn chế tối đa các yếu tố có thể gây nhiễu kết quả.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Phương pháp nghiên cứu độc tính của viên nang Dạ dày VNC

2.3.1.1. Phương pháp nghiên cứu độc tính cấp

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD_{50} của viên nang Dạ dày VNC bằng phương pháp Litchfield-Wilcoxon theo hướng dẫn của Bộ Y Tế và WHO [74], [88].

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

- Cho từng lô chuột uống thuốc thử trong vòng 24 giờ với liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây chết 0% chuột).

- Theo dõi, ghi nhận tình trạng chung của chuột, thời điểm bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết…) và số lượng chuột chết (nếu có) trong 72 giờ đầu sau khi uống thuốc. Nếu chuột chết, tiến hành mổ chuột để đánh giá tổn thương đại thể của các cơ quan. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD_{50} (Lethal dose 50 - liều chết 50%) của chế phẩm viên nang Dạ dày VNC theo phương pháp Litchfield-Wilcoxon [76].

- Tiếp tục theo dõi tình trạng chung của chuột sau 72 giờ sau khi uống thuốc, trong vòng 7 ngày về sự ăn uống, hoạt động thần kinh, đi lại, leo trèo, bài tiết.

2.3.1.2. Phương pháp nghiên cứu độc tính bán trường diễn

- Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang Dạ dày VNC theo hướng dẫn của WHO [89]. Chuột cống trắng, cả 2 giống, được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con:

+ Lô 1: Lô chứng (n = 10): uống nước cất 10 mL/kg/ngày.
+ Lô 2: Lô trị 1 (n=10): uống viên nang Dạ dày VNC với liều 0,72 viên/kg thể trọng/ngày (tương đương 288 mg cao khô loài *M. nudiflora*/kg/ngày) (liều có tác dụng tương đương trên người, tính theo hệ số 6 [88])
+ Lô 3: Lô trị 2 (n=10): uống Viên nang Dạ dày VNC với liều 2,16 viên/kg thể trọng/ngày (tương đương 864 mg cao khô loài *M. nudiflora*/kg/ngày) (gấp 3 lần liều ở lô trị 1)

- Chuột được uống nước và thuốc thử liên tục trong 4 tuần liên tiếp, mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng.

- Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:

+ Tình trạng chung, thể trọng của chuột.

+ Đánh giá chức phận tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

+ Đánh giá chức năng gan thông qua định lượng một số chất chuyển hoá trong máu: bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.

+ Định lượng nồng độ glucose máu tại thời điểm kết thúc nghiên cứu.

+ Đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan thông qua định lượng hoạt độ enzym trong máu: ALT, AST.

+ Đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

- Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống thuốc, sau 04 tuần, 08 tuần và sau 12 tuần uống thuốc.

- Mô bệnh học: sau 12 tuần uống thuốc, 30% chuột cống trắng ở mỗi lô được mổ để quan sát và kiểm tra mô bệnh học (đại thể, vi thể).

2.3.2. Phương pháp nghiên cứu tác dụng chống loét hành tá tràng của viên nang Dạ dày VNC

2.3.2.1. Cách tiến hành

Đánh giá tác dụng chống loét hành tá tràng của viên nang Dạ dày VNC (SPNC) được đánh giá trên mô hình gây loét dạ dày - tá tràng bằng uống cysteamin (CYS) liều 400 mg/kg x 2 lần trên chuột cống trắng [2], [77].

Cách tiến hành: 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. Các lô thí nghiệm cụ thể như sau:

- Lô 1 Chứng sinh học (n = 10): uống nước cất tại tất cả các ngày nghiên cứu với thể tích 10mL/kg.
- Lô 2 Mô hình (n = 10): uống nước cất thể tích 10 mL/kg + uống CYS.
- Lô 3 Famotidin (n = 10): uống famotidin 50 mg/kg + uống CYS
- Lô 4 SPNC liều thấp (n = 10): uống SPNC liều 0,72 viên/kg thể trọng/ngày (tương đương 288 mg cao khô loài *M. nudiflora*/kg/ngày) + uống CYS
- Lô 5 SPNC liều cao (n = 10) uống SPNC 1,44 viên/kg thể trọng/ngày (tương đương 576 mg cao khô loài *M. nudiflora*/kg/ngày) + uống CYS

Chuột ở các lô được uống mẫu thử hoặc nước cất liên tục trong thời gian 10 ngày. Tại ngày thứ 10 của nghiên cứu, sau 1 giờ uống mẫu thử, chuột ở các lô từ 2 đến 5 được uống CYS liều 400 mg/kg x 2 lần cách nhau 4 giờ. Chuột được nhịn ăn 18 giờ trước khi uống CYS. Sau 24 giờ kể từ khi uống CYS, tất cả các chuột được gây mê bằng chloralhydrate, mổ bụng, quan sát dạ dày - tá tràng để đánh giá kết quả.

- Tất cả chuột được đánh số mã hóa, nghiên cứu viên làm mù để không biết chuột ở lô nào, nhằm mục đích hạn chế sai số.
- Chuột được mổ bụng, bộc lộ dạ dày - tá tràng. Cắt lấy phần tá tràng, mở tá tràng bằng kéo theo đường bờ cong lớn. Rửa sạch bằng nước muối sinh lý, thấm bề

mặt vết loét bằng formaldehyd 5%, cố định tá tràng trên tấm xốp bằng ghim.

- Quan sát bằng kính lúp độ phóng đại 10 lần, đánh giá mức độ loét theo thang điểm của Raish M và cs (2021) như sau [90]:

Bảng 2.2. Đánh giá mức độ loét theo thang điểm của Raish M và cs

Mức độ loét	Điểm
Hành tá tràng bình thường	0 điểm
Sung huyết	0,5 điểm
Xuất huyết	1,0 điểm
1-5 loét nhỏ	2,0 điểm
Nhiều loét nhỏ	3,0 điểm
Nhiều loét nhỏ và lớn	4,0 điểm
Thủng hành tá tràng	5,0 điểm

2.3.2.2. Các chỉ số đánh giá

- Tỷ lệ chuột có loét hành tá tràng ở mỗi lô.
- Số ổ loét trung bình của mỗi lô chuột
- Chỉ số loét Ui (Ulcer Index) của từng con chuột được tính theo công thức:

$$\mathbf{Ui = Un + Us + Up \times 0,1}$$

(Ui: Chỉ số loét; Un: số ổ loét trung bình của chuột, Us:mức độ loét trung bình của chuột, Up: phần trăm số chuột bị loét trong cả lô chuột).

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

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

- Đá ...ıp ảnh để đánh giá đ... ...

- Đánh giá vi thể: tại mỗi lô chọn ngẫu nhiên 30% số chuột cống trắng ở mỗi lô. Đánh giá mức độ tổn thương vi thể bằng giải phẫu bệnh học của tất cả các ổ loét trên những chuột được chọn theo thang điểm của Simões S và cộng sự [91] và được điều chỉnh như trong Bảng 2.3. Điểm tổn thương vi thể được tính bằng tổng điểm của các tham số đánh giá, với điểm tối đa có thể là 15.

Bảng 2.3. Thang điểm đánh giá tổn thương vi thể hành tá tràng

	Điểm 0	**Điểm 1**	**Điểm 2**	**Điểm 3**
Độ sâu của tổn thương trợt	Tế bào bình thường, không tổn thương trợt	Lên đến 1/3 độ dày niêm mạc	Lên đến 2/3 độ dày niêm mạc	Toàn bộ niêm mạc
Độ sâu của tổn thương loét	Tế bào bình thường, không tổn thương loét	Tổn thương giới hạn tại cơ niêm	Tổn thương vượt qua cơ niêm, giới hạn ở tầng dưới niêm mạc	Tổn thương loét sâu đến tầng cơ
Xuất huyết	Tế bào bình thường, không xuất huyết	Có thể quan sát được (< 2 mm)	Nhẹ (2-5 mm)	Nặng (> 5 mm)
Viêm	Tế bào bình thường, không viêm	Có thể quan sát được (< 2 mm)	Nhẹ (2-5 mm)	Nặng (> 5 mm)
Apoptosis	Tế bào bình thường, không apoptosis	Có thể quan sát được (< 2 mm)	Nhẹ (2-5 mm)	Nặng (> 5 mm)

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

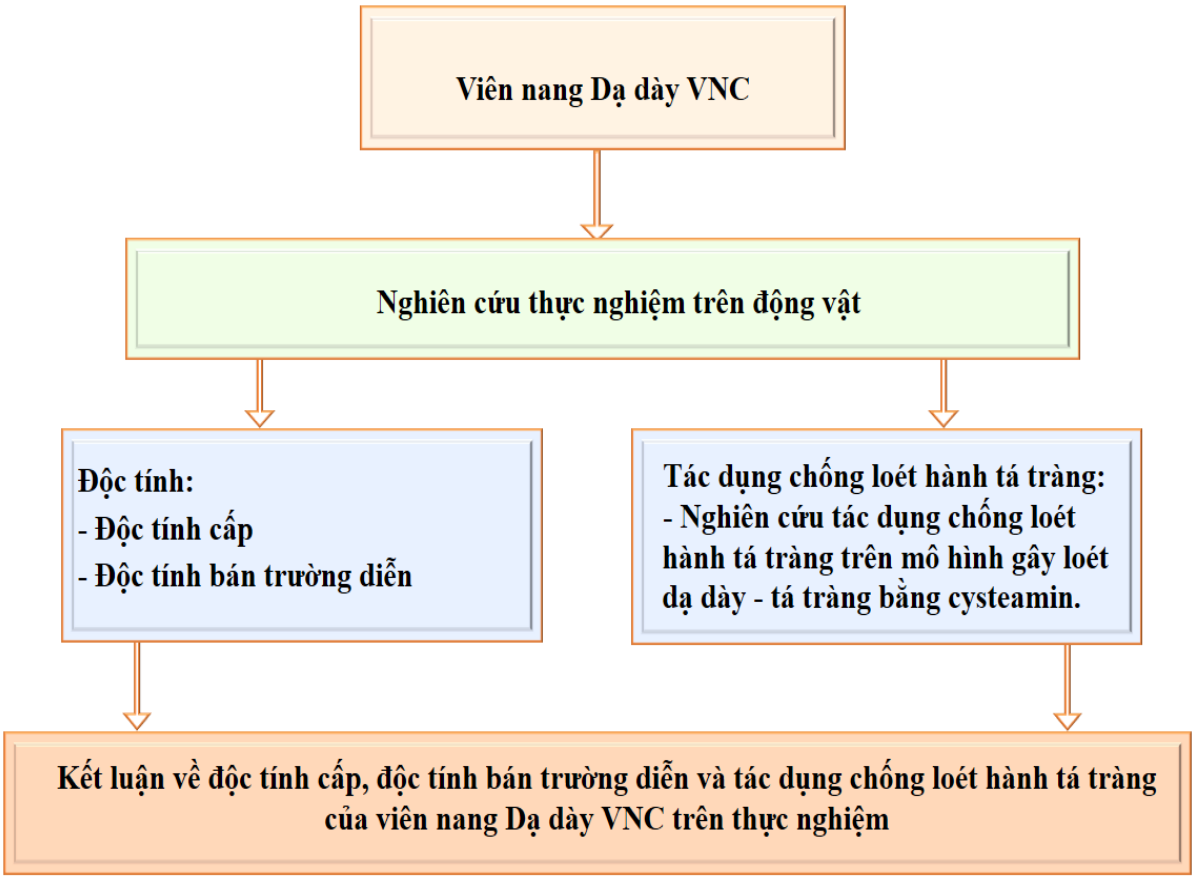
Dữ liệu thu thập trong nghiên cứu được nhập và phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 kết hợp SPSS phiên bản 22.0. Các phép kiểm định thống kê phù hợp được lựa chọn tùy theo từng nhóm biến số. Sự khác biệt được xem là có ý nghĩa khi mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

2.5. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian thực hiện nghiên cứu: Triển khai trong khoảng thời gian từ tháng 01 năm 2025 đến tháng 07 năm 2025.

- Địa điểm: Toàn bộ ĐVTN được nuôi dưỡng trong điều kiện đạt tiêu chuẩn, cung cấp đầy đủ thức ăn và nước uống tại phòng thí nghiệm của Viện Nghiên cứu Y-Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh, Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam cùng với Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội. Chuột được thích nghi với môi trường nuôi dưỡng tối thiểu 7 ngày trước khi bắt đầu thí nghiệm và duy trì điều kiện trong suốt quá trình nghiên cứu.

2.6. Sơ đồ nghiên cứu



Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn và tác dụng chống loét hành tá tràng của viên nang Dạ dày VNC

2.7. Sai số và cách khống chế sai số

Các sai số có thể phát sinh trong quá trình thu thập và xử lý số liệu thực nghiệm luôn được xem xét và kiểm soát chặt chẽ. Nhóm nghiên cứu áp dụng một số biện pháp nhằm giảm thiểu tối đa các nguồn sai số có khả năng ảnh hưởng đến kết quả, bao gồm:

- Lựa chọn động vật thí nghiệm đồng nhất về thể trạng, loại trừ các cá thể có dị dạng hoặc biểu hiện bất thường trước khi đưa vào nghiên cứu.

- Sắp xếp thời điểm tiến hành các bước thí nghiệm giữa các lô chuột đồng bộ nhau, giúp hạn chế chênh lệch do khác biệt về thời gian.

- Ghi chép dữ liệu một cách chính xác bằng các thiết bị và dụng cụ chuẩn tại phòng thí nghiệm, toàn bộ thông tin được lưu lại bằng sổ theo dõi, hình ảnh và hồ sơ nhằm bảo đảm tính toàn vẹn của dữ liệu.

- Số liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm chuyên dụng trên máy tính, giúp nâng cao độ tin cậy và hạn chế lỗi chủ quan của người thao tác.

2.8. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được triển khai trên mô hình chuột thí nghiệm, với số lượng động vật được sử dụng ở mức tối thiểu cần thiết để bảo đảm độ tin cậy khoa học và đáp ứng yêu cầu phân tích thống kê. Mọi cá thể chuột chết trong khi thí nghiệm (nếu xảy ra) và toàn bộ chuột sau khi kết thúc nghiên cứu đều được xử lý theo đúng quy định về an toàn sinh học của cơ sở.

Việc chọn lọc ĐVTN, điều kiện môi trường chăm sóc, nuôi dưỡng cũng như toàn bộ quá trình sử dụng trong các mô hình đều tuân thủ nghiêm ngặt hướng dẫn nêu trong *"Hướng dẫn nội dung cơ bản thẩm định kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng thuốc tân dược, thuốc cổ truyền, vắc xin và sinh phẩm y tế*" của Bộ Y tế.

CHƯƠNG 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Độc tính của viên nang Dạ dày VNC trên động vật thực nghiệm

3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp

- Theo dõi sự thay đổi của chuột trong 7 ngày sau khi uống thuốc với các mức liều.
- Xác định tỷ lệ chuột chết trong 72 giờ sau khi dùng thuốc.
- Xác định LD_{50}

Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của Viên nang Dạ dày VNC

Lô chuột	n	Liều (ml dung dịch đậm đặc/kg)	Liều (Viên/kg)	Liều (gam bột cao khô/kg	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	45	33,5	18,50	0	Không
Lô 2	10	60	46,66	26,66	0	Không
Lô 3	10	75	58,83	30,83	0	Không

- Nhận xét: Trong suốt quá trình nghiên cứu, tất cả các nhóm chuột được cho dùng mẫu thử ở nhiều mức liều khác nhau đều không xuất hiện dấu hiệu độc tính cấp. Ngay cả nhóm được uống ở mức liều cao nhất mà chuột có thể dung nạp (30,83 g bột cao khô/kg/ngày) cũng không có bất kỳ biểu hiện bất thường nào trong 7 ngày quan sát liên tục sau khi sử dụng mẫu thử. Cho thấy không thể xác định được LD_{50} của chế phẩm vì không xảy ra tử vong hay phản ứng độc tính cấp trong toàn bộ thời gian thí nghiệm.

3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn

3.1.2.1. Đánh giá tình trạng chung và sự thay đổi trọng lượng của chuột

Trong toàn bộ quá trình làm nghiên cứu, chuột ở tất cả các lô đều duy trì trạng thái sinh lý bình thường. Các cá thể phản ứng nhanh, lông không xù, mắt sáng, không thấy dấu hiệu rối loạn tiêu hóa (ăn uống, đi ngoài).

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến trọng lượng chuột

Thời gian	**Trọng lượng (g)** ($\overline{X} \pm SD$)			**p (so với chứng)**
	Lô chứng (n = 10)	**Lô trị 1 (n = 10)**	**Lô trị 2 (n = 11)**	
Trước uống	158,0 ± 48,5	155,0 ± 23,6	158,2 ± 19,0	> 0,05
Sau uống 04 tuần	177,0 ± 40,3	186,5 ± 14,0	181,2 ± 24,9	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	**< 0,05**	**< 0,05**	
Sau uống 08 tuần	225,1 ± 54,5	202,2 ± 25,8	209,2 ± 30,2	> 0,05
p (test trước-sau)	**< 0,05**	**< 0,05**	**< 0,05**	
Sau uống 12 tuần	248,0 ± 61,4	232,1 ± 33,0	223,8 ± 26,8	> 0,05
p (test trước-sau)	**< 0,05**	**< 0,05**	**< 0,05**	

- Nhận xét: Kết quả ở Bảng 3.2 cho thấy:

Kết quả thể hiện ở Bảng 3.2 cho thấy rằng trọng lượng cơ thể của chuột thuộc lô chứng sinh học, lô trị 1 và lô trị 2 đều tăng rõ rệt sau 08 tuần và 12 tuần so với thời điểm trước khi được cho uống mẫu thử, và sự gia tăng này đạt mức ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

So sánh đối chiếu lô chứng sinh học với các lô sử dụng mẫu tại tất cả các thời điểm theo dõi, số liệu tại các lô sử dụng mẫu thử không ghi nhận được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tiêu chí cân nặng ($p > 0,05$).

3.1.2.2. Đánh giá chức phận tạo máu

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến số lượng hồng cầu trong máu chuột

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/L) ($\overline{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	**Lô trị 1 (n = 10)**	**Lô trị 2 (n = 11)**	
Trước uống	10,3 ± 1,1	10,5 ± 1,1	10,3 ± 1,8	> 0,05
Sau uống 04 tuần	10,9 ± 1,4	11,5 ± 1,5	11,2 ± 1,5	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 08 tuần	10,0 ± 0,7	10,1 ± 1,0	9,7 ± 1,2	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 12 tuần	10,3 ± 1,3	10,5 ± 2,0	10,2 ± 2,1	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

- ***Nhận xét:***

Sau thời điểm 04 tuần, 08 tuần và 12 tuần cho uống mẫu thử, giá trị về số lượng hồng cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không ghi nhận sự chênh lệch có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng sinh học, cũng như khi đối chiếu trước và sau trong từng lô điều trị, mức hồng cầu cũng không cho thấy sự thay đổi mang ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến số lượng huyết sắc tố trong máu chuột

Thời gian	**Số lượng huyết sắc tố (g/dL)** ($\overline{X} \pm SD$)			**p (so với chứng)**
	Lô chứng (n = 10)	**Lô trị 1 (n = 10)**	**Lô trị 2 (n = 11)**	
Trước uống	13,1 ± 0,8	12,9 ± 2,0	13,3 ± 1,6	> 0,05
Sau uống 04 tuần	13,0 ± 1,1	12,8 ± 1,8	13,2 ± 2,9	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 08 tuần	13,2 ± 1,1	12,7 ± 1,3	13,2 ± 1,4	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 12 tuần	13,7 ± 1,3	12,3 ± 4,9	14,2 ± 2,0	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

- ***Nhận xét:***

Sau thời điểm 04 tuần, 08 tuần và 12 tuần cho uống mẫu thử, giá trị về số lượng huyết sắc tố ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không ghi nhận sự chênh lệch có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng sinh học, cũng như khi đối chiếu trước và sau trong từng lô điều trị, mức hồng cầu cũng không cho thấy sự thay đổi mang ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến hematocrit trong máu chuột

Thời gian	**Hematocrit (%)** ($\overline{X} \pm SD$)			**p (so với chứng)**
	Lô chứng (n = 10)	**Lô trị 1 (n = 10)**	**Lô trị 2 (n = 11)**	
Trước uống	47,5 ± 4,3	50,6 ± 5,0	50,4 ± 6,6	> 0,05
Sau uống 04 tuần	48,4 ± 4,2	51,4 ± 5,5	51,3 ± 5,7	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 08 tuần	45,4 ± 3,7	46,2 ± 5,0	46,6 ± 5,0	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 12 tuần	46,9 ± 6,2	51,4 ± 10,2	45,1 ± 9,6	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

- ***Nhận xét:***

Sau thời điểm 04 tuần, 08 tuần và 12 tuần cho uống mẫu thử, giá trị hematocrit ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không ghi nhận sự chênh lệch có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng sinh học, cũng như khi đối chiếu trước và sau trong từng lô điều trị cũng không cho thấy sự thay đổi mang ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột

Thời gian	Thể tích trung bình hồng cầu (fL) ($\overline{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 11)	
Trước uống	48,8 ± 4,5	50,3 ± 5,6	50,1 ± 7,2	> 0,05
Sau uống 04 tuần	49,7 ± 2,6	51,2 ± 2,5	51,6 ± 2,6	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 08 tuần	48,5 ± 3,0	46,8 ± 1,8	46,9 ± 2,4	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 12 tuần	47,9 ± 4,0	48,0 ± 1,8	47,6 ± 1,9	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

- ***Nhận xét:***

Sau thời điểm 04 tuần, 08 tuần và 12 tuần cho uống mẫu thử, giá trị thể tích trung bình hồng cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không ghi nhận sự chênh lệch có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng sinh học, cũng như khi đối chiếu trước và sau trong từng lô điều trị cũng không cho thấy sự thay đổi mang ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến số lượng bạch cầu trong máu chuột

Thời gian	Số lượng bạch cầu (G/L) ($\overline{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 11)	
Trước uống	9,4 ± 1,8	10,2 ± 2,1	9,8 ± 2,6	> 0,05
Sau uống 04 tuần	9,2 ± 1,1	9,3 ± 1,5	9,2 ± 2,1	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 08 tuần	9,7 ± 1,5	9,8 ± 1,1	8,8 ± 1,2	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 12 tuần	10,1 ± 1,5	10,4 ± 2,0	9,5 ± 1,8	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

- ***Nhận xét:***

Sau thời điểm 04 tuần, 08 tuần và 12 tuần cho uống mẫu thử, giá trị về số lượng bạch cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không ghi nhận sự chênh lệch có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng sinh học, cũng như khi đối chiếu trước và sau trong từng lô

điều trị cũng không cho thấy sự thay đổi mang ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến công thức bạch cầu trong máu chuột

Thời gian	**Công thức bạch cầu** ($\overline{X} \pm SD$)					
	Lô chứng (n = 10)		**Lô trị 1 (n = 10)**		**Lô trị 2 (n = 11)**	
	Lympho (%)	***Trung tính (%)***	***Lympho (%)***	***Trung tính (%)***	***Lympho (%)***	***Trung tính (%)***
Trước uống	68,9 ± 5,2	17,1 ± 5,1	14,2 ± 3,7	15,2 ± 3,7	71,7 ± 7,0	16,4 ± 7,0
Sau 04 tuần	65,5 ± 7,5	16,8 ± 3,5	70,5 ± 7,1	16,3 ± 5,0	67,5 ± 6,3	17,3 ± 2,1
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 08 tuần	69,4 ± 4,0	15,7 ± 4,2	73,4 ± 6,0	15,2 ± 4,0	71,1 ± 9,1	15,3 ± 3,1
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 12 tuần	70,8 ± 2,7	14,6 ± 3,6	73,5 ± 9,2	14,2 ± 3,9	72,7 ± 6,0	14,5 ± 3,1
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

- ***Nhận xét:***

Sau thời điểm 04 tuần, 08 tuần và 12 tuần cho uống mẫu thử, giá trị về công thức bạch cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không ghi nhận sự chênh lệch có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng sinh học, cũng như khi đối chiếu trước và sau trong từng lô điều trị cũng không cho thấy sự thay đổi mang ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột

Thời gian	**Số lượng tiểu cầu (G/L)** ($\overline{X} \pm SD$)			**p (so với chứng)**
	Lô chứng (n = 10)	**Lô trị 1 (n = 10)**	**Lô trị 2 (n = 11)**	
Trước uống	556,9 ± 95,8	566,4 ± 110,1	557,7 ± 99,4	> 0,05
Sau uống 04 tuần	575,8 ± 73,3	595,6 ± 92,1	601,5 ± 88,6	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 08 tuần	559,8 ± 53,6	598,6 ± 80,4	607,1 ± 122,6	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 12 tuần	554,2 ± 73,5	584,8 ± 96,3	541,9 ± 102,4	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

- ***Nhận xét:***

Sau thời điểm 04 tuần, 08 tuần và 12 tuần cho uống mẫu thử, giá trị về số lượng tiểu cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không ghi nhận sự chênh lệch có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng sinh học, cũng như khi đối chiếu trước và sau trong từng lô trị cũng không cho thấy sự thay đổi mang ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.2.3. Đánh giá chức năng gan

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến hoạt độ AST trong máu chuột

Thời gian	**Hoạt độ AST (UI/L)** ($\overline{X} \pm SD$)			**p (so với chứng)**
	Lô chứng (n = 10)	**Lô trị 1 (n = 10)**	**Lô trị 2 (n = 11)**	
Trước uống	80,1 ± 5,1	86,5 ± 9,6	84,6 ± 10,2	> 0,05
Sau uống 04 tuần	77,8 ± 8,4	84,2 ± 8,5	82,1 ± 11,0	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 08 tuần	80,5 ± 12,6	81,5 ± 14,1	90,6 ± 17,8	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 12 tuần	79,4 ± 4,4	146,2 ± 31,0	119,7 ± 13,5	***< 0,001***
p (test trước-sau)	> 0,05	***< 0,001***	***< 0,001***	

- ***Nhận xét:***

Sau thời điểm 04 tuần, 08 tuần và 12 tuần cho uống mẫu thử, mức hoạt độ AST ở hai lô trị 1 và trị 2 không cho thấy sự thay đổi mang ý nghĩa thống kê khi đối chiếu với lô chứng sinh học, đồng thời cũng không xuất hiện khác biệt đáng kể giữa giá trị trước và sau khi sử dụng mẫu thử ($p > 0,05$).

Hoạt độ AST của cả hai lô trị, ghi nhận mức tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng sinh học, đồng thời chênh lệch giữa thời điểm trước và sau uống mẫu thử cũng đạt ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Mặc dù tăng, khoảng giá trị AST sinh lý ở chuột cống thường nằm trong ngưỡng 50-150 IU/L [92], [93]. Vì thế, dù có sự gia tăng sau 12 tuần, mức AST trung bình ở lô trị 1 và lô trị 2 vẫn nằm trong giới hạn sinh lý của ĐVTN.

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến hoạt độ ALT trong máu chuột

Thời gian	**Hoạt độ ALT (UI/L)** ($\overline{X} \pm SD$)			**p (so với chứng)**
	Lô chứng (n = 10)	**Lô trị 1 (n = 10)**	**Lô trị 2 (n = 11)**	
Trước uống	35,2 ± 5,1	34,7 ± 4,3	39,1 ± 4,7	> 0,05
Sau uống 4 tuần	30,6 ± 5,4	40,1 ± 11,3	34,4 ± 8,3	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 8 tuần	36,3 ± 6,3	32,3 ± 8,1	35,6 ± 5,3	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 12 tuần	32,6 ± 5,4	48,4 ± 6,0	47,5 ± 4,9	***< 0,01***
p (test trước-sau)	> 0,05	***< 0,001***	***< 0,001***	

- ***Nhận xét:***

Sau thời điểm 04 tuần, 08 tuần và 12 tuần cho uống mẫu thử, mức hoạt độ ALT ở hai lô trị 1 và trị 2 không cho thấy sự thay đổi mang ý nghĩa thống kê khi đối chiếu với lô chứng sinh học, đồng thời cũng không xuất hiện khác biệt đáng kể giữa giá trị trước và sau khi sử dụng mẫu thử ($p > 0,05$).

Hoạt độ ALT của cả hai lô trị, ghi nhận mức tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng sinh học, đồng thời chênh lệch giữa thời điểm trước và sau uống mẫu thử cũng đạt ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Mặc dù tăng, khoảng giá trị AST sinh lý ở chuột cống thường nằm trong ngưỡng 10-40 IU/L [92], [93]. Vì thế, dù có sự gia tăng sau 12 tuần, mức ALT trung bình ở lô trị 1 và lô trị 2 vẫn nằm trong giới hạn sinh lý của ĐVTN.

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến nồng độ Bilirubin toàn phần trong máu chuột

Thời gian	Nồng độ bilirubin toàn phần (mmol/L), ($\overline{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 11)	
Trước uống	9,0 ± 0,6	8,6 ± 0,7	8,7 ± 1,1	> 0,05
Sau uống 4 tuần	9,2 ± 0,7	9,3 ± 0,9	9,1 ± 0,9	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 8 tuần	8,8 ± 0,4	8,3 ± 0,7	8,4 ± 0,5	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 12 tuần	9,2 ± 0,5	8,8 ± 0,5	9,3 ± 0,5	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

- ***Nhận xét:***

Sau thời điểm 04 tuần, 08 tuần và 12 tuần cho uống mẫu thử, nồng độ bilirubin toàn phần ở hai lô trị 1 và trị 2 không cho thấy sự thay đổi mang ý nghĩa thống kê khi đối chiếu với lô chứng sinh học, đồng thời cũng không xuất hiện khác biệt đáng kể giữa giá trị trước và sau khi uống mẫu thử (p > 0,05).

Bảng 3.13. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến nồng độ nồng độ Albumin trong máu chuột

Thời gian	Nồng độ albumin (g/dL), ($\overline{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 11)	
Trước uống	3,5 ± 0,2	3,3 ± 0,1	3,3 ± 0,1	> 0,05
Sau uống 4 tuần	3,4 ± 0,2	3,3 ± 0,3	3,1 ± 0,2	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 8 tuần	3,4 ± 0,3	3,6 ± 0,4	3,3 ± 0,2	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 12 tuần	3,5 ± 0,2	3,6 ± 0,3	3,4 ± 0,4	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

- ***Nhận xét:***

Sau thời điểm 04 tuần, 08 tuần và 12 tuần cho uống mẫu thử, nồng độ Albumin ở hai lô trị 1 và trị 2 không cho thấy sự thay đổi mang ý nghĩa thống kê khi đối chiếu với lô chứng sinh học, đồng thời cũng không xuất hiện khác biệt đáng kể giữa giá trị trước và sau khi uống mẫu thử (p > 0,05).

Bảng 3.14. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến nồng độ nồng độ Cholesterol toàn phần trong máu chuột

Thời gian	Nồng độ cholesterol toàn phần (mg/dL) ($\overline{X}$ ± SD)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 11)	
Trước uống	52,8 ± 10,0	54,0 ± 9,1	52,1 ± 7,1	> 0,05
Sau uống 4 tuần	59,8 ± 8,2	58,1 ± 9,3	56,3 ± 10,1	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 8 tuần	53,2 ± 4,0	53,8 ± 9,6	48,8 ± 10,0	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 12 tuần	55,3 ± 6,8	59,7 ± 6,0	56,8 ± 6,1	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

- ***Nhận xét:***

Sau thời điểm 04 tuần, 08 tuần và 12 tuần cho uống mẫu thử, nồng độ cholesterol toàn phần ở lô trị 1 và lô trị không cho thấy sự thay đổi mang ý nghĩa thống kê khi đối chiếu với lô chứng sinh học, đồng thời cũng không xuất hiện khác biệt đáng kể giữa giá trị trước và sau khi uống mẫu thử (p > 0,05).

3.1.2.4. Đánh giá chức năng thận

Bảng 3.15. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến nồng độ creatinin trong máu chuột

Thời gian	Nồng độ creatinin (mg/dL) ($\overline{X}$ ± SD)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 11)	
Trước uống	77,8 ± 5,1	79,0 ± 4,6	76,3 ± 5,0	> 0,05
Sau uống 4 tuần	73,7 ± 6,5	76,0 ± 6,8	80,6 ± 7,5	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 8 tuần	74,8 ± 6,6	75,1 ± 4,9	78,8 ± 6,1	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 12 tuần	73,2 ± 5,7	74,6 ± 6,2	78,5 ± 8,5	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

- ***Nhận xét:***

Sau thời điểm 04 tuần, 08 tuần và 12 tuần cho uống mẫu thử, nồng độ creatinin ở lô trị và lô trị 2 không cho thấy sự thay đổi mang ý nghĩa thống kê khi đối chiếu với lô chứng sinh học, đồng thời cũng không xuất hiện khác biệt đáng kể giữa giá trị trước và sau khi uống mẫu thử (p > 0,05).

3.1.2.5. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến hình thái và cấu trúc vi thể gan, thận của chuột

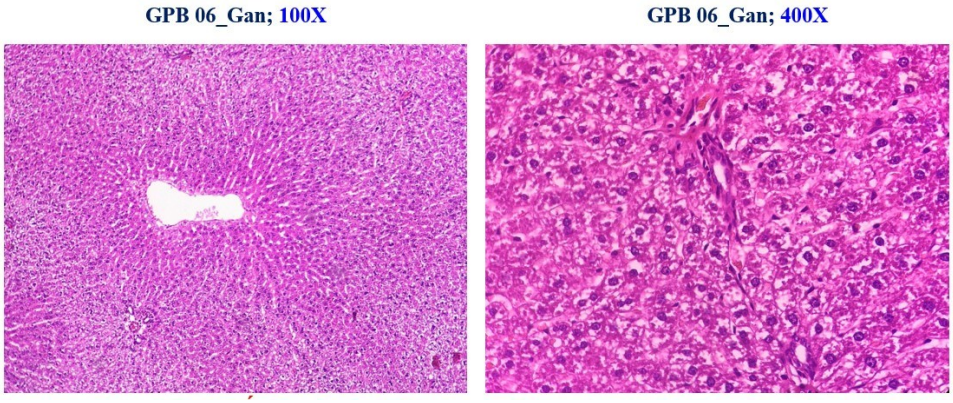
Sau 12 tuần uống thuốc, chuột được mổ để quan sát cấu trúc đại thể và kiểm tra cấu trúc vi thể của các cơ quan (gan và thận).

➢ ***Hình thái đại thể của gan và thận***:

Kiểm tra đại thể của gan và thận trên toàn bộ chuột thí nghiệm ở cả lô chứng lẫn hai lô trị được cho uống mẫu thử, không phát hiện các dấu hiệu bất thường hay tổn thương đại thể, cấu trúc đại thể của gan và thận đều ở trạng thái bình thường.

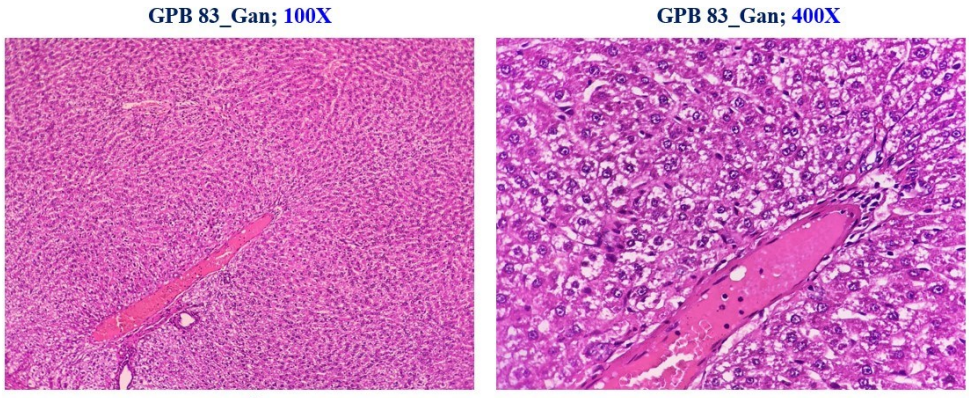
➢ ***Hình thái vi thể của gan và thận*:**

***Hình thái vi thể gan*:**



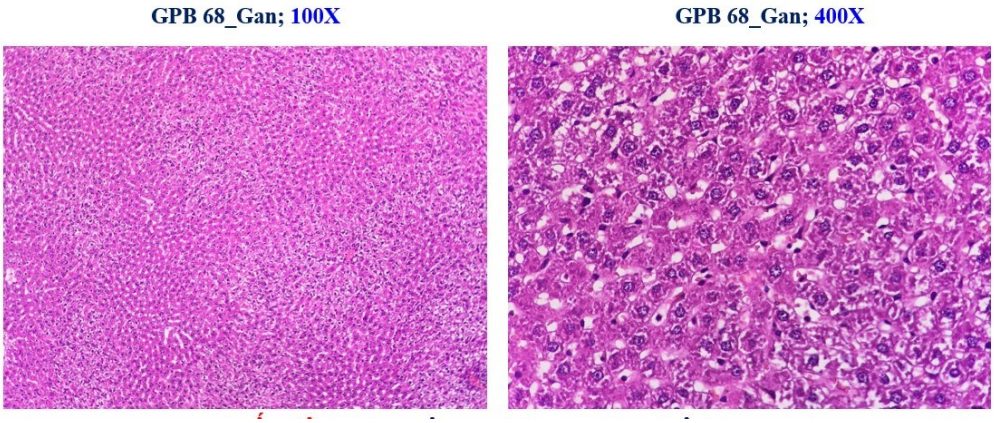
Hình 3.1. Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (chuột số 02)

(HE x 100 và HE x 400)



Hình 3.2. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 sau 12 tuần uống mẫu thử

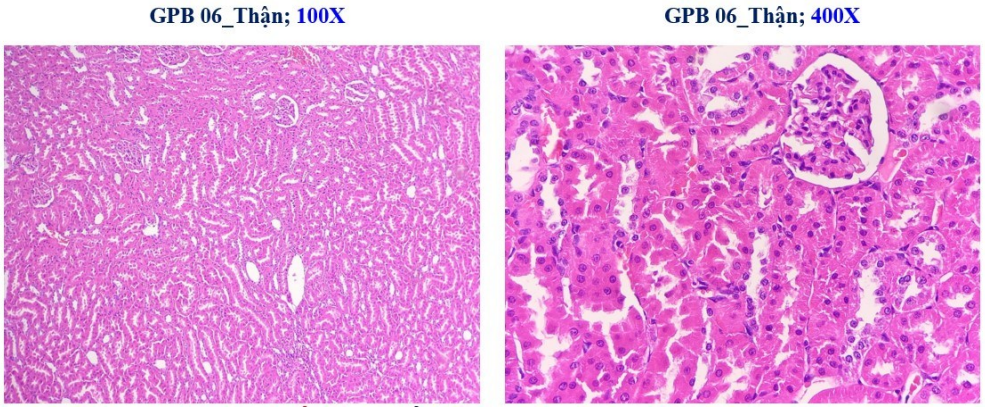
(chuột số 83)(HE x 100 và HE x 400)



Hình 3.3. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 sau 12 tuần uống mẫu thử

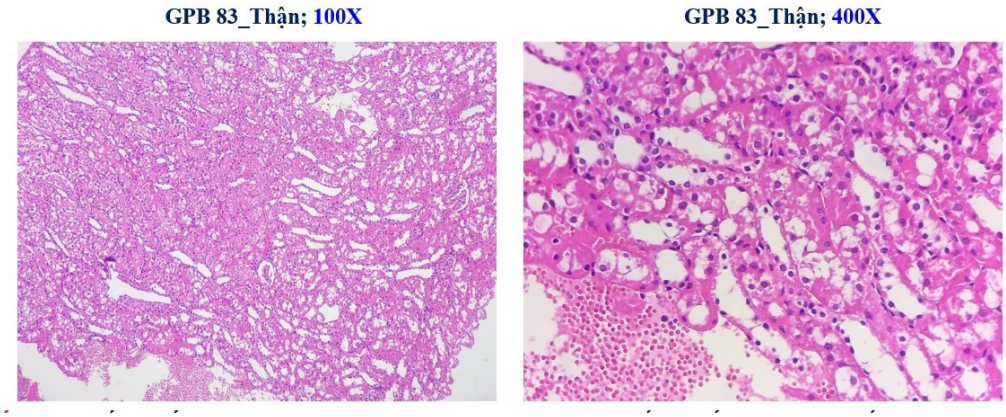
(chuột số 60)(HE x 100 và HE x 400)

- ***Hình thái vi thể thận:***



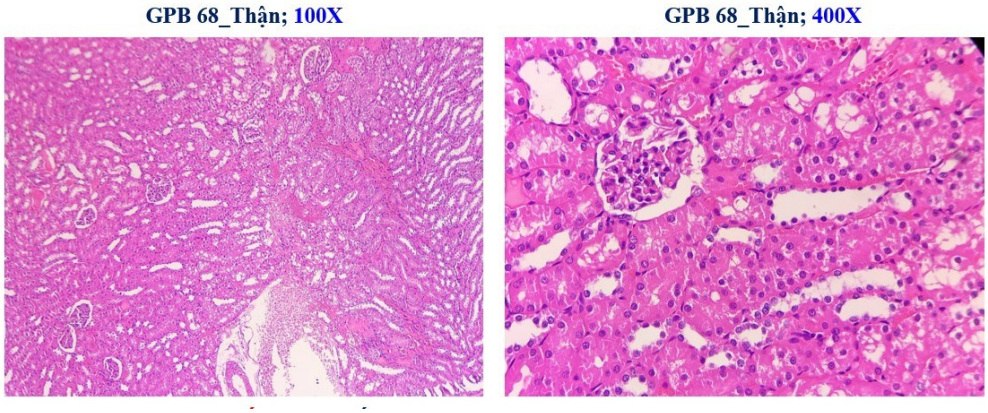
Hình 3.4: Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (chuột số 02)

(HE x 100 và HE x 400)



Hình 3.5: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 sau 12 tuần uống mẫu thử

(chuột số 83)(HE x 100 và HE x 400)



Hình 3.6: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 sau 12 tuần uống mẫu thử *(chuột số 60)(HE x 100 và HE x 400)*

- Nhận xét:

Sau thời điểm 04 tuần, 08 tuần cho uống mẫu thử, cấu trúc vi thể gan và thận của lô trị 1 và lô trị 2 không cho thấy sự thay đổi mang ý nghĩa thống kê khi đối chiếu với lô chứng sinh học.

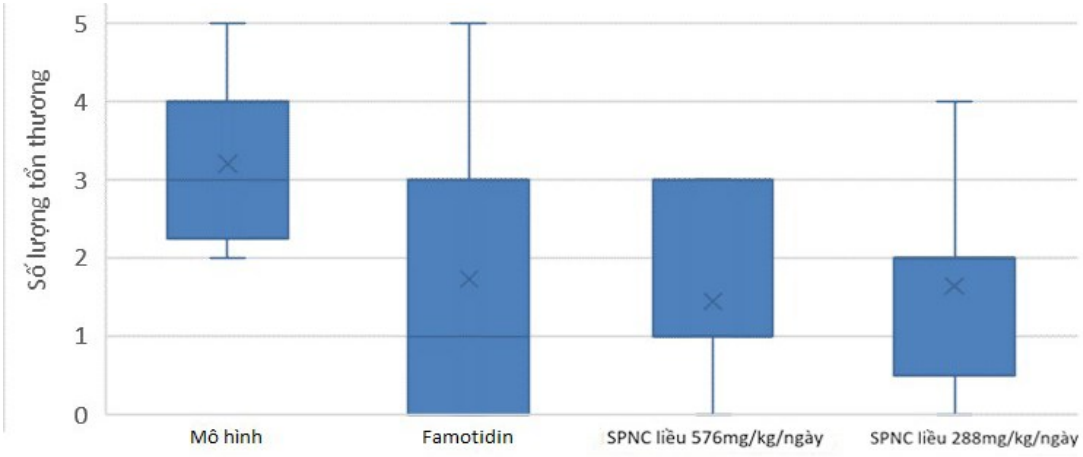
Sau thời điểm 12 tuần cho uống mẫu thử, hình ảnh mô học gan của lô trị 1 có xuất hiện ứ máu tĩnh mạch trung tâm và tĩnh mạch tiểu thùy gan có ý nghĩa thống kê khi đối chiếu với lô chứng sinh học.

3.2. Tác dụng chống loét hành tá tràng của viên nang Dạ dày VNC trên mô hình gây loét bằng cysteamin ở chuột cống trắng

3.2.1. Kết quả đánh giá số lượng số lượng tổn thương ở hành tá tràng

Bảng 3.16. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến số lượng số lượng tổn thương ở hành tá tràng trên mô hình

Lô nghiên cứu	Số lượng tổn thương			
	Min	Max	Median	Q1:Q3
Mô hình	2	5	3	2,25:4
Famotidin	0	5	1	0:3
Lô SPNC liều thấp	0	4	2	0,5:2
Lô SPNC liều cao	0	3	1	1:3



Biểu đồ 3.1. Ảnh hưởng của SPNC đến số lượng tổn thương ở hành tá tràng

- ***Nhận xét:***

Trong lô mô hình: số thương tổn ghi nhận ở mức tương đối cao, giao động quanh khoảng 2,25 đến 4 tổn thương/mẫu. Số liệu cho giá trị lớn nhất lên đến 5 tổn thương và mức thấp nhất là 2.

Lô uống famotidin: số tổn thương giảm rõ so với lô mô hình. Phần lớn các mẫu có khoảng 0-3 tổn thương. Quan sát ghi nhận ở mức tối thiểu là không có tổn thương và tối đa đến 5 tổn thương.

Lô SPNC liều thấp: mức độ tổn thương giảm nhẹ, chủ yếu số tổn thương ở khoảng 0,5-2 tổn thương/mẫu. Số liệu ghi nhận dao động ở mức tối thiểu là không có tổn thương và tối đa đến 5 tổn thương.

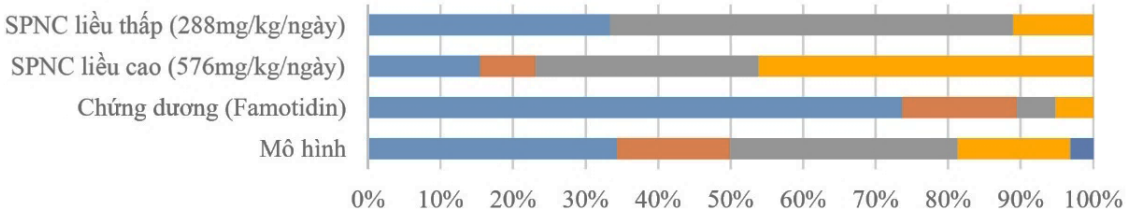
Lô SPNC liều cao: số lượng tổn thương trong khoảng 1-3. Số liệu ghi nhận dao động ở mức tối thiểu là không có tổn thương và tối đa là 3 tổn thương.

Bảng 3.17. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC đến số tổn thương trung bình ở hành tá tràng trên mô hình gây loét bằng cysteamin ở chuột cống trắng

Lô nghiên cứu	n	Tỷ số loét	Số tổn thương ($\overline{X}$ ± SD)
Mô hình	10	7/10	3,1 ± 1,1
Famotidin	10	2/10	1,6 ± 1,7*
Lô SPNC liều thấp	10	6/10	1,5 ± 1,2*
Lô SPNC liều cao	10	6/10	1,3 ± 1,1*

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

Phân tích số liệu tại Bảng 3.17 cho thấy khoảng 70% số chuột trong lô mô hình xuất hiện tổn thương loét tại hành tá tràng. Khi so sánh với nhóm này, cả famotidin và SPNC ở 2 mức liều thí nghiệm đều giúp làm giảm đáng kể số tổn thương trung bình. Sự cải thiện quan sát được có ý nghĩa thống kê với (p< 0,05).



	Mô hình	Chứng dương (Famotidin)	SPNC liều cao (576mg/kg/ngày)	SPNC liều thấp (288mg/kg/ngày)
Sung huyết	34,36	73,71	15,41	33,36
Xuất huyết	15,65	15,81	7,72	0
Loét nhỏ	31,35	5,28	30,72	55,58
Loét lớn	15,65	5,28	46,2	11,13
Thủng	3,11	0	0	0

Biểu đồ 3.2. Ảnh hưởng của SPNC đến mức độ tổn thương hành tá tràng trên quan sát đại thể

Kết quả trình bày ở Biểu đồ 3.2. cho thấy:

- Hiện tượng thủng hành tá tràng chỉ ghi nhận thấy ở lô mô hình, không xuất hiện ở các nhóm được còn lại.

- Các tổn thương mức độ nặng, đặc biệt là xuất huyết, không ghi nhận trong lô SPNC liều 288 mg/kg/ngày (liều thấp), nhưng vẫn gặp ở liều 576 mg/kg/ngày (liều cao) với tỷ lệ 7,72%, nhưng vẫn thấp hơn rõ rệt so với lô mô hình (15,65%) và famotidin (15,81%).

- Đối với tổn thương loét nhỏ, nhóm SPNC liều 288 mg/kg/ngày có tỷ lệ cao nhất với 55,58%, tiếp theo là lô mô hình với tỷ lệ 31,35% và đến SPNC liều 576 mg/kg/ngày còn 30,72%. Trong khi đó, tỷ lệ xuất huyết thấp nhất được ghi nhận ở lô dùng famotidin là 5,28%.

- Tổn thương loét lớn xuất hiện nhiều nhất trong lô SPNC liều 576 mg/kg/ngày (liều cao) với tỷ lệ 46,20%, tiếp đến lô mô hình có tỷ lệ là 15,65%, ở SPNC liều 288 mg/kg/ngày (liều thấp) là 11,13% và thấp nhất ở lô famotidin với tỷ lệ 5,28%.

3.2.2. Ảnh hưởng của Viên nang Dạ dày VNC đến chỉ số loét hành tá tràng

Bảng 3.18. Ảnh hưởng của Viên nang Dạ dày VNC đến chỉ số loét hành tá tràng trên mô hình gây loét bằng cysteamin ở chuột cống trắng

Lô nghiên cứu (n=10)	Tỷ số loét	Chỉ số loét (Ui)	% ức chế loét
Mô hình	7/10	2,7 ± 1,3	- -
Famotidin	2/10	0,8 ± 1,1*	70,38
Lô SPNC liều thấp	6/10	1,1 ± 1,2*	59,27
Lô SPNC liều cao	6/10	2,6 ± 1,5	3,8

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

- ***Nhận xét:***

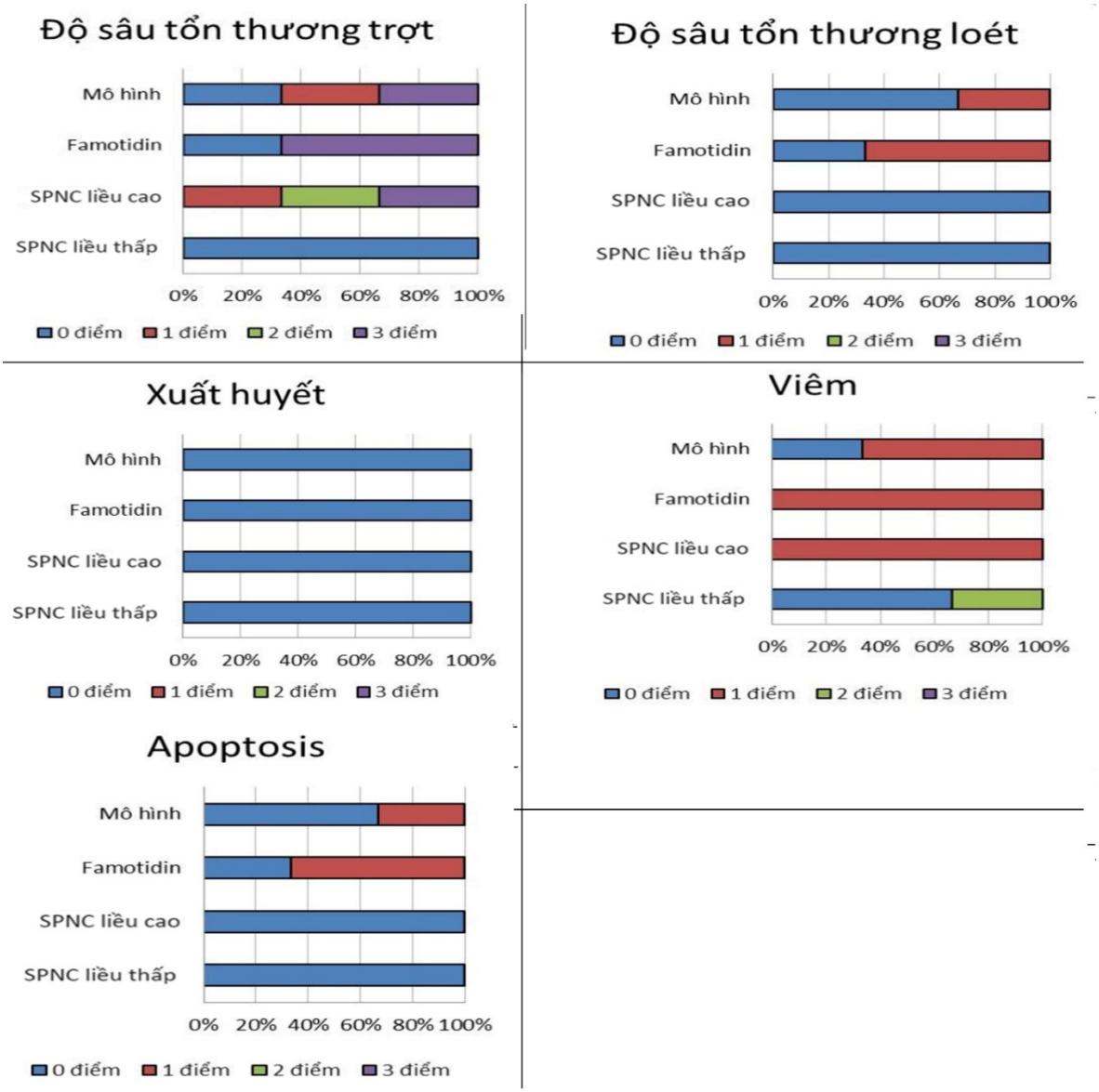
Kết quả trình bày ở Bảng 3.18 cho thấy: Famotidine giúp giảm chỉ số loét một cách rõ rệt khi so sánh với lô mô hình, và sự cải thiện này đạt ý nghĩa thống kê (p < 0,05). Tương tự, nhóm SPNC liều 288 mg/kg/ngày (liều thấp) cũng ghi nhận mức giảm chỉ số loét có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình (p < 0,05). Ngược lại, liều SPNC 576 mg/kg/ngày (liều cao) không tạo ra sự khác biệt đáng kể có ý nghĩa thống kê về chỉ số loét khi so với nhóm mô hình (p > 0,05).

Bảng 3.19. Bảng điểm đánh giá tổn thương vi thể hành tá tràng chuột

Lô nghiên cứu (n = 10)	Tổng điểm vi thể			Tổng điểm trung bình
	Mẫu 1	Mẫu 2	Mẫu 3	
Chứng sinh học	0	0	0	0,00
Mô hình	6	0	2	2,71 ± 2,60
Famotidin	6	1	6	4,29 ± 2,80
Lô SPNC liều thấp	0	2	0	0,68 ± 1,08
Lô SPNC liều cao	2	3	4	3,10 ± 1,04

*p < 0,05 so với lô mô hình (Mann-Whitney U test) (trung bình độ lệnh)

Kết quả trong Bảng 3.19 cho thấy mức độ tổn thương ở nhóm uống SPNC liều 288 mg/kg/ngày có xu hướng được cải thiện, thể hiện qua điểm vi thể trung bình thấp hơn so với lô mô hình không được sử dụng mẫu thử. Tuy vậy, sự chênh lệch giữa hai nhóm chưa đạt ý nghĩa thống kê (p > 0,05).



Biểu đồ 3.3. Các thông số đánh giá trên hình ảnh vi thể

Biểu đồ 3.2 mô tả chi tiết điểm tổn thương theo từng tiêu chí đánh giá trên lát cắt vi thể của hành tá tràng:

Xuất huyết: ở cả ba lô nghiên cứu, không ghi nhận mẫu nào có hình ảnh tổn thương dạng xuất huyết.

Trong lô mô hình, mức độ tổn thương trợt khá nặng: khoảng 33,34% mẫu hành tá tràng có tổn thương ăn sâu đến toàn bộ lớp niêm mạc (tương ứng 3 điểm), và thêm 33,34% mẫu có độ sâu tổn thương vào khoảng 1/3 chiều dày niêm mạc. Ở nhóm SPNC liều 576 mg/kg/ngày, toàn bộ mẫu hành tá tràng đều có hiện tượng trợt niêm mạc; các mức điểm 1, 2 và 3 đều xuất hiện với tỷ lệ tương đương nhau, mỗi

mức chiếm khoảng 33,34%. Đối với lô uống SPNC liều 288 mg/kg/ngày, không quan sát thấy tổn thương trợt trên tiêu bản (điểm 0 cho toàn bộ mẫu)

Độ sâu của tổn thương loét: trong lô mô hình, có khoảng 33,34% mẫu xuất hiện ổ loét giới hạn ở lớp cơ niêm. Ở cả hai lô dùng SPNC, tất cả mẫu hành tá tràng đều cho hình ảnh mô học bình thường, không ghi nhận tổn thương loét (điểm 0).

Xuất huyết: ở tất cả các lô, đều cho hình ảnh mô học bình thường, không xuất huyết.

Viêm: tại lô mô hình, có 66,66% mẫu hành tá tràng cho thấy phản ứng viêm mức độ nhẹ (mức 1) và tương tự ở lô SPNC liều 576 mg/kg/ngày, viêm mức độ 1 được quan sát ở toàn bộ mẫu (100%). Lô uống SPNC liều 288 mg/kg/ngày có 33,34% mẫu ghi nhận mức độ viêm cao hơn (2 điểm), cho thấy mức phản ứng viêm vẫn còn hiện diện nhưng ở mức độ hạn chế.

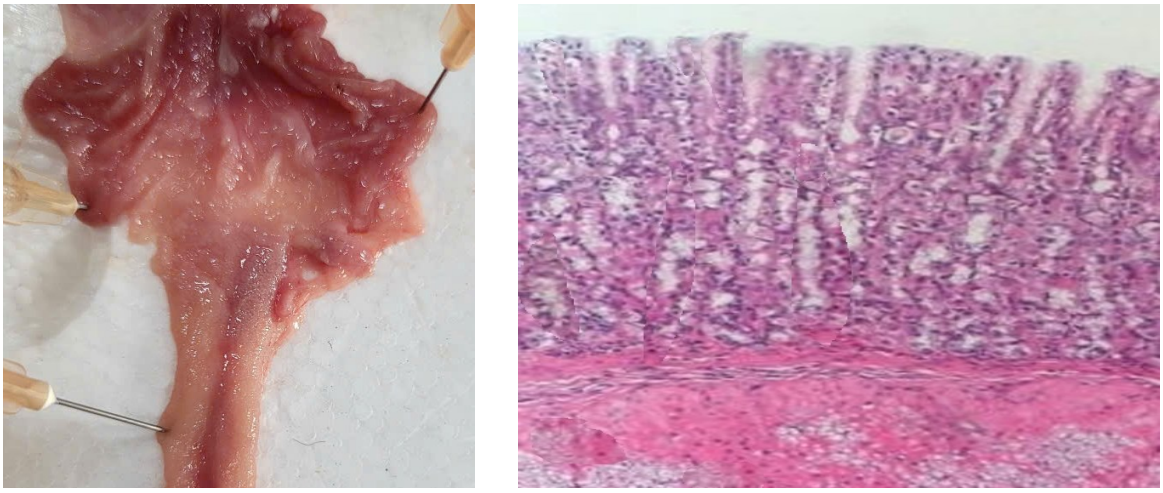
Apotosis: trong lô mô hình, khoảng 33,34% mẫu hành tá tràng có thể quan sát được hiện tượng apoptosis ở mức độ 1. Ở các lô được uống SPNC, không ghi nhận mẫu nào có hình ảnh apoptosis trên tiêu bản vi thể.

Bảng 3.20. Hình ảnh mô bệnh học dạ dày theo các lô

Lô	**Hình ảnh vi thể**
Tất cả các tiêu bản mô học đều là mô hành tá tràng, có cấu trúc giải phẫu hoàn chỉnh, gồm đầy đủ bốn lớp đặc trưng: lớp niêm mạc, lớp dưới niêm mạc, lớp cơ và lớp thanh mạc.	
Chứng sinh học	100% tiêu bản quan sát cho thấy cấu trúc hành tá tràng hoàn toàn bình thường. Lớp niêm mạc được lót bởi biểu mô trụ đơn; phía dưới là mô liên kết thưa với cấu trúc bảo tồn tốt. Không ghi nhận bất kỳ biến đổi bệnh lý hay tổn thương nào ở các lớp của thành hành tá tràng.
Mô hình	100% tiêu bản đều ghi nhận hình ảnh tổn thương loét – trợt niêm mạc. Trên các lát cắt mô học, tại một số vùng bề mặt niêm mạc quan sát thấy hiện tượng bong tróc khu trú, giới hạn ở 1/3 lớp biểu mô phía trên, phù hợp với tổn thương trợt. Mô đệm tại vùng tổn thương thâm nhiễm tế bào viêm, chủ yếu là bạch cầu đa nhân trung tính và lympho bào.

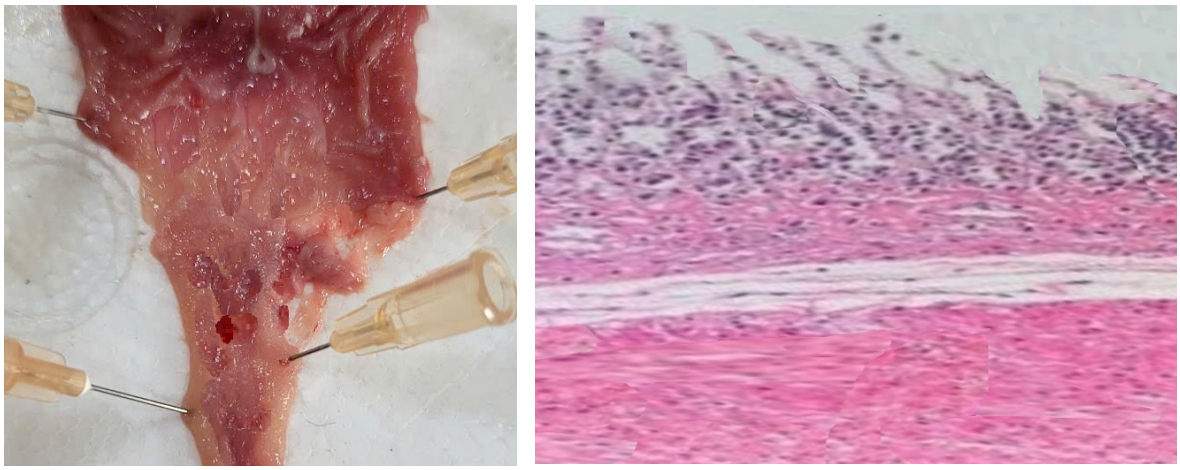
Lô	Hình ảnh vi thể
Famotidin	Khoảng 66,7% tiêu bản quan sát thấy tổn thương loét, bao gồm hai dạng tổn thương chính: - Hình ảnh loét hành tá tràng (33,3%): các tiêu bản xuất hiện những ổ loét nhỏ rải rác, vùng hoại tử lan sâu đến lớp cơ niêm. Mô đệm xung quanh ổ loét có hiện tượng thâm nhiễm rải rác bạch cầu đa nhân trung tính phối hợp với lympho bào. - Hình ảnh trợt (loét trợt) hành tá tràng (33,3%): tại một số vùng, lớp biểu mô niêm mạc bị bong tróc khu trú, chủ yếu ở 1/3 phía trên của niêm mạc, phù hợp với hình ảnh trợt bề mặt. Mô đệm bên dưới ghi nhận xâm nhập rải rác bạch cầu đa nhân trung tính.
Lô SPNC liều cao	- Khoảng 66,66% tiêu bản cho thấy cấu trúc mô học dạ dày hoàn toàn bình thường. Lớp niêm mạc được phủ bởi biểu mô trụ đơn, bên dưới là lớp mô liên kết thưa, không ghi nhận bất kỳ biến đổi bệnh lý hay tổn thương nào tại các lớp cấu trúc của thành dạ dày. - 33,34% tiêu bản còn lại xuất hiện tổn thương loét mức độ vừa. Trên các mẫu này, biểu mô trụ đơn vẫn còn bảo tồn, kèm theo hiện tượng tăng tiết nhầy lành tính. Tại mô đệm niêm mạc, quan sát thấy sự thâm nhiễm rõ rệt của bạch cầu đa nhân trung tính và lympho bào, phản ánh phản ứng viêm tại chỗ.
Lô SPNC liều thấp	Khoảng 66,66% số tiêu bản quan sát được có tổn thương loét, trong đó ghi nhận hai dạng tổn thương chính: - Loét hành tá tràng chiếm 33,33%: các tiêu bản xuất hiện những ổ loét nhỏ rải rác, tổn thương lan tới lớp cơ niêm. Mô đệm xung quanh ổ loét có hiện tượng thâm nhiễm rải rác bạch cầu hạt trung tính, kèm theo lympho bào. - Loét trợt hành tá tràng chiếm 33,33%: tại một số vùng, lớp niêm mạc bị bong tróc khu trú, chủ yếu ở 1/3 phía trên của biểu mô, phù hợp với hình ảnh trợt bề mặt. Mô đệm bên dưới ghi nhận sự xâm nhập rải rác của bạch cầu hạt trung tính.

3.2.4. Hình ảnh đại thể và vi thể hành tá tràng chuột sau 30 ngày nghiên cứu



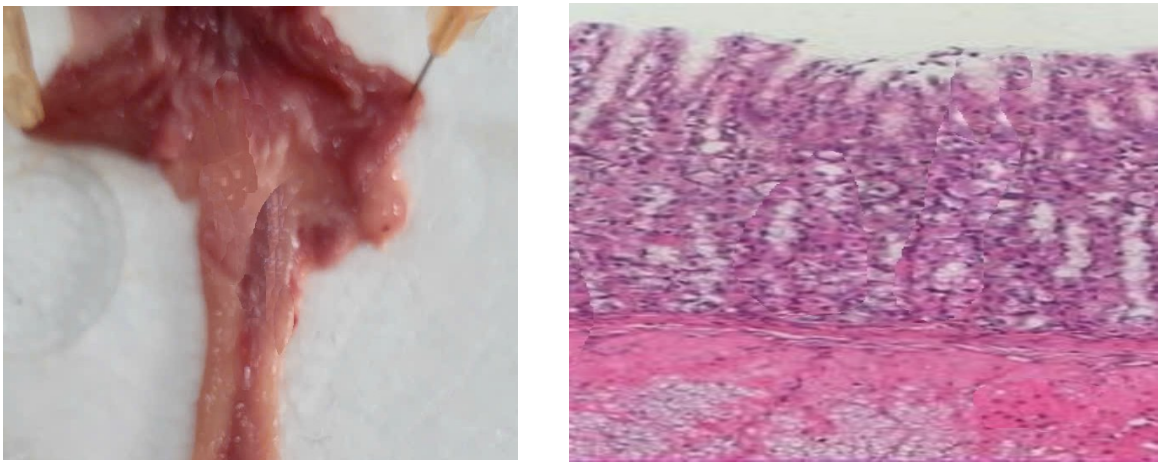
Hình 3.7. Đại thể và vi thể hành tá tràng chuột lô chứng sinh học (mã VLDT-C02)

Mảnh Tiêu bản nhuộm HE cho thấy hành tá tràng chuột có cấu trúc mô học bình thường, gồm đầy đủ bốn lớp: niêm mạc, dưới niêm mạc, tầng cơ và thanh mạc. Lớp biểu mô trụ đơn liên tục, các tuyến Lieberkühn sắp xếp đều, không biến dạng. Không ghi nhận hiện tượng hoại tử, bong tróc biểu mô, thâm nhiễm tế bào viêm hay sung huyết mạch máu (HE ×100).



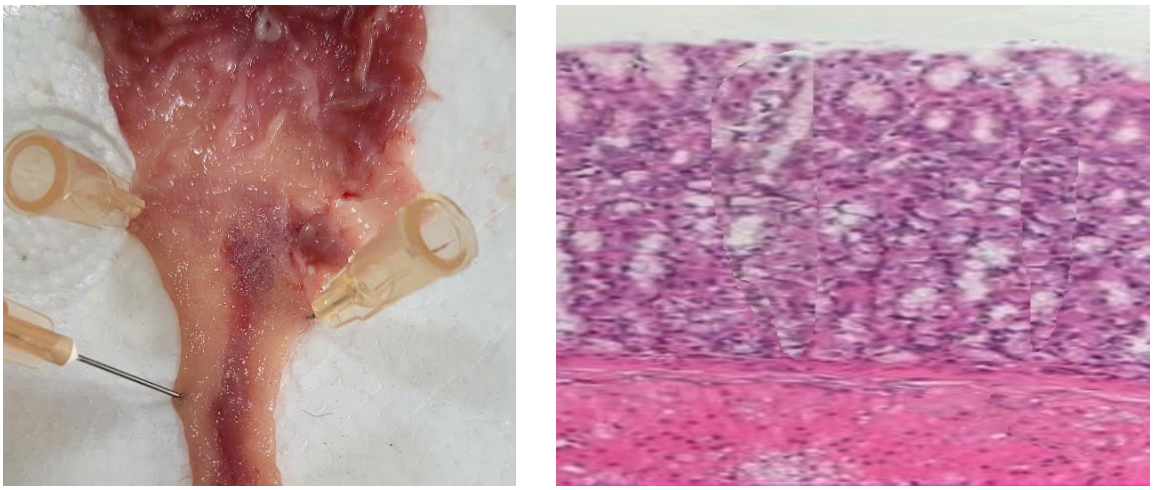
Hình 3.8. Đại thể và vi thể hành tá tràng chuột lô mô hình (mã VLDT-C14)

Tiêu bản nhuộm HE cho thấy tổn thương loét hành tá tràng rõ rệt, đặc trưng bởi mất hoặc bong tróc lớp biểu mô niêm mạc, hoại tử mô và phá hủy cấu trúc tuyến Lieberkühn. Xuất hiện ổ loét sâu, đáy loét chứa mô hoại tử, fibrin và nhiều tế bào viêm. Tầng dưới niêm mạc phù nề, sung huyết và thâm nhiễm mạnh tế bào viêm, tổn thương có thể lan tới tầng cơ. (HE ×100)



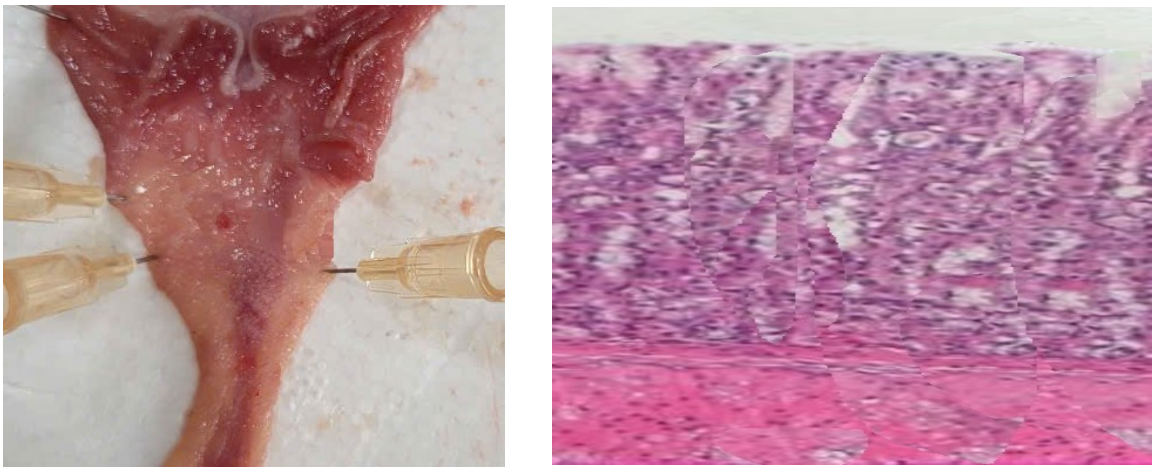
Hình 3.9. Đại thể và vi thể hành tá tràng chuột lô Famotidin (mã VLDT-C20)

Tiêu bản nhuộm HE cho thấy tổn thương mô học được cải thiện rõ rệt so với lô mô hình. Lớp biểu mô niêm mạc được phục hồi một phần hoặc gần hoàn toàn, diện tích ổ loét giảm, cấu trúc tuyến Lieberkühn dần trở lại bình thường. Mức độ thâm nhiễm tế bào viêm, phù nề và sung huyết giảm đáng kể, tầng cơ ít bị ảnh hưởng. (HE ×100)



Hình 3.10. Đại thể và vi thể hành tá tràng chuột lô SPNC liều cao (mã VLDT-C38)

Tiêu bản nhuộm HE cho thấy tổn thương mô học được cải thiện rõ rệt so với lô mô hình. Lớp biểu mô niêm mạc được phục hồi một phần hoặc gần hoàn toàn, diện tích ổ loét giảm, cấu trúc tuyến Lieberkühn dần trở lại bình thường. Mức độ thâm nhiễm tế bào viêm, phù nề và sung huyết giảm đáng kể, tầng cơ ít bị ảnh hưởng. (HE ×100)



Hình 3.11. Đại thể và vi thể hành tá tràng chuột lô SPNC liều thấp (mã VLDT-C43)

Tiêu bản nhuộm HE cho thấy tổn thương mô học được cải thiện rõ rệt so với lô mô hình. Lớp biểu mô niêm mạc được phục hồi một phần hoặc gần hoàn toàn, diện tích ổ loét giảm, cấu trúc tuyến Lieberkühn dần trở lại bình thường. Mức độ thâm nhiễm tế bào viêm, phù nề và sung huyết giảm đáng kể, tầng cơ ít bị ảnh hưởng. (HE ×100)

CHƯƠNG 4
BÀN LUẬN

4.1. Độc tính của viên nang Dạ dày VNC trên độc vật thực nghiệm

4.1.1. Độc tính cấp của viên nang Dạ dày VNC

Đánh giá độc tính của thuốc trên động vật thực nghiệm là việc làm bắt buộc và rất quan trọng trước khi thuốc mới được nghiên cứu sử dụng trên người.

Nghiên cứu độc tính cấp của viên nang Dạ dày VNC được tiến hành qua đường uống, áp dụng theo phương pháp Litchfield-Wilcoxon, phù hợp hướng dẫn của Bộ Y Tế và WHO.

Kết quả thử nghiệm trên chuột nhắt trắng (Bảng 3.1) cho thấy các mức liều từ 45 ml/kg (khoảng 33,5 viên/kg, tương ứng 18,5 g bột cao khô/kg) đến liều cao nhất 75 ml/kg (khoảng 58,83 viên/kg, tương ứng 30,83 g bột cao khô/kg) đều không gây ra bất kỳ biểu hiện bất thường nào. Trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc thử, không ghi nhận thay đổi về hành vi, vận động, khả năng ăn uống hay hoạt động bài tiết. Tại liều dùng cao gấp 53,5 lần liều dự kiến trên người (tính theo người trưởng thành 50 kg, hệ số ngoại suy chuột nhắt là 12, liều tối đa trên người là 06 viên/ngày), viên nang Dạ dày VNC không gây độc tính cấp qua đường uống. Trong toàn bộ thời gian theo dõi, từ 72 giờ đầu đến hết 7 ngày sau dùng thuốc, không xuất hiện bất kỳ dấu hiệu bất thường nào, và nghiên cứu cũng không xác định được LD_{50} của chế phẩm. Việc không ghi nhận phản ứng độc tính ngay cả ở liều rất cao cho thấy chế phẩm viên nang Dạ dày VNC có độ an toàn khá cao trong đánh giá độc tính cấp trên mô hình.

So sánh với các nghiên cứu trước đây về các chế phẩm có nguồn gốc dược liệu điều trị bệnh lý dạ dày, kết quả của Viên nang Dạ dày VNC có sự tương đồng.

Tác giả Phạm Bá Tuyến (2014) nghiên cứu độc tính cấp của Viên nang cứng HPmax (Công thức HPmax: cao khô chè dây 280 mg, dạ cẩm 170 mg, lá khôi 110 mg) cho thấy, với liều 25,2g/kg thể trọng chuột, không xác định được độc tính cấp và chưa tính được LD_{50} của chế phẩm trên chuột nhắt trắng theo đường uống [78].

Tác giả Nguyễn Tuấn Lượng (2024) nghiên cứu độc tính cấp của Cốm tan An

Vị (công thức Cốm tan An Vị: cao khô toàn phần khôi tía, curcumin, rotundin và tá dược) cho thấy, với liều cao nhất là 15,0g/kg thể trọng chuột, không xác định được độc tính cấp và chưa tính được LD_{50} của chế phẩm ốm tan An Vị trên chuột nhắt trắng theo đường uống [79].

Tổng hợp các dữ liệu trên cho thấy, Viên nang Dạ dày VNC không biểu hiện độc tính cấp ở liều thử nghiệm cao nhất 30,83 g bột cao khô/kg thể trọng chuột. Viên nang Dạ dày VNC dự kiến dùng 2400 mg/ngày, tương đương 48 mg/kg/ngày, trong khi liều thử tối đa trên chuột là 30,83 g/kg tương đương gấp 53,5 lần liều dùng tối đa trên người, sau khi quy đổi hệ số ngoại suy (chuột nhắt - người là 12). Do đó, chế phẩm có thể được xem là an toàn khi sử dụng đường uống và tương đồng với các nghiên cứu trên, đủ điều kiện để tiếp tục tiến hành các nghiên cứu độc tính bán trường diễn và đánh giá hiệu quả trên lâm sàng.

4.1.2. Độc tính bán trường diễn của viên nang Dạ dày VNC

4.1.2.1. Tình trạng chung và trọng lượng cơ thể của chuột

Sau 08 và 12 tuần, trọng lượng chuột ở tất cả các lô đều tăng đều tăng rõ rệt có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống mẫu thử ($p < 0,05$). Sự tăng cân phản ánh quá trình phát triển bình thường của chuột trong giai đoạn thí nghiệm, chứng tỏ mẫu thử không gây ảnh hưởng đến khả năng hấp thu, chuyển hóa và tăng trưởng. Đồng thời, giữa các lô uống mẫu thử và lô chứng sinh học không có sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), cho thấy việc sử dụng viên nang Dạ dày VNC không làm thay đổi cân nặng so với sinh lý bình thường của chuột, qua đó minh chứng chế phẩm không gây độc tính cấp trong thời gian thử nghiệm.

Như vậy, việc sử dụng viên nang Dạ dày VNC liên tục trong 12 tuần không gây ảnh hưởng bất lợi đến thể trạng chung cũng như tốc độ sinh trưởng của chuột, kể cả ở nhóm được dùng liều cao gấp 3 lần liều quy đổi có tác dụng trên người.

4.1.2.2. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC lên cơ quan tạo máu

Máu là một tổ chức liên quan mật thiết đến tất cả các cơ quan khác trong toàn cơ thể. Các chất trong máu phản ánh tình trạng các cơ quan trong cơ thể và cũng phản ánh tình trạng của cơ quan tạo máu một cách rõ rệt. Vì vậy, việc đánh giá các thông số như số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, công thức bạch cầu của chuột để có thể xác định được mức độ ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC lên cơ quan tạo máu.

Kết quả các Bảng từ 3.2 đến Bảng 3.9 đều cho thấy sau thời điểm 04 tuần, 08 tuần và 12 tuần, ĐVTN được uống viên nang Dạ dày VNC, các chỉ số trên ở lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học, cũng như so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống viên nang Dạ dày VNC ($p > 0,05$). Chứng tỏ việc sử dụng viên nang Dạ dày VNC liên tục trong 12 tuần không ảnh hưởng đến các chỉ số huyết học đang nghiên cứu.

4.1.2.3. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC lên chức năng gan, mức độ huỷ hoại gan và mô bệnh học của gan

Gan là cơ quan có nhiều chức năng rất quan trọng, đặc biệt là chắc năng thải độc cho cơ thể. Khi cơ thể uống thuốc có thể xảy ra tình trạng gây độc cho gan, làm ảnh hưởng đến chức năng gan. Do vậy, đánh giá tác động của thuốc lên gan là một nội dung thiết yếu trong nghiên cứu độc tính. Mức độ tổn thương tế bào gan thường được xác định thông qua việc định lượng các enzym đặc trưng của gan trong huyết thanh (AST, ALT). Sự gia tăng nồng độ của các enzym này phản ánh tình trạng tổn thương tế bào gan do thuốc hoặc các yếu tố gây độc khác.

ALT là enzym hiện diện nhiều trong cơ tim, cơ vân nhưng tập trung cao nhất ở gan, nằm chủ yếu trong bào tương tế bào nhu mô gan. Chỉ cần tổn thương nhẹ, hoặc thay đổi tính thấm màng tế bào gan, hoạt độ ALT trong huyết thanh đã có thể tăng đáng kể. Khác với ALT, khoảng hai phần ba lượng AST tồn tại trong ty thể, và chỉ một phần ba nằm ở bào tương tế bào gan. Vì vậy, khi tổn thương gan xảy ra ở mức độ nặng hơn, AST từ ty thể mới được giải phóng ra ngoài. Chính đặc điểm này khiến ALT thường tăng cao hơn AST trong phần lớn các trường hợp viêm gan.

Tại nghiên cứu này, Kết quả cho thấy sau 04 tuần và 08 tuần sử dụng viên nang Dạ dày VNC, hoạt độ AST và ALT ở các lô dùng mẫu thử (288 mg/kg và 864 mg/kg) không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$). Sau 12 tuần, hoạt độ AST ở hai lô thử nghiệm tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) so với lô chứng, tuy nhiên giá trị trung bình vẫn nằm trong giới hạn sinh lý bình thường của chuột cống (50-150 IU/L) [92], [93].

Điều này cho thấy sự tăng nhẹ AST có thể là phản ứng sinh lý tạm thời hoặc dao động cá thể, không phải biểu hiện của tổn thương tế bào gan thực sự. Đặc biệt,

hoạt độ ALT - enzym đặc hiệu của gan - không ghi nhận sự tăng đáng kể tại tất cả các thời điểm nghiên cứu, chứng tỏ không xảy ra hiện tượng hoại tử tế bào gan hoặc rò rỉ enzym vào máu. Khi AST tăng nhẹ nhưng ALT ổn định, có thể suy ra gan vẫn duy trì được tính toàn vẹn cấu trúc và chức năng.

Về nồng độ bilirubin, cholesterol và albumin toàn phần, Nồng độ bilirubin toàn phần là chỉ số phản ánh khả năng liên hợp và bài tiết của gan. Kết quả cho thấy, hàm lượng albumin, cholesterol và bilirubin toàn phần trong máu chuột không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê sau 04 tuần, 08 tuần và 12 tuần ($p > 0,05$). Điều này chứng minh chức năng chuyển hóa, tổng hợp và bài tiết của gan không bị ảnh hưởng.

Quan sát mô bệnh học là tiêu chí quan trọng trong đánh giá độc tính bán trường diễn, giúp phát hiện sớm những tổn thương tế bào mà các chỉ số sinh hóa máu đôi khi chưa phản ánh được.

Sau 04 tuần, 8 tuần dùng viên nang Dạ dày VNC, kết quả mô học cho thấy cấu trúc vi thể gan và của cả hai lô trị (liều 288 mg/kg và 864 mg/kg) không có sự khác biệt so với lô chứng sinh học. Mô gan vẫn bảo tồn cấu trúc tiểu thùy rõ, các bè tế bào gan xếp tỏa tia quanh tĩnh mạch trung tâm, không thấy hiện tượng thoái hóa mỡ, hoại tử hay thâm nhiễm tế bào viêm. Sau 12 tuần cho uống mẫu thử, hình ảnh mô học gan của lô trị 1 có xuất hiện ứ máu tĩnh mạch trung tâm và tĩnh mạch tiểu thùy gan có ý nghĩa thóng kê khi đối chiếu với lô chứng sinh học.

Sự thống nhất giữa kết quả các chỉ số sinh hóa máu (AST, ALT, bilirubin, albumin) và mô bệnh học cho thấy viên nang Dạ dày VNC không gây độc tính trên gan cả ở mức liều tương đương và gấp 3 lần liều sử dụng ở người trong thời gian 08 tuần.

4.1.2.4. Ảnh hưởng của viên nang Dạ dày VNC lên chức năng thận, và mô bệnh học của thận

Thận đóng vai trò là cơ quan đảm nhiệm chức năng bài tiết của cơ thể và dễ bị tác động bởi các yếu tố gây độc từ cả bên trong và bên ngoài. Khi sử dụng thuốc, nguy cơ ảnh hưởng đến nhu mô thận có thể xảy ra, dẫn đến suy giảm chức năng lọc và thải trừ các chất cặn. Một khi nhu mô thận bị tổn thương, hoạt động bài tiết giảm hiệu quả, làm tăng nồng độ các chất thải được đào thải qua thận trong máu. Việc đánh giá chức năng thận thường được thực hiện thông qua các xét nghiệm định

lượng creatinin huyết thanh và ure máu, hai chỉ số phản ánh khá chính xác mức độ lọc của thận và khả năng thải trừ các sản phẩm chuyển hóa. Creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Creatinin là sản phẩm chuyển hóa của creatin phosphat trong cơ, được thải trừ gần như hoàn toàn qua thận, vì vậy nồng độ creatinin huyết thanh là chỉ số phản ánh chức năng lọc cầu thận. Sự tăng cao creatinin thường gợi ý suy giảm chức năng thận hoặc tổn thương ống thận. Khi xảy ra tổn thương tại cầu thận, creatinin huyết thanh thường tăng sớm hơn so với ure. Do tính ổn định và khả năng phản ánh chính xác hơn mức lọc cầu thận, creatinin máu được xem là chỉ số đáng tin cậy hơn ure và vì vậy được ưu tiên sử dụng trong đánh giá và theo dõi chức năng thận hiện nay.

Kết quả ở Bảng 3.15 cho thấy sau thời điểm 04 tuần, 08 tuần và 12 tuần, ở cả lô trị 1 và lô trị 2, nồng độ creatinin trong máu chuột đều không ghi nhận sự thay đổi có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Đồng thời, so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi sử dụng mẫu thử cũng không xuất hiện khác biệt đáng kể ($p > 0,05$), cho thấy chế phẩm không ảnh hưởng đến chỉ số creatinin máu.

Sau 12 tuần dùng viên nang Dạ dày VNC, kết quả mô học cho thấy cấu trúc vi thận của cả hai lô trị đều không có sự khác biệt so với lô chứng sinh học. Mô thận duy trì cấu trúc vỏ-tủy bình thường, cầu thận có kích thước và mật độ đồng đều, không thấy biến đổi ở biểu mô ống lượn gần và xa, không xuất hiện hiện tượng phù, hoại tử hoặc xâm nhập tế bào viêm.

Sự thống nhất giữa kết quả nồng độ creatinin trong máu chuột và kết quả mô học chứng tỏ SPNC không ảnh hưởng đến hình thái, cũng như chức năng hoạt động bài tiết của thận trong suốt quá trình thử nghiệm 12 tuần.

4.1.3. Kết quả chung

Tổng hợp các kết quả nghiên cứu trên cho thấy, việc sử dụng viên nang Dạ dày VNC liên tục trong 08 tuần không gây ảnh hưởng bất lợi đến tình trạng chung, cân nặng, các chỉ số huyết học, sinh hóa máu cũng như cấu trúc vi thể gan, thận của chuột thực nghiệm. Các biến động nhỏ của một số chỉ số (AST) vẫn nằm trong giới hạn sinh lý bình thường, không phản ánh tổn thương thật sự của tế bào gan. Kết quả

mô học khẳng định không có tổn thương tế bào hoặc biến đổi mô bệnh học ở các cơ quan đích. Sự thống nhất giữa dữ liệu sinh hóa, huyết học và mô học chứng minh chế phẩm viên nang Dạ dày VNC có độ an khá cao, không gây độc tính khi sử dụng 8 tuần, đáp ứng các yêu cầu về độc tính bán trường diễn trong nghiên cứu tiền lâm sàng, là cơ sở khoa học quan trọng để tiến hành các nghiên cứu lâm sàng đánh giá hiệu quả và độ an toàn trong thời gian dài trên người.

Kết quả nghiên cứu trên phù hợp với kết quả nghiên cứu độc tính cấp, phù hợp với các nghiên cứu khác. Phạm Bá Tuyến (2014) nghiên cứu độc tính bán trường diễn chế phẩm HPmax cho thấy việc sử dụng thuốc liên tục trong 4 tuần, cũng như theo dõi thêm 2 tuần sau ngừng thuốc, không làm ảnh hưởng đến thể trạng, các thông số huyết học, sinh hóa máu, hay hình thái đại thể và cấu trúc vi thể gan-thận ở thỏ. Các quan sát này được ghi nhận ở cả mức liều tương đương liều điều trị trên lâm sàng (0,202 g/kg) và liều cao hơn gấp 5 lần (1,010 g/kg) [78].

Tác giả Nguyễn Tuấn Lượng (2024) "nghiên cứu độc tính bán trường diễn của chế phẩm Cốm tan An Vị trên chuột cống trắng bằng đường uống" trong thời gian 28 ngày của cốm tan An Vị với liều 2,1 g/kg thể trọng/ngày và liều 6,3 g/kg thể trọng/ngày cho thấy không gây thay đổi về tình trạng chung của động vật thí nghiệm, đồng thời không làm biến động các chỉ số huyết học, sinh hóa máu, cũng như hình thái đại thể và cấu trúc vi thể của gan và thận [79].

4.2. Tác dụng chống loét hành tá tràng của viên nang Dạ dày VNC trên mô hình gây loét bằng cysteamin ở chuột cống trắng

Loét hành tá tràng là những tổn thương ở niêm mạc hành tá tràng đã vượt quá lớp cơ niêm, do nhiều nguyên nhân gây ra. Bệnh là hậu quả của sự mất cân bằng giữa yếu tố gây loét và yếu tố bảo vệ niêm mạc. Có nhiều cơ chế bảo vệ niêm mạc hành tá tràng, trong đó có 2 cơ chế thường được nhắc đến là kích thích tiết chất nhày thông qua kích thích tổng hợp prostaglandin và bao phủ vết loét ngăn cản sự tấn công của acid, pepsin [6], [29].

Hiện nay, nhiều mô hình gây loét hành tá tràng trên động vật thực nghiệm đã được xây dựng, mỗi mô hình gắn với một cơ chế gây loét riêng và đòi hỏi lựa chọn thuốc đối chứng dương tương ứng. Một số mô hình sử dụng các tác nhân gây loét

xuất phát từ tác dụng không mong muốn của thuốc. Trong nghiên cứu này, mô hình loét được tạo ra bằng cysteamin, một chất có khả năng gây tổn thương dạ dày - tá tràng thông qua cơ chế đặc trưng của nó. Cysteamin gây ra sự giải phóng gastrin từ đó gây tăng tiết acid dịch vị bằng cách ức chế bài tiết tuyến Brunner tự phát, tăng biểu hiện endothelin-1 làm co mạch giảm tưới máu, giảm tiết bicarbonat. Sự suy giảm bài tiết tuyến Brunner có thể là một yếu tố quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của loét tá tràng gây ra do cysteamin. Do đó, gây loét dạ dày bằng cysteamin là mô hình thường dùng để nghiên cứu tác dụng bảo vệ dạ dày của thuốc theo cơ chế tăng cường yếu tố bảo vệ mà chủ yếu là tăng chất nhày bảo vệ niêm mạc [2], [77].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng cysteamin liều 400 mg/kg đường uống để gây mô hình loét dạ dày - tá tràng ở chuột cống trắng và đánh giá tác dụng bảo vệ niêm mạc hành tá tràng của viên nang Dạ dày VNC. Quan sát mức độ loét bằng kính lúp với các mức độ: hành tá tràng bình thường, sung huyết, chấm loét, vệt xuất huyết, loét sâu, thủng. Đây là mô hình được sử dụng từ lâu, tuy nhiên hiện nay vẫn rất phổ biến trên thế giới, và ở Việt Nam [77].

Famotidine là một thuốc đối kháng thụ thể histamin H_2, ức chế cạnh tranh sự gắn kết của histamin tại tế bào thành dạ dày, làm giảm thể tích và nồng độ acid dịch vị cả trong điều kiện cơ bản và khi bị kích thích bởi thức ăn. Hoạt lực ức chế bài tiết acid của famotidine mạnh hơn cimetidine 20-150 lần và ranitidine 3-20 lần, đồng thời có thời gian tác dụng kéo dài do thuốc tách chậm khỏi thụ thể. Uống một liều 40 mg vào buổi tối ức chế được tới 95% bài tiết acid dạ dày vào ban đêm và 32% vào ban ngày. Nhờ giảm acid và pepsin, famotidine góp phần bảo vệ niêm mạc trước các tác nhân gây loét như cysteamine [94].

Trong nghiên cứu này, famotidine được chọn làm thuốc đối chứng dương vì cơ chế ức chế tiết acid của nó phù hợp với cơ chế sinh bệnh của mô hình loét dạ dày - tá tràng do cysteamine gây ra.

Tác dụng chống loét hành tá tràng của viên nang Dạ dày VNC được đánh giá bởi: số chuột bị loét trong lô, tỉ lệ loét, chỉ số loét trung bình (Ui), % ức chế loét; đánh giá hình ảnh đại thể, vi thể.

Kết quả nghiên cứu cho thấy: ở Bảng 3.16 và Biểu đồ 3.1 cho thấy số lượng tổn thương ở lô mô hình dao động trong khoảng 2,25-4. Ở lô famotidin, số tổn thương giảm đáng kể, dao động trong khoảng 0-3, thể hiện tác dụng chống loét đặc trưng của thuốc đối kháng thụ thể H_2. Hai lô điều trị bằng SPNC cũng cho thấy xu hướng giảm tổn thương, đặc biệt ở liều 288 mg/kg/ngày, số lượng tổn thương chỉ dao động 0,5-2, thấp hơn so với lô liều cao 576 mg/kg/ngày (1-3). Điều này gợi ý rằng tác dụng bảo vệ niêm mạc hành tá tràng của SPNC có xu hướng hiệu quả hơn ở liều nghiên cứu thấp, có thể do sự tối ưu trong cân bằng giữa yếu tố bảo vệ và chuyển hóa hoạt chất.

Theo Bảng 3.17, có tới 70% chuột ở lô mô hình xuất hiện hình ảnh loét hành tá tràng. Cả famotidin và SPNC ở các liều thử nghiệm đều làm giảm có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$) số lượng tổn thương trung bình so với lô mô hình. Kết quả này chứng tỏ viên nang Dạ dày VNC có khả năng ức chế sự hình thành ổ loét hoặc thúc đẩy quá trình lành vết loét trên mô hình gây loét bằng cysteamin. Sự cải thiện này có thể liên quan đến tác dụng giảm tiết acid, tăng tiết chất nhầy, thành phần dược liệu có trong chế phẩm.

Quan sát Biểu đồ 3.2, tình trạng thủng hành tá tàng chỉ xuất hiện ở lô mô hình, chứng tỏ mô hình gây loét bằng cysteamin đã được thiết lập thành công. Ở nhóm điều trị, SPNC liều 288 mg/kg/ngày không xuất hiện xuất huyết, trong khi liều 576 mg/kg/ngày vẫn có tỷ lệ xuất huyết nhẹ (7,72%), thấp hơn rõ so với mô hình (15,65%) và tương đương famotidin (15,81%). Tỷ lệ tổn thương loét nhỏ cao nhất ở SPNC liều 288 mg/kg/ngày (55,58%), cho thấy mức độ tổn thương nhẹ, chủ yếu dạng trợt niêm mạc, trong khi SPNC liều cao (576 mg/kg/ngày) có tỷ lệ tổn thương loét lớn 46,20%, cao hơn mô hình (15,65%) và famotidin (5,28%). Điều này gợi ý rằng liều cao của SPNC có thể gây kích ứng niêm mạc nhẹ, hoặc các thành phần dược liệu có hoạt tính mạnh làm tăng chuyển hóa tại chỗ, từ đó ảnh hưởng đến sự ổn định của niêm mạc hành tá tràng.

Kết quả Bảng 3.18 cho thấy: Famotidin và SPNC liều 288 mg/kg/ngày đều làm giảm chỉ số loét có ý nghĩa thống kê so với mô hình ($p<0,05$). Ngược lại, SPNC liều 576 mg/kg/ngày không có khác biệt có ý nghĩa ($p>0,05$).

Kết quả Biểu đồ 3.3 cho thấy: quan sát vi thể cho thấy 100% mẫu ở các lô SPNC không xuất hiện tổn thương loét, niêm mạc bảo tồn bình thường, không ghi nhận xuất huyết hay apoptosis.

Độ sâu tổn thương trợt chỉ gặp ở lô mô hình và liều cao, trong khi liều 288 mg/kg/ngày không có hình ảnh trợt.

Phản ứng viêm giảm đáng kể, chỉ còn ở mức độ nhẹ ở 33,34% mẫu dạ dày của lô SPNC liều thấp, so với 66,66% ở mô hình.

Như vậy, xét cả trên chỉ số loét, tổn thương đại thể và mô bệnh học, viên nang Dạ dày VNC liều 288 mg/kg/ngày thể hiện tác dụng bảo vệ niêm mạc hành tá tràng rõ rệt, tương đương với nhóm đối chứng famotidin.

So sánh với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tuấn Lượng (2024) sử dụng Cốm tan An Vị trên mô hình gây loét tương tự, có thể nhận thấy một số điểm tương đồng và khác biệt sau: Nghiên cứu của Cốm tan An Vị ghi nhận số ổ loét trung bình ở lô mô hình là 4,40 ± 0,84; ở lô thuốc chuẩn (ranitidin) là 1,30 ± 0,48; và lô thuốc thử (Cốm tan An Vị) là 2,21 ± 0,80 ($p < 0,05$), độ sâu ổ loét trung bình ở lô mô hình cao hơn so với lô thuốc chuẩn và thuốc thử ($p < 0,05$), nhưng sự khác biệt giữa hai lô điều trị không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), chỉ số loét trung bình ở lô mô hình là 8,15 ± 1,82; lô thuốc chuẩn 3,78 ± 1,62; và lô thuốc thử 4,90 ± 1,30, với sự khác biệt có ý nghĩa giữa mô hình và các nhóm điều trị ($p < 0,05$).

So với kết quả nghiên cứu của tác giả Phạm Bá Tuyến (2015) đánh giá tác dụng của HPmax trên chỉ số loét tá tràng cho thấy cả lô mô hình, lô ranitidin và lô HPmax có chỉ số loét thấp hơn tương ứng là 5,4 ± 1,9; 3,4 ± 2,5 và 4,6 ± 1,4.

Tác dụng chống loét hành tá tràng của Viên nang Dạ dày VNC có thể do tác dụng sinh học từ thành phần chính là bột khô cao chiết phân đoạn cây trai hoa trần *(M. Nudiflora)* là loài cây cùng chi với các cây đã được nghiên cứu nhiều tại Việt Nam và trên thế giới như cây cỏ rươi lá bắc (*(Murdannia bacteara)* và loài *M. Loriformis*. Nghiên cứu của Vũ Thị Thúy Linh (2023) về "độc tính và tác dụng chống loét dạ dày của cao chiết cây trai hoa trần", tác giả ghi nhận rằng cao phân đoạn ethyl acetat thu được từ phần trên mặt đất của cây, khi sử dụng ở các mức liều thử nghiệm, đều cho xu hướng làm giảm chỉ số loét so với lô mô hình. Hiệu quả rõ

rệt nhất xuất hiện ở liều 360 mg cao khô/kg, với tỷ lệ ức chế loét đạt 25,25%, và cơ chế tác dụng được xác định liên quan đến tăng cường hàng rào bảo vệ niêm mạc, thúc đẩy tiết chất nhày và bicarbonate [20]. Nguyễn Việt Hà (2020), "nghiên cứu và phân lập một số hợp chất và tác dụng chống loét dạ dày của cây bao tử *(Murdannia bacteara)"* cho thấy cao phân đoạn dịch chiết ethyl acetat liều 0,035 g cao/kg/ngày uống trong 7 ngày liên tục có tác dụng chống loét dạ dày, tương đương misoprostol 50 µg/kg [71]. Azham Mohamad và cộng sự (2021), nghiên cứu về tác dụng sinh học của *M. loriformis* (cùng chi Mudania với cây trai hoa trần) cho kết quả: uống chiết xuất *M. loriformis* ở liều 400 mg/kg làm tăng đáng kể lượng chất nhầy thành dạ dày và giảm tiết axit dạ dày trong mô hình thắt môn vị [72]. Các nghiên cứu khác của Muhammad (2015), Shah Dawood và các cộng sự (2017) chỉ ra loài *M. nudiflora* có chữa các chất chống OXH có khả năng chống lại các vi khuẩn gây bệnh [18], [19]; Bhargab Nath Patwari và cộng sự (2014) đã đánh giá được tác dụng giảm đau của dịch chiết từ *M. nudiflora* trên chuột bạch bằng phương pháp thử trên đĩa nóng [16].

Ở Trung Quốc, cây trai hoa trần được gọi là Khỏa hoa thủy trúc thảo, Lộ hoa thủy trúc diệp; Theo Tứ Xuyên cổ truyền y học: cây có vị ngọt nhạt, tính bình, không độc; quy kinh: kinh phế, kinh tam tiêu, kinh can; công năng: Thanh nhiệt giải độc, chỉ khái, chỉ huyết, tiêu đàm; trị phế nhiệt ho, nôn ra máu, áp xe sữa, áp xe phổi, sưng độc không rõ nguyên nhân, lợi tiểu, chống viêm, chữa lành vết thương [65],[66]. Ở Việt Nam, cây được dùng để điều trị ho ra máu, nhọt độc, sưng vú, lở ngứa, rắn cắn, chữa lành vết thương [61]. Các luận điểm trên là cơ sở để gợi ý Viên nang Dạ dày VNC sẽ có hiệu quả điều trị tốt các triệu chứng của bệnh loét hành tá tràng, thuộc phạm vi chứng Vị quản thống ở các thể: khí trệ, hỏa uất và huyết ứ do tính bình và tác dụng thanh nhiệt giải độc, chỉ huyết.

KẾT LUẬN

1. Về độc tính của viên nang Dạ dày VNC

1.1. Độc tính cấp

Viên nang Dạ dày VNC không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 30,83 g bột cao khô/kg/ngày trên thực nghiệm. Chưa xác định được LD_{50} của viên nang Dạ dày VNC trên đường uống.

1.2. Độc tính bán trường diễn

- Sau 4 tuần uống và 8 tuần dùng Viên nang Dạ dày VNC với 2 mức liều 288 mg bột cao khô/kg/ngày (tương đương liều điều trị dự kiến trên người) và 864 mg bột cao khô/kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương liều điều trị dự kiến trên người) không ghi nhận bất kỳ biểu hiện độc tính bán trường diễn nào trên động vật thí nghiệm.

- Sau 12 tuần làm tăng chỉ số AST, ALT trên chuột cống trắng có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên vẫn nằm trong khoảng giới hạn sinh lý bình thường của ĐVTN. Trên hình ảnh mô học gan lô trị 1 có xuất hiện ứ máu tĩnh mạch trung tâm và tĩnh mạch tiểu thùy gan.

2. Về tác dụng chống loét hành tá tràng của viên nang Dạ dày VNC

Kết quả nghiên cứu cho thấy sản phẩm Viên nang Dạ dày VNC liều 288 mg/kg/ngày trên chuột cống trắng đã làm giảm rõ rệt các chỉ số phản ánh mức độ loét hành tá tràng do cysteamine gây ra, sự cải thiện này thể hiện qua giảm chỉ số loét có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$), với tỷ lệ ức chế loét đạt 59,27%. Mức độ tổn thương quan sát trên hình ảnh đại thể và vi thể của hành tá tràng cũng được cải thiện.

KIẾN NGHỊ

Kết quả thực nghiệm cho thấy viên nang Dạ dày VNC là chế phẩm khá an toàn và tác dụng hiệu quả về chống loét hành tá tràng. Trên cơ sở này, nghiên cứu đề xuất kiến nghị như sau:

- Tiếp tục nghiên cứu thêm các tác dụng giảm đau, chống viêm Dạ dày, kháng HP thên thực nghiệm.

- Bước đầu áp dụng nghiên cứu đánh giá tính an toàn và hiệu quả tác dụng chống loét hành tá tràng trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] **Jun-wei Gong et al.** (2023), "Development and validation of a CT algorithm for the identification of nonperforated duodenal bulb ulcer," *European Journal of Radiology,* vol. 162, p. 110761, doi: https://doi. org/10 .10 16/j.e jrad.20 23.110761.

[2] **Laliteswar Pratap Singh and Sanjeeb Kumar Kar** (2025), "A comprehensive review of peptic ulcer disease: epidemiology, experimental models, and mechanistic insights," *Journal of Applied Pharmaceutical Research,* vol. 13, no. 2, pp. 39-54.

[3] **Hassan Azhari et al.** (2018), "The global incidence of peptic ulcer disease and its complications at the turn of the 21st century: A systematic review: 1199", *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG,* vol. 113, pp. S684-S685.

[4] **Tung L Nguyen et al.** (2010), "Helicobacter pylori infection and gastroduodenal diseases in Vietnam: a cross-sectional, hospital-based study", *BMC gastroenterology,* vol. 10, pp. 1-7, doi: 10.1186/1471-230X-10-114.

[5] **Duc T Quach et al.** (2014), "Value of a new stick-type rapid urine test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in the Vietnamese population", *World Journal of Gastroenterology: WJG,* vol. 20, no. 17, pp. 5087-5091, doi: 10.3748/wjg.v20.i17.5087.

[6] **Karanvir Singh, Rajesh Kumar, Ajeet Pal Singh, Meenakshi Malhotra, and R Rani** (2024), "Peptic Ulcer: A review", *Int. J. Med. Phar. Drug Re,* vol. 8, no. 2, pp. 38-46.

[7] **Emma Sverdén, Lars Agréus and Jesper Lagergren** (2019), "Peptic ulcer disease", *Bmj,* vol. 367.

[8] **H Malmi, H Kautiainen, J Koskenpato, and MA Färkkilä** (2014), "Incidence and complications of peptic ulcer disease requiring hospitalisation have markedly decreased in Finland", *Alimentary pharmacology &*

therapeutics, vol. 39, no. 5, pp. 496-506, doi: 10.1111/apt.12620.

[9] **Angel Lanas et al.** (2011), "The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation", *Alimentary pharmacology & therapeutics,* vol. 33, no. 5, pp. 585-591, doi: 10.1111/j.1365-2036. 2010.04563.x.

[10] **陆远贵，王海** (2025), "中医药对胃脘痛的认识及进展", *Advances in Clinical Medicine,* vol. 15, p. 1308.

Lục Viễn Quý và Vương Hải (2025), "Quan điểm và tiến triển nghiên cứu của Trung y dược đối với chứng Vị quản thống", *Advances in Clinical Medicine,* tập 15, tr. 1308.

[11] **周英信 (**2012), "脾胃病证, 胃 痛", *中医内科学*. 贵阳: 贵州科技出版社, pp. 107-113.

Chu Anh Tín (2012). Bệnh chứng Tỳ vị - Chứng Vị thống, Trung y Nội khoa. Quý Dương: Nhà xuất bản Khoa học - Kỹ thuật Quý Châu, tr. 107–113.

[12] **Đào Văn Phan (**2018), *Dược lý học lâm sàng*. Trường Đại học Y Hà Nội: NXB Y học.

[13] **Yoshikazu Kinoshita, Norihisa Ishimura, and Shunji Ishihara** (2018), "Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use", *Journal of neurogastroenterology and motility,* vol. 24, no. 2, p. 182.

[14] **Harika Domathoti** (2024), "Efficient role of Herbs used in Ulcer Therapy", *UPI Journal of Pharmaceutical, Medical and Health Sciences,* pp. 36-43.

[15] **Yuan-Chuen Wang and Tung-Liang Huang** (2005), "Screening of anti-Helicobacter pylori herbs deriving from Taiwanese folk medicinal plants", *FEMS Immunology & Medical Microbiology,* vol. 43, no. 2, pp. 295-300, doi: 10.1016/j.jep.2007.02.025.

[16] **Bhargab Patwari, Trishna Das, Dipankar Saha, and Bhabesh Das** (2014), "Phytochemical standardization and analgesic activity of *Murdannia nudiflora* (L) Brenan".

[17] **Vinay Kumar and Jon C Aster (**2014), *Robbins and Cotran pathologic basis*

of disease, professional edition e-book. Elsevier health sciences.

[18] **Muhammad Dawood Shah and Mohammad Iqbal** (2017), "The potential protective effect of Commelina nudiflora L. against carbon tetrachloride (CCl 4)-induced hepatotoxicity in rats, mediated by suppression of oxidative stress and inflammation," *Environmental health and preventive medicine,* vol. 22, pp. 1-19.

[19] **Muhammad Dawood Shah and Mohammad Iqbal** (2018), "Antioxidant activity, phytochemical analysis and total polyphenolics content of essential oil, methanol extract and methanol fractions from Commelinanudiflora", *Int. J. Pharm. Pharm. Sci,* vol. 10, no. 8, pp. 36-43.

[20] **Vũ Thị Thúy Linh** (2023), "Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng chống loét dạ dày của cao chiết từ cây trai hoa trần (*Murdannia nudiflora* (L.) Bernan) trên thực nghiệm," Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam,

[21] **Martin J. Blaser Ernst J. Kuipers (**2019), "Acid Peptic Disease," in *Goldman's Cecil Medicine (Twenty Fourth Edition)*, vol. 141, A. I. S. Lee Goldman Ed. W.B. Saunders: Rutgers University, pp. 886-895.

[22] **ВТ Ивашкин *et al.*** (2024), "Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтер ологич еской ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов, Росси йского эндоскопического общества и Научного сообщества по содействи ю клиническому изучению микробиома человека)," *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии,* vol. 34, no. 2, pp. 101-131.

V.T. Ivashkin và cộng sự (2024). "Chẩn đoán và điều trị bệnh loét ở người trưởng thành (Khuyến cáo lâm sàng của Hiệp hội Tiêu hóa Nga, Hội Phẫu thuật Đại trực tràng Nga, Hội Nội soi Nga và Cộng đồng Khoa học hỗ trợ nghiên cứu lâm sàng hệ vi sinh vật người) ". *Tạp chí Nga về Tiêu hóa, Gan mật và đại trực tràng,* tập 34, số 2, tr. 101–131.

[23] **K Sake et al.** (2024), "Épidémiologie actuelle des ulcères gastriques et duodénaux à Parakou en République du Benin", *Journal de la Recherche*

Scientifique de l'Université de Lomé, vol. 26, no. 1, pp. 1-8.

[24] **Phạm Bá Tuyến và Nguyễn Trọng Thông** (2012), "Nghiên cứu tác dụng kháng Helicobacter Pylori và chống loét tá tràng cùa HPmax", Trường Đại học Y Hà Nội,

[25] **Tran Thanh Binh et al.** (2018), "Molecular epidemiology of Helicobacter pylori infection in a minor ethnic group of Vietnam: a multiethnic, population-based study", *International journal of molecular sciences,* vol. 19, no. 3, p. 708.

[26] **Nguyen Thanh Chung** (2025), "Evaluation of the effectiveness of palb regimen in patients with duodenal ulcers infected with h.pylori at the internal medicine and gastroenterology clinic - Nghe An general friendship hospital", *Vietnam Journal of Community Medicine,* vol. 66, pp. 107-112.

[27] **Brian Shames (**2019), "Anatomy and physiology of the duodenum," in *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set*: Elsevier, pp. 786-803.

[28] **Bộ môn Giải phẫu (**2005), "Dạ dày, ruột non và tụy", *Giải phẫu người*. Trường Đại học Y Hà Nội, tr. 244-261.

[29] **Rizki Amalia et al.** (2024), "The Prevalence, Etiology and Treatment of Gastroduodenal Ulcers and Perforation: A Systematic Review," *Journal of Clinical Medicine,* vol. 13, no. 4, p. 1063.

[30] **MD Shounak Das** (2023), "NSAIDs (including aspirin): Primary prevention of gastroduodenal toxicity," . [Online]. Available: https://w ww.uptodate. com/c onte nts/nsaids-including-aspirin-primary-prevention-of-gastrodu ode nal-toxicity.

[31] **Ulrik Deding, Linda Ejlskov, Christian Torp-Pedersen, and Henrik Bøggild** (2016), "Perceived stress as a risk factor for peptic ulcers: a register-based cohort study", *BMC gastroenterology,* vol. 16, pp. 1-12, doi: 10.1186/s12876-016-0554-9.

[32] **Susan Levenstein, Steffen Rosenstock, Rikke Kart Jacobsen, and Torben Jorgensen** (2015), "Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of Helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs", *Clinical Gastroenterology and Hepatology,* vol. 13, no.

3, pp. 498-506. e1, doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.052.

[33] **Pallab Maity and Uday Bandyopadhyay** (2003), "Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer–recent mechanistic update", *Molecular and cellular biochemistry,* vol. 253, pp. 329-338, doi: 10.10 23/A:10 2604 0723669.

[34] **Harathi Yandrapu and Jerzy Sarosiek** (2015), "Protective factors of the gastric and duodenal mucosa: an overview", *Current gastroenterology reports,* vol. 17, pp. 1-8, doi: 10.1007/s11894-015-0452-2.

[35] **G Bereda** (2022), "Peptic Ulcer disease: definition, pathophysiology, and treatment," *Journal of Biomedical and Biological Sciences,* vol. 1, no. 2, pp. 1-10.

[36] **Angel Lanas and Francis KL Chan** (2017), "Peptic ulcer disease", *The Lancet,* vol. 390, no. 10094, pp. 613-624, doi: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7.

[37] **GUTCARE.** "Differentiating Between Peptic Ulcer Disease & Gastritis." https://www.gutcare.com.sg/differentiating-between-peptic-ulcer-disease-gastri tis/ (accessed 14/07, 2024).

[38] **Michael F Dixon** (2001), "Pathology of gastritis and peptic ulceration," *Helicobacter pylori: physiology and genetics,* pp. 457-469.

[39] **Seong-Hyung Choi, Jun Lee, and Na Ra Yun** (2017), "Endoscopic characteristics of infection-associated peptic ulcers", *Helicobacter,* vol. 22, no. 6, p. e12427, doi: 10.1111/hel.12427.

[40] **Yao-Kuang Wang et al.** (2015), "Diagnosis of Helicobacter pylori infection: Current options and developments," *World Journal of Gastroenterology: WJG,* vol. 21, no. 40, pp. 11221-11235, doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11221.

[41] **Antonio Tarasconi et al.** (2020), "Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines", *World journal of emergency surgery,* vol. 15, pp. 1-24.

[42] **DY Graham, JG Kim, MS Osato, and HB El-Serag** (2003), "Meta-analysis: proton pump inhibitor or H2-receptor antagonist for Helicobacter pylori eradication", *Alimentary pharmacology & therapeutics,* vol. 17, no. 10, pp. 1229-1236, doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01583.x.

[43] **Peter Malfertheiner *et al.*** (2022), "Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report", vol. 71, no. 9, pp.

1724-1762, doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.

[44] **Đỗ Thị Hồng Khanh, và Hồ Thị Vân Khánh** (2024), "Đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ 4 thuốc có bismuth tiệt trừ Helicobacter pylori ở bệnh nhân viêm loét dạ dày-tá tràng tại bệnh viện 19/8 Bộ Công an," *Tạp chí Y học Việt Nam,* vol. 539, no. 1.

[45] **Bertha Magreta Chakhame et al.** (2023), "Women's perceptions of and experiences with the use of misoprostol for treatment of incomplete abortion in central Malawi: a mixed methods study", *Reproductive Health,* vol. 20, no. 1, p. 26, doi: 10.1186/s12978-022-01549-w.

[46] **Mary Lou Moore** (2002), "Misoprostol-Is More Research Needed?", *The Journal of Perinatal Education,* vol. 11, no. 3, p. 43, doi: 10.1624/105812402X88849.

[47] **Claudio Bilardi *et al.*** (2004), "A 10-day levofloxacin-based therapy in patients with resistant Helicobacter pylori infection: a controlled trial", *Clinical Gastroenterology and Hepatology,* vol. 2, no. 11, pp. 997-1002, doi: 10.1016/s1542-3565(04)00458-6.

[48] **William D Chey and Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology** (2007), "American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection", *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG,* vol. 102, no. 8, pp. 1808-1825, doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01393.x.

[49] **Asghar Qasim et al.** (2005), "Rifabutin-and furazolidone-based Helicobacter pylori eradication therapies after failure of standard first-and second-line eradication attempts in dyspepsia patients", *Alimentary pharmacology & therapeutics,* vol. 21, no. 1, pp. 91-96, doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02210.x.

[50] **赵孟军，唐梅文** (2025), "中医药治疗胃脘痛的研究进展", *Traditional Chinese Medicine,* vol. 14, p. 3000.

Triệu Mạnh Quân và Đường Mai Văn (2025), "Tiến triển nghiên cứu về điều trị chứng Vị quản thống bằng Y học cổ truyền", *Traditional Chinese Medicine*, tập 14, tr. 3000.

[51] **Tiến Thành Dật Danh (**2017), "Lục nguyên chính kỷ đại luận", *Hoàng đế nội kinh, Tố vấn*: NXB Hồng Đức, tr. 694-695.

[52] **Tiến Thành Dật Danh (**2017), "Tà khí tạng phủ bệnh hình", *Hoàng đế nội kinh, Linh khu*: NXB Hồng Đức, tr. 97-98.

[53] **Nguyễn Thị Bay (**2007), "Loét dạ dày-tá tràng", *Bệnh học và điều trị Nội khoa (kết hợp Đông- Tây y)*: NXB Y học, tr. 127-140.

[54] **余绍源 罗云坚, 黄穗平 (**2004), *消化科专病中医临床诊治*. 人民卫生出版社.

Dư Thiệu Nguyên, La Vân Kiên, Hoàng Tuệ Bình (2004). *Chẩn đoán và điều trị lâm sàng Y học cổ truyền các bệnh chuyên khoa Tiêu hóa*. Nhà xuất bản Y tế Nhân dân.

[55] **Vũ Nam, Trần Thúy (**2004), "Vị quản thống", *Chuyên đề nội khoa Y học cổ truyền*: NXB Y học, tr. 307-316.

[56] **Nguyễn Thị Bay and Lê Thị Lan Hương (**2022), "Viêm loét dạ dày tá tràng", *Bệnh học và điều trị Nội khoa kết hợp Đông Tây y*, tập 2. Bộ môn Nội khoa Đông y - Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh: NXB Y học, tr. 42-60.

[57] **Hải Thượng Lãn Ông-Lê Hữu Trác (**1997), "Vị quản thống", *Hải thượng y tông tâm lĩnh*: NXB Y học.

[58] **Phạm Văn Trịnh** (1995), "Góp phần nghiên cứu tác dụng điều trị cắt cơn đau loét dạ dày tá tràng của viên VIFATA", Luận án tiến sĩ khoa học Y Dược, Trường Đại học Y Hà Nội,

[59] **Nghiêm Thị Thanh Hường và Nguyễn Thị Thanh Tú** (2024), "Tác dụng của viên nang cứng từ bài thuốc "Dạ dày HĐ" trên bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng có Helicobacter pylory dương tính," (in vie), *Tạp chí Nghiên cứu Y học,* tập 178, số 5, tr. 250-258, doi: 10.52852/tcncyh.v178i5.2358.

[60] **Nguyễn Thanh Trung, Phạm Quốc Bình và cs** (2021), "Nghiên cứu tác dụng chống viêm loét dạ dày-tá tràng của bài thuốc "Kiện tỳ chỉ thống HV" trên thực nghiệm", *Tạp chí Y Dược cổ truyền Việt Nam,* tập 36, số 3, tr. 4-10, doi: 10.60117/vjmap.v36i3.143.

[61] **Tuệ Tĩnh Thiền Sư** "Rau rươi, Trai hoa trần - *Murdannia nudiflora* (L) Brenan" *Tuyển tập 3033 cây thuốc đông y Tuệ Tĩnh*, tr. 889.

[62] **Hkcww.** "裸花水竹葉 *Murdannia nudiflora*." https://h kcww.org /hk plant

/readi d.php?id=1660 (accessed 10/07, 2024).

Hkcww. "Khỏa hoa thủy trúc thảo *Murdannia nudiflora*."

[63] **GJ Keighery** (1982), "Facultative cleistogamy in *Murdannia nudiflora* (Commelinaceae)", *Flora,* vol. 172, no. 4, pp. 327-328, doi: 10.1016/S0367-2530(17)31344-0.

[64] **Samin Huq** (2015), "Comparative phytochemical evaluation and biological activity screening of *Murdannia nudiflora* and *Tradescantia pallida*".

[65] **丁炳扬, 金川**. (2017) 裸花水竹叶（Murdannia nudiflora (L.) Brenan）. *温州植物志第五卷*. pp.266.

Đinh Bỉnh Dương, Kim Xuyên (2017), "Khỏa hoa thủy trúc diệp (*Murdannia nudiflora* (L.) Brenan), *Ôn Châu thực vật chí,* tập 5, tr. 266.

[66] **丁炳揚, 金川,** "裸花水竹葉（*Murdannia nudiflora* (L.) Brenan）". Online - Baike.Baidu. https://baike.baidu.hk/item/%E8%A3%B8%E8%8A%B1%E6%B0%B4%E7%AB%B9%E8%91%89/1666794#5 (accessed 10/07, 2024).

Đinh Bỉnh Dương, Kim Xuyên (2017), "Khỏa hoa thủy trúc diệp (*Murdannia nudiflora* (L.) Brenan), Trực tuyến tại Baike.baidu.

[67] **叶华谷、裴男才、廖文波、曾飞燕 (**2018), "裸花水竹叶", *中国药用植物*: 化学工业出版社, p. 284.

Diệp Hoa Cốc, Bùi Nam Tài, Liêu Văn Ba, Tăng Phi Yến (2018), Khỏa hoa thủy trúc diệp, *Trung Quốc dược dụng thực vật.* Bắc Kinh: Nhà xuất bản Công nghiệp Hóa chất, tr. 284.

[68] **Palaniselvam Kuppusamy, Mashitah M Yusoff, Solachuddin JA Ichwan, Narasimha Reddy Parine, Gaanty Pragas Maniam, and Natanamurugaraj Govindan** (2015), "Commelina nudiflora L. edible weed as a novel source for gold nanoparticles synthesis and studies on different physical-chemical and biological properties", *Journal of Industrial and Engineering Chemistry,* vol. 27, pp. 59-67, doi: 10.1016/j.jiec.2014.11.045.

[69] **Palaniselvam Kuppusamy et al.** (2016), "In vitro anticancer activity of Au, Ag nanoparticles synthesized using *Commelina nudiflora* L. aqueous extract against HCT-116 colon cancer cells," *Biological trace element research,* vol.

173, pp. 297-305.

[70] **澳門生物資料庫**. 裸花水竹葉. *澳門植物誌*. pp.60. Available: https://nature.iam.gov.mo/c/biologyInfo/plant/detail?id=fd4b464e-7bf2-4c07-ab88-f7958e9e40f6

Cơ sở dữ liệu sinh học Ma Cao. Khỏa hoa thủy trúc thảo. *Thực vật chí Ma Cao*, tr. 60.

[71] **Nguyễn Việt Hà** (2020), "Nghiên cứu phân lập một số hợp chất và đánh giá tác dụng chống loét dạ dày của cây bao tử (*murdannia sp.*)."

[72] **Intan Soraya Che Sulaiman, Azham Mohamad, and Osumanu Haruna Ahmed** (2021), "Murdannia loriformis: A review of ethnomedicinal uses, phytochemistry, pharmacology, contemporary application, and toxicology", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine,* vol. 2021, no. 1, p. 9976202, doi: 10.1155/2021/9976202.

[73] **Hà Quý Anh** (2024), "Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng chống loét dạ dày - tá tràng, giảm đau của viên nang An Dạ trên thực nghiệm", Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, Luận văn Thạc sĩ.

[74] **Bộ Y Tế** (2015), "Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc Đông y, thuốc từ dược liệu," *Quyết định Số 141/QĐ-K2ĐT*.

[75] **Klaus-Peter Wilhelm and Howard I Maibach (**2012), "OECD guidelines for testing of chemicals", *Dermatotoxicology*: CRC Press, pp. 509-511.

[76] **JT jnr Litchfield and Frank Wilcoxon** (1949), "A simplified method of evaluating dose-effect experiments," *Journal of pharmacology and experimental therapeutics,* vol. 96, no. 2, pp. 99-113.

[77] **Predrag Sikiric et al.** (2023), "From Selye's and Szabo's Cysteamine-Duodenal Ulcer in Rats to Dopamine in the Stomach: Therapy Significance and Possibilities," *Pharmaceuticals,* vol. 16, no. 12, p. 1699.

[78] **Phạm Bá Tuyến** (2014), "Nghiên cứu tác dụng của chế phẩm HPmax trong điều tri loét hành tá tràng có Helicobacter pylori", Đại học Y Hà Nội,

[79] **Nguyễn Tuấn Lượng** (2024), "Nghiên cứu độc tính và tác dụng điều trị loét tá tràng nhiễm Helicobacter pylori của cốm tan An Vị", Viện Y học cổ truyền

Quân Đội.

[80] **Yi-Chen Lee, Chun-Wen Cheng, Huei-Jane Lee, and Huei-Chuien Chu** (2017), "Apple polyphenol suppresses indomethacin-induced gastric damage in experimental animals by lowering oxidative stress status and modulating the MAPK signaling pathway", *Journal of medicinal food,* vol. 20, no. 11, pp. 1113-1120.

[81] **Hichem Sebai et al.** (2014), "Protective effect of Artemisia campestris extract against aspirin-induced gastric lesions and oxidative stress in rat", *Rsc Advances,* vol. 4, no. 91, pp. 49831-49841.

[82] **Đào Thị Vui, Nguyễn Trọng Thông và Nguyễn Thượng Dong** (2007), "Tác dụng bảo vệ và hồi phục loét dạ dày trên mô hình gây loét bằng Indomethacin của rễ củ Sâm báo Thanh Hóa", tr. 35-45. Tạp chí dược học.

[83] **Morufu E Balogun, Elizabeth E Besong, Jacinta N Obimma, SF Djobissie, and Ogochukwu S Mbamalu** (2018), "Gastroprotective effect of ethanolic extract of Vigna subterranea in ethanol-induced gastric mucosal ulceration in Rats," *Ind. J. Physiol. Pharmacol,* vol. 62, pp. 347-358.

[84] **Prasenjit Mitra, Tanaya Ghosh, and Prasanta Kumar Mitra** (2013), "Anti-peptic ulcer activity of TLC separated fractions of root extract of astilbe rivularis in rats", *Eur J Biotechnol Biosci,* vol. 1, no. 1, pp. 47-52.

[85] **Dang Thi Thu Hien et al.** (2022), "Evaluation of the protective effect of agar-hp hard capsule for peptic ulcer in experimental animals," *Tạp chí Nghiên cứu Y học,* vol. 161, no. 12E11, pp. 135-142.

[86] **S Sood, A Muthuraman, NS Gill, M Bali, and PD Sharma** (2010), "Effect of Citrus karna peel extract on stress induced peptic ulcer in rat," *Journal of Biological Sciences,* vol. 10, no. 3, pp. 231-236.

[87] **LP Takem, PM Udia, and CF Poh** (2014), "Anti-secretory, gastroprotective and anti-ulcer activities of aqueous extract of Phragmanthera capitata S. Balle in rats," *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research,* vol. 5, no. 8, pp. 3560-3565.

[88] **World Health Organization.** "WHO Traditional Medicine Strategy: 2014-2023. ." https://iris.who.int/handle/10665/92455 (accessed 14/07, 2024).

[89] **World Health Organization (**2003), *The world health report 2003: shaping the future*. World Health Organization.

[90] **Mohammad Raish et al.** (2021), "Gastroprotective effect of sinapic acid on ethanol-induced gastric ulcers in rats: involvement of Nrf2/HO-1 and NF-κB signaling and antiapoptotic role," *Frontiers in Pharmacology,* vol. 12, p. 622815.

[91] **Sandra Simões, Maria Eugénia Meirinhos da Cruz, and Luísa Corvo** (2019), "Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation", *Animal models and experimental medicine,* vol. 2, no. 2, pp. 121-126.

[92] **World Health Organization** (2000), "Working group on the safety and efficacy of herbal medicine", *Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization,* vol. 200.

[93] **Nguyễn Thế Khánh và Phạm Tử Dương (**2001), *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng* (Nhà xuất bản Y học). tr. 36-41.

[94] **Abdalwali Ahmed Saif, Mahmoud Mahyoob Alburyhi, Maged Alwan Noman, TA Yahya, and Mokhtar Abd-hafiz Al-Ghorafi** (2024), "Famot idine-Excipient Compatibility Studies for Advanced Drug delivery Systems Development", *World Journal of Pharmaceutical Research,* vol. 13, no. 18, pp. 1346-1408.

PHỤ LỤC 1

QUY TRÌNH SẢN XUẤT VIÊN NANG DẠ DÀY VNC

	QUY TRÌNH SẢN XUẤT VIÊN NANG DẠ DÀY VNC	*Phiên bản : 1 (bản lưu hành nội bộ)* *Ngày ban hành : 1/12/2024* *Tổng số trang :04*

I. CÔNG THỨC CHO 1 ĐƠN VỊ ĐÓNG GÓI NHỎ NHẤT (01 viên nang cứng)

Thành phần	Khối lượng
Cao khô loài *M. nudiflora*	400 mg
Lactose	80 mg
Magnesi stearat	50 mg
Talc	20 mg
Vỏ nang số 0	01 vỏ

II. CÔNG THỨC CHO 01 LÔ SẢN XUẤT (5.000 viên nang cứng)

Nguyên liệu	Khối lượng
Cao khô loài *M. nudiflora*	2 kg
Lactose	0,4 kg
Magnesi stearat	0,25 kg
Talc	0,1 kg
Vỏ nang số 0	5.000 nang
Nước tinh khiết (*)	Vừa đủ theo quy trình

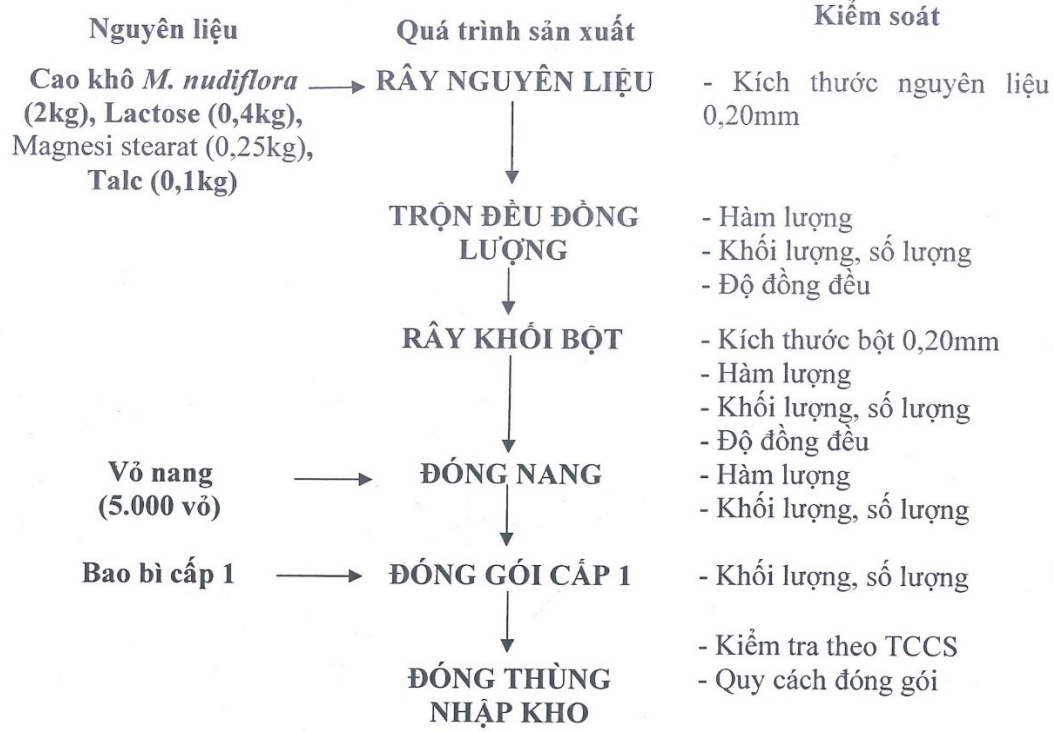
(*) Tá dược bay hơi trong quá trình sản xuất

III. ĐẶC ĐIỂM NGUYÊN PHỤ LIỆU

Nguyên liệu	Tên khoa học	Tiêu chuẩn (*)
Cao khô loài *M. nudiflora*	*Extractum Murdanniae*	TCCS
Lactose	*Lactosum*	TC NSX
Magnesi stearat	*Magnesium stearat*	TC NSX
Talc	*Talcum*	USP
Vỏ nang số 0		TC NSX
Nước tinh khiết	*Aqua purificata*	DĐVN

(*) Dược điển phiên bản hiện hành

IV. SƠ ĐỒ CÁC GIAI ĐOẠN SẢN XUẤT



V. MÔ TẢ QUÁ TRÌNH SẢN XUẤT

5.1. Chuẩn bị nguyên, phụ liệu

- Nguyên liệu, dung môi: Được bảo quản trong các thùng đựng kín, tránh bay hơi, tránh lửa, không để bẩn, mất vệ sinh.

- Vệ sinh dụng cụ sản xuất: Các thùng chứa, xô nhựa, khay inox phải được rửa sạch, sấy khô trước khi dùng cho sản xuất. Máy móc thiết bị phải được vệ sinh sạch sẽ trước và sau khi sử dụng. Phải khử trùng trước khi sản xuất.

- Kiểm tra độ an toàn của máy móc thiết bị: Trước khi vận hành phải kiểm tra độ an toàn của các máy móc thiết bị để phòng chống cháy nổ, tai nạn xảy ra.

- Kiểm nghiệm phải đạt tiêu chuẩn Dược điển hoặc của nhà sản xuất.

5.2. Trộn đồng nhất

- Rây nguyên liệu qua rây 0,20mm

- Trộn đều theo nguyên tắc đồng lượng: cao khô Dược liệu loài *M. nudiflora*, lactose, Magnesi stearat, talc trong máy trộn khoảng 10 phút.

- Rây khối bột sau trộn qua rây 0,20mm

5.3. Đóng nang

- Sử dụng máy đóng nang NJP-260, cỡ nang số 0, khối lượng bột trong viên khoảng 550mg

- Trong khi đóng nang, cứ 15 phút kiểm tra lại khối lượng viên 1 lần để điều chỉnh máy đảm bảo độ đồng đều khối lượng. Kiểm tra độ rã ngay khi máy chạy ổn định. Nhặt bỏ những nang bị nứt, bẹp…

- Viên được hứng vào máy lau nang, hút bụi rồi cho chảy trực tiếp vào thùng đựng có lót 2 lần túi PE.

5.4. Đóng gói cấp 1

- Tiến hành đóng gói viên vào lọ trên máy. Kiểm soát đúng đủ.

- Lọ 60 viên.

- Lấy mẫu kiểm tra BTP viên đóng lọ, chỉ tiêu: Hình thức lọ, độ kín lọ

Kiểm tra trong quá trình đóng lọ:

- Công nhân đứng máy kiểm tra liên tục trong suốt quá trình đóng lọ. Lọ lành lặn, đủ số viên trên lọ.

- IPC kiểm tra trong quá trình đóng lọ:

+ *Hình thức viên:* lọ lành lặn, đủ số viên trên lọ.

+ *Độ kín vỉ:* kiểm tra độ kín của lọ.

5.5. Đóng gói cấp 2

- Lọ 60 viên. Hộp chứa 1 lọ kèm tờ hướng dẫn sử dụng. Đóng thùng carton. Bên ngoài thùng có đủ thông tin: tên và địa chỉ công ty, tên sản phẩm, quy cách đóng gói, số lô sản xuất, ngày sản xuất, hạn dùng.

- Tổ trưởng thường xuyên kiểm tra số lượng viên/lọ/hộp, số toa/hộp, số hộp/thùng.

- Dãn nhãn, phiếu đóng gói với đúng quy định. Biệt trữ chờ kiểm nghiệm.

- Lấy mẫu kiểm tra thành phẩm các chỉ tiêu theo TCCS. Kết quả Đạt yêu cầu nhập kho.

Ghi tất cả các thông số trong quá trình đóng gói vào hồ sơ lô.

5.6. Kiểm nghiệm

Trong quá trình sản xuất viên được kiểm nghiệm từ bán thành phẩm đến thành phẩm. Thành phẩm đạt yêu cầu được bảo quản trong túi polyethylen hoặc lọ nhựa có dán nhãn, ghi rõ số lượng, ngày sản xuất, chuyển sang khâu đóng gói.

VI. DANH MỤC TRANG THIẾT BỊ VÀ DỤNG CỤ

TT	Tên thiết bị	Số lượng	Thông số kỹ thuật	Mục đích
1	Cân các loại	03		Cân mẫu
2	Máy rây bột các cỡ rây	01	15 kg/giờ	Rây mẫu bột
3	Máy trộn bột	02	10kg/mẻ	Tạo bột đồng nhất
4	Máy đóng nang NJP-260	01	Sản lượng 260 viên/phút	Đóng nang
5	Máy in date	01	15kg/mẻ	
6	Máy đánh bóng nang			
7	Máy đóng lọ	01		Đóng gói
8	Tủ sấy tĩnh	01	48 khay	Sấy mẫu

VII. KĨ THUẬT AN TOÀN LAO ĐỘNG VÀ VỆ SINH

1. An toàn lao động:

- Thực hiện đúng nội quy, quy chế về an toàn lao động, phòng cháy chữa cháy và an toàn nồi hơi.
- Sử dụng máy móc đúng nội quy.
- Người làm việc ở khâu bụi phải mang khẩu trang ướt.

2. Vệ sinh:

- Vệ sinh cá nhân: Người làm việc phải đeo khẩu trang. Tay tiếp xúc với thuốc phải tiệt trùng bằng cồn 70 %. Người mắc bệnh truyền nhiễm không được tham gia sản xuất.
- Vệ sinh cơ sở pha chế: Dụng cụ pha chế phải được tiệt trùng, khô sạch. Phòng pha chế phải tiệt trùng. Phòng đóng gói, sơ chế dược liệu phải riêng biệt, tránh bụi, kiến, chuột, và nấm mốc.

VIII. PHƯƠNG PHÁP KIỂM SOÁT VÀ KIỂM NGHIỆM

1. Phương pháp kiểm soát:

TT	Đối tượng	Giai đoạn	Nội dung kiểm tra	Phương pháp	Người thực hiện
1	Nguyên liệu	Chuẩn bị SX	Đạt TC qui định, có phiếu KN	Cảm quan, TCCS	Phòng QC và IPC
2	Nguyên liệu	Tạo bột kép	Độ đồng nhất của bột kép	Cảm quan	NSX và IPC
3	Viên nang	Đóng nang	Khối lượng trung bình viên, độ rã.	TCCS	NSX và IPC
4	Thành phẩm	Đóng lọ, đóng gói	- Số viên/lọ, độ kín lọ, nhãn có đủ số lô, HDSD - Kiểm tra chất lượng	- Cảm quan - TCCS	- NSX và IPC - Phòng QC

2. Phương pháp kiểm nghiệm: Sản phẩm được kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn cơ sở của Viên nang Dạ dày VNC đã ban hành.

Hà Nội, ngày 3 tháng 12 năm 2024

VIỆN NGHIÊN CỨU Y DƯỢC CỔ TRUYỀN TUỆ TĨNH

PHỤ TRÁCH VIỆN

VIỆN NGHIÊN CỨU Y - DƯỢC CỔ TRUYỀN TUỆ TĨNH

PGS. TS Vũ Đức Lợi

PHỤ LỤC 2

TIÊU CHUẨN CƠ SỞ VIÊN NANG DẠ DÀY VNC

TIÊU CHUẨN CƠ SỞ

HỌC VIỆN YDHCT VIỆT NAM	**Viên nang Dạ dày VNC**	TC-06-VN
VIỆN NCYDCT TUỆ TĨNH		Có hiệu lực kể từ ngày kí Bản lưu hành nội bộ

***Nguồn gốc**: Viên nang cứng bào chế từ cao phần trên mặt đất cây Lõa trai trần (*Murdanniae nudiflorae*), họ Thài lài (Commelinaceae).

Công thức mỗi viên nang cứng:

Thành phần	Khối lượng
Cao khô *(Extratum Murdanniae nudiflorae)*	400 mg
Phụ liệu (Lactose, Magie stearat,Talc) vừa đủ	1 viên 550mg

I. YÊU CẦU KỸ THUẬT

1.1. Hình thức: Viên nang cứng bên trong chứa bột thuốc màu vàng nhạt, đồng nhất. Thơm mùi dược liệu, không có mùi nấm mốc. Vị hơi đắng.

1.2. Mất khối lượng do làm khô: Không quá 9,0%.

1.3. Độ rã: Không quá 30 phút.

1.4. Độ đồng đều khối lượng: Không được có quá 02 viên có khối lượng nằm ngoài khoảng khối lượng trung bình ± 7,5 %.

1.5. Định tính:

A. Phản ứng hóa học: Chế phẩm phải thể hiện phép thử định tính của Flavonoid từ cây Lõa trai trần.

B. Phương pháp HPLC: Trong phần Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic có cùng thời gian lưu với pic của quercetin trên sắc ký đồ dung dịch chuẩn.

1.6. Định lượng: Hàm lượng Quercetin trong viên nang không ít hơn 8,0 mg/viên, tính theo khối lượng trung bình bột thuốc trong nang.

1.7. Kim loại nặng:

Không được quá 10 phần triệu.

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ

2.1. Tính chất: Bằng cảm quan, chế phẩm phải có những đặc điểm đã nêu.

2.2. Mất khối lượng do làm khô: Thử theo Dược Điển Việt Nam V - Phụ lục 9.6 - Xác định mất khối lượng do làm khô (1 g, 100 °C, 5 h).

2.3. Độ rã: Thử theo Dược Điển Việt Nam V - Phụ lục 11.6 - Phép thử độ rã của viên nén và nang

2.4. Độ đồng đều khối lượng: Thử theo Dược Điển Việt Nam V - Phụ lục 11.3 - Phép thử độ đồng đều khối lượng (Phương pháp 2)

2.5. Định tính:

A. Phản ứng hóa học: Định tính Flavonoid là nhóm chất chính trong cao khô

Lấy khoảng 2g bột thuốc, thêm 10ml ethanol 90%. Đun sôi trong 3 phút, để nguội, lọc. Lấy 2ml dịch lọc, pha loãng với 10ml ethanol 90% rồi chia vào 3 ống nghiệm để làm các phản ứng sau:

- Ống 1 (Phản ứng Cyanidin): Thêm 5 giọt acid hydrocloric đậm đặc (TT) và ít bột magnesi, dung dịch chuyển dần từ màu vàng nhạt sang màu tím đỏ.
- Ống 2 (Phản ứng với kiềm): Thêm 2 giọt dung dịch natri hydroxyl 20% (TT), xuất hiện màu vàng đậm.
- Ống 3 (Phản ứng với Fe^{3+}): Thêm 2 giọt dung dịch sắt (III) clorid 5% (TT), dung dịch có màu nâu tím.

B. Phương pháp HPLC: Trong phần Định lượng quercetin, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic có cùng thời gian lưu với pic của quercetin trên sắc ký đồ dung dịch chuẩn

2.6. Định lượng: Phương pháp HPLC

**** Chuẩn bị dung dịch chuẩn và dung dịch thử:***

- *Dung dịch chuẩn*: Cân chính xác khoảng 5,0 mg chất chuẩn Quercetin vào bình định mức 5 ml, sau đó hòa tan và bổ sung bằng methanol 70 % vừa đủ đến vạch, lắc đều và thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ 1000 µg/ml. Từ dung dịch chuẩn gốc, tiến hành pha loãng sử dụng dung môi methanol 70 % để được các dung dịch chuẩn cần thiết. Dung dịch chuẩn tiến hành phân tích có nồng độ từ 25 - 400 µg/ml.
- *Dung dịch thử*: Cân và xác định khối lượng trung bình bột thuốc trong 20 viên nang cứng, nghiền mịn trộn đều. Cân chính xác khoảng 1,5 g bột trong viên cho vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi methanol 70 % (TT), siêu âm trong 30 phút, để nguội, định mức bằng methanol 70 % (TT) đến vạch, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.

**** Điều kiện sắc ký:***

- Pha động: Methanol - Acid formic 0,1 %, tỷ lệ 30 : 70.

- Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút.
- Cột sắc ký: Optimapak C18 (150 mm x 4,6 mm; 5 µm) hoặc tương đương.
- Detector: PDA (370 nm).
- Nhiệt độ buồng cột: 30 °C.
- Thể tích tiêm: 20 µl.

**** Tiến hành sắc ký:***

- Tiêm các dung dịch chuẩn, ghi sắc ký đồ, lập đường chuẩn biểu thị sự liên quan giữa nồng độ (µg/ml) và diện tích pic quercetin.
- Tiêm dung dịch thử, tiến hành sắc ký theo điều kiện đã mô tả, ghi sắc ký đồ.

**** Tính kết quả:***

- Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử và đường chuẩn đã lập, tính hàm lượng quercetin trong chế phẩm.
- Hàm lượng Quercetin trong chế phẩm được xác định dựa trên công thức:

$$X\ (mg/viên) = \frac{C \times V \times M_{TB}}{M \times 1000}$$

Trong đó:

X: Hàm lượng quercetin trong chế phẩm (mg/viên).

C: Nồng độ quercetin trong dung dịch thử (µg/ml).

V: Thể tích dung dịch hòa tan mẫu thử (ml).

M: Khối lượng chế phẩm đem thử (g).

M_{TB}: Khối lượng trung bình bột thuốc trong nang (g).

2.7. Kim loại nặng: Thử theo Dược điển Việt Nam V - Phụ lục 9.4.8, phương pháp 3 - Xác định giới hạn kim loại nặng.

- *Dung dịch thử:* Lấy 1,0 g bột trong viên nang cho vào một chén nung sứ. Thêm 4 ml dung dịch magnesi sulfat 25 % trong acid sulfuric 1 M (TT). Trộn đều bằng một đũa thủy tinh nhỏ rồi đun nóng cẩn thận. Nếu hỗn hợp là một chất lỏng thì làm bay hơi từ từ trên cách thủy đến khô. Đốt dần dần để chế phẩm cháy hết và tiếp tục đốt cho đến khi thu được cắn có màu gần trắng hay ít nhất là xám nhạt. Tiến hành nung ở nhiệt độ không quá 800 °C. Để nguội. Làm ẩm cắn bằng vài giọt dung dịch acid sulfuric 1M (TT). Bốc hơi, nung lại và để nguội. Toàn bộ thời gian nung không được quá 2h. Hòa tan cắn trong dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT) 2 lần, mỗi lần dùng 5 ml. Thêm 0,1 ml dung dịch phenolphtalein (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 nếu cần và pha loãng dung dịch với nước thành 20 ml.

- *Dung dịch đối chiếu:* Tiến hành theo chỉ dẫn ở phần dung dịch thử, dùng 1ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT). Thêm 2 ml dung dịch thử vào 10 ml dung dịch thu được.
- *Dung dịch kiểm tra:* Tiến hành theo chỉ dẫn ở phần dung dịch thử, dùng lượng chế phẩm như lượng dùng để chuẩn bị dung dịch thử và thể tích dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) như thể tích dùng để chuẩn bị dung dịch đối chiếu. Thêm 2 ml dung dịch thử vào 10 ml dung dịch thu được.
- *Dung dịch mẫu trắng:* Hỗn hợp gồm 10 ml nước và 2 ml dung dịch thử.
- Lấy 12 ml của mỗi dung dịch trên, thêm 2 ml 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 min.
- *Đánh giá kết quả:*
  + 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.

3. ĐÓNG GÓI, BẢO QUẢN

- Đựng trong bao bì kín, tránh ánh sáng.
- Nhãn trình bày rõ rang, đúng quy chế.
- Bảo quản nơi khô ráo, thoáng mát.

Hà Nội, ngày 01 tháng 11 năm 2024

VIỆN NGHIÊN CỨU Y DƯỢC CỔ TRUYỀN TUỆ TĨNH

PHỤ TRÁCH VIỆN

VIỆN NGHIÊN CỨU Y - DƯỢC CỔ TRUYỀN TUỆ TĨNH

PGS.TS. Vũ Đức Lợi

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

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

Hà Nội, ngày 06 tháng 02 năm 2026

GIẤY XÁC NHẬN

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

Học viên cao học: Trần Đình Sinh

Lớp cao học: K16 ngành Y học cổ truyền Mã học viên: 23CHY0022

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

Đã tham gia nghiên cứu và thực hiện đề tài: *Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng chống loét hành tá tràng của viên nang "Dạ dày VNC" trên thực nghiệm.*

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

Nội dung thực hiện: Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng chống loét hành tá tràng của viên nang "Dạ dày VNC" trên thực nghiệm.

Thời gian từ: 01/2025 đến 07/2025

Cán bộ hướng dẫn khoa học: PGS.TS. Vũ Đức Lợi

TS. Trần Quang Minh

Hà Nội, ngày 06 tháng 02 năm 2026
VIỆN NGHIÊN CỨU Y DƯỢC CỔ TRUYỀN TUỆ TĨNH

PGS. TS Vũ Đức Lợi