

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN THANH TRUNG

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CHỐNG LOÉT DẠ DÀY –
TÁ TRÀNG CỦA BÀI THUỐC “KIỆN TỶ CHỈ THỐNG HV”
TRÊN MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM**

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN THANH TRUNG

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CHỐNG LOÉT DẠ DÀY –
TÁ TRÀNG CỦA BÀI THUỐC “KIỆN TỶ CHỈ THỐNG HV”
TRÊN MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 8720115

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

Hướng dẫn khoa học 1: PGS.TS. Phạm Quốc Bình

Hướng dẫn khoa học 2: PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh

HÀ NỘI - 2021

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận văn này, em đã nhận được sự giúp đỡ tận tình của nhà trường, bệnh viện, các thầy cô, gia đình và các bạn đồng nghiệp.

Em xin trân trọng gửi lời cảm ơn tới:

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

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

Em cũng xin bày tỏ lòng cảm ơn sâu sắc tới toàn thể cán bộ nhân viên Viện nghiên cứu – Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam đã giúp đỡ, tạo điều kiện, chỉ dạy em trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận văn tại viện..

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc em xin gửi lời cảm ơn chân thành tới PGS. TS. Phạm Quốc Bình – Chủ tịch hội đồng trường – Bí thư Đảng ủy Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, PGS. TS. Phạm Thị Vân Anh – Trưởng bộ môn Dược lý Đại học Y Hà Nội là những người thầy đã dìu dắt, hướng dẫn, giúp đỡ em hoàn thành luận văn cũng như trong học tập và trong cuộc sống.

Cuối cùng con xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc tới bố mẹ, gia đình, bạn bè, đồng nghiệp những người đã luôn bên cạnh, động viên tạo mọi điều kiện cho con học tập và hoàn thành luận văn này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2021

Tác giả

Nguyễn Thanh Trung

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thanh Trung, học viên cao học khóa 11 Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn khoa học của PGS.TS. Phạm Quốc Bình, PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh.

Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

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

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

Hà Nội, ngày tháng năm 2021

Người cam đoan

Nguyễn Thanh Trung

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

BCĐNTT	: Bạch cầu đa nhân trung tính
INDO	: Indomethacin
HP	: Helicobacter pylori
NSAID	: Thuốc chống viêm, giảm đau không steroid
KTHV	: Kiện tỳ chỉ thống HV
VDDMT	: Viêm dạ dày mạn tính
YHCT	: Y học cổ truyền
YHHĐ	: Y học hiện đại

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN.....	3
1.1.ĐẠI CƯƠNG VỀ VIÊM LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG THEO YHHĐ . 3	
1.1.1. Giải phẫu dạ dày – tá tràng	3
1.1.2. Định nghĩa, nguyên nhân và chẩn đoán viêm loét dạ dày - tá tràng	4
1.1.3. Đặc điểm mô bệnh học	7
1.2. VIÊM LOÉT DẠ DÀY – TÁ TRÀNG THEO YHCT	9
1.2.1. Đại cương.....	9
1.2.2. Nguyên nhân gây bệnh và cơ chế bệnh sinh.....	10
1.2.3. Các thể lâm sàng.....	12
1.3. TỔNG QUAN BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU	15
1.3.1. Nguồn gốc bài thuốc.....	15
1.3.2. Các vị thuốc.....	15
1.3.3. Nghiên cứu về bài thuốc	20
1.4. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ VIÊM LOÉT DẠ DÀY – TÁ TRÀNG TRÊN THẾ GIỚI VÀ TẠI VIỆT NAM	20
1.4.1. Trên thế giới.....	20
1.4.2. Tại Việt Nam.....	21
1.5. MỘT SỐ MÔ HÌNH VIÊM LOÉT DẠ DÀY – TÁ TRÀNG TRÊN THỰC NGHIỆM.....	22
1.5.1. Mô hình gây loét do căng thẳng	22
1.5.2. Mô hình gây tổn thương niêm mạc bằng NSAID	23
1.5.3. Mô hình gây loét bằng ethanol.....	23
1.5.4. Mô hình gây loét bằng acid axetic	24
1.5.5. Mô hình gây loét bằng cysteamin	24
1.5.6. Mô hình gây loét bằng phương pháp thắt môn vị	25
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	26
2.1. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	26
2.1.1. Chất liệu nghiên cứu.....	26
2.1.2. Đối tượng nghiên cứu	27

2.2. DỤNG CỤ, PHƯƠNG TIỆN, TRANG THIẾT BỊ NGHIÊN CỨU.....	27
2.2.1. Thuốc, hóa chất.....	27
2.2.2. Dụng cụ, trang thiết bị.....	28
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	29
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	29
2.3.2. Cỡ mẫu.....	29
2.3.3. Quy trình nghiên cứu.....	29
2.3.4. Các chỉ số theo dõi, đánh giá trong nghiên cứu.....	31
2.5. ĐỊA ĐIỂM, THỜI GIAN NGHIÊN CỨU.....	32
2.6. XỬ LÝ SỐ LIỆU.....	33
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	34
3.1. KHẢO SÁT TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM LOÉT DẠ DÀY –TÁ TRÀNG CỦA “KIỆN TỖ CHỈ THỐNG HV” TRÊN MÔ HÌNH GÂY VIÊM LOÉT DẠ DÀY – TÁ TRÀNG BẰNG INDOMETHACIN.....	34
3.1.1. Ảnh hưởng của “Kiện tỳ chỉ thống HV” lên đặc điểm tổn thương viêm loét.....	34
3.1.2. Đặc điểm hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột ở mỗi lô.....	36
3.2. KHẢO SÁT TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG CỦA “KIỆN TỖ CHỈ THỐNG HV” TRÊN MÔ HÌNH GÂY VIÊM LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG BẰNG CYSTEAMIN.....	40
3.2.1. Ảnh hưởng của “Kiện tỳ chỉ thống HV” lên đặc điểm tổn thương viêm loét.....	40
3.2.2. Hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột ở mỗi lô.....	44
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	51
4.1. TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM LOÉT DẠ DÀY –TÁ TRÀNG CỦA “KIỆN TỖ CHỈ THỐNG HV” TRÊN MÔ HÌNH GÂY VIÊM LOÉT DẠ DÀY – TÁ TRÀNG BẰNG INDOMETHACIN.....	52
4.1.1. Ảnh hưởng của “Kiện tỳ chỉ thống HV” lên đặc điểm tổn thương viêm loét.....	53
4.1.2. Đặc điểm hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột ở mỗi lô.....	56

4.2. KHẢO SÁT TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG CỦA “KIỆN TỶ CHỈ THỐNG HV” TRÊN MÔ HÌNH GÂY VIÊM LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG BẰNG CYSTEAMIN.....	57
4.2.1. Ảnh hưởng của “Kiện tỳ chỉ thống HV” lên đặc điểm tổn thương viêm loét	58
4.2.2. Đặc điểm hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột loét dạ dày tá tràng trên thực nghiệm.....	62
4.3. PHÂN TÍCH ĐÁNH GIÁ CHUNG VỀ BÀI THUỐC	63
4.4. CÁC ĐIỂM HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU.....	65
KẾT LUẬN.....	67
KIẾN NGHỊ.....	68
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG, BIỂU

Bảng 1.1. Phân loại theo hệ thống OLGA.	9
Bảng 2.1. Thành phần bài thuốc “Kiện tỳ chỉ thống HV”	26
Bảng 2.2. Phân loại mức độ loét theo thang điểm của Reddy	31
Bảng 2.3. Phân loại mức độ loét theo Szelenyi và Thiemer (1978).....	32
Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ chuột có viêm loét dạ dày - tá tràng trên thực nghiệm	34
Bảng 3.1. Ảnh hưởng của KTHV đến chỉ số loét.....	35
Bảng 3.2. Khả năng ức chế loét trên thực nghiệm	35
Bảng 3.3. Tỷ lệ chuột chết sau uống Cysteamin	40
Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ chuột có viêm loét dạ dày - tá tràng trên thực nghiệm	41
Biểu đồ 3.3. Ảnh hưởng của KTHV đến mức độ nặng của tổn thương loét ..	42
Bảng 3.4. Ảnh hưởng của Kiện tỳ chỉ thống HV đến số ổ loét trung bình	42
Bảng 3.5. Chỉ số loét của các lô nghiên cứu	43

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ, HÌNH VẼ

Hình 1.1. Giải phẫu dạ dày	3
Hình 1.2. Loét dạ dày – tá tràng	5
Hình 2.1. Chuột cống trắng chủng Wistar.....	27
Hình 2.2. Kính hiển vi Szm 45 – B1	28
Hình 2.3. Bộ dụng cụ phẫu tích	28
Hình 3.2. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột loét mức độ vừa	36
Hình 3.3. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột viêm loét nặng	36
Hình 3.4. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột viêm loét vừa	37
Hình 3.5. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột loét nhẹ	37
Hình 3.6. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột có xâm nhập viêm.....	38
Hình 3.7. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột viêm loét vừa	38
Hình 3.8. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột viêm loét nặng	38
Hình 3.9. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột có ít ổ loét vừa	39
Hình 3.10. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột viêm loét vừa	39
Hình 3.11. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột viêm loét nhẹ	40
Hình 3.12. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột viêm loét vừa	40
Hình 3.13. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột lô chứng sinh học.....	44
Hình 3.14. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột loét nhẹ	44
Hình 3.15. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột loét vừa.....	45
Hình 3.16. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột loét nặng	45
Hình 3.17. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột	46
Hình 3.18. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột	46
Hình 3.19. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột	47
Hình 3.20. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột	47
Hình 3.21. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột	48
Hình 3.22. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột	49
Hình 3.23. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột lô KTHV liều cao.....	49
Hình 3.24. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột lô KTHV liều cao.....	50
Hình 3.25. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột lô KTHV liều cao.....	50

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm loét dạ dày - tá tràng là một bệnh lý về tiêu hóa thường gặp ở Việt Nam và trên thế giới. Theo thống kê, hiện nay khoảng 10 – 15% dân số trên thế giới 10% dân số ở châu Âu – Mỹ và 5,6% dân số ở Việt Nam mắc bệnh viêm loét dạ dày – tá tràng. Hàng năm có khoảng 60% số người mắc bệnh có đợt đau cần dùng thuốc. Tình trạng bệnh lý này có thể gây ra các biến chứng nặng nề như xuất huyết tiêu hóa, thủng dạ dày, ung thư dạ dày,... do đó cần được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời sẽ làm giảm tỷ lệ tái phát và ngăn ngừa biến chứng.

Viêm loét dạ dày - tá tràng là hậu quả của sự kích ứng niêm mạc bởi các nhân tố ngoại sinh hoặc nội sinh như nhiễm độc, nhiễm khuẩn, miễn dịch. Quan điểm hiện nay cho rằng cơ chế bệnh sinh của viêm loét dạ dày - tá tràng vẫn là do yếu tố tấn công vượt trội yếu tố bảo vệ. Có nhiều nguyên nhân gây viêm loét dạ dày - tá tràng, trong đó các nguyên nhân chính là loét do *Helicobacter pylori* (H.P), loét do sử dụng thuốc giảm đau, chống viêm NSAID, corticoid và loét do stress. Vì vậy, với tình trạng lạm dụng thuốc giảm đau chống viêm, sử dụng kháng sinh không hợp lý, sự gia tăng tỷ lệ stress làm tình trạng viêm loét dạ dày - tá tràng tăng lên. Nghiên cứu tìm ra thuốc mới điều trị an toàn, hiệu quả, kinh tế là vấn đề cấp thiết.

Mặc dù Y học hiện đại (YHHĐ) đã có những tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, tuy nhiên viêm loét dạ dày - tá tràng vẫn là một vấn đề sức khỏe lớn bởi số lượng bệnh nhân nhiều, tính chất bệnh là mạn tính, dễ tái phát, chi phí điều trị cao và có thể gây ra một số biến chứng nguy hiểm như: xuất huyết tiêu hóa, thủng, hẹp môn vị, ung thư... [5], [10]. Cần tìm ra phương pháp hoặc thuốc điều trị hỗ trợ mới để nâng cao hiệu quả điều trị, cũng như giảm các tác dụng không mong muốn.

Viêm loét dạ dày - tá tràng là bệnh danh của YHHĐ là tình trạng tổn thương niêm mạc dạ dày, còn trong y học cổ truyền (YHCT) là tình trạng rối loạn công năng của các tạng phủ Can, Tỳ, Vị và thường mô tả bệnh này trong các phạm trù “Vị quản thống”. Nguyên nhân gây chứng Vị quản thống theo YHCT gồm 3 nhóm nguyên nhân chính bao gồm nội nhân, ngoại nhân và bất nội ngoại nhân [4], [9]. Đã có nhiều nghiên cứu chỉ ra tác dụng của thuốc YHCT (đơn phương, bài thuốc cổ phương, hoặc nghiệm phương) trong điều trị viêm loét dạ dày - tá tràng trên thực nghiệm cũng như trên lâm sàng. Điều này chứng tỏ được giá trị của thuốc YHCT trong điều trị viêm loét dạ dày - tá tràng. Trong quá trình thực hành lâm sàng tại bệnh viện, tôi nhận thấy: Bài thuốc “Kiện tỳ chỉ thống HV” là bài thuốc nghiệm phương, được sử dụng nhiều trên lâm sàng điều trị viêm loét dạ dày - tá tràng cho tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng và trên hình ảnh nội soi dạ dày. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu khoa học nào, đánh giá nào để khẳng định tác dụng của bài thuốc. Để bước đầu khẳng định được tác dụng điều trị viêm loét dạ dày - tá tràng do tăng yếu tố tấn công và giảm yếu tố bảo vệ trong cơ chế bệnh sinh chủ yếu của viêm loét dạ dày tá tràng của bài thuốc chúng tôi tiến hành đề tài **“Đánh giá tác dụng chống loét dạ dày - tá tràng của bài thuốc “Kiện tỳ chỉ thống HV” trên mô hình thực nghiệm”** với 2 mục tiêu:

1. Đánh giá tác dụng của bài thuốc “Kiện tỳ chỉ thống HV” trên mô hình loét dạ dày bằng indometacin trên thực nghiệm.
2. Đánh giá tác dụng của bài thuốc “Kiện tỳ chỉ thống HV” trên mô hình loét tá tràng bằng cysteamin trên thực nghiệm.

CHƯƠNG 1

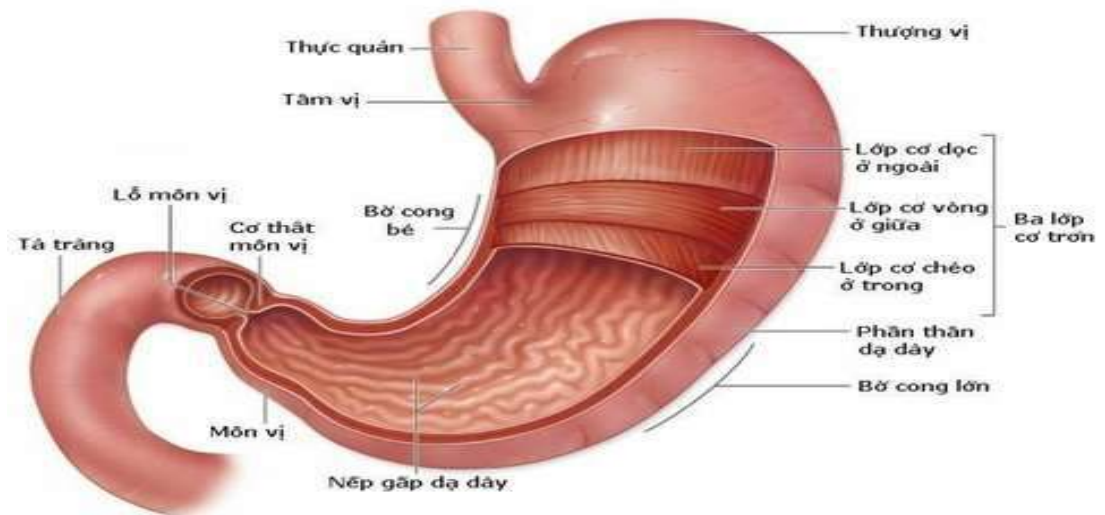
TỔNG QUAN

1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ VIÊM LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG THEO YHHD

1.1.1. Giải phẫu dạ dày – tá tràng

Dạ dày là phần giãn to nhất của ống tiêu hóa ở giữa thực quản và ruột non, nằm ở các vùng thượng vị, rốn, hạ sườn trái của bụng. Hình thể, vị trí của nó biến đổi bởi sự biến đổi của lượng thức ăn mà nó chứa và bởi các tạng xung quanh. Dung tích của dạ dày khoảng 30 ml ở trẻ sơ sinh, 1000 ml ở tuổi dậy thì và 1500 ml khi trưởng thành.

Dạ dày rộng có hình chữ J với hai thành trước và sau, hai bờ cong bé và lớn, hai đầu là tâm vị ở trên và môn vị ở dưới. Các phần của dạ dày kể từ trên xuống dưới là phần tâm vị, đáy vị, thân vị và phần môn vị.



Hình 1.1. Giải phẫu dạ dày

- Tâm vị: hay phần tâm vị là vùng dạ dày vây quanh lỗ tâm vị. Tâm vị nằm ở bên trái đường giữa, sau sụn sườn VII, cách chỗ sụn sườn VII gắn với xương ức 2,5 cm và ngang mức với đốt sống ngực XI. Bờ phải của thực quản liên tiếp với bờ cong nhỏ, trong khi bờ trái liên tiếp với bờ cong lớn tại

một góc nhọn gọi là khuyết tâm vị.

- Các bờ cong: bờ cong nhỏ là bờ phải (bờ sau – trên) của dạ dày, từ tâm vị đi xuống dưới rồi cong sang phải tới môn vị. Bờ cong lớn hướng về phía trước – dưới và dài gấp năm lần bờ cong nhỏ, bắt đầu từ khuyết tâm vị, đầu tiên chạy lên về phía sau – trên và sang trái viền quanh đáy vị như một vòm, với nơi cao nhất của vòm ở ngang mức khoang gian sườn V trái, từ đây bờ cong lớn cong xuống dưới và ra trước, hơi lồi sang trái, tới tận sụn sườn X, sau đó hướng sang phải tới môn vị.

- Đáy vị: là phần dạ dày nằm ở trên và bên trái lỗ tâm vị, cách thực quản bởi khuyết tâm vị.

- Thân vị: nằm dưới đáy vị, được ngăn cách với đáy vị bởi một mặt phẳng nằm ngang qua lỗ tâm vị. Ở dưới, thân vị ngăn cách với phần môn vị bởi mặt phẳng đi ngang qua khuyết góc của bờ cong nhỏ và giới hạn trái của chỗ phình vị hang môn vị của bờ cong lớn.

- Môn vị: nằm ngang gồm hang môn vị, ống môn vị và môn vị [1], [5].

1.1.2. Định nghĩa, nguyên nhân và chẩn đoán viêm loét dạ dày - tá tràng

1.1.2.1. Định nghĩa

Viêm loét dạ dày - tá tràng là tên gọi chung cho hai bệnh lý khác nhau của đường tiêu hóa:

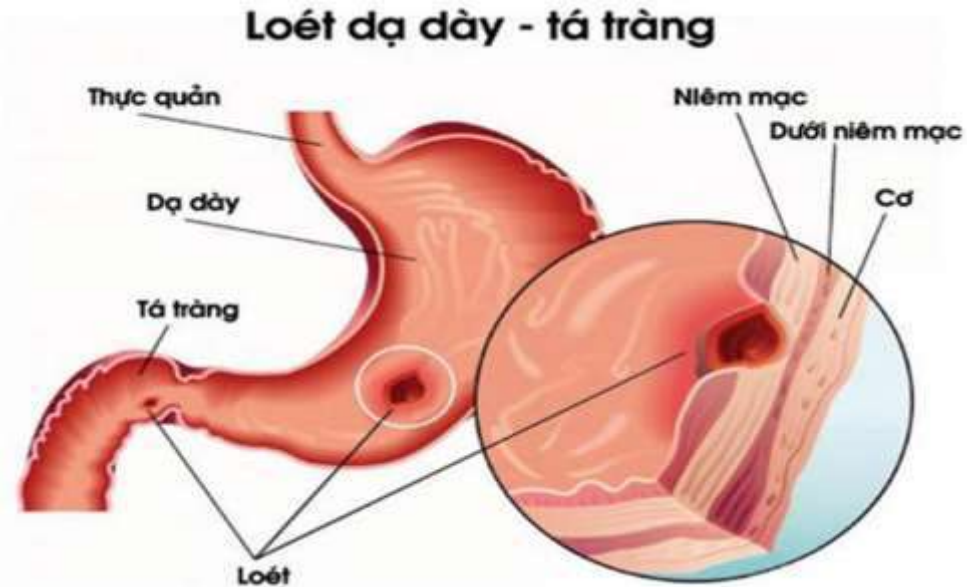
Viêm dạ dày cấp và mạn tính: là tình trạng viêm xảy ra tại các tế bào niêm mạc trên bề mặt dạ dày, trong đó:

- Viêm dạ dày cấp là tình trạng viêm niêm mạc dạ dày cấp tính, thường có tính chất tạm thời, có thể kèm theo xuất huyết niêm mạc.

- Viêm dạ dày mạn tính (VDDMT) là một bệnh tiến triển với những biến đổi tế bào biểu mô và sự mất dần các tuyến ở thân vị, hang vị. Sự biến đổi tế bào biểu mô có thể dẫn tới dị sản ruột, loạn sản. Định nghĩa này không loại trừ những trường hợp bệnh tiến triển qua những đợt tái phát xen kẽ với

những giai đoạn ổn định, hay kém hoạt động và hoạt động mạnh có nhiều bạch cầu đa nhân trung tính trong mô đệm mà trước đây thường dùng danh từ viêm dạ dày bán cấp [14].

Loét dạ dày là tình trạng niêm mạc bị tổn thương bề mặt vượt quá lớp cơ niêm do tác động của dịch vị dạ dày [2].



Hình 1.2. Loét dạ dày – tá tràng

1.1.2.2. Nguyên nhân

Có nhiều nguyên nhân gây viêm loét dạ dày - tá tràng, trong đó có ba nguyên nhân chính:

Helicobacter pylori (H.P): là nguyên nhân chủ yếu gây viêm loét dạ dày - tá tràng – tá tràng, viêm dạ dày cấp và mạn, ung thư dạ dày. Tỷ lệ nhiễm chung của người Việt Nam khoảng 70% [12], [26].

Các thuốc chống viêm, giảm đau NSAID và aspirin: bệnh nhân sử dụng các thuốc này có thể bị ổ loét cấp tính và thường là đa ổ.

Stress: thường gặp ở các bệnh nhân nằm cấp cứu, thở máy, chấn thương sọ não, nhiễm trùng huyết, viêm tụy cấp, suy gan, suy thận... với tỷ lệ 50 – 100% [12].

1.1.2.3. Chẩn đoán

- **Triệu chứng lâm sàng:**

Triệu chứng lâm sàng của viêm loét dạ dày - tá tràng thường kín đáo, có thể là không có triệu chứng hoặc có nhưng không đặc hiệu. Đau bụng vùng thượng vị là triệu chứng gần như hằng định của bệnh này. Đau có thể từ mức độ khó chịu, âm ỉ đến dữ dội. Tùy thuộc vào vị trí tổn thương, mức độ cấp – mạn mà tính chất đau có ít nhiều khác biệt.

Tùy vào vị trí tổn thương mà vị trí và hướng lan của tính chất đau có thể khác nhau. Thường đau sau ăn trong khoảng vài chục phút đến vài giờ. Đáp ứng với bữa ăn và thuốc trung hòa acid cũng kém hơn so với viêm loét tá tràng. Cũng có thể đau không liên quan đến bữa ăn [8].

- *Có thể kèm theo các triệu chứng:* buồn nôn, nôn, chán ăn, cảm giác nóng rát, đầy bụng, sụt cân, ợ chua, nôn ra máu hoặc đi ngoài phân đen trong trường hợp viêm loét cấp tính có biến chứng xuất huyết tiêu hóa cao.

- *Khám bụng:* thường không có gì đặc biệt, đôi khi có thể thấy bụng trướng hoặc hơi co cứng nhẹ [18].

- **Cận lâm sàng**

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

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

- + Urease test hoặc nuôi cấy làm từ mảnh sinh thiết.

- + Tìm kháng thể kháng H.P trong máu.

- + Test thở C^{13} , C^{14} .

- + Tìm kháng nguyên H.P trong phân.

- Các xét nghiệm dịch vị, chụp dạ dày có uống thuốc cản quang hiện nay ít dùng và ít có giá trị chẩn đoán viêm loét dạ dày - tá tràng [12], [13].

1.1.3. Đặc điểm mô bệnh học

Chẩn đoán viêm loét dạ dày - tá tràng chính xác nhất là dựa vào kết quả mô bệnh học. Có rất nhiều phân loại viêm dạ dày khác nhau đã được đề xuất và ứng dụng từ trước đến nay như phân loại theo Kimura, Whitehead, Sydney System, OLGA... mỗi cách phân loại có những ưu, nhược điểm riêng. Điều này đã gây không ít khó khăn trong nghiên cứu, trong trao đổi thông tin giữa những người làm nội soi, những nhà bệnh học tiêu hóa với nhau.

1.1.3.1. Phân loại theo hệ thống Sydney

Phân loại này được Hội nghị tiêu hóa Thế giới tổ chức tại Sydney năm 1990, sửa đổi và bổ sung năm 1994, đến năm 2000 cải tiến với mục đích thống nhất các phân loại viêm dạ dày đang sử dụng ở nhiều quốc gia. Hệ thống này gồm hai phần: hệ thống phân loại dựa trên nội soi và hệ thống phân loại mô bệnh học, trong đó hệ thống phân loại mô bệnh học được chú trọng hơn.

Phân loại theo Sydney cải tiến:

- *Viêm mạn nông*: hình ảnh thâm nhiễm các bào tương đơn nhân và bạch cầu mono chủ yếu ở phần ba trên vùng khe của niêm mạc dạ dày, các tuyến dạ dày phía dưới bình thường.

- *Viêm mạn teo*: là thương tổn có sự phối hợp biểu mô tuyến và các tuyến. Tế bào viêm xâm nhập toàn bộ chiều dày niêm mạc làm giảm thể tích và số lượng các tuyến.

- *Mức độ viêm mạn tính*: xác định mức độ viêm mạn dựa vào sự xâm nhập tế bào đơn nhân (lympho, tương bào, mô bào).

+ *Viêm mạn tính nhẹ*: số lượng bạch cầu đơn nhân rải rác trong mô đệm.

+ Viêm mạn tính vừa: số lượng bạch cầu đơn nhân tương đối nhiều, phân bố rộng, quan sát thấy ở các vi trường.

+ Viêm mạn tính nặng: rất nhiều bạch cầu đơn nhân tập trung thành đám trong mô đệm.

- *Mức độ viêm hoạt động*: dựa vào sự có mặt với mức độ khác nhau của bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) trong biểu mô đệm, trong các khe và trong các biểu mô phủ bề mặt, biểu mô tuyến.

+ Hoạt động nhẹ: khi BCĐNTT chỉ rải rác < 1/3 độ sâu của khe tuyến và biểu mô phủ.

+ Hoạt động vừa: khi BCĐNTT không nhiều, phân bố ở mô đệm, các khe, có ở 1/3 đến 2/3 độ sâu của khe.

+ Hoạt động mạnh: khi BCĐNTT nhiều, phân bố ở trong mô đệm, trong các khe, xâm nhập vào giữa các tế bào biểu mô hoặc tập trung thành các đám, các ổ thâm nhiễm > 2/3 độ sâu của khe.

+ Không hoạt động: khi không có xâm nhập BCĐNTT.

- *Dị sản ruột*: là sự biến đổi một phần hay toàn bộ cấu trúc của biểu mô niêm mạc dạ dày sang biểu mô niêm mạc ruột.

- *Vi khuẩn Helicobacter pylori*:

+ Không nhiễm H.P: không tìm thấy H.P trên tất cả vi trường.

+ Nhiễm H.P mức độ ít: vi khuẩn đứng riêng lẻ hoặc thành từng nhóm nhỏ, chiếm < 1/3 bề mặt niêm mạc được quan sát.

+ Nhiễm H.P mức độ vừa: khi vi khuẩn xâm nhập trên bề mặt và ở các khe tuyến, chiếm từ 1/3 đến 2/3 bề mặt niêm mạc được quan sát.

+ Nhiễm H.P mức độ nhiều: khi có nhiều nhóm lớn vi khuẩn trên bề mặt và ở các khe tuyến, chiếm > 2/3 bề mặt niêm mạc được quan sát [9], [10], [11].

- *Loạn sản*: là hình ảnh quá sản tế bào, thay đổi cấu trúc, hình dạng nhân, chất nguyên sinh, thay đổi tỉ lệ nhân trên chất nguyên sinh [7].

- *Ung thư*: đa phần là ung thư biểu mô tuyến, về vi thể được chia thành type ruột và type lan tỏa [7].

1.1.3.2. Phân loại theo hệ thống OLGA

Hệ thống OLGA chia VDDMT thành năm giai đoạn từ 0 – IV: không teo (viêm nông), teo nhẹ, teo vừa và teo nặng theo cách cộng điểm đánh giá mức độ viêm teo niêm mạc vùng hang vị và thân vị.

Bảng 1.1. Phân loại theo hệ thống OLGA [13].

Mức độ teo		Thân vị			
		Không teo	Teo nhẹ	Teo vừa	Teo nặng
Hang vị	Không teo	Độ 0	Độ I	Độ II	Độ II
	Teo nhẹ	Độ I	Độ I	Độ II	Độ III
	Teo vừa	Độ II	Độ II	Độ III	Độ IV
	Teo nặng	Độ III	Độ III	Độ IV	Độ IV

Theo cách phân loại này, các nhà mô bệnh học định nghĩa viêm teo niêm mạc là tình trạng mất các tuyến thích hợp và dị sản ruột cũng có biểu hiện mất các tuyến thích hợp, hai loại này được xếp vào nhóm teo niêm mạc có đi kèm dị sản. Cách đánh giá này đã đạt được sự thống nhất cao hơn và giúp cho tiên lượng nguy cơ ung thư dạ dày dễ dàng hơn trong thực hành lâm sàng [12], [13].

1.2. VIÊM LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

1.2.1. Đại cương

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

Trong các sách y văn cổ đã mô tả rất kỹ về chứng bệnh này. Mô tả sớm nhất về triệu chứng của Vị quản thống được tìm thấy trong Hoàng đế

nội kinh, được gọi tên là Quyết tâm thống. Sách Nội kinh Linh khu, chương quyết bệnh có đoạn mô tả về chứng quyết tâm thống “chứng quyết tâm thống bụng đau, đầy tức, nếu đau nhiều gọi là vị tâm thống”. Trương Trọng Cảnh trong sách Kim quĩ yếu lược chia các bệnh ở vị làm các chứng bĩ chứng, mãn chứng, thống chứng. Trong các y văn cổ, vị quản thống được gọi tên là tâm thống. Tuy nhiên ngày nay, trên lâm sàng đây là hai chứng bệnh khác nhau. Tâm thống bệnh nhân biểu hiện đau tức ngực, đau xuyên ra đằng sau lưng, chân tay lạnh, bệnh nặng. Do đó biện chứng cần phân biệt hai chứng bệnh này [20], [37], [38].

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

1.2.2. Nguyên nhân gây bệnh và cơ chế bệnh sinh

Có rất nhiều nguyên nhân gây ra chứng vị quản thống. Ngay từ rất sớm, Nội kinh đã cho rằng chứng bệnh này có liên quan đến hàn tà, can khí và nội nhiệt. Sách Tố vấn, chương Cử thống luận có viết: “Hàn khí xâm phạm tràng vị làm huyết không lưu hành, mạch lạc co rút mà gây đau”, “Mộc uất mà không được phát thì dễ bị vị quản thống”, “Người hay uống rượu thì dễ sinh nhiệt miệng, nặng hơn thì vị quản thống”. Ngày nay, người ta chia thành bốn nhóm nguyên nhân gây bệnh sau:

1.2.2.1. Ngoại tà phạm vị

Lục khí ở bên ngoài xâm nhập vào cơ thể trở thành tác nhân gây bệnh gọi là lục dâm, trong đó thường là hàn, thấp, nhiệt... Những yếu tố gây bệnh này có thể đơn độc hoặc kết hợp với nhau, bệnh càng dễ phát nếu bản thân người bệnh có sự suy giảm chức năng của tỳ, vị, kết hợp với phần ngoại vệ bất cố nên lục dâm dễ dàng xâm nhập vào cơ thể. Trong các loại ngoại tà, hàn tà phạm vị là hay gặp nhất, thường thấy ở người tỳ vị hư hàn. Ngoài ra, vào mùa hè thì cũng có thể gặp thử nhiệt hoặc thấp trọc phạm vị.

Ngoại tà phạm vị làm vị khí tổn thương, vị khí ứ trệ làm mất tính hoà giáng dẫn tới vị quản thông. Hàn có tính ngưng kết, thường gây đau quặn, thử nhiệt thường gây đau nóng rát, thấp trọc thường gây đầy tức [4], [20] [37].

1.2.2.2. Âm thực

Vị chủ thu nạp, khai khiếu ra miệng. Thức ăn, nước uống từ miệng, qua thực quản, vào vị. Nếu ăn uống không điều độ, lúc đói quá, lúc no quá hoặc thích uống rượu, ăn đồ béo mỡ, không đúng giờ giấc, hay dùng thuốc không đúng... làm tổn thương tới vị khí. Vị mất tính hoà giáng dẫn tới vị quản thông. Trên lâm sàng, bệnh nhân ăn đồ béo ngọt, hay uống rượu thường gặp nhiều hơn cả. Những thói quen trên kéo dài gây thấp nhiệt hoặc táo nhiệt nội sinh, ứ trệ ở vị mà hao tổn tân dịch, lâu ngày ảnh hưởng đến tỳ [4], [19].

1.2.2.3. Tình chí

Tình chí u uất, cấu giận dễ gây nên việc sơ tiết của can khí bị rối loạn, can không sơ thông, hoành nghịch gây can vị bất hoà, nếu kéo dài gây can khí uất kết hóa hỏa, hỏa uất lâu ngày làm tổn thương phần âm, dẫn đến vị âm hư khiến đau càng ngày càng tăng hoặc đau kéo dài. Nếu can khí uất lâu ngày không khỏi, ảnh hưởng đến tỳ dương, gây trung khí không đầy đủ, nên vận hóa vô lực làm cho vị không thể hoà giáng được, gây tỳ vị hư hàn, đau bụng ở thượng vị liên tục âm ỉ, đau tăng lên khi gặp lạnh, đầy bụng khó tiêu, ăn kém, đại tiện phân nát [4], [37], [43].

1.2.2.4. Tỳ vị hư

Lao lực hoặc mất máu quá nhiều, hoặc bị bệnh trong thời gian dài sẽ gây tổn thương tỳ vị. Cũng có trường hợp gặp người bệnh vốn có thể chất tỳ vị hư. Tỳ vị hư thì mất kiện vận, thăng giáng không điều hòa làm khí cơ ứ trệ gây ra vị thống. Tỳ vị dương hư, âm hàn nội sinh, vị lạc không được nuôi dưỡng cũng gây ra chứng bệnh này. Nếu bệnh ở vị thời gian dài, âm hư không tự dưỡng được vị cũng dẫn tới vị quản thông [4], [20].

Như vậy, vị quản thống có liên quan nhiều nhất đến vị, can, tỳ. Giai đoạn đầu, bệnh ở vị, tiếp đến ảnh hưởng tới can, lâu ngày thì bệnh ở tỳ hoặc tỳ vị đồng bệnh hoặc can tỳ đồng bệnh. Vị là dương thổ, tính thích nhu nhuận mà ghét táo. Chức năng chủ thu nạp, làm như thức ăn, lấy hòa giáng làm thuận. Bệnh ở vị thì đầu tiên vị khí ứ trệ, vị thực tích, tiếp đó là can vị khí trệ hay can khí uất kết phạm vị. Khí là soái của huyết, khí hành thì huyết hành, khí trệ thì huyết ứ. Ngoài ra “khí hữu dư tất sinh hỏa”, khí trệ lâu ngày hóa hỏa. Về hỏa chúng có thể gặp hỏa nhiệt tại vị hoặc can vị uất nhiệt. Hỏa làm hao tổn tân dịch, hoặc sau khi xuất huyết, hoặc ứ huyết làm tân huyết không sinh đều có thể gây ra âm dịch hư tổn. Bệnh ở vị thời gian dài sẽ ảnh hưởng tới tỳ, tỳ mất vận hóa tiếp đó sẽ gây thăng giáng không điều hòa, trung khí hạ hãm. Hoặc nếu tỳ vị dương hư làm âm hàn nội sinh, vị lạc không được nuôi dưỡng. Như vậy nguyên nhân gây bệnh chỉ có 4 loại, nhưng cơ chế bệnh sinh còn phải phân ra hư thực, hàn nhiệt, khí huyết... Tuy nhiên cơ chế gây bệnh chính vẫn là “bất thông tắc thống” [19], [37], [38].

1.2.2.5. Tiên thiên bất túc

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

- Bẩm sinh Tỳ Vị người bệnh đã hư nhược, trung khí không đầy đủ, kèm theo bệnh tật lâu ngày hoặc do làm việc khó nhọc vất vả, hoặc dùng thuốc hàn lương kéo dài hàn thấp nội sinh làm cho tỳ vị càng thêm thương tổn mà sinh bệnh [37],[43].

1.2.3. Các thể lâm sàng

Trên lâm sàng thường chia chứng vị quản thống thành 2 thể lớn [4]:

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

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

1.2.3.1. Thể khí trệ

- Triệu chứng: đau tức ở vị quản, ấn đau cự án, cảm giác căng chướng ở hai bên mạng sườn, mỗi lần do nguyên nhân tình chí làm bệnh nặng hơn, thích thở dài, chán ăn, tinh thần u uất, mất ngủ, ợ hơi, ợ chua, chất lưỡi hơi đỏ, rêu lưỡi trắng mỏng hoặc hơi vàng mỏng, mạch huyền [4], [19], [20].

- Biện chứng: can chủ sơ tiết, thích điều đạt. Nếu tình chí không thoải mái thì can khí uất kết, thăng giáng mất điều hòa, hoành nghịch phạm vị mà sinh đau. Sườn là vùng thuộc kinh can nên khi khí cơ không thông lợi, can vị khí nghịch gây đầy trướng mà ợ hơi. Nếu tình chí không hòa, can khí càng uất, nên khi giận dữ triệu chứng tăng lên. Bệnh ở phần khí, thấp trọc không nhiều nên rêu lưỡi trắng mỏng. Bệnh ở lý, ở tạng can và chủ về đau nên mạch trầm huyền [19].

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

- Phương dược: Sài hồ sơ can thang.

1.2.3.2. Thể hỏa uất

- Triệu chứng: đau rát vùng thượng vị, đau nhiều kèm ợ hơi ợ chua, miệng khô đắng, khát nước thích uống nước mát, dễ cáu giận, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch huyền sắc [4], [19].

- Biện chứng: can khí uất kết lâu ngày hóa nhiệt, nhiệt tà phạm vị nên vị quản nóng rát, đau cự án. Can vị uất nhiệt, hoành nghịch lên gây phiền táo, ợ hơi, ợ chua, cồn cào. Can đờm lại có quan hệ biểu, lý; can nhiệt hợp đờm nên gây miệng khô đắng, thích uống nước mát. Lưỡi đỏ, rêu vàng là hiện tượng lý nhiệt, mạch huyền sắc là chứng can vị uất nhiệt [1].

- Pháp điều trị: sơ can tiết nhiệt.

- Phương dược: Hóa can tiễn hợp với Tả kim hoàn

1.2.3.3. Thể huyết ứ

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

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

+ Hư chứng: sắc mặt xanh nhợt, người mệt mỏi, chân tay lạnh, môi nhợt, chất lưỡi bệu, có điểm ứ huyết, rêu lưỡi nhuận, mạch hư đại hoặc tế sáp (bệnh thể hoãn) [4], [19].

- Biện chứng: vị là phủ đa khí, đa huyết. Khí là soái của huyết, khí hành thì huyết hành, khí trệ thì huyết ứ. Hoặc cũng có thể gặp sau khi thổ huyết dẫn tới huyết ra khỏi đường kinh, ứ trệ ở vị khiến mạch lạc không thông mà gây ra huyết ứ. Vì vậy mà đau chói như kim châm hoặc dao cắt, điểm đau cố định, cự án. Huyết ứ không hết thì huyết mới không được sinh nên sắc mặt xạm kém tươi nhuận, môi tím xạm. Huyết ứ lưỡi ít được vinh nhuận nên màu tím đen, có điểm ứ huyết, mạch sáp.

- Pháp điều trị:

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

+Hư chứng: bổ huyết chỉ huyết.

- Phương dược:

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

+Hư chứng: Hoàng thổ thang gia giảm [4], [19], [20].

1.2.3.4. Thể tỳ vị hư hàn

- Triệu chứng: đau âm ỉ thượng vị, lúc gặp lạnh đau tăng hoặc lúc đói đau nhiều, gặp ấm hoặc sau khi ăn đỡ đau, đau thiện án, sắc mặt nhợt, người mệt mỏi, tay chân lạnh, ăn ít, đại tiện phân nát có lúc táo, nôn ra nước trong, chất lưỡi bệu nhợt, có hần răng, rêu lưỡi trắng, mỏng, mạch trầm tế vô lực [4], [19].

- Biện chứng: tỳ vị hư hàn, chính khí hư gây đau âm ỉ, hàn được ấm thì tán, khí được ấm thì vận hành nên thích xoa, chườm ấm. Tỳ ở trung tiêu chủ vận hóa thủy thấp, tỳ hư hàn thủy không được vận hóa mà nghịch lên gây nôn ra nước trong. Tỳ chủ về cơ nhục mà kiện vận ra tứ chi, trung dương không phân chấn nên không kiện vận được làm cho da thịt, gân mạch mất sự ôn dưỡng cho nên tay chân không ấm. Tỳ hư sinh thấp dồn xuống đại trường gây đại tiện lỏng loãng. Lưỡi nhợt, mạch hư nhược hoặc trì hoãn đều là biểu hiện của tỳ vị hư hàn, trung khí không đủ [19].

- Pháp điều trị: ôn trung kiện tỳ (ôn bổ tỳ vị, ôn vị kiện trung).
- Phương dược: Hoàng kỳ kiến trung thang [4], [19].

1.3. TỔNG QUAN BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU

1.3.1. Nguồn gốc bài thuốc

“Kiện tỳ chỉ thống HV” có nguồn gốc là bài thuốc nghiệm phương “Kiện tỳ hành khí chỉ tả thang” được trích trong “Nam Y nghiệm phương” của tác giả Nguyễn Đức Đoàn.

Thành phần:

Đẳng sâm	16g	Hoài sơn	16g	Bạch truật	16g
Trần bì	10g	Bán hạ	10g	Cam thảo	04g
Sa nhân	06g	Bạch linh	10g	Mộc hương	04g
Chỉ xác	10g	Hậu phác	10g	Sa sâm	12g

Chủ trị các chứng: ỉa chảy mạn tính nguyên nhân do tỳ vị hư. Ăn kém, sắc mặt vàng nhợt, người mệt, chất lưỡi nhợt, mạch nhu hoãn, đại tiện phân sống hoặc nát [6].

1.3.2. Các vị thuốc

1.3.2.1. Đẳng Sâm

- Tên khoa học: *Radix Codonopsis javanicae* [3], [15], [21]

- Bộ phận dùng: rễ phơi khô của cây Đẳng sâm Việt Nam [*Codonopsis javanica* (Blume.) Hook.f.]. Thuộc học Hoa chuông (*Campanulacea*).
- Thành phần hóa học: có chất đường, chất béo.
- Tính vị, quy kinh: vị ngọt tính bình. Quy vào hai kinh Tỳ, Vị
- Tác dụng: Bổ trung ích khí, nhuận phế, sinh tân dịch, giải khát
- Liều dùng: 15 – 30g/ ngày, dùng dưới dạng thuốc sắc [3], [15], [21].

1.3.2.2. Hoài sơn

- Tên khoa học: *Rhizoma Dioscoreae persimilis*
- Bộ phận dùng: thân rễ cây củ mài (*Dioscorea persimilis* Prain et Burk) cạo vỏ, sơ bộ chế biến rồi sấy khô, họ Củ nâu (*Dioscoreaceae*).
- Thành phần hóa học: tinh bột, chất muxin (là một loại protit nhớt, allantoin, axit amin, acginin và cholin). Ngoài ra còn có mantaza là men tiêu hóa mantoza. Về mặt thực phẩm, trong củ mài có chừng 63,25 % chất bột; 0,45% chất béo; 6,75% chất protid.
- Tính vị, quy kinh: vị ngọt tính bình. Quy vào 4 kinh Tỳ, Vị, Phế, Thận.
- Tác dụng: bổ tỳ vị, chỉ tả, bổ phế thận, sinh tân chỉ khát, bình xuyên, sáp tinh.
- Liều dùng: 12 – 30g/ ngày [3], [15], [21].

1.3.2.3. Bạch truật

- Tên khoa học: *Rhizoma Atractylodis macrocephalae*
- Bộ phận dùng: thân rễ phơi hay sấy khô của cây bạch truật (*Atractylodes macrocephala* Koidz.). Họ Cúc (*Asteraceae*).
- Thành phần hóa học: có tinh dầu 1,4% (chủ yếu là atractylola và atractylon), có vitamin A
- Tính vị quy kinh: vị ngọt, đắng, tính ôn. Quy kinh Tỳ, Vị.

- Tác dụng: Ích khí kiện tỳ, táo thấp lợi niệu, hòa trung an thai, cố biểu chỉ hãn.

- Liều dùng: 8 – 20g/ ngày [3], [15], [21].

1.3.2.4. Trần bì

- Tên khoa học: *Pericarpium Citri reticulatae*

- Bộ phận dùng: vỏ quả quýt chín đã phơi khô hoặc sấy khô và để lâu năm của cây quýt (*Citrus reticulata* Blanco). Họ Cam (Rutaceae).

- Thành phần hóa học: có tinh dầu (3,8%) khi còn tươi, hesperidin, vitamin A và B.

- Tính vị quy kinh: Vị đắng, cay tính ôn. Quy vào phần khí của hai kinh Tỳ và Phế.

- Tác dụng: lý khí kiện tỳ, táo thấp hóa đàm.

- Liều dùng: 04 – 12g/ ngày [3], [15], [21].

1.3.2.5. Bán hạ

- Tên khoa học: *Rhizoma Typhonii*.

- Bộ phận dùng: Bán hạ là thân rễ phơi hay sấy khô và chế biến của cây Chóc chuột *Typhonium trilobatum* (L.) Schott, họ Ráy (Araceae).

- Thành phần hóa học: alcaloid, β -sitosterol, sterol và alcaloid.

- Tính vị quy kinh: Vị cay, ôn, có độc. Quy vào kinh Tỳ, Vị.

- Tác dụng: Táo thấp hóa đàm, giáng nghịch chống nôn ọc.

- Liều dùng: 04 – 12 g/ngày [3], [15], [21].

1.3.2.6. Cam Thảo nam

- Tên khoa học: *Herba et Radix Scopariae*.

- Bộ phận dùng: toàn cây tươi hoặc phơi hay sấy khô của cây cam thảo đất (*Scoparia dulcis* L.), họ Hoa mõm chó (Scrophulariaceae).

- Thành phần hóa học: 3 – 8% glucose; 2,4 – 6,5% sacaroza; 25 – 30%

tinh bột; 0,3 – 0,35% tinh dầu; 2- 4% asparagin; 11 – 30mg% vitamin C, các chất anbuyminoit, gôm, nhựa...

- Tính vị quy kinh: vị ngọt, tính bình, quy 12 kinh.
- Tác dụng: bổ tỳ vị, nhuận phế, thanh nhiệt giải độc, điều hòa các vị thuốc.
- Liều lượng: 4 – 12 g/ ngày [3], [15], [21].

1.3.2.7. Sa nhân

- Tên khoa học: *Frutus Amomi*
- Bộ phận dùng: quả gần chín đã bóc vỏ phơi hay sấy khô của cây Sa nhân (*Amomum vilosum* Lour. Và *Amomum longiligulare* T. L. Wu). Thuộc họ Gừng (*Zingiberaceae*).
- Thành phần hóa học: 2 – 3% tinh dầu.
- Tính vị quy kinh: vị cay, tính ôn; Quy kinh Tỳ, Vị, Thận.
- Tác dụng: Hành khí, điều trung, hòa vị, làm cho tiêu hóa được dễ dàng.
- Liều dùng: 3 – 6g/ ngày [3], [15], [21].

1.3.2.8. Bạch linh

- Tên khoa học: *Poria cocos* Wolf
- Bộ phận dùng: Thở quả nấm đã phơi sấy khô của nấm Phục linh [*Poria cocos* (Schw.)Wolf]. Thuộc họ Nấm lỗ (*Polyporaceae*), mọc ký sinh trên rễ một số loài thông.
- Thành phần hóa học: các axit có thành phần hợp chất tritecpen; đường đặc biệt của phục linh: Pachyman (75%), glucose, fructose và chất khoáng; ngoài ra còn có ergosterol, cholin, histidin, và ít enzym ptotease.
- Tính vị quy kinh: vị ngọt, tính bình. Quy kinh Tâm, Phế, Thận, Tỳ, Vị.

- Tác dụng: lợi thủy, thẩm thấp, bổ tỳ, định tâm.
- Liều dùng: 9 – 15g/ ngày [3], [15], [21].

1.3.2.9. Mộc hương

- Tên khoa học: *Radix Saussureae lappae*
- Bộ phận dùng: rễ phơi hay sấy khô của cây Mộc hương [*Saussurea lappa* (DC) C. B. Clarke], thuộc họ Cúc (*Asteraceae*) .
- Thành phần hóa học: có chừng 1 – 2,8% tinh dầu; 6% chất nhựa sausurin (alcaloid) và chừng 18% chất inulin.
- Tính vị quy kinh: vị cay đắng, tính ôn. Quy kinh Phế, Can, Tỳ.
- Tác dụng: kiện tỳ hòa vị, điều khí chỉ thống, an thai.
- Liều dùng: 6 – 12 g/ ngày [3], [15], [21].

1.3.2.10. Chỉ xác

- Tên khoa học: *Fructus Aurantii*
- Bộ phận dùng: Quả chưa chín đã bỏ đôi, phơi hay sấy khô của cây chỉ xác hoặc cây Cam chua (*Citrus aurantium* L.), họ Cam Rutaceae hoặc cây Cam ngọt (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck), họ Cam (Rutaceae).
- Thành phần hóa học: 9,89% glucozit.
- Tính vị quy kinh: vị đắng chua, tính hơi hàn. Quy kinh Tỳ, Vị.
- Tác dụng: phá khí, tiêu tích, hóa đờm, trừ bã, lợi cách, khoan hung.
- Liều lượng: 4 – 12g/ ngày [3], [15], [21].

1.3.2.11. Hậu phác

- Tên khoa học: *Cortex Magnoliae officinalis*
- Bộ phận dùng: vỏ thân hay vỏ rễ phơi hay sấy khô của cây hậu phác *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils, họ Mộc lan (Magnoliaceae)
- Thành phần hóa học: 5% phenol, 1% tinh dầu
- Tính vị quy kinh: vị đắng cay, tính ôn. Quy vào kinh Tỳ, Vị, Phế, Đại

trường.

- Tác dụng: giáng khí, tiêu đầy, táo thấp, kiện vị.
- Liều lượng : 3 – 9g/ ngày [3], [15], [21].

1.3.2.12. Sa sâm

- Tên khoa học: *Radix Glehniae*.
- Bộ phận dùng: Rễ chính cây sa sâm
- Thành phần hóa học: Sa sâm bắc có tinh dầu, acid triterpenic, β -sitosterol, polysaccharid, nhiều dẫn chất coumarin, dẫn chất của psoralen và scopoletin.
- Tính vị quy kinh: Vị ngọt, hơi đắng, tính mát. Vào kinh phế, vị.
- Tác dụng: Dưỡng âm thanh phế, tả hoả, chỉ thẩu, ích vị sinh tân.
- Liều lượng: 10 - 15g/ ngày [3], [15], [21].

1.3.3. Nghiên cứu về bài thuốc

Năm 2015, tác giả Nguyễn Thị Lan cùng cộng sự đánh giá tác dụng giảm nhu động ruột của bài thuốc “Kiện tỳ hành khí chỉ tả” trên thực nghiệm kết quả: Có tác dụng giảm nhu động ruột trên động vật thí nghiệm, giảm mức độ tháo rỗng dạ dày, giảm co bóp đoạn ruột trên chuột *invivo*. Liều 0,2ml/10g/ngày và 0,2ml/10g x 2 lần/ngày làm hạn chế tổn thương đại thể như: cân nặng, tình trạng tiêu chảy, tình trạng viêm tại đại tràng chuột tổn thương do mù tạt, cải thiện tổn thương vi thể thông qua làm giảm các tế bào viêm tại đại tràng [11].

1.4. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ VIÊM LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG TRÊN THẾ GIỚI VÀ TẠI VIỆT NAM

1.4.1. Trên thế giới

Năm 2001, Lâm Thanh cùng cộng sự nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày trên thực nghiệm của dịch Kangfuxin là một chế phẩm được bào chế từ loài gián Mỹ (*Periplaneta americana*), kết quả cho thấy: dùng Kangfuxin

liều 20g/kg trên chuột cống được gây loét thực nghiệm thu được chỉ số loét là $1,9 \pm 1,4$ thấp hơn mô hình gây loét có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, % ức chế loét là 41% [40].

Năm 2011, Lý Kế Sinh tiến hành nghiên cứu hiệu quả điều trị của bài thuốc Gia vị hoàng kỳ kiên trung thang gồm: Bạch thực 15g, Quế chi 10g, Chích cam thảo 05g, Cao lương khương 10g, Đại táo 05 quả, Di đường 30g, Hoàng kỳ 30g, Diên hồ sách 10g, Ô tặc cốt 20g, Kim linh tử 10g, Trần bì 10g trên 78 bệnh nhân viêm loét dạ dày - tá tràng có 91,03% bệnh nhân có hiệu quả tốt [41].

Năm 2016, Lý Y và cộng sự nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày trên thực nghiệm của dịch chiết hoa Phong lữ cho kết quả: trên mô hình chuột cống gây loét bằng ethanol với liều dược chất là 4,55g/kg, 9,1g/kg, 19,2g/kg có khả năng ức chế loét lần lượt là 32%, 44% và 52% [42].

1.4.2. Tại Việt Nam

Năm 2013, Vũ Minh Hoàn và cộng sự nghiên cứu đánh giá tác dụng của thuốc Vị quản khang trên mô hình viêm loét dạ dày - tá tràng bằng indomethacin trên chuột cống trắng kết quả: Vị quản khang liều 26g dược liệu/kg: phần trăm ức chế loét là 33%, số ổ loét trung bình giảm một nửa so với lô mô hình (khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$). Tác dụng của Vị quản khang liều cao tốt hơn misoprostol liều 100 mcg/kg [7], [8].

Năm 2018, Nguyễn Thị Ngọc và cộng sự nghiên cứu tác dụng điều trị viêm loét dạ dày - tá tràng và ức chế HP trên thực nghiệm của bài thuốc DDHV thành phần gồm: Hoài sơn 16g, Bạch truật 10g, Tam thất 06g, Bạch linh 06g, Ô tặc cốt 16g, Trần bì 06g, Đẳng sâm 10g, Mạch nha 06g, Cam thảo 02g, Mộc hương 06g cho kết quả: với liều 0,84g cao đặc/kg/ngày có phần % ức chế loét là 25,62%; liều 1,68g cao đặc/kg/ngày có phần % ức chế loét là 36,11% (giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,01$). Đồng thời giảm thể tích dịch vị có ý nghĩa thống kê, giảm rõ rệt tổn thương

trên hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột [17].

1.5. MỘT SỐ MÔ HÌNH VIÊM LOÉT DẠ DÀY – TÁ TRÀNG TRÊN THỰC NGHIỆM

Do mức độ phổ biến của bệnh viêm loét dạ dày – tá tràng cũng như các biến chứng nghiêm trọng của nó mà từ lâu nhiều mô hình gây bệnh thực nghiệm được tiến hành nhằm tìm ra các thuốc điều trị mới cho căn bệnh này.

Một số mô hình gây loét thường được sử dụng như:

- Loét do căng thẳng.
- Loét do NSAID (indomethacin, aspirin, ibuprofen).
- Loét do ethanol.
- Loét do acid axetic.
- Loét do histamine.
- Loét do reserpine.
- Loét do serotonin.
- Loét do thắt môn vị.
- Loét do diethyldithiocarbamate - (DDC).
- Loét do xanh methylen.
- Loét do thiếu máu cục bộ.
- Loét do cysteamine
- Loét do sắt – acid ascorbic.
- Loét do *H. pylori*.

Tùy vào mục đích từng nghiên cứu, cũng như điều kiện cơ sở vật chất mà mỗi tác giả lại chọn một mô hình khác nhau.

1.5.1. Mô hình gây loét do căng thẳng

Nhiều loại tác nhân gây căng thẳng về thể chất và tâm lý gây ra viêm loét dạ dày, và các mô hình thực nghiệm đã được phát triển để bắt chước tình trạng bệnh ở người. Quy trình gây loét bằng nước - mô hình loét do căng thẳng do ngâm nước, bao gồm: động vật nhịn ăn trong khoảng thời gian 24–

36 giờ trước khi thí nghiệm. Sau đó cho động vật quay cuồng trong lồng hạn chế và nhúng chúng theo chiều thẳng đứng trong bể nước (15–20°C) dần dần đến mức ngực trong 17 giờ trong trường hợp "mô hình ngâm trong nước", hoặc 2 – 4 giờ trong nước lạnh khi sử dụng "mô hình ngâm nước lạnh" hoặc trong tủ lạnh thông gió lạnh hạn chế ở nhiệt độ 2-3°C trong 2–4 giờ trong trường hợp "mô hình lạnh kiềm chế căng thẳng". Loét do căng thẳng gây ra biểu hiện đơn lẻ hoặc nhiều vị trí niêm mạc. Sinh lý bệnh do căng thẳng gây ra các vết loét rất phức tạp. Các vết loét được tạo ra do tăng nồng độ của histamine, dẫn đến tăng tiết axit, giảm sản xuất chất nhầy, trào ngược dịch tụy và giảm lưu lượng máu dạ dày. Căng thẳng cũng gây ra tăng nhu động đường tiêu hóa dẫn đến các nếp gấp ở dạ dày dễ bị tổn thương hơn khi tiếp xúc với axit. Hơn nữa, căng thẳng cũng có được phát hiện là làm giảm chất lượng và số lượng chất nhầy dính vào niêm mạc dạ dày. Có ý kiến cho rằng, trong điều kiện căng thẳng về cảm xúc, không chỉ phá hủy chất nhầy và giảm tổng hợp thành phần của nó, mà còn là sự thay đổi về chất lượng chất nhầy.

1.5.2. Mô hình gây tổn thương niêm mạc bằng NSAID

NSAID như indomethacin, aspirin và ibuprofen được biết là gây loét dạ dày, đặc biệt là khi bị lạm dụng. Mô hình này rất quan trọng trong việc nghiên cứu tác dụng của các chất chống tiết và bảo vệ tế bào vì sinh lý bệnh cơ bản liên quan đến axit dịch vị bài tiết và tổng hợp prostaglandin niêm mạc. Nó là mô hình loét được sử dụng phổ biến nhất trong các nghiên cứu chất chống loét. Do NSAID là nguyên nhân phổ biến thứ hai gây ra loét dạ dày tá tràng sau *Helicobacter pylori*. Aspirin và indomethacin được sử dụng thường xuyên nhất trong nhóm mô hình này.

1.5.3. Mô hình gây loét bằng ethanol

Ethanol tuyệt đối ăn mòn niêm mạc dạ dày gây tổn thương niêm mạc dạ dày cấp tính do khả năng hòa tan lớp nhầy bảo vệ. Hơn nữa, nó kích thích

tiết acid và giảm lưu lượng máu dẫn đến chấn thương vi mạch thông qua sự gián đoạn của mạch máu nội mô và tạo điều kiện thuận lợi cho tính thấm thành mạch; nó cũng làm tăng hoạt động của xanthine oxidase. Ethanol tạo ra các tổn thương hoại tử trong dạ dày niêm mạc của động vật do tác dụng độc trực tiếp làm giảm sự bài tiết của bicarbonat và làm cạn kiệt chất nhầy trong dạ dày ở động vật.

Tác hại của ethanol đã được ứng dụng trong mô hình gây viêm loét dạ dày tá tràng cấp tính không phụ thuộc vào sự tiết axit dạ dày. Mô hình này có thể không thích hợp hoặc không hữu ích cho việc đánh giá tác dụng của thuốc giảm tiết. Thay vào đó rất hữu ích để nghiên cứu hiệu quả của thuốc có tác dụng bảo vệ tế bào và/hoặc các hoạt động chống oxy hóa.

1.5.4. Mô hình gây loét bằng acid axetic

Là một trong những mô hình gây viêm loét dạ dày được sử dụng rất sớm trong các phòng thí nghiệm. Được phát triển để kiểm tra quá trình chữa lành vết loét dạ dày tá tràng, sàng lọc các loại thuốc chống loét và đánh giá tốt hơn các tác dụng phụ của các loại thuốc chống viêm trên niêm mạc đường tiêu hóa. Mô hình gây viêm loét này rất giống với những vết loét ở người trong cả đặc điểm bệnh lý cũng như quá trình hồi phục. Một trong những tính năng đặc trưng của loét acid axetic là sự tái phát của các vết loét đã lành 100 ngày sau khi loét, vì thế thường được sử dụng gây viêm dạ dày mạn tính trên thực nghiệm

1.5.5. Mô hình gây loét bằng cysteamin

Cysteamine gây loét tá tràng ở chuột đã được sử dụng rộng rãi như một mô hình của bệnh loét dạ dày tá tràng. Tổn thương loét gây ra giống như loét tá tràng ở người liên quan đến vị trí, mô bệnh học và một số khía cạnh của sinh lý bệnh. Mặc dù cơ chế liên quan đến hình thành loét vẫn chưa được làm sáng tỏ đầy đủ, nói chung là nó

Bệnh lý tá tràng do cysteamin gây ra hiện chưa được hiểu rõ. Các

nghiên cứu cho thấy cysteamin làm tăng tiết dịch axit dạ dày, tiết acid dạ dày và giảm trung hòa axit trong tá tràng. Những tác dụng này do làm giảm somatostatin trong niêm mạc dạ dày và tăng nồng độ gastrin trong huyết thanh [9]

1.5.6. Mô hình gây loét bằng phương pháp thắt môn vị

Thắt môn vị gây ra tình trạng tích tụ acid dịch vị trong dạ dày từ đó dẫn đến tổn thương niêm mạc dạ dày. Mô hình này phù hợp để đánh giá tác dụng của thuốc ức chế bài tiết acid dạ dày, cũng như thuốc làm tăng chất nhớt bảo vệ dạ dày.

Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên mô hình gây loét bằng indomethacin và cysteamin nhằm đánh giá khả năng bảo vệ và tăng tiết chất nhầy theo cơ chế bệnh sinh của viêm loét dạ dày – tá tràng.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Chất liệu nghiên cứu

Bài thuốc “Kiện tỳ chỉ thống HV” có nguồn gốc từ “Nam Y nghiệm phương” của tác giả Nguyễn Đức Đoàn.

Dạng bào chế: Nước sắc

Bảng 2.1. Thành phần bài thuốc “Kiện tỳ chỉ thống HV”

STT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Liều lượng (gam)
1	Đảng sâm	<i>Radix Codonopsis javanicae</i>	16g
2	Hoài sơn	<i>Rhizoma Dioscoreae persimilis</i>	16g
3	Bạch truật	<i>Rhizoma Atractylodis macrocephalae</i>	16g
4	Trần bì	<i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i>	10g
5	Bán hạ	<i>Rhizoma Typhonii</i>	10g
6	Cam thảo nam	<i>Herba et Radix Scopariae</i>	04g
7	Sa nhân	<i>Fructus Amomi</i>	06g
8	Bạch linh	<i>Poria Cocos Wolf</i>	10g
9	Mộc hương	<i>Radix Saussureae lappae</i>	04g
10	Chỉ xác	<i>Fructus Aurantii</i>	10g
11	Hậu phác	<i>Cortex Magnoliae officinalis</i>	10g
12	Sa sâm	<i>Radix Glehniae</i>	12g

Nguồn thuốc được cung cấp tại Viện dược liệu Trung ương theo tiêu chuẩn dược điển Việt Nam V và tiêu chuẩn cơ sở.

- Thuốc nguyên liệu dạng phiến được bào chế dưới dạng nước sắc bằng máy sắc tự động theo tỷ lệ 1:1 (100ml nước với 100g dược liệu), một thang thuốc (124g dược liệu) sắc lấy 50ml, sau đó cô đặc còn 12,4ml, tương đương 10g/ml. Thuốc nghiên cứu được bào chế tại Viện nghiên cứu - Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, thuần chủng, cả hai giống, nặng 200 ± 20 gam. Động vật được nuôi trong điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.



Hình 2.1. Chuột cống trắng chủng Wistar

2.2. DỤNG CỤ, PHƯƠNG TIỆN, TRANG THIẾT BỊ NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thuốc, hóa chất

- Indomethacin viên nén 25 mg (Kwality Pharmaceutical - Ấn Độ)
- Misoprostol STADA viên nén 200 mcg (STADA – Việt Nam)
- Cysteamin lọ 25 g (Sigma Aldrich)
- Ranitidin viên nén 300 mg (Domesco – Việt Nam)
- Nước muối sinh lý NaCl 0,9% (HDPharma – Việt Nam)
- Formaldehyd 5%, các hóa chất làm giải phẫu bệnh.

2.2.2. Dụng cụ, trang thiết bị

- Máy chụp hình
- Kính hiển vi đọc giải phẫu bệnh



Hình 2.2. Kính hiển vi Szm 45 – B1

- Dụng cụ sinh thiết
- Thước đo
- Dao phẫu tích



Hình 2.3. Bộ dụng cụ phẫu tích

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thử nghiệm trên động vật thực nghiệm

2.3.2. Cỡ mẫu

Số lượng chuột nghiên cứu 180 con chuột cống trắng chủng *Wistar*, chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm cho 2 mô hình thực nghiệm.

- 90 con cho mô hình gây loét bằng indomethacin.
- 90 con cho mô hình gây loét bằng cysteamin.

2.3.3. Quy trình nghiên cứu

2.3.3.1. Tác dụng chống viêm loét dạ dày - tá tràng của “*Kiện tỳ chỉ thống HV*” trên mô hình gây loét dạ dày bằng indomethacin

Bước 1: Chia lô

Chuột cống trắng 90 con được chia ngẫu nhiên thành 5 lô nghiên cứu, với tỉ lệ đực/cái như nhau ở mỗi lô.

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

- Lô 1 (Chứng sinh học): Uống nước cất 10mL/kg.
- Lô 2 (Mô hình): Uống nước cất 10mL/kg + uống INDO 40 mg/kg.
- Lô 3 (Misoprostol): Uống misoprostol 50µg/kg + uống INDO 40 mg/kg.
- Lô 4 (KTHV liều thấp): Uống KTHV liều 15g/kg (*liều tương đương liều dùng dự kiến trên người, tính theo hệ số 6*) + uống indomethacin 40 mg/kg.
- Lô 5 (KTHV liều cao): Uống KTHV liều 30g/kg + uống INDO 40 mg/kg.

Bước 2: Uống thuốc thử KTHV

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

Tại ngày thứ 7 của nghiên cứu, sau 1 giờ uống thuốc, chuột ở các lô 2, 3, 4, 5 được uống INDO liều duy nhất 40 mg/kg. (Chuột được nhịn ăn 18 tiếng trước khi uống INDO).

Tiến hành xác định các chỉ số nghiên cứu tại thời điểm sau 06 giờ kể từ khi chuột được uống INDO.

Bước 3: Kiểm tra thực nghiệm

Chuột được mổ bụng, bộc lộ dạ dày. Phần ống tiêu hóa từ thực quản (sát tâm vị) đến ruột non (cách môn vị 3 cm) được cắt riêng rẽ, mở tá tràng và dạ dày bằng kéo theo đường bờ cong lớn.

Rửa sạch bằng nước muối sinh lý, thấm bề mặt vết loét bằng formaldehyd 5%

Cố định dạ dày tá tràng trên tấm xốp phẳng.

Quan sát, đánh giá và ghi nhận kết quả thu được [23], [36].

2.3.3.2. Tác dụng chống viêm loét dạ dày - tá tràng của “Kiện tỳ chỉ thống HV” trên mô hình gây loét dạ dày bằng cysteamin

Bước 1: Chia lô

Chuột cống trắng 90 con được chia ngẫu nhiên thành 5 lô nghiên cứu, với tỉ lệ đực/cái như nhau ở mỗi lô.

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

- Lô 1 (Chứng sinh học): Uống nước cất 10 mL/kg
- Lô 2 (Mô hình): Uống nước cất 10 mL/kg + uống cysteamin.
- Lô 3 (Ranitidin): Uống ranitidin 50 mg/kg + uống cysteamin
- Lô 4 (KTHV liều thấp): Uống KTHV liều 15 g/kg (*liều tương đương liều dùng dự kiến trên người, tính theo hệ số 6*) + uống cysteamin
- Lô 5 (KTHV liều cao): Uống KTHV liều 30 g/kg + uống cysteamin

Bước 2: Uống thuốc thử KTHV

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

Tại ngày thứ 7 của nghiên cứu, sau 1 giờ uống thuốc, chuột ở các lô 2, 3, 4, 5 được uống cysteamin liều 400 mg/kg hai lần, khoảng cách giữa 2 lần uống là 4 giờ (Chuột được nhịn ăn 18 tiếng trước khi uống cysteamin).

Tiến hành xác định các chỉ số nghiên cứu tại thời điểm sau 24 giờ kể từ khi chuột được uống cysteamin liều đầu tiên.

Bước 3: Kiểm tra thực nghiệm

Chuột được mổ bụng, bộc lộ dạ dày. Phần ống tiêu hóa từ thực quản (sát tâm vị) đến ruột non (cách môn vị 5 cm) được cắt riêng rẽ, mở tá tràng và dạ dày bằng kéo theo đường bờ cong lớn.

Rửa sạch bằng nước muối sinh lý, thấm bề mặt vết loét bằng formaldehyd 5%.

Cố định dạ dày tá tràng trên tấm xốp phẳng.

Quan sát, đánh giá và ghi nhận kết quả thu được [23], [36].

2.3.4. Các chỉ số theo dõi, đánh giá trong nghiên cứu

2.3.4.1. Trên mô hình gây viêm loét dạ dày - tá tràng bằng indomethacin

- Tỷ lệ chuột có loét dạ dày
- Mức độ loét theo thang điểm của Reddy và cộng sự (2012) (Quan sát bằng kính lúp độ phóng đại 10 lần):

Bảng 2.2. Phân loại mức độ loét theo thang điểm của Reddy [30],[32]

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

- Chỉ số loét (Ulcer Index – UI) được tính bằng điểm mức độ loét trung bình của mỗi lô (theo thang điểm Reddy)

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

- Khả năng ức chế loét

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

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

2.3.4.2. Trên mô hình gây viêm loét dạ dày - tá tràng bằng cysteamin

- Tỷ lệ chuột chết sau uống cysteamin
- Tỷ lệ chuột có viêm loét dạ dày - tá tràng
- Số lượng ổ loét
- Mức độ loét theo Szelenyi và Thiemer (1978) (Quan sát bằng kính lúp độ phóng đại 10 lần) [24], [31], [34]:

Bảng 2.3. Phân loại mức độ loét theo Szelenyi và Thiemer (1978)

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

- Chỉ số loét của lô tính theo công thức:

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

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

Các xét nghiệm giải phẫu bệnh được đánh giá tại Trung tâm Nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư thuộc Liên hiệp các hội khoa học và kỹ thuật Việt Nam, kết quả do PGS.TS. Lê Đình Roanh đọc.

2.5. ĐỊA ĐIỂM, THỜI GIAN NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Dược lý– Đại học Y Hà Nội.

Thời gian từ tháng 11 năm 2019 đến tháng 4 năm 2020.

2.6. XỬ LÝ SỐ LIỆU

Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y sinh học bằng phần mềm xử lý số liệu SPSS 20.0.

Tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn SD.

So sánh giá trị trung bình của các nhóm bằng T – test, so sánh các tỷ lệ của các nhóm bằng kiểm định χ^2 .

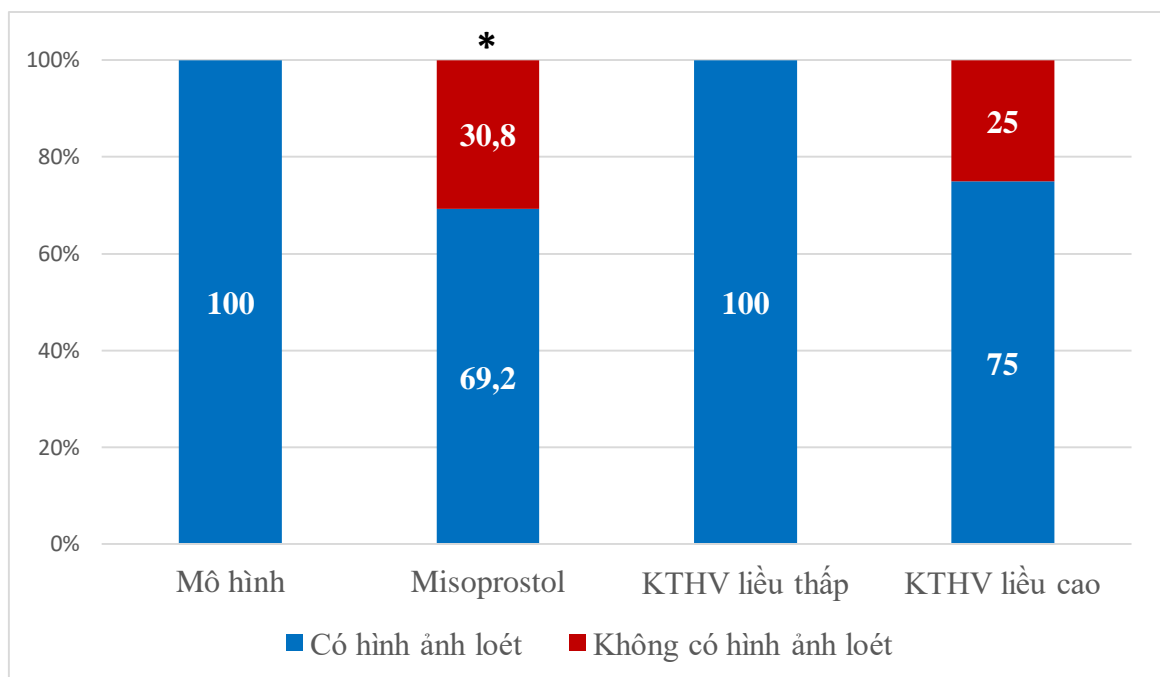
Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KHẢO SÁT TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG CỦA “KIỆN TỶ CHỈ THỐNG HV” TRÊN MÔ HÌNH GÂY VIÊM LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG BẰNG INDOMETHACIN

3.1.1. Ảnh hưởng của “Kiện tỳ chỉ thống HV” lên đặc điểm tổn thương viêm loét



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

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

Nhận xét: Kết quả biểu đồ 3.1 cho thấy:

- Tỷ lệ chuột bị loét ở lô mô hình là 100%.
- Misoprostol làm giảm rõ rệt tỷ lệ loét do INDO so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,030$.
- Tỷ lệ chuột bị loét ở lô uống KTHV liều thấp (100%) không có sự thay đổi so với lô mô hình.

- Tỷ lệ chuột bị loét ở lô uống KTHV liều cao (75%) thấp hơn so với lô mô hình, tuy nhiên mức giảm này chưa đủ tạo ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p(X > \chi^2) = 0,055 > \alpha = 0,05$.

Bảng 3.1. Ảnh hưởng của KTHV đến chỉ số loét

Lô nghiên cứu		n	Chỉ số loét
Lô 2	Mô hình	13	1,40 ± 0,11
Lô 3	Misoprostol	13	0,87 ± 0,60
Lô 4	KTHV liều thấp	13	1,36 ± 0,08
Lô 5	KTHV liều cao	12	1,10 ± 0,64
p ₂₋₃		< 0,05	
p ₂₋₄		> 0,05	
p ₂₋₅		> 0,05	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.1 cho thấy:

- Misoprostol liều 50 µg/kg làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số loét so với lô mô hình ($p = 0,01$).

- Mẫu KTHV ở cả hai mức liều đều có xu hướng làm giảm chỉ số loét so với lô mô hình, trong đó KTHV liều cao có khả năng giảm chỉ số loét (1,10 ± 0,64) nhiều hơn mức liều thấp (1,36 ± 0,08), tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô mô hình ($p > 0,05$).

Bảng 3.2. Khả năng ức chế loét trên thực nghiệm

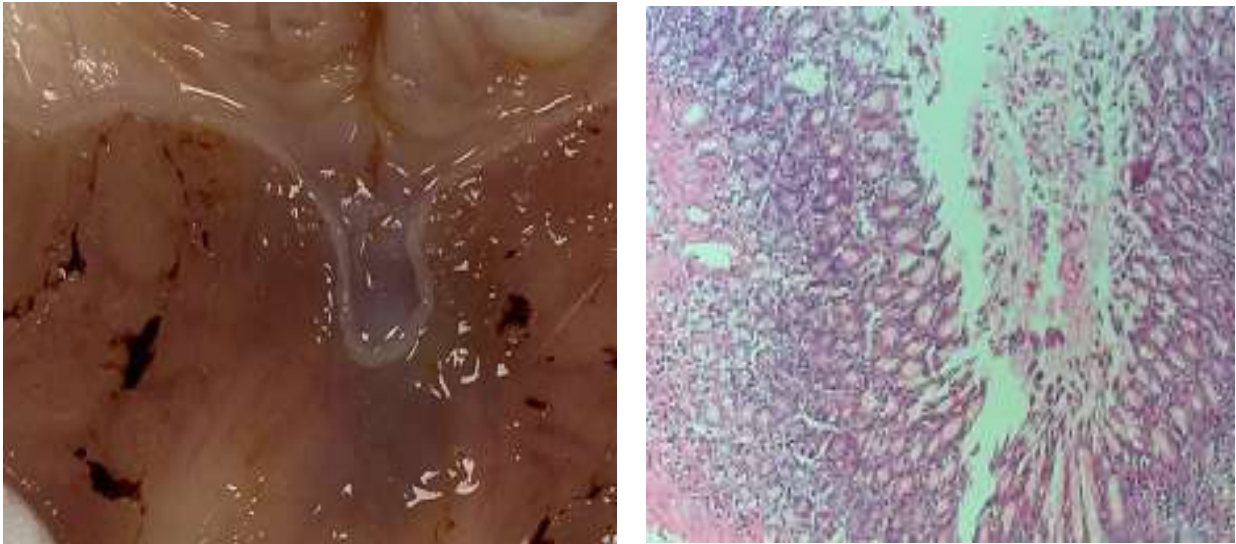
Lô nghiên cứu		n	Khả năng ức chế loét
Lô 2	Mô hình	13	-
Lô 3	Misoprostol	13	37,86
Lô 4	KTHV liều thấp	13	2,86
Lô 5	KTHV liều cao	12	21,43

Nhận xét: Kết quả bảng 3.2 cho thấy:

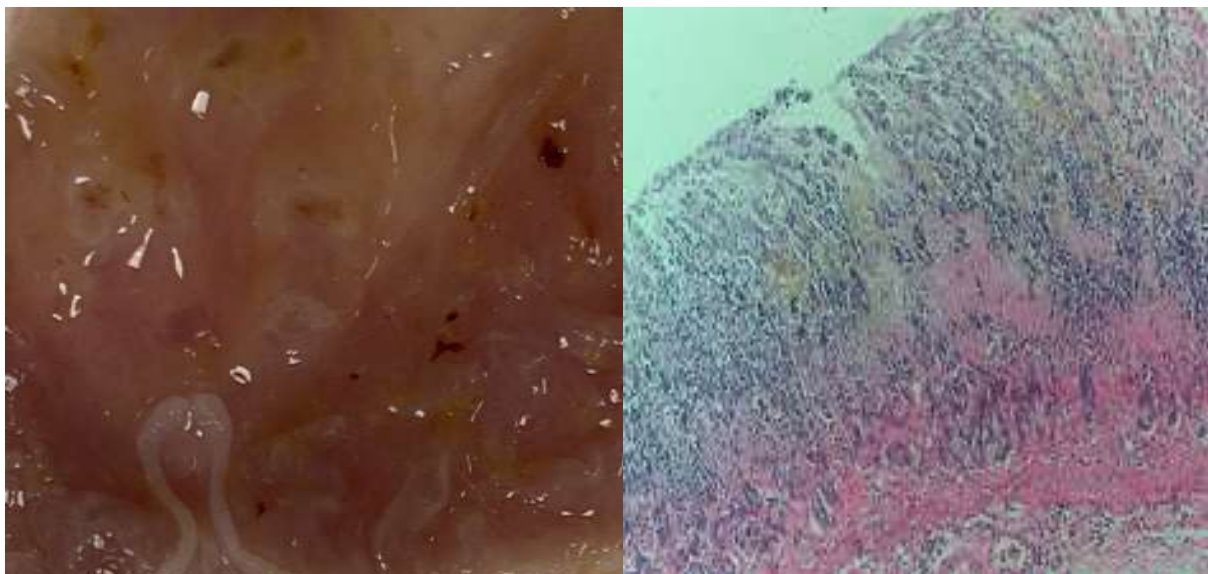
- Misoprostol liều 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ phần trăm ức chế loét là 37,86%.
- KTHV liều cao có khả năng ức chế loét là 21,43% tốt hơn mức liều thấp với khả năng ức chế loét là 2,86%.

3.1.2. Đặc điểm hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột ở mỗi lô

3.1.2.1. Đặc điểm hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột ở lô mô hình

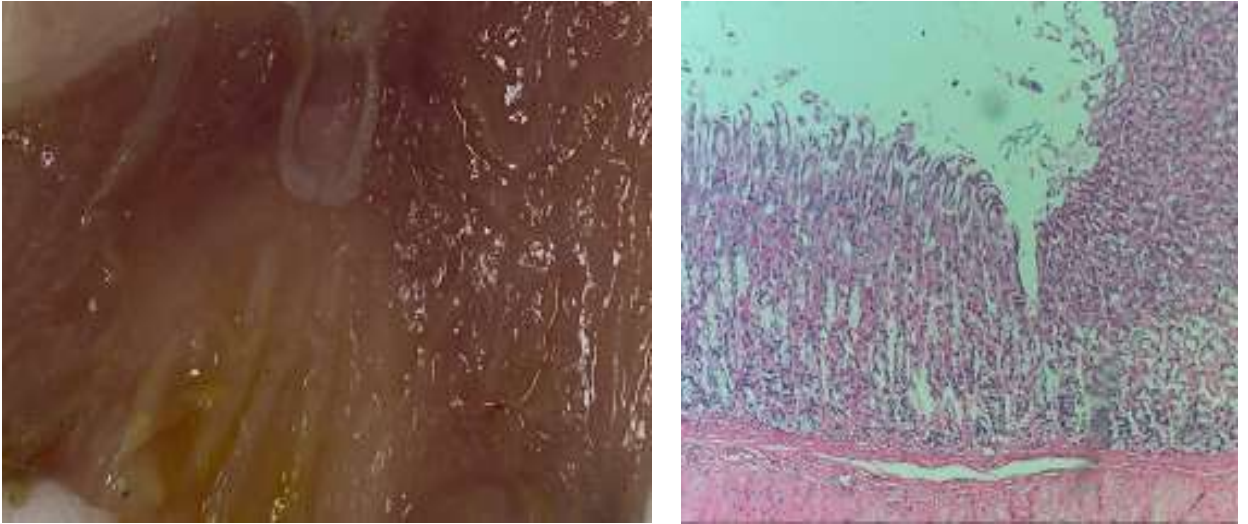


Hình 3.2. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột loét mức độ vừa

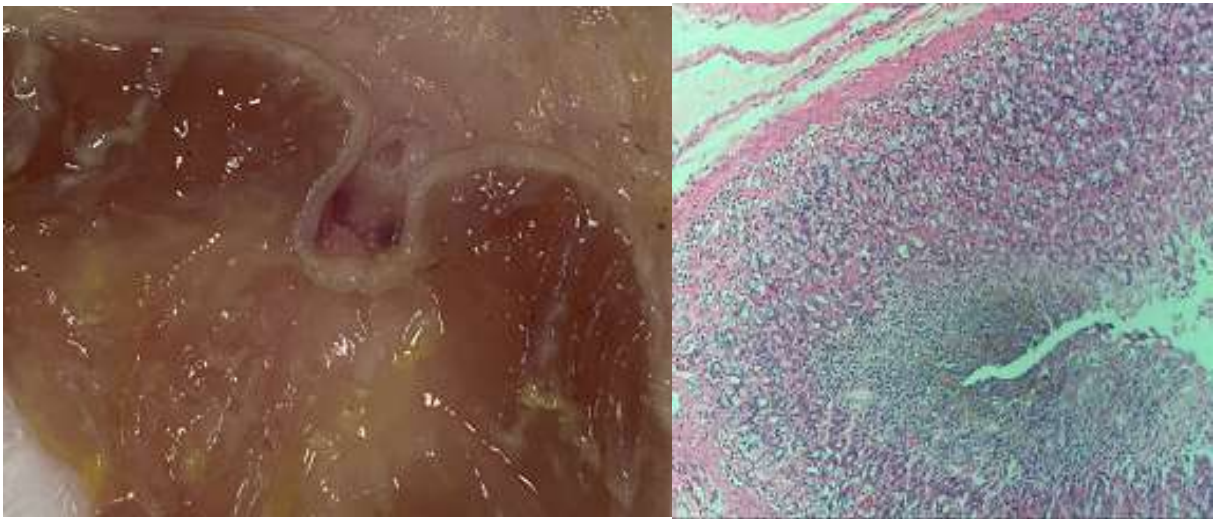


Hình 3.3. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột viêm loét nặng

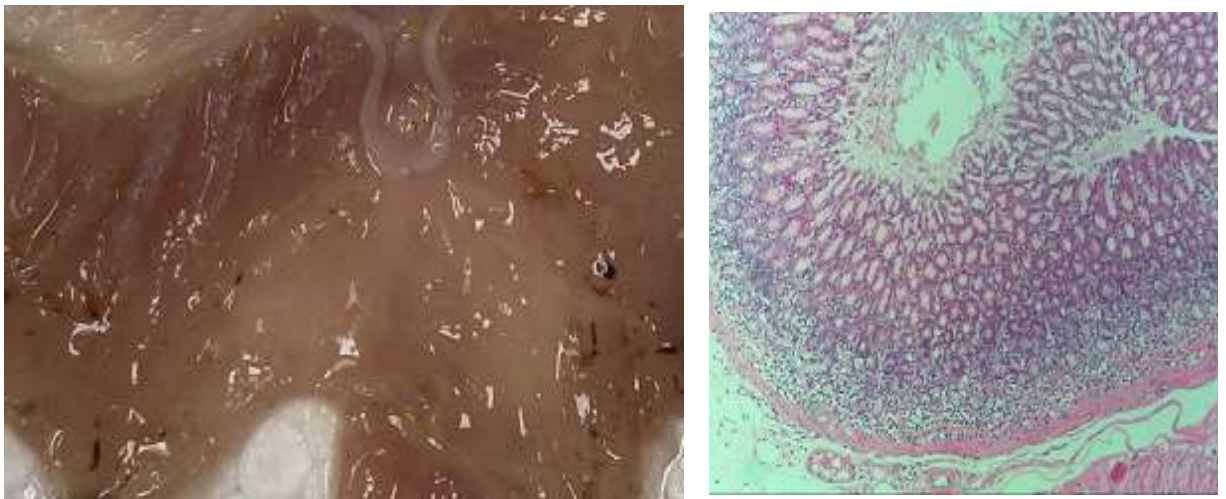
3.1.2.2. Đặc điểm hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột ở lô misoprostol



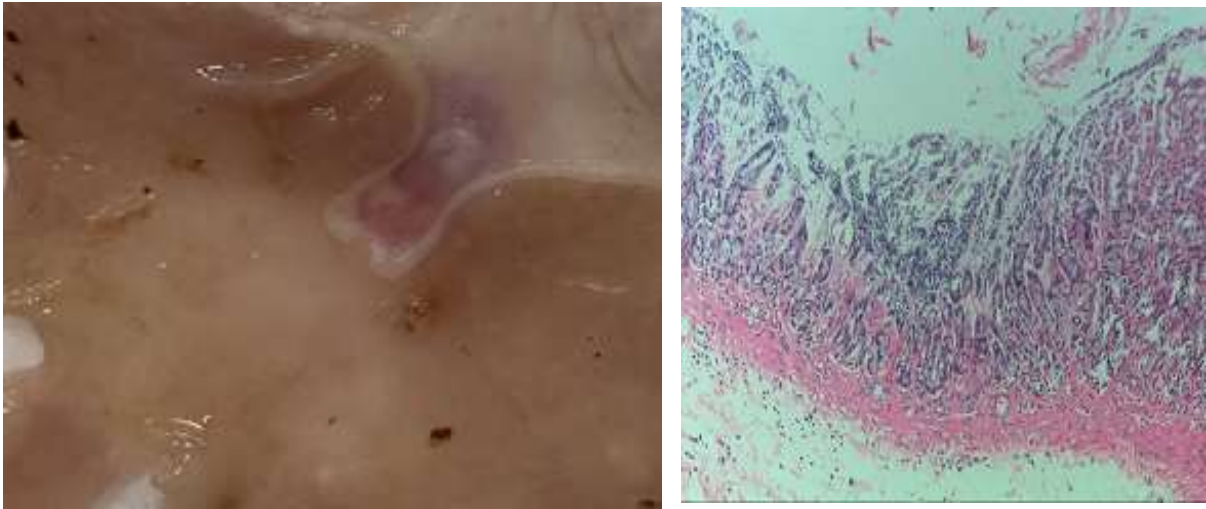
Hình 3.4. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột viêm loét vừa



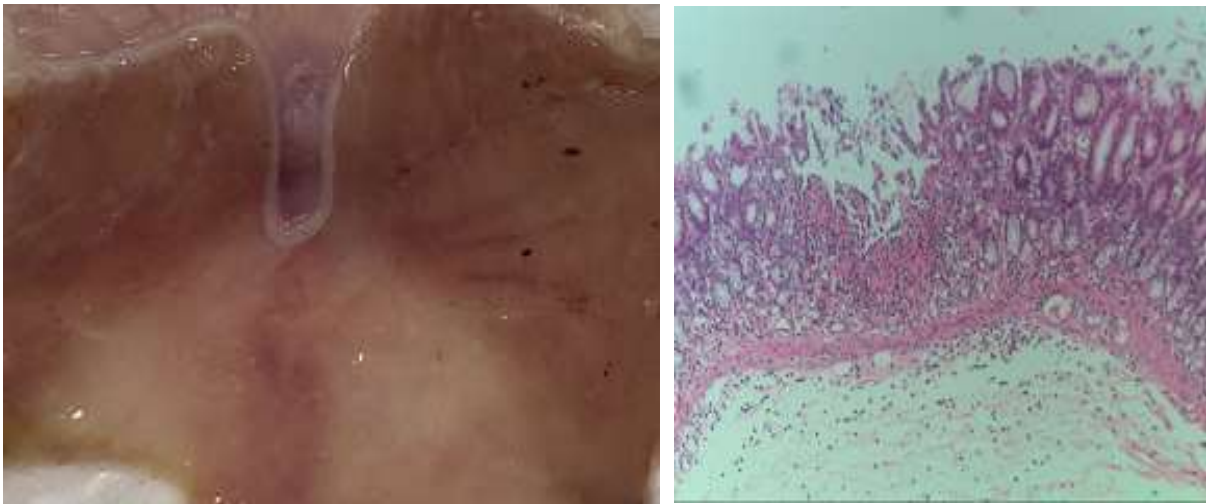
Hình 3.5. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột loét nhẹ



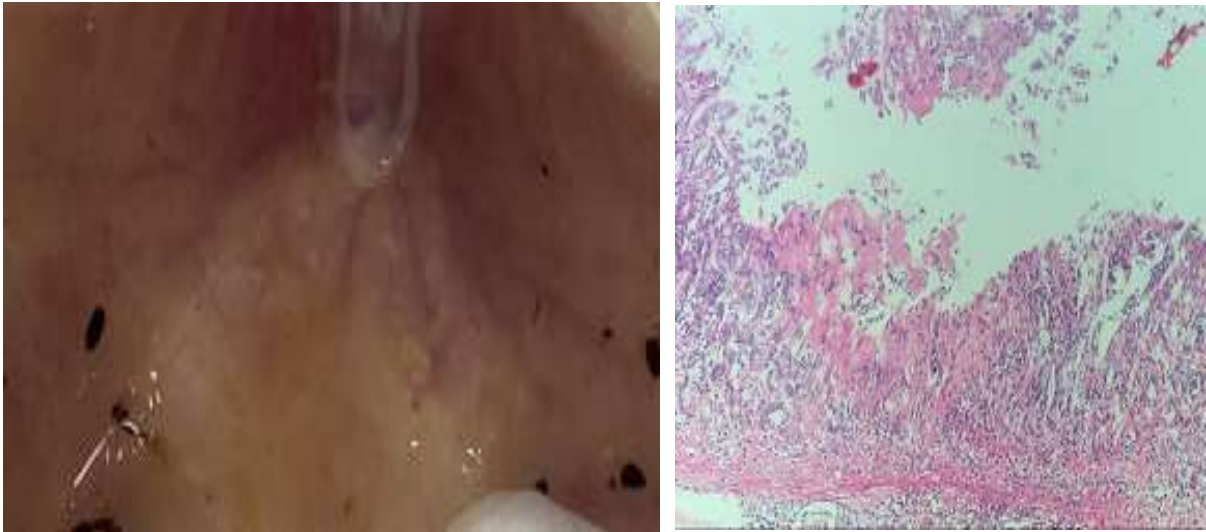
Hình 3.6. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột có xâm nhập viêm
3.1.2.3. Đặc điểm hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột ở lô KTHV liều thấp



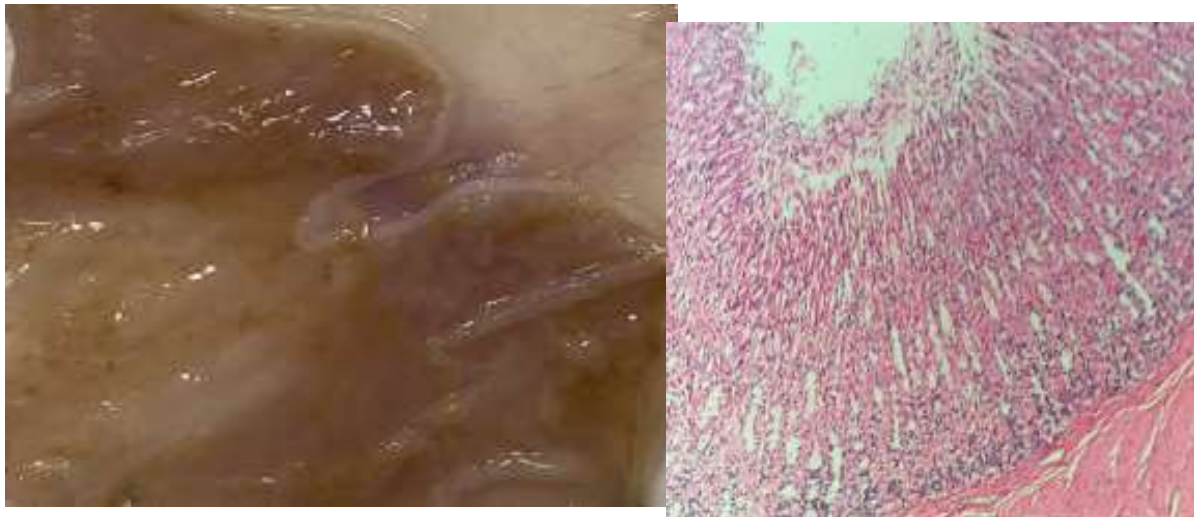
Hình 3.7. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột viêm loét vừa



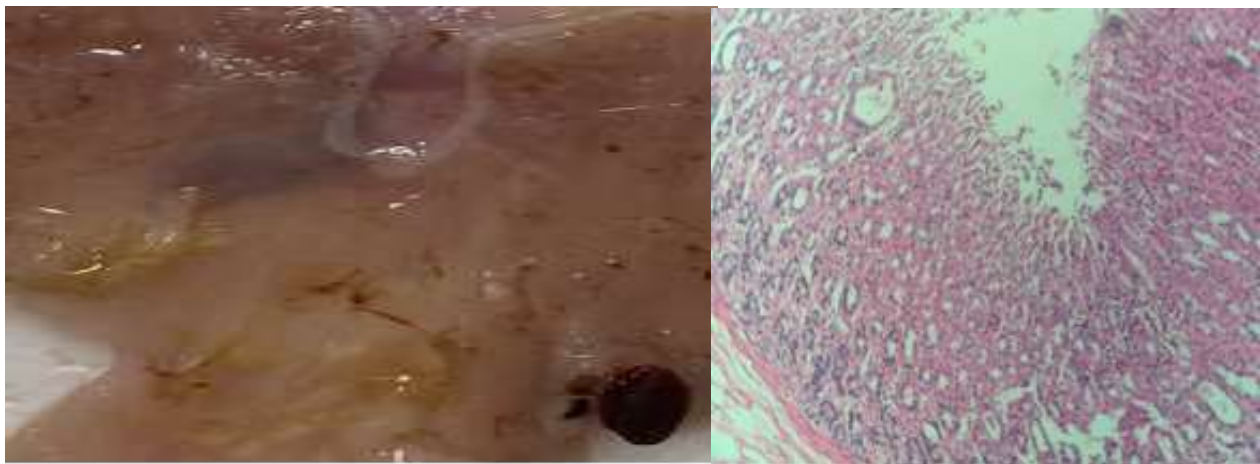
Hình 3.8. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột viêm loét nặng



Hình 3.9. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột có ít ổ loét vừa
3.1.2.4. Đặc điểm hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột ở lô KTHV liều cao

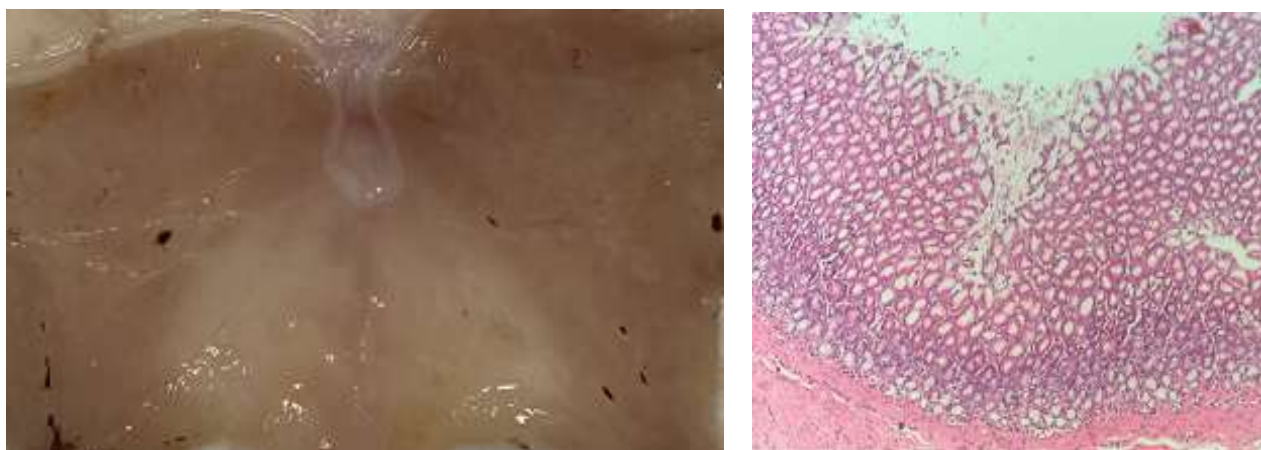


Hình 3.10. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột viêm loét vừa



Hình 3.11. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột viêm loét nhẹ

Nhận xét: Hình ảnh viêm sung huyết trên đại thể, tương ứng với hình ảnh viêm nhẹ



Hình 3.12. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột viêm loét vừa

3.2. KHẢO SÁT TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG CỦA “KIỆN TỶ CHỈ THỐNG HV” TRÊN MÔ HÌNH GÂY VIÊM LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG BẰNG CYSTEAMIN

3.2.1. Ảnh hưởng của “Kiện tỳ chỉ thống HV” lên đặc điểm tổn thương viêm loét

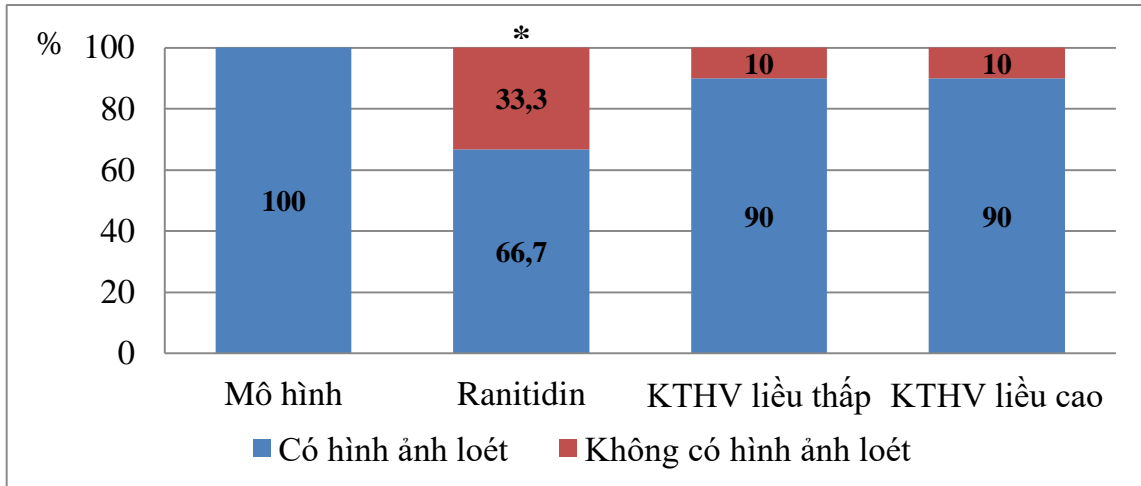
Bảng 3.3. Tỷ lệ chuột chết sau uống cysteamin

Lô nghiên cứu		n	Tỷ lệ chết
Lô 2	Mô hình	10	6/10 (60%)
Lô 3	Ranitidin	9	1/9 (11,1%)
Lô 4	KTHV liều thấp	10	1/10 (10%)
Lô 5	KTHV liều cao	10	1/10 (10%)
p ₂₋₃		< 0,05	
p ₂₋₄		< 0,05	
p ₂₋₅		< 0,05	

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu bảng 3.3 cho thấy:

- Lô mô hình bao gồm các chuột uống cysteamin và không được điều trị gì có tỷ lệ yếu sau uống cysteamin cao nhất (60%).

- Chuột ở các lô được uống thuốc trước khi uống cysteamine, bao gồm lô chuột uống ranitidin và uống KTHV, có tỷ lệ chuột yếu giảm hơn so với lô mô hình, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

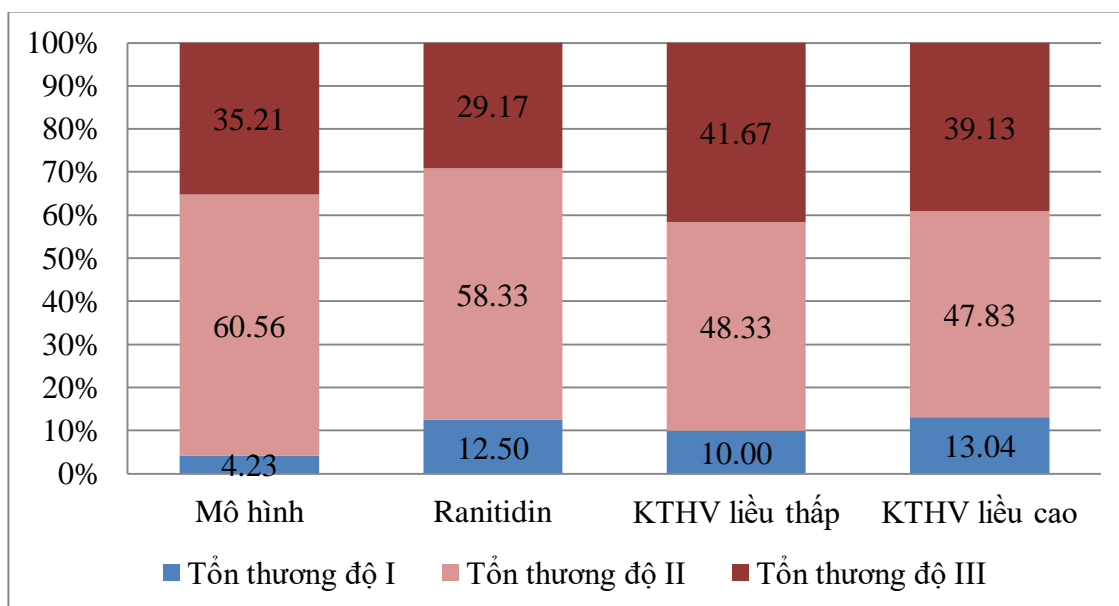


* $p < 0,05$ so với lô mô hình (test khi bình phương)

Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ chuột có viêm loét dạ dày - tá tràng trên thực nghiệm

Nhận xét: Kết quả biểu đồ 3.2 cho thấy:

- Không có hình ảnh loét ở chuột lô chứng sinh học.
- Tỷ lệ chuột bị loét lô mô hình với các chuột không uống cysteamine và không được điều trị gì là 100%
- Lô uống ranitidin và 2 lô uống KTHV có tỷ lệ loét lần lượt là 66,67% và 90%, đều giảm so với lô mô hình, trong đó sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ở lô uống ranitidin với $p = 0,047$.



Biểu đồ 3.3. Ảnh hưởng của KTHV đến mức độ nặng của tổn thương loét

Nhận xét: Kết quả biểu đồ 3.2 cho thấy:

- Lô mô hình: tỷ lệ tổn thương loét độ II và III (95,77%) cao nhất trong 4 lô uống cysteamin. Trong đó tỷ lệ tổn thương độ II là 60,56%, độ III là 35,21%.
- Lô uống ranitidin 50 mg/kg: mức độ tổn thương loét có sự cải thiện hơn so với lô mô hình với giảm tỷ lệ tổn thương độ II (58,33%) và III (29,17%) (87,50% so với 95,77%) và tăng tỷ lệ tổn thương độ I (12,5% so với 4,23%).
- Lô uống KTHV ở cả hai mức liều cũng có sự cải thiện mức độ loét hơn so với lô mô hình: giảm tỷ lệ tổn thương độ II và III ($\leq 90\%$) và gia tăng tỷ lệ tổn thương độ I ($\geq 10\%$).

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của Kiện tỳ chỉ thống HV đến số ổ loét trung bình

Lô nghiên cứu	n	Số ổ loét trung bình
Lô 2: Mô hình	10	7,10 ± 2,28
Lô 3: Ranitidin	9	2,67 ± 2,06
Lô 4: KTHV liều thấp	10	6,00 ± 3,40
Lô 5: KTHV liều cao	10	4,60 ± 1,78

p ₂₋₃	< 0,05
p ₂₋₄	< 0,05
p ₂₋₅	< 0,05

Nhận xét: Kết quả bảng 3.2 cho thấy:

- Số ổ loét trung bình ở lô chuột uống ranitidin 50 mg/kg giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,001$.
- KTHV ở cả hai mức liều nghiên cứu đều có xu hướng làm giảm số ổ loét trung bình so với lô mô hình, mức giảm có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ở lô liều cao với $p = 0,013$. KTHV liều cao giảm số ổ loét nhiều hơn so với lô KTHV liều thấp.

Bảng 3.5. Chỉ số loét của các lô nghiên cứu

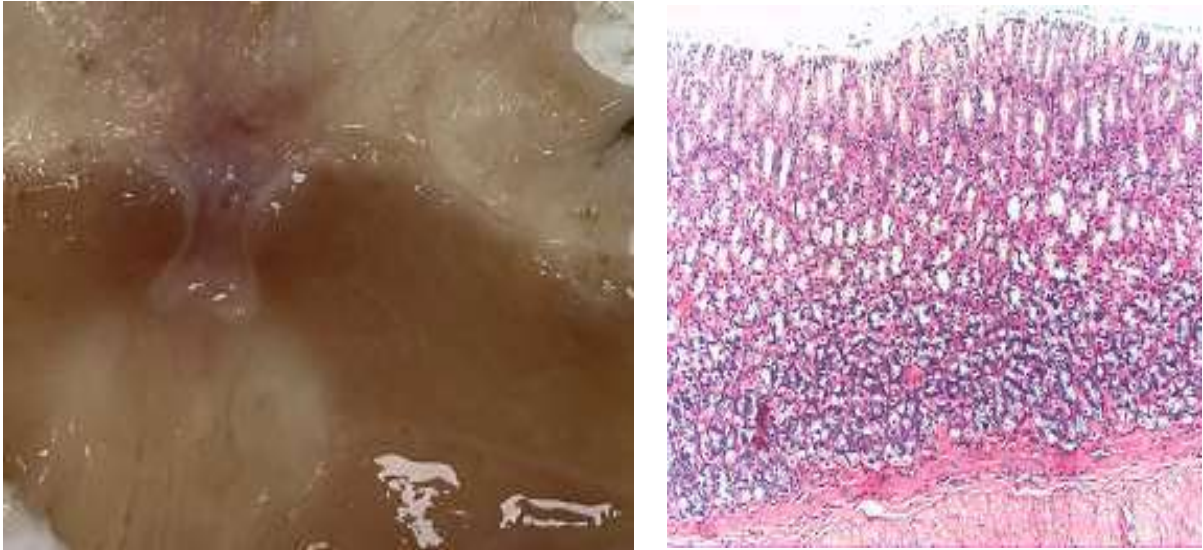
Lô nghiên cứu		n	Chỉ số loét
Lô 2	Mô hình	10	16,40 ± 6,80
Lô 3	Ranitidin	9	5,78 ± 4,41
Lô 4	KTHV liều thấp	10	13,90 ± 8,03
Lô 5	KTHV liều cao	10	10,40 ± 4,17
p ₂₋₃		< 0,05	
p ₂₋₄		< 0,05	
p ₂₋₅		< 0,05	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.3 cho thấy:

- Ranitidin liều 50 mg/kg làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số loét so với lô mô hình ($p < 0,001$).
- KTHV ở cả hai mức liều đều có xu hướng làm giảm chỉ số loét so với lô mô hình, mức giảm có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ở lô liều cao với $p = 0,036$.

3.2.2. Hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột ở mỗi lô

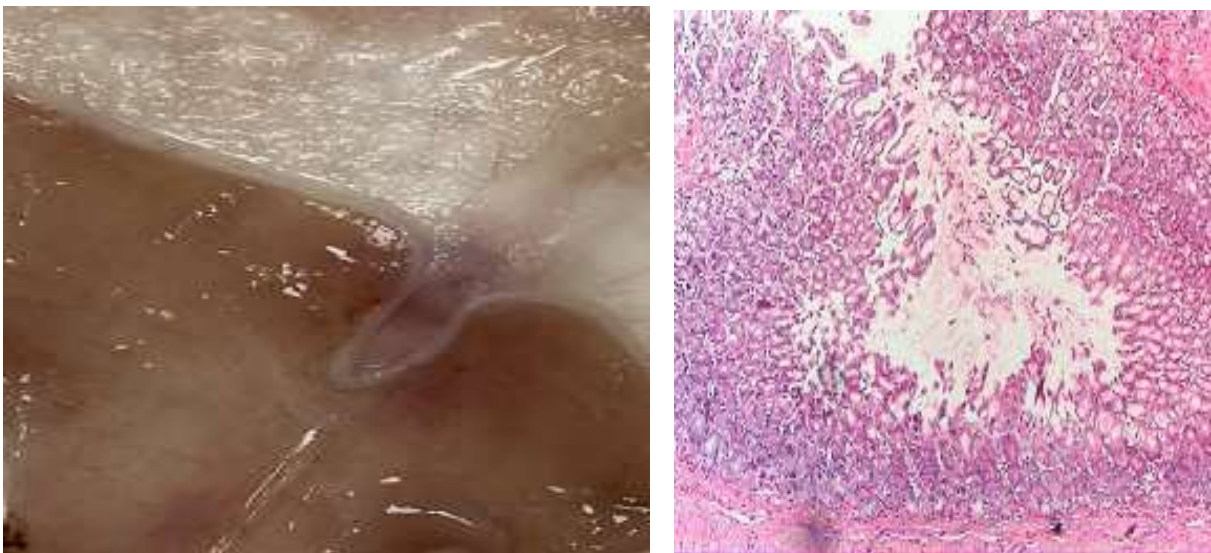
3.2.2.1. Hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột ở lô chứng sinh học



Hình 3.13. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột lô chứng sinh học

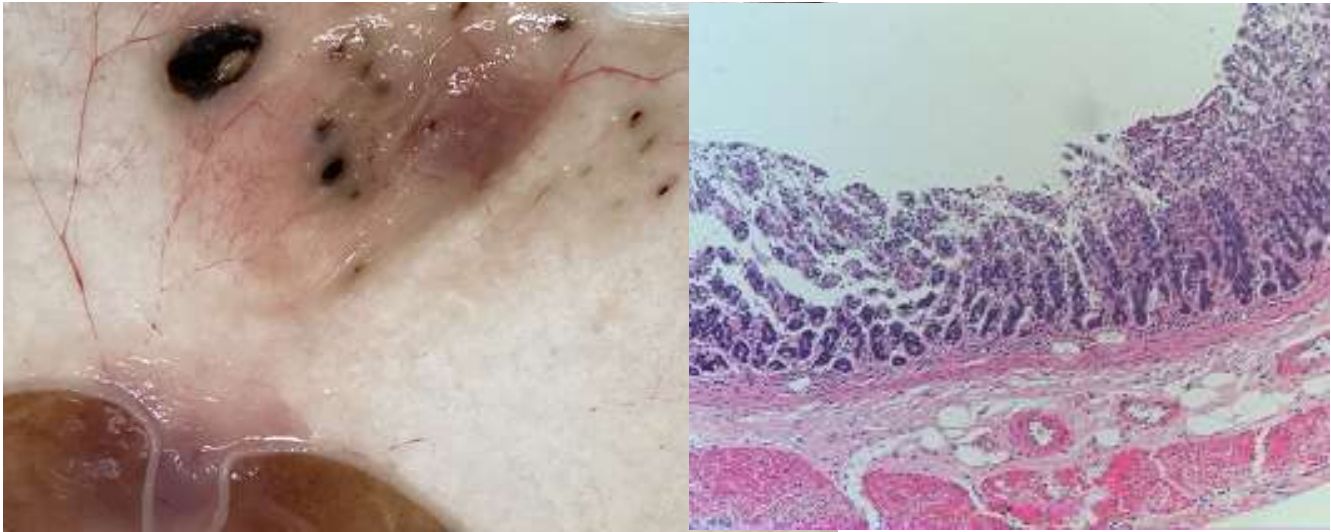
Nhận xét: Dạ dày có cấu trúc bình thường

3.2.2.2. Hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột ở lô mô hình



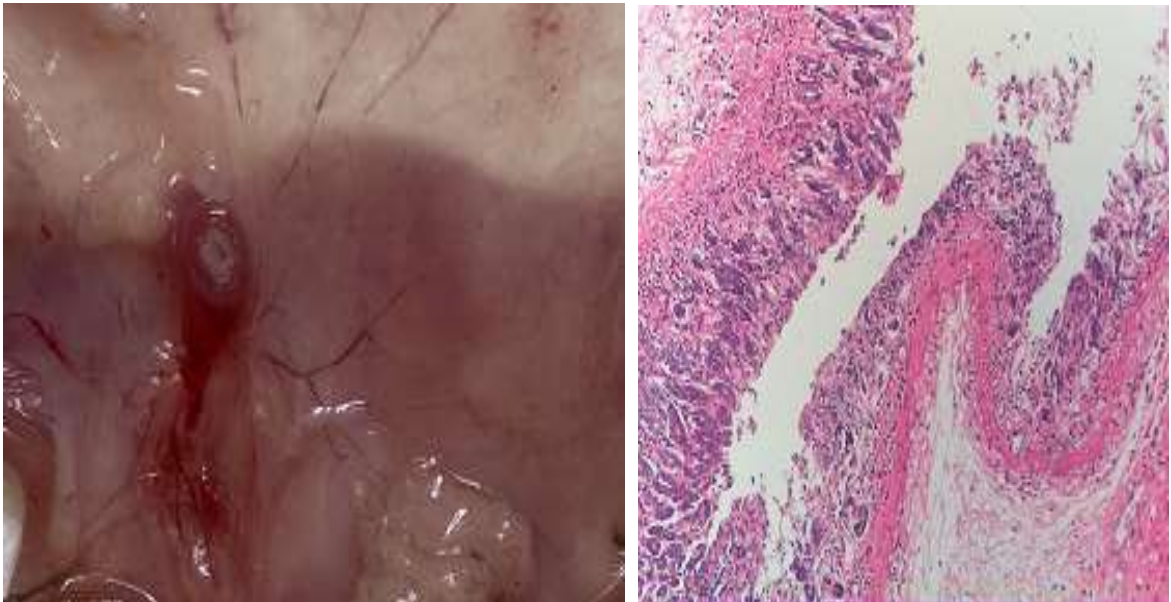
Hình 3.14. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột loét nhẹ

Nhận xét: Dạ dày rải rác có các vết loét nhẹ mất hết lớp niêm mạc, còn lại lớp tuyến rời rạc xen lẫn với tế bào viêm.



Hình 3.15. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột loét vừa

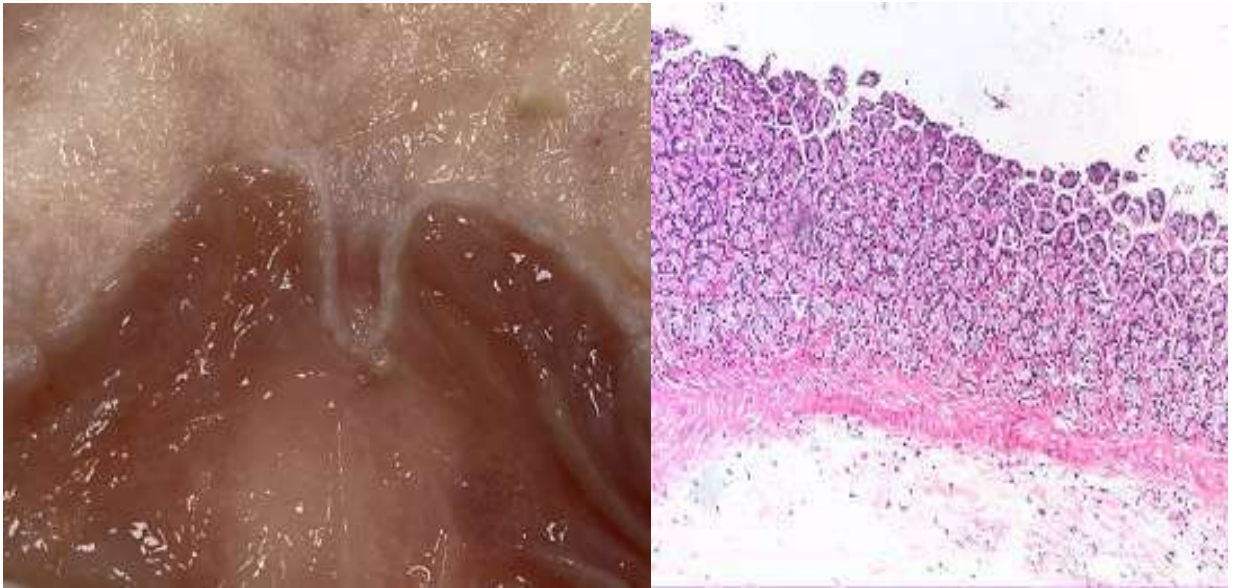
Nhận xét: Dạ dày rải rác có các vết loét nhẹ. Có một ổ loét mất hết niêm mạc và tuyến sát cơ niêm, đáy ổ loét là tế bào thoái hóa, hoại tử.



Hình 3.16. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột loét nặng

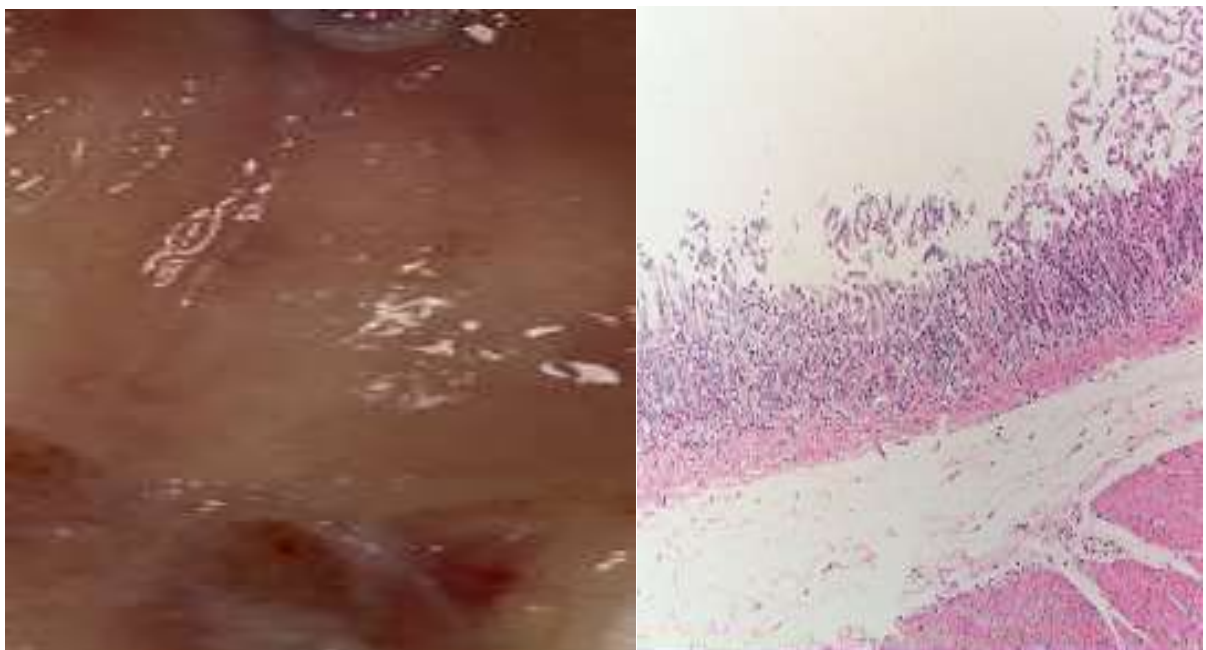
Nhận xét: Dạ dày có nhiều vùng có các ổ loét sâu, nhiều ổ hết lớp niêm mạc và lớp tuyến sâu sát cơ niêm, nhiều tế bào viêm.

3.2.2.3. Hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột lô Ranitidin



Hình 3.17. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột

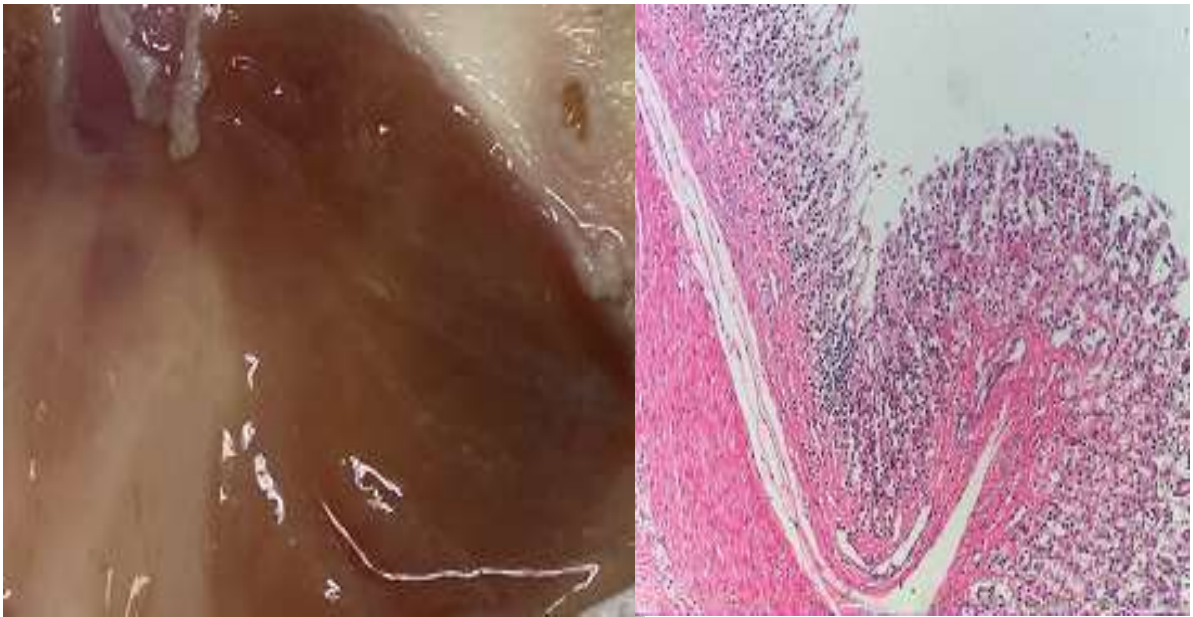
Nhận xét: Dạ dày có cấu trúc bình thường. Có rất ít vùng mất một phần lớp niêm mạc, ít tế bào viêm, không còn ổ loét. Còn một vài vùng lớp niêm mạc mất còn lại lớp tuyến.



Hình 3.18. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột

Nhận xét: Dạ dày có cấu trúc bình thường. Còn rất ít vùng mất lớp

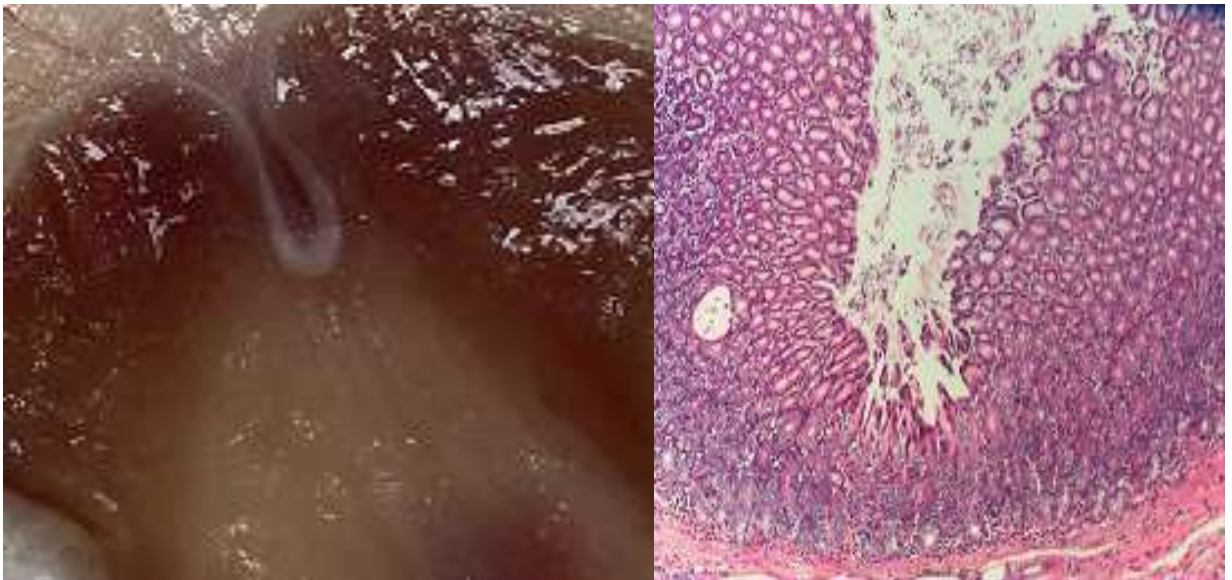
niêm mạc, lớp tuyến còn ít. Có xâm nhập viêm, còn ít ổ loét.



Hình 3.19. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột

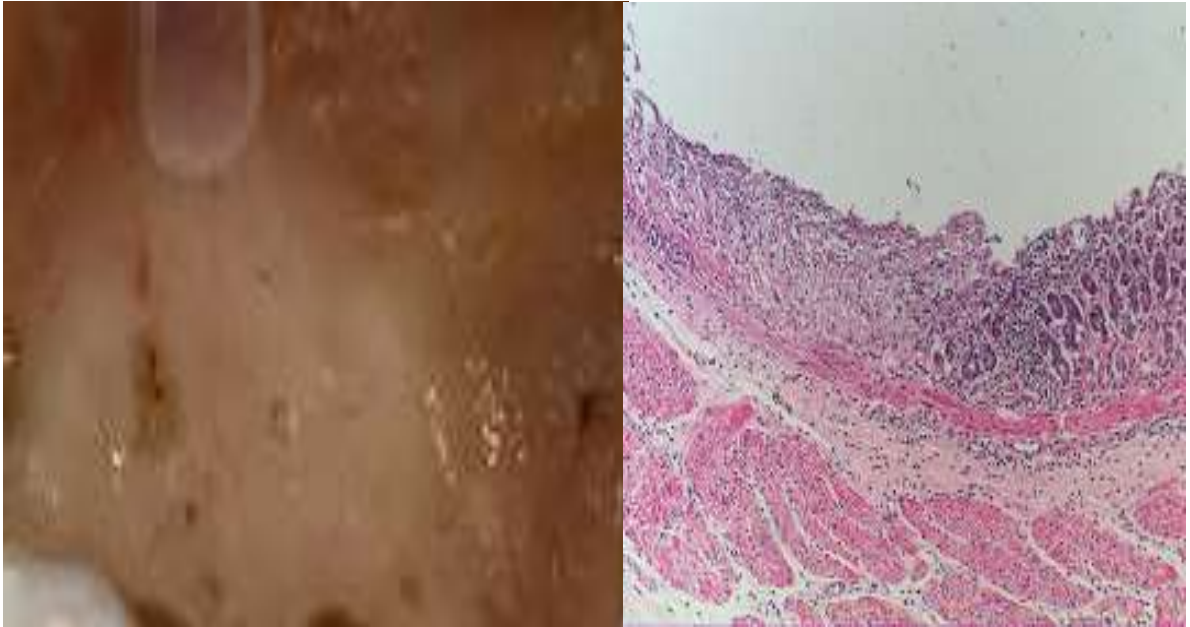
Nhận xét: Dạ dày cấu trúc bình thường. Rải rác có các vết loét nhẹ, mất lớp niêm mạc, lớp tuyến còn nhiều. Có vùng có các ổ viêm, nhiều lympho bào.

3.2.2.4. Hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột lô KTHV liều thấp



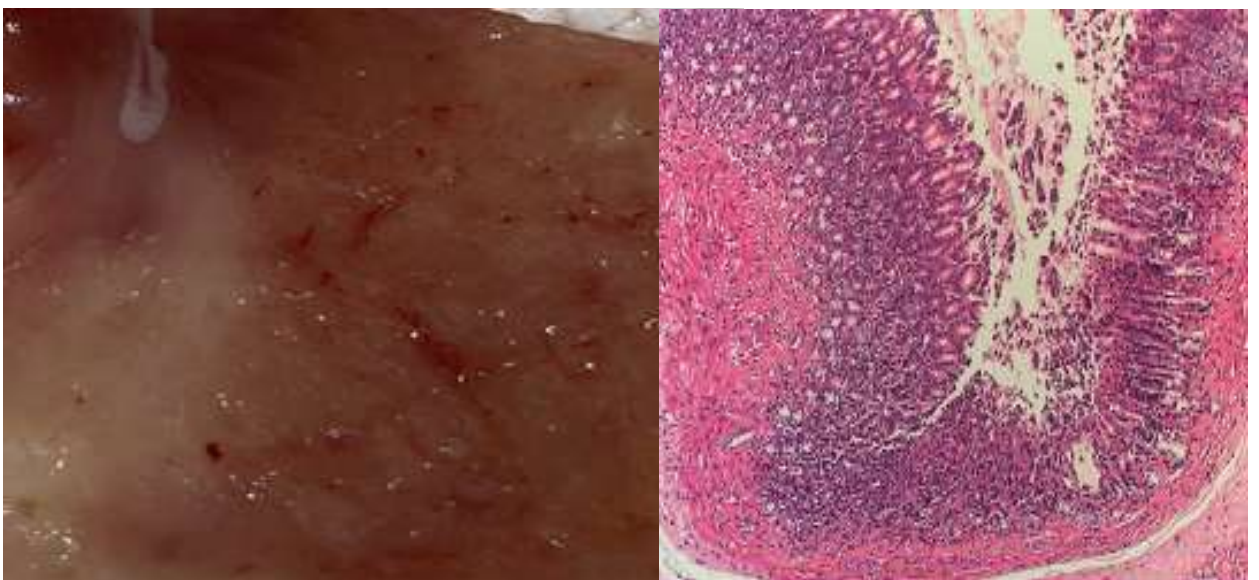
Hình 3.20. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột

Nhận xét: Dạ dày có cấu trúc bình thường, có ít vùng mất một phần niêm mạc, nhiều vùng lớp tuyến quá sản, xen kẽ nhiều tế bào viêm tạo thành ổ lớn



Hình 3.21. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột

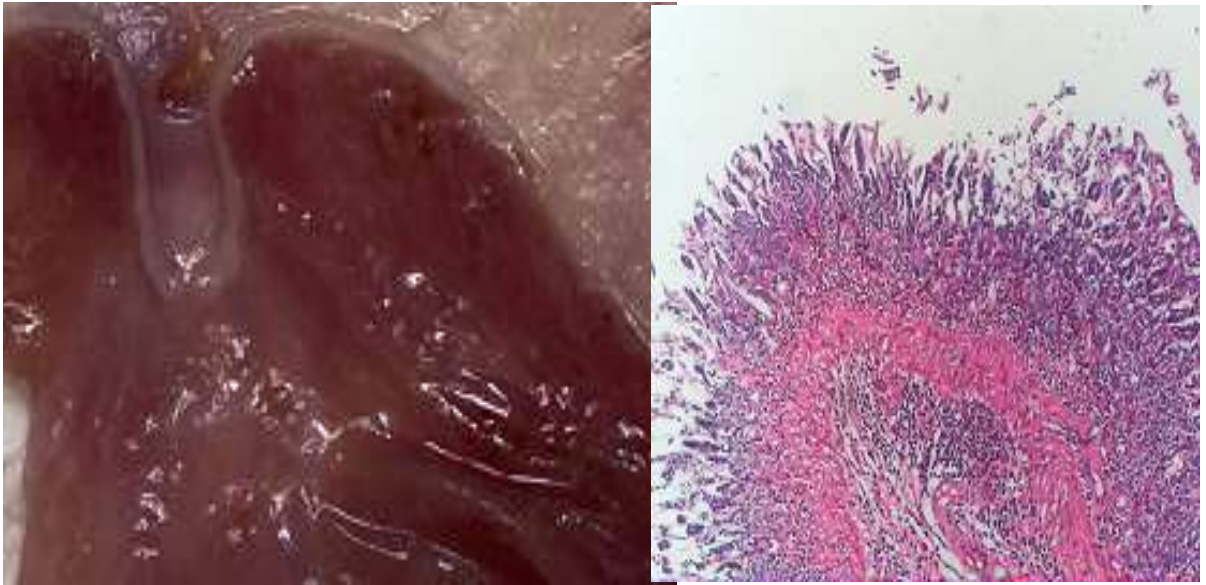
Nhận xét: Dạ dày có nhiều vùng viêm loét từ nông đến sâu. Có vùng mất hết lớp niêm mạc và tuyến sát cơ niêm. Nhiều tế bào xơ, tế bào viêm rải rác.



Hình 3.22. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột

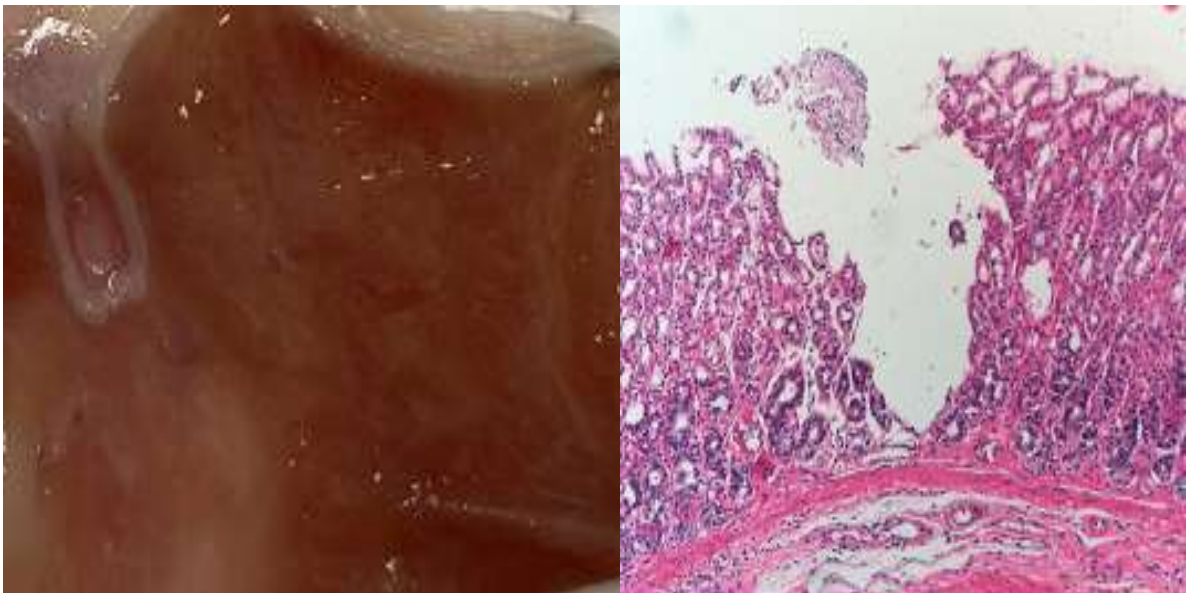
Nhận xét: Dạ dày có cấu trúc nhiều vùng khác nhau. Có vùng bị nát nhẹ lớp niêm mạc, có vùng quá sản lớp tuyến nhiều, có vùng có ổ loét sâu mất lớp niêm mạc và tuyến. Còn lại là tế bào xơ viêm sát cơ niêm, đặc biệt rất nhiều tế bào viêm bám theo cơ niêm và tạo thành ổ.

3.2.2.5. Hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột lô KTHV liều cao



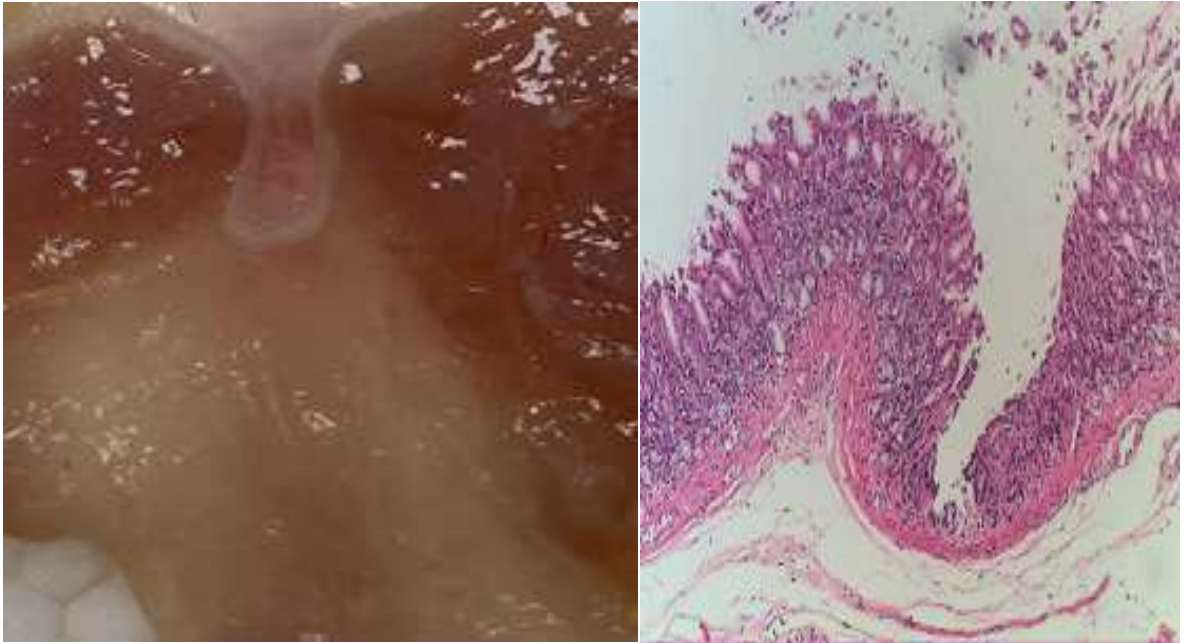
Hình 3.23. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột lô KTHV liều cao

Nhận xét: Dạ dày có ít vùng mất lớp niêm mạc còn lại lớp tuyến, nhiều tế bào viêm và tế bào tuyến bị thoái hóa.



Hình 3.24. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột lô KTHV liều cao

Nhận xét: Cấu trúc dạ dày bình thường. Có ít vùng mất một phần lớp niêm mạc, ít tế bào viêm

**Hình 3.25. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột lô KTHV liều cao**

Nhận xét: Dạ dày có cấu trúc bình thường, có ít vùng mất lớp niêm mạc. Rải rác có ổ loét sâu mất lớp niêm mạc và tuyến sát cơ niêm.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

Loét dạ dày, hành tá tràng là kết quả của sự mất cân bằng giữa một bên là hệ thống sinh loét acid-pepsin (yếu tố gây loét) và một bên là hệ thống bảo vệ niêm mạc (yếu tố bảo vệ) bao gồm: chất nhầy, bicarbonat, tế bào biểu mô và prostaglandins.

Ở bệnh nhân loét hành tá tràng có sự gia tăng tuyệt đối hay tương đối chế tiết acid ở dạ dày, ngược lại trong loét dạ dày sự suy yếu sức đề kháng của niêm mạc là quan trọng. Trong hệ thống sinh loét dạ dày, hành tá tràng, acid-pepsin có vai trò quan trọng, ngoài việc sử dụng NSAIDs và hoặc aspirin, hội chứng Zollinger-Ellison, các yếu tố nguy cơ khác như rượu, thuốc lá, di truyền,... gần đây việc phát hiện ra *Helicobacter pylori* cũng góp một phần quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh.

Bên cạnh ý nghĩa to lớn trong điều trị, NSAID cũng là yếu tố nguy cơ gây tổn thương niêm mạc đường tiêu hóa, đặc biệt là loét dạ dày tá tràng. Trong đó aspirin và indomethacin được coi là đứng đầu trong số các NSAID. Vì thế, trên thực nghiệm người ta hay dùng aspirin, indomethacin để gây loét dạ dày tá tràng. Tác dụng chống loét dạ dày của mẫu “Kiện tỳ chỉ thống HV” (KTHV) được đánh giá trên mô hình gây loét dạ dày trên chuột cống trắng bằng indomethacin (INDO) liều duy nhất 40 mg/kg [25], [27], [28].

Cysteamin có khả năng gây loét tá tràng thực nghiệm tương tự loét tá tràng trên người, được Szabo sử dụng đầu tiên trong mô hình gây loét tá tràng cấp [33], [35]. Tác dụng chống loét dạ dày của mẫu “Kiện tỳ chỉ thống HV” (KTHV) được đánh giá trên mô hình gây loét dạ dày – tá tràng trên chuột cống trắng bằng cysteamin liều duy nhất 400 mg/kg, uống 2 lần, khoảng cách giữa 2 lần uống cách nhau 4 giờ [24], [31].

Để đánh giá tác dụng của bài thuốc “Kiện tỳ chỉ thống HV” trong điều

trị viêm loét dạ dày tá tràng, chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 2 mô hình thực nghiệm gây loét độc lập: mô hình gây tổn thương yếu tố bảo vệ (dùng indomethacin) và mô hình gây tăng cường yếu tố gây loét (dùng cysteamin). Bước đầu rút ra được một số bàn luận như sau:

4.1. TÁC DỤNG CỦA BÀI THUỐC “KIỆN TỶ CHỈ THỐNG HV” TRÊN MÔ HÌNH VIÊM LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG BẰNG INDOMETACIN TRÊN THỰC NGHIỆM

Cơ chế bảo vệ niêm mạc dạ dày có nhiều trong đó 2 cơ chế hay được đề cập đến là bao phủ vết loét ngăn cản sự tấn công của acid, pepsin và kích thích tiết chất nhày thông qua kích thích tổng hợp prostaglandin.

Indomethacin là thuốc chống viêm thuộc nhóm non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) có tác dụng giảm đau và hạ sốt. Indomethacin có tác dụng ức chế mạnh quá trình tổng hợp prostaglandins - là những chất trung gian trong quá trình viêm. Tác dụng chống viêm của indomethacin là nhờ khả năng ức chế tổng hợp prostaglandin E₂ và prostaglandin I₂ từ axit arachidonic qua con đường cyclo-oxygenase. Indomethacin ức chế cả hai enzyme cyclo-oxygenase I (COX-I) và cyclo-oxygenase-II (COX-II). Thiếu hụt enzyme COX-I gây ra một số tác dụng phụ như loét dạ dày của các thuốc NSAID. Indomethacin nói riêng và các thuốc chống viêm không steroid nói chung ức chế enzym cylo-oxygenase do đó làm giảm tổng hợp prostaglandin dẫn đến giảm bài tiết chất nhày và bicarbonat, tạo điều kiện cho HCl và pepsin tấn công gây tổn thương niêm mạc và hệ thống mạch máu dưới niêm mạc, giảm lưu lượng máu nuôi dưỡng niêm mạc gây viêm loét dạ dày. Do đó, gây loét dạ dày bằng indomethacin là mô hình kinh điển dùng để nghiên cứu tác dụng bảo vệ dạ dày của thuốc theo cơ chế tăng cường yếu tố bảo vệ mà chủ yếu là tăng chất nhày bảo vệ niêm mạc. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng indomethacin liều 40 mg/kg dùng một lần duy nhất đường

uống để gây mô hình loét dạ dày ở chuột cống trắng. Đây là mô hình được sử dụng từ lâu, tuy nhiên hiện nay vẫn rất phổ biến trên thế giới.

4.1.1. Ảnh hưởng của “Kiện tỳ chỉ thống HV” lên đặc điểm tổn thương viêm loét

4.1.1.1. Tỷ lệ chuột viêm loét trên thực nghiệm

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.1 cho thấy:

Tỷ lệ chuột bị loét ở lô mô hình là 100%. Chuột ở lô misoprostol 69,2% có hình ảnh loét và 30,8% không có hình ảnh loét, sự khác biệt so với lô mô hình có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Misoprostol là thuốc tương tự prostaglandin E1 có khả năng chống loét do kích thích tiết nhày và bicarbonate ở dạ dày và tá tràng, duy trì lượng máu đến niêm mạc dạ dày.

100% chuột ở lô KTHV liều thấp có hình ảnh loét. Tỷ lệ loét ở lô KTHV liều cao là 75%, có 25% không có hình ảnh loét. Cơ chế gây loét của indomethacin là làm giảm tiết chất nhày bảo vệ niêm mạc dạ dày. Vì vậy, kết quả bước đầu cho thấy KTHV có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày, chống loét một phần do kích thích tiết chất nhày ở niêm mạc dạ dày. Tuy nhiên, giả thiết đặt ra có thể KTHV chỉ trung hòa acid tức thì mà không phải do tác dụng bảo vệ hoặc tăng tiết nhày? Nhưng kết quả nghiên cứu của chúng tôi KTHV ở liều thấp 14,88g dược liệu/kg chưa thấy tác dụng. Điều đó cũng có nghĩa là tác dụng bảo vệ dạ dày của KTHV hoàn toàn không phải trung hòa acid tức thì mà có thể tác dụng theo cơ chế đã nói trên. Tuy nhiên, sự khác biệt so với lô mô hình chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

4.1.1.2. Cải thiện chỉ số loét

Trong các mô hình nghiên cứu về loét dạ dày, có nhiều cách đánh giá kết quả khác nhau, nhưng đa số các tác giả đều đánh giá dựa vào chỉ số loét

và phần trăm ức chế loét giữa các lô động vật thí nghiệm. Nhưng mỗi tác giả lại có cách tính chỉ số loét khác nhau.

Trong các nghiên cứu của Fehmi Odabasoglu và cộng sự, Zhongzhi Wang và cộng sự, Koji Takeuchi và cộng sự, chỉ số loét UI bằng diện tích trung bình của các ổ loét. Còn theo Mozafar Khazaei và cộng sự, chỉ số loét được đánh giá bằng mức độ tổn thương của ổ loét đến các lớp khác nhau của thành dạ dày. Cách tính này không lượng giá được hết các tổn thương trên dạ dày chuột như điểm chảy máu, sung huyết dạ dày hay số ổ loét trung bình và phần trăm chuột không bị loét trong cả lô chuột. Do đó độ lệch của các biến sẽ rất lớn nếu trong một lô có một hoặc nhiều con chuột có dạ dày bình thường (chỉ số loét UI bằng 0), dẫn tới sai lệch trong kết quả đánh giá.

Theo Snehasikta Swarnakar và cộng sự hay theo cách tính của Long – rui Pan và cộng sự, chỉ số loét được tính bằng cách cho điểm tương ứng với đường kính của từng ổ loét. Cách tính này chỉ đánh giá được mức độ tổn thương dạ dày theo đường kính của các ổ loét, không thể hiện được số ổ loét trung bình và tỷ lệ chuột bị loét của cả lô. Do đó độ lệch giữa các biến cũng sẽ rất lớn nếu trong lô chuột có một hoặc nhiều con chuột có dạ dày bình thường (UI bằng 0), cũng dẫn tới sai lệch kết quả đánh giá.

Cách tính chỉ số loét UI (ulcer index) theo Reddy và cộng sự có ưu điểm là có thể lượng giá được toàn bộ các tổn thương trên dạ dày chuột bằng cách cho điểm đối với các mức tổn thương khác nhau (sung huyết dạ dày, chấm loét, trợt, loét sâu, thủng), chỉ số loét của cả lô chuột có liên quan tới số ổ loét trung bình của cả lô chuột (ulcer number – UN) và phần trăm số chuột bị loét trong cả nhóm (ulcer percentage – UP). Các chỉ số UN và UP là chung cho cả lô chuột nên chỉ số loét UI luôn khác 0. Như vậy thông qua chỉ số loét UI ta có thể biết đầy đủ thông tin về số ổ loét trung bình của lô chuột, mức độ loét và tỷ lệ số chuột bị loét trong cả lô chuột. Cách tính này cũng

hạn chế độ lệch của giá trị trung bình do sự phân bố rời rạc của các biến gây nên.

Kết quả bảng 3.1 cho thấy:

Lô mô hình có chỉ số loét là $1,40 \pm 0,11$. Misoprostol liều 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ làm giảm chỉ số loét so với lô mô hình, xuống còn $0,87 \pm 0,60$ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Lô KTHV liều thấp có chỉ số loét $1,36 \pm 0,08$, thấp hơn so với lô KTHV liều cao ($1,10 \pm 0,64$). Như vậy, KTHV có xu hướng giảm chỉ số loét so với lô mô hình, hay có sự cải thiện về mức độ loét cũng như số ổ loét trên mô hình chuột gây loét bằng Indomethacin 40mg/kg. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

4.1.1.3. Khả năng ức chế loét

Kết quả bảng 3.2 cho thấy:

Khả năng ức chế loét của lô misoprostol liều 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ là 37,86%. Misoprostol có bản chất là prostaglandin E1, thuốc đã được chứng minh là có tác dụng tốt trong phòng và điều trị các trường hợp loét dạ dày do sử dụng NSAID ức chế enzym COX-1 nên làm giảm tổng hợp các PG có tác dụng bảo vệ dạ dày.

Khả năng ức chế loét của KTHV liều cao (30 g/kg) là 21,43% cao hơn KTHV liều thấp (15 g/kg) là 2,86%.

Từ kết quả nghiên cứu này bước đầu có thể nhận định KTHV liều cao (30g được liệu/kg) có tác dụng bảo vệ dạ dày theo cơ chế tăng cường bảo vệ niêm mạc, bao phủ và kích thích tiết chất nhày và bicarbonate.

4.1.2. Đặc điểm hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột ở mỗi lô

Hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày – tá tràng trong mô hình thực nghiệm bằng Indomethacin chủ yếu là tổn thương viêm cấp. Viêm cấp tính làm biến đổi các cấu trúc niêm mạc và dưới niêm mạc của dạ dày như tổn thương tuyến, tuy nhiên ít tổn thương lớp cơ niêm, một số gây loét, các tổn thương vi thể này rất đặc trưng và thể hiện rõ rệt khi làm xét nghiệm vi thể dạ dày.

Tổn thương trên hình ảnh giải phẫu bệnh tương đương với các kết quả về chỉ số loét thu được. Trên lô Misoprostol đa số hình ảnh sung huyết trên đại thể, cũng như tổn thương viêm loét nhẹ đến vừa, chưa tổn thương đến lớp tuyến sát cơ niêm. Trên lô KTHV liều thấp có hình ảnh tổn thương từ viêm loét nhẹ đến nặng, rải rác tổn thương sâu đến lớp tuyến sát cơ niêm. Trên lô KTHV liều cao chủ yếu hình ảnh tổn thương viêm loét mức độ nhẹ đến vừa, không thấy có sự tổn thương đến lớp tuyến sát cơ niêm.

Trong thành phần bài thuốc có chứa Cam thảo, là một trong vị thuốc đã được chứng minh trên thực nghiệm cũng như trên lâm sàng có tác dụng điều trị viêm loét dạ dày tá tràng. Năm 2015 tại Iran, có nghiên cứu cho thấy chiết xuất hydroalcoholic của Cam thảo với các các liều khác nhau (50 – 200mg/kg) có tác dụng trên mô hình gây loét dạ dày tá tràng bằng ethanol và indomethacin. Cụ thể: trong mô hình loét do ethanol với liều dịch chiết Cam thảo 200 mg/kg có chỉ số loét là $12,3 \pm 0,45$ và khả năng ức chế loét là 55,3% (khả năng tác dụng phụ thuộc vào liều, cao nhất ở liều 200mg/kg). Trong khi đó đối chứng sử dụng omeprazole 30mg/kg chỉ số loét là $13,43 \pm 0,33$ khả năng ức chế loét là 51,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trên mô hình gây loét thực nghiệm bằng indomethacin, với liều dịch chiết cam thảo 150mg/kg khả năng ức chế loét là 19,03%, nhóm chứng sử dụng cimetidine liều 100mg/kg khả năng ức chế loét là 54,96% ($p < 0.001$). ngoài ra, trên mô hình gây stress bằng nước lạnh dịch chiết cam thảo

(200mg/kg) có khả năng ức chế loét là 87,14% cao hơn hẳn nhóm đối chứng cimetidine (100mg/kg) là 43,21% với $p < 0,0001$ [26]. Như vậy, cam thảo có tác dụng tốt trên mô hình mô hình gây loét bằng nước lạnh (stress), mô hình gây loét bằng ethanol và tác dụng tương đối trong mô hình gây loét bằng indomethacin. Điều này có nét tương đồng với tác dụng của KTHV?

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy, trên mô hình gây loét bằng indomethacin số ổ loét trung bình của lô uống KTHV giảm so với lô mô hình, nhưng sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê, phần trăm ức chế loét của lô uống KTHV còn thấp hơn so với lô chứng misoprostol cho thấy hiệu quả điều trị của KTHV liều 15 – 30g/kg/lần x 1 lần/ngày chưa cao. Thuốc chỉ có tác dụng vừa phải trên mô hình làm giảm chất bảo vệ prostaglandin. Điều này có thể do thời gian uống thuốc ngắn, chỉ uống 1 lần trước khi mô thực nghiệm. Dựa vào kết quả của nghiên cứu này để thực hiện các nghiên cứu khác nhằm kéo dài thời gian dùng thuốc có tác dụng điều trị loét dạ dày để sản xuất ra các thuốc có tác dụng điều trị loét dạ dày dùng trên lâm sàng hoặc tiến hành một nghiên cứu thời gian dùng thuốc thử lâu hơn để đánh giá sâu hơn tác dụng điều trị viêm loét dạ dày tá tràng của KTHV trên một mô hình này.

4.2. TÁC DỤNG CỦA BÀI THUỐC “KIỆN TỶ CHỈ THỐNG HV” TRÊN MÔ HÌNH VIÊM LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG BẰNG CYSTEAMIN TRÊN THỰC NGHIỆM.

Loét dạ dày, hành tá tràng được định nghĩa là “thương tổn của lớp niêm mạc, xuyên qua lớp cơ niêm xuống đến lớp cơ”.

Cơ chế loét dạ dày, hành tá tràng được nhiều nhà khoa học công nhận đó là sự mất cân bằng giữa yếu tố tấn công (acid HCl, pepsin, HP...) và yếu

tổ bảo vệ (chất nhày, hệ thống niêm mạc...), trong đó nhấn mạnh vai trò của acid

(không có acid thì không có loét) và HP, do vậy mục đích điều trị loét tá tràng là giảm yếu tố tấn công bằng cách trung hòa hoặc ức chế tiết acid dịch vị, diệt HP và tăng cường các yếu tố bảo vệ bằng cách bao phủ vết loét, kích thích tiết nhày...

Cysteamin (β -mercaptoethylamine) có công thức hóa học là HSCH₂CH₂NH₂, là sản phẩm phân hủy amino acid cysteine. Cysteamin được sử dụng trong cơ thể để tạo thành coenzyme A (CoA) nhờ sự kết hợp với pantothenate (vitamin B 5) và adenosine triphosphate. Trên lâm sàng, cysteamine được sử dụng để điều trị u xơ nang. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu thực nghiệm cho thấy sử dụng cysteamin ở liều cao sẽ gây ra loét tá tràng. Bệnh lý tá tràng do cysteamin gây ra hiện chưa được hiểu rõ. Các nghiên cứu cho thấy cysteamin làm tăng tiết dịch axit dạ dày, tiết acid dạ dày và giảm trung hòa axit trong tá tràng. Những tác dụng này do làm giảm somatostatin trong niêm mạc dạ dày và tăng nồng độ gastrin trong huyết thanh [9]. Đánh giá tác dụng của KTHV trên mô hình gây loét bằng Cysteamin mục đích khảo sát tác dụng ức chế yếu tố tấn công nói chung và tác dụng ức chế sự tăng tiết axit dạ dày nói riêng.

4.2.1. Ảnh hưởng của “Kiện tỳ chỉ thống HV” lên đặc điểm tổn thương viêm loét

4.2.1.1. Tỷ lệ chuột chết

Các thí nghiệm về độ độc của Cysteamine trên chuột cho thấy, mức độ gây chết 50% cá thể (LD₅₀chuột) đối với đường uống là 625mg/kg thể trọng; đường tiêm tĩnh mạch là 190mg/kg thể trọng, tiêm phúc mạc là 250mg/kg thể trọng và tiêm dưới da chỉ là 84mg/kg thể trọng. Trong nghiên

cứu của chúng tôi chuột uống Cysteamine liều 400mg/kg thể trọng, đảm bảo gây tổn thương loét trên thực nghiệm.

Kết quả bảng 3.3 cho thấy:

Lô mô hình bao gồm các chuột uống cysteamin và không được điều trị gì có tỷ lệ 6/10 chuột chết sau khi uống cysteamin, chiếm 60%.

Lô chuột uống Ranitidin tỷ lệ chết sau uống cysteamin là 1/9 tương đương 11,1%. Tỷ lệ này ở lô KTHV liều thấp cũng như KTHV liều cao đều là 1/10 (chiếm 10%). Sự khác biệt về tỷ lệ chuột chết sau uống cysteamin liều 400mg/kg giữa các lô có điều trị Ranitidin hoặc KTHV và lô mô hình không điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

4.2.1.2. Đặc điểm chuột có viêm loét dạ dày – tá tràng trên thực nghiệm

Về đặc điểm hình ảnh viêm loét dạ dày tá tràng, kết quả biểu đồ 3.2 cho thấy:

Lô mô hình 100% chuột có hình ảnh viêm loét dạ dày tá tràng. Chuột uống Ranitidin liều 50mg/kg có 66,7% có hình ảnh loét trên thực nghiệm, sự khác biệt với lô mô hình có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Chuột uống KTHV tỷ lệ loét là 90% ở cả liều thấp và liều cao, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình.

Đánh giá về mức độ viêm loét, kết quả biểu đồ 3.3 cho thấy:

Theo phân loại mức độ loét của Szelenyi và Thiemer (1978) Lô mô hình tỷ lệ tổn thương loét độ II và III (95,77%) cao nhất trong 4 lô uống cysteamin. Trong đó tỷ lệ tổn thương độ II là 60,56%, độ III là 35,21%. Lô uống ranitidin 50 mg/kg: mức độ tổn thương loét có sự cải thiện hơn so với lô mô hình với giảm tỷ lệ tổn thương độ II (58,33%) và III (29,17%) (87,50% so với 95,77%) và tăng tỷ lệ tổn thương độ I (12,5% so với 4,23%).

Lô uống KTHV ở cả hai mức liều cũng có sự cải thiện mức độ loét hơn so với lô mô hình: giảm tỷ lệ tổn thương độ II và III ($\leq 90\%$) và gia tăng tỷ lệ tổn thương độ I ($\geq 10\%$).

Đặc điểm số ổ loét: Kết quả bảng 3.4 cho thấy ảnh hưởng của KTHV đến số ổ loét trung bình, cụ thể: Trên lô mô hình số ổ loét trung bình là $7,10 \pm 2,28$; Ở lô chuột uống ranitidin 50 mg/kg giảm còn $2,67 \pm 2,06$ ổ/chuột, có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,05$. Chuột uống KTHV số ổ loét trung bình giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,05$, chuột uống KTHV liều cao giảm còn $4,60 \pm 1,78$, nhiều hơn chuột uống KTHV liều thấp ($6,00 \pm 3,40$ ổ/chuột).

Chỉ số loét: Từ kết quả bảng 3.5 nhận thấy có sự cải thiện rõ rệt, có ý nghĩa thống kê về chỉ số loét ở các lô chuột có dùng thuốc so với lô mô hình. Lô mô hình chỉ số loét là $16,40 \pm 6,80$; Chuột uống Ranitidin liều 50 mg/kg chỉ số này là $5,78 \pm 4,41$. Chuột uống KTHV liều cao giảm chỉ số loét còn $10,40 \pm 4,17$, xu hướng giảm tốt hơn chuột uống KTHV liều thấp có chỉ số loét là $13,90 \pm 8,03$.

Nghiên cứu về khả năng chống loét tá tràng trên mô hình gây loét tá tràng bằng cysteamin. Đây là mô hình lần đầu tiên được thực hiện tại Việt Nam. Cysteamin gây loét tá tràng với nhiều cơ chế khác nhau bao gồm: gây co mạch (do tăng endothelin1, tăng yếu tố gây thiếu máu HIF -1 α) làm giảm lượng máu đến tá tràng, gây thiếu máu và thiếu O₂ ở mô; tăng tiết acid dạ dày; làm chậm thời gian tháo rỗng dạ dày, giảm tiết bicarbonat ở tá tràng, tăng nhu động tá tràng và cuối cùng là gây loét [164], [165].

Cysteamin gây co mạch, thiếu máu và thiếu oxy trước khi gây loét,

đặc

biệt cysteamin chủ yếu gây co mạch ở tá tràng, ít ảnh hưởng tới mô dạ dày nên cysteamin gây loét tá tràng trước khi có thể gây loét dạ dày. Vì vậy, cysteamin chủ yếu dùng để gây loét tá tràng thực nghiệm. Thuốc tác dụng trên mô hình này có thể thông qua các cơ chế giãn mạch, ức chế bơm proton, kháng H₂ và tăng yếu tố bảo vệ tá tràng.

Ranitidin là thuốc đối kháng thụ thể H₂ histamin, được sử dụng điều trị viêm loét dạ dày – tá tràng theo cơ chế ức chế cạnh tranh với histamin ở thụ thể H₂ của tế bào vách, làm giảm lượng acid dịch vị tiết ra cả ngày và đêm, cả trong tình trạng bị kích thích bởi thức ăn, insulin, amino acid, histamin, hoặc pentagastrin. Có khả năng làm giảm 90% acid dịch vị tiết ra sau khi uống 1 liều điều trị. Thuốc có tác dụng làm liền nhanh vết loét dạ dày tá tràng, và ngăn chặn bệnh tái phát, là một trong những thuốc kinh điển điều trị viêm loét dạ dày tá tràng trên lâm sàng, thường được sử dụng là thuốc chứng dương trong các nghiên cứu thực nghiệm đánh giá tác dụng điều trị viêm loét dạ dày.

Sự cải thiện về tỷ lệ viêm loét dạ dày tá tràng, mức độ nặng của tổn thương loét, số ổ loét trung bình, cũng như chỉ số loét kết quả bước đầu cho thấy chế phẩm KTHV liều 15g/kg/ngày, và liều 30g/kg/ngày (liều tương đương với liều dự kiến dùng trên người), dùng ở chuột cống trắng có xu hướng làm hạn chế loét tá tràng gây ra bởi cysteamin so với chuột bị gây loét nhưng không dùng thuốc. KTHV liều cao xu hướng cải thiện tốt hơn liều thấp. Kết quả này có thể do trong thành phần bài thuốc có Cam thảo, Hậu phác đã được nghiên cứu thực nghiệm chứng minh có khả năng điều trị viêm loét dạ dày tá tràng theo cơ chế đối kháng Histamin. Ngoài ra một số vị thuốc khác có tác dụng giảm tiết acid dạ dày trên thực nghiệm như: Bạch truật, Đẳng sâm.

Tuy nhiên, một trong những nguyên nhân cơ chế bệnh sinh của loét dạ dày tá tràng là nồng độ acid trong dịch vị tăng cao, nên trong phác đồ điều trị ngoài thuốc ức chế tiết acid thì có thể dùng các thuốc trung hòa acid, do đó khi khảo sát về tác dụng điều trị loét hành tá tràng của một thuốc đông dược cũng cần khảo sát khả năng trung hòa acid của nó. Trong phạm vi nghiên cứu đề tài này chúng tôi chưa đánh giá được về khả năng trung hòa acid, cũng như sự giảm tiết dịch vị của KTHV trên thực nghiệm, chúng tôi kiến nghị cần làm đề tài nghiên cứu sâu hơn nữa để khẳng định cũng như làm rõ thêm tác dụng của KTHV trong điều trị viêm loét dạ dày – tá tràng.

4.2.2. Đặc điểm hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột loét dạ dày tá tràng trên thực nghiệm

Hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày – tá tràng trong mô hình thực nghiệm bằng cysteamin chủ yếu là tổn thương viêm loét cấp tính. Trên vi thể, quá trình viêm loét cấp tính thể hiện chủ yếu là sự tập trung của các tế bào viêm như bạch cầu trung tính, đại thực bào và đặc biệt là lympho bào. Hậu quả của quá trình viêm loét cấp tính làm biến đổi các cấu trúc niêm mạc và dưới niêm mạc của dạ dày như tổn thương tuyến, tổn thương lớp cơ niêm, nặng nhất là thủng dạ dày, các tổn thương vi thể này rất đặc trưng và thể hiện rõ rệt khi làm xét nghiệm vi thể dạ dày.

Quan sát hình ảnh đại thể, cũng như vi thể nhận thấy: Dạ dày chuột lô hình tổn thương nặng nề nhất, nhiều ổ loét sâu, nhiều ổ mất hết lớp niêm mạc và lớp tuyến sâu sát cơ niêm, thâm nhiễm nhiều tế bào viêm. Trên lô chúng Ranitidin chủ yếu là hình ảnh rải rác vết loét nhẹ lớp niêm mạc, còn nhiều tuyến. Trên lô KTHV liều thấp, có hình ảnh tổn thương cấu trúc nhiều vùng khác nhau. Có vùng bị nát nhẹ lớp niêm mạc, có vùng quá sản lớp tuyến nhiều, có vùng có ổ loét sâu mất lớp niêm mạc và tuyến. Còn lại là tế

bào xơ viêm sát cơ niêm, đặc biệt rất nhiều tế bào viêm bám theo cơ niêm và tạo thành ổ. Trên lô KTHV liều cao có ít vùng mất lớp niêm mạc, rải rác có ổ loét sâu mất lớp niêm mạc và xuyên sát cơ niêm.

Như vậy, có thể thấy KTHV liều cao có xu hướng cải thiện tình trạng viêm loét dạ dày – tá tràng trên mô hình gây loét thực nghiệm bằng cysteamin tốt hơn KTHV liều thấp, tuy nhiên hiệu quả chưa bằng lô chứng ranitidin.

4.3. PHÂN TÍCH ĐÁNH GIÁ CHUNG VỀ BÀI THUỐC

Bài thuốc Kiện tỳ hành khí chỉ tả thang là một bài thuốc nghiệm phương, là sự phối hợp của các vị thuốc đẳng sâm, hoài sơn, bạch linh, bạch truật, trần bì, sa nhân, mộc hương, hậu phác, chỉ xác.

Dựa vào tính vị quy kinh của từng vị thuốc để phân tích tác dụng theo y học cổ truyền thấy: bạch truật có tác dụng bổ khí kiện tỳ táo thấp, bạch linh có tác dụng kiện tỳ và lợi thủy thẩm thấp. Đẳng sâm kết hợp với bạch truật làm tăng tác dụng ích khí kiện tỳ, bạch linh phối ngũ với bạch truật làm tăng tác dụng hóa thấp và kiện tỳ, ba vị trên làm cho tỳ khí mạnh nên hóa thấp làm thủy thấp không thịnh từ đó chỉ được tả. Hoài sơn kiện tỳ ích khí làm tăng sức mạnh cho tỳ. Trần bì, sa nhân, mộc hương có tác dụng hóa thấp tinh tỳ làm khai thông khí cơ bị ứ trệ nên giảm được triệu chứng đau. Hậu phác có tác dụng hành khí hóa thấp, tiêu đầy chướng phối hợp với trần bì, sa nhân, mộc hương làm tăng tác dụng giảm đau. Bốn vị thuốc trên đều có tính cay ôn, nên làm tăng tác dụng chỉ tả của bạch truật. Cam thảo có tác dụng giải độc nên dùng để điều hòa tính vị của các vị thuốc trên.

Hiện nay các vị thuốc trong bài KTHV đã được tìm ra tác dụng dược lý, các vị thuốc đều có tác dụng nhất định trong điều trị viêm loét dạ dày tá tràng. Cụ thể:

Bạch truật có tác dụng ức chế loét trên thực nghiệm gây loét bằng cách thất môn vị không những gây nên tình trạng ứ dịch dạ dày mà còn gây tổn thương về mạch máu kèm theo thiếu máu nguồn gốc thần kinh thực vật. Trên thực nghiệm, Bạch truật cũng có tác dụng làm giảm rõ rệt lượng dịch vị tiết ra và không làm giảm độ acid tự do của dịch vị.

Trên thực nghiệm súc vật, nước chiết xuất Cam thảo có tác dụng chống loét, ức chế tiết axit dịch vị do có tác dụng ức chế Histamin, làm vết loét chóng lành và tác dụng chống co thắt cơ trơn ống tiêu hóa. Cam thảo còn có tác dụng kháng viêm, thành phần kháng viêm chủ yếu là Glycirisin và Glycuronic acid.

Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng tinh dầu Trần bì có tác dụng kích thích nhẹ đối với đường tiêu hóa, có tác dụng làm giãn cơ trơn của dạ dày, ruột và kích thích niêm mạc đường hô hấp, làm tăng dịch tiết, làm loãng đờm, dễ khạc ra. Ngoài ra Trần bì có tác dụng kháng viêm, kháng khuẩn, chống loét do thành phần Humulene và Humulenol acetat có tác dụng như Vitamin, làm giảm tiết dịch vị trên mô hình gây loét dạ dày bằng cách thất môn vị [41].

Magnolol trong Hậu phác có tác dụng dự phòng rõ rệt đối với loét dạ dày và chảy máu dạ dày gây bởi stress. Theo Trung Dược Học, magnolol có tác dụng phòng ngừa loét dạ dày trên thực nghiệm, có tác dụng ức chế Histamin gây co thắt tá tràng, ức chế dạ dày tiết dịch. Nước sắc vỏ Hậu phác có tác dụng kháng khuẩn rộng trên thực nghiệm in vitro, thuốc có tác dụng ức chế tụ cầu vàng, liên cầu khuẩn phôi, liên cầu khuẩn tán huyết, trực khuẩn lỵ (*Shigella sonnei*) và những nấm gây bệnh thường gặp.

Đảng sâm có tác dụng bảo vệ rõ rệt khi tiến hành nghiên cứu thực nghiệm 4 loại mô hình gây loét dạ dày: gây loét do stress, gây viêm, gây loét do Acid Acetic, loét do thất môn vị. Trên thực nghiệm 'In Vitro' thấy Đảng

sâm có tác dụng kháng khuẩn ở mức độ khác nhau đối với một số loại vi khuẩn như: Nấm mô cầu khuẩn, Trực khuẩn bạch hầu, Trực khuẩn và Phó trực khuẩn đại tràng, Tụ cầu khuẩn vàng, Trực khuẩn lao...

Các vị Sa sâm, Bạch linh, Mộc hương, Sa sâm được chứng minh có tác dụng kháng khuẩn trên thực nghiệm.

Tác dụng của các vị thuốc nói trên là cơ sở để chúng tôi nghĩ đến nghiên cứu tác dụng điều trị viêm loét dạ dày – tá tràng của bài thuốc KTHV trên thực nghiệm, nhằm đưa ra một phần giải thích cơ chế tác dụng của thuốc KTHV trong điều trị viêm loét dạ dày – tá tràng.

4.4. CÁC ĐIỂM HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu này vẫn còn một số điểm hạn chế:

- Thứ nhất là chưa đánh giá được tác dụng của KTHV lên tổng lượng acid dịch vị, lượng acid tự do trong dịch vị, lên sự biến đổi của chất nhày niêm mạc dạ dày, sự thay đổi pH dạ dày, có thể tiến hành một nghiên cứu khác để đánh giá toàn diện hơn về tác dụng của KTHV.

- Thứ hai là chưa đánh giá được khả năng diệt HP của KTHV. Cùng với acid dịch vị, vi khuẩn H.P được coi đồng yếu tố chính gây viêm loét dạ dày ở người. Vi khuẩn H.P có khả năng di chuyển luôn sâu xuống dưới lớp nhày của của bề mặt dạ dày, bám vào tế bào biểu mô làm gãy các cầu nối liên tế bào biểu mô, gây viêm và hoại tử tế bào. Vi khuẩn này còn tiết ra enzyme urease có vai trò phân hủy urê trong dạ dày thành ammoniac làm tổn hại lớp chất nhày dạ dày và còn sản sinh ra các độc tố khác làm cho tế bào biểu mô phù nề, hoại tử long tróc tạo điều kiện cho acid và pepsin tấn công gây loét. Do vậy diệt H.P là một mục tiêu quan trọng trong điều trị bệnh lý viêm loét dạ dày tá tràng. Trong bài thuốc có nhiều vị thuốc có tác dụng diệt khuẩn như: Cam thảo, Sa sâm, Bạch linh, Mộc hương, Sa sâm, Đẳng sâm, Trần bì,

Hậu phác. Trong đó một số vị thuốc đã được chứng minh có tác dụng điều trị HP trên thực nghiệm như Cam thảo, Trần bì. Vì vậy, chúng tôi kiến nghị cần làm nghiên cứu thực nghiệm để đánh giá khả năng diệt HP của bài thuốc.

KẾT LUẬN

1. Tác dụng của bài thuốc “Kiện tỳ chỉ thống HV” trên mô hình loét dạ dày bằng indometacin trên thực nghiệm:

- Tỷ lệ chuột có viêm loét dạ dày – tá tràng: lô KTHV liều 15g/kg là 100%, lô KTHV liều 30g/kg là 75%.

- Chỉ số loét: Lô KTHV liều 15g/kg là $1,36 \pm 0,08$, lô KTHV liều 30g/kg $1,10 \pm 0,64$, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình.

- Khả năng ức chế loét: KTHV liều thấp là 2,86%; KTHV liều cao 21,43%.

2. Tác dụng của bài thuốc “Kiện tỳ chỉ thống HV” trên mô hình loét tá tràng bằng cysteamin trên thực nghiệm.

- Tỷ lệ chuột chết: Lô KTHV liều thấp là 1/10; lô KTHV liều cao 1/10, sự khác biệt so với lô mô hình (6/10) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Tỷ lệ chuột có viêm loét dạ dày – tá tràng: cả hai lô KTHV là 90% khác biệt so với lô mô hình (100%) không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

- Mức độ tổn thương loét: Lô uống KTHV ở cả hai mức liều cũng có sự cải thiện mức độ loét hơn so với lô mô hình: giảm tỷ lệ tổn thương độ II và III ($\leq 90\%$) và gia tăng tỷ lệ tổn thương độ I ($\geq 10\%$).

- Số ổ loét trung bình: lô KTHV liều thấp là $6,00 \pm 3,40$ ổ/chuột; KTHV liều cao là $4,60 \pm 1,78$ ổ/chuột, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($7,10 \pm 2,28$ ổ/chuột).

- Chỉ số loét: lô KTHV liều thấp là $13,90 \pm 8,03$; KTHV liều cao là $10,40 \pm 4,17$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($16,40 \pm 6,80$).

KIẾN NGHỊ

Chế phẩm Kiện tỳ chỉ thống HV thể hiện tác dụng rõ rệt tác dụng chống loét dạ dày tá tràng trên mô hình thực nghiệm. Nhằm tìm ra loại thuốc có tính an toàn và hiệu quả cho bệnh nhân bị viêm loét dạ dày – tá tràng trên lâm sàng chúng tôi đưa ra khuyến nghị sau:

- Tiến hành nghiên cứu đánh giá tác dụng của KTHV trong trung hòa acid dạ dày, cũng như khả năng diệt HP trên thực nghiệm.
- Đánh giá tính an toàn của KTHV trên thực nghiệm.
- Đánh giá tính an toàn và hiệu quả của KTHV trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bộ môn Giải Phẫu, Trường Đại học Y Hà Nội (2011). Dạ dày ruột non và tụy. *Giải phẫu người*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 244 – 245.
2. Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội (2007). Giải phẫu bệnh học. *Bệnh của dạ dày*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 319 – 326.
3. Bộ Y tế (2017), Dược điển Việt Nam tập V, tập 2, Nhà xuất bản Y học, tr 1080, 1095, 1111, 1127, 1153, 1183, 1292, 1305, 1358.
4. Hoàng Bảo Châu (2010). “Vị quản thống”, *Nội khoa Y học cổ truyền*, 2, tr 95-100.
5. Trịnh Tuấn Dũng, Tạ Long, Nguyễn Quang Chung (1997). Đặc điểm lâm sàng, nội soi và mô bệnh học của viêm dạ dày mạn. *Tạp chí Nội khoa*, 1/1997, 58 – 63.
6. Nguyễn Đức Đoàn (2004). “Nam y nghiệm phương”, Nhà xuất bản y học, 126 – 127.
7. Vũ Minh Hoàn (2014). “Nghiên cứu tác dụng của cao lỏng Vị quản kháng trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính *Helicobacter Pylori* dương tính”, Luận án tiến sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
8. Vũ Minh Hoàn, Nguyễn Nhược Kim, Vũ Thị Ngọc Thanh (2013). Đánh giá tác dụng của thuốc Vị quản kháng trên mô hình loét dạ dày bằng Indomethacin ở chuột cống trắng. *Y học thực hành*, 7(875), 61 – 63.
9. Khoa Y học cổ truyền, Trường Đại học Y Hà Nội (2016). Vị quản thống, *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền* (sách đào tạo sau đại học), Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 195 – 202.
10. Phạm Khuê và cộng sự (1979). Thống kê tỷ lệ viêm loét dạ dày - tá tràng tá tràng ở Miền Bắc. *Tạp chí thầy thuốc Việt Nam*, 30 – 37.

11. Nguyễn Thị Lan (2015). “Đánh giá tác dụng giảm nhu động ruột của bài thuốc “Kiện tỳ hành khí chỉ tả thang” trên thực nghiệm”, Luận văn thạc sỹ y học, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.

12. Nguyễn Ngọc Lanh (1999), “Cơ chế bệnh sinh loét dạ dày tá tràng”, Bài giảng sau đại học, Bộ môn miễn dịch - Sinh lý bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội.

13. Nguyễn Thị Kim Loan, Nguyễn Văn Thịnh (2013). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học của viêm dạ dày mạn theo hệ thống Sydney cập nhật và giai đoạn viêm dạ dày theo hệ thống OLGA, *Tạp chí Y học thực hành*, 5(869), 4.

14. Tạ Long (1994). Tỷ lệ loét dạ dày qua nội soi dạ dày tá tràng tại Bệnh viện Trung Ương quân đội 108 (miền Bắc), *Tạp chí Nội khoa (Chuyên đề Tiêu hóa)*, 1/1994, 2 – 4.

15. Đỗ Tất Lợi (2019), “Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam”, Nhà xuất Hồng Đức

16. Trịnh Văn Minh (2012). Dạ dày, *Giải phẫu người tập II – Giải phẫu Ngực – Bụng*, Nhà xuất bản Hà Nội, 285 – 288.

17. Nguyễn Thị Ngọc (2018). “Nghiên cứu tác dụng điều trị viêm loét dạ dày - tá tràng và ức chế vi khuẩn HP trên thực nghiệm của bài thuốc DDHV”, Luận văn thạc sỹ y học, Học viện Y dược học cổ truyền.

18. Đặng Thị Kim Oanh, Nguyễn Khánh Trạch (1996). “Bệnh viêm dạ dày mạn tính, hình thái lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học”, *Nội khoa*, 3, tr. 29-32.

19. Trần Thúy, Phạm Duy Nhạc, Hoàng Bảo Châu (1994), Viêm loét dạ dày - tá tràng tá tràng, y học cổ truyền, NXB y học Hà Nội, tr. 470-475.

20. Hải Thượng Lãn ông Lê Hữu Trác (1997), “Vị quản thống”, *Hải thượng y tông tâm lĩnh*, Nhà xuất bản y học Hà Nội, tr. 92-482

21. Viện Dược Liệu (2006), “Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo”, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, tr 44, 45.

Tiếng Anh

22. Anoop A., Jegadeesan M. (2003). Biochemical studies on the anti-ulcerogenic potential of *Hemidesmus indicus* R. Br. var. *indicus*. *Journal of Ethnopharmacology*, 84(2-3), 149-156..

23. Antonio J.M., Gracioso J.S., Toma W., et al(2004). Antiulcerogenic activity of ethanol extract of *Solanum variable* (false “jurubeba”). *Journal of ethnopharmacology*, 93(1), 83-88.

24. Debiprasad G.M., Prasenjit G., Tanaya R., Prasanta K.M. (2013). Anti peptic ulcer activity of the leaves of *Amaranthus spinosus* Lin rats. *Mint. J. Pharm. Med. Sci*, 1, 52-53.

25. Indomethacin Induced Ulcers in Rats, *Drug discovery and evaluation* 2008, J.3.7.2: 1236 – 1237.

26. Jalilzadeh-Amin, G., Najarnezhad, V., Anassori, E., Mostafavi, M., & Keshipour, H. (2015). Antiulcer properties of *Glycyrrhiza glabra* L. extract on experimental models of gastric ulcer in mice. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 14(4), 1163.

27. Mishra A, Arora S, Gupta R, et al (2009). Effect of *Feronia elephantum* (Corr) fruit pulp extract on indomethacin-induced gastric ulcer in albino rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8(6).

28. Ozbakiş Dengiz G, Gürsan N (2008). Effects of *Momordica charantia* L.(Cucurbitaceae) on indomethacin-induced ulcer model in rats. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 16(2), 85-88.

29. Papiya Bigoniya, Kailash Singh (2014). Ulcer protective potential of standardized hesperidin, a citrus flavonoid isolated from *Citrus sinensis*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 24(3), 330-340.

30. Patel K, Patel B, Patel A, Shah S (2017). Pharmacology Evaluation of Anti-ulcer Activity of *Caesalpinia crista* in Rats. *Int J Pharm Sci Nanotech*, Vol 10, Issue 4, 3772-3778.

31. Prasenjit Mitra, Tanaya Ghosh, Prasanta Kumar Mitra (2013). Anti-peptic ulcer activity of TLC separated fractions of root extract of *Astilbe rivularis* in rats. *Eur J Biotechnol Biosci*, 1, 37 - 42.

32. Reddy VP, Sudheshna G, Afsar SK, et al (2012). Evaluation of anti-ulcer activity of *Citrullus colocynthis* fruit against pylorus ligation induced ulcers in male wistar rats. *Int J Pharm Pharm Sci*, 4(2), 446-451.

33. Szabo S (1978). Animal models of human disease cysteamine induced acute and chronic duodenal ulcer in the rat. *American J Pathol*, 93, 273-276.

34. Szelenyi I, Thiemer K (1978). Distention ulcer as a model for testing of drugs for ulcerogenic side effects. *Archives of Toxicology*, 41(1), 99-105.

35. Tetyana Khomenko et al (2004). Cysteamine alters redox state, HIF-1 α transcriptional interactions and reduces duodenal mucosal oxygenation: novel insight into the mechanisms of duodenal ulceration. *Biochemical and biophysical research communications*, 317(1), 121-127.

36. Vogel GH (2013). *Drug discovery and evaluation: pharmacological assays*. Springer Science & Business Media, 833- 872.

Tiếng Trung

37. 吕俊芳 (2011). 中医辨证治疗胃脘痛临床观察. *中国实用医药*, 6(18), 140-141.

Lã Tuấn Phương (2011). Quan sát lâm sàng trung y biện chứng điều trị vị quản thống, *Y dược Trung quốc thực dụng*, 6(18), 140-141.

38. 杨玉红, 张淑华 (2009). 胃脘痛的辨证施护. *中国医药导报*, 6(10), 222-223.

Dương Ngọc Hồng, Trương Thúc Hoa (2009). Vị quản thống biện chứng. *Y dược trung quốc*, 6(10), 222-223.

39. 陈伟良, 伍振峰, 邓中银, 胡鹏翼, 王芳, 郑琴, 杨明. (2013). 中医药在抗胃溃疡研究应用中的现状与进展. *中国实验方剂学杂志*, (8), 362-367.

Trần Vĩ Lương, Ngũ Chấn Phong, Đặng Trung Ngân và cộng sự (2013). Tiến bộ trong nghiên cứu ứng dụng trung y dược chống viêm loét dạ dày - tá tràng. *Tạp chí Trung Quốc phương tế thực nghiệm học*, (8), 362-367.

40. 林青, 曹东, 杨玉琪, 王曙光, 杨小洁, 鲁冲, 邹莲芳. (2001). 康复新液抗实验性胃溃疡作用的研究. *中成药*, 23(2), 122-124.

Lâm Thanh, Tào Đông, Dương Ngọc Kỳ và cộng sự (2001). Nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày của dịch Kangfuxin trên thực nghiệm. *Trung thành dược*, 23(2), 122-124.

41. 李继生. (2011). 加味黄芪建中汤治疗胃溃疡 78 例临床效果分析. *中医临床研究*, 3(12), 34-35.

Lý Kế Sinh (2011). Phân tích hiệu quả điều trị 78 ca lâm sàng viêm loét dạ dày - tá tràng bằng Gia vị hoàng kỳ kiến trung thang. *Nghiên cứu trung y lâm sàng*, 3(12), 34-35.

42. 李祎, 刘利民, 李超, 王严, 张旭, 李洋. (2016). 老鹳草提取物抗胃溃疡作用实验研究. *南京中医药大学学报*, 32(1), 54-57.

Lý Y, Lưu Lợi Dân, Lý Siêu và cộng sự (2016). Nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày trên thực nghiệm của dịch chiết Phong lữ thảo. *Báo đại học Trung y dược Nam Kinh*, 32(1), 54-57.

43. 中医内科学 (2001). 胃脘病, 人民卫生出版社: 375-384.

Nội khoa học Trung y (2001). Bệnh Vị quản, Nhà xuất bản Y tế nhân dân, tr375-384.