

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
BỘ Y TẾ
HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



PHẠM NGỌC LINH

§,NH GI, T,C DÔNG cũa bµi thuèc “§1 TRµNG-HV”
®iÒu trÞ hói chøng ruét kých thÝch
trªn §éng vÛt thùc nghiÖm

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



PHẠM NGỌC LINH

§,NH GI, T,C DÔNG cĩa bµi thuèc “§1 TRµNG-HV”

®iÒu trÞ hói chøng ruét kých thÝch

trªn §éng vÛt thùc nghiÖm

Chuyên ngành Y học cổ truyền

Mã số: 872 0115

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

TS. TRẦN ANH TUẤN

HÀ NỘI – 2021

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận văn này, tôi xin trân trọng bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới:

Đảng ủy, Ban Giám đốc, Phòng đào tạo Sau Đại học, các Bộ môn, Khoa phòng Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam đã tạo điều kiện và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và làm luận văn.

Đặc biệt là TS. Trần Anh Tuấn, người Thầy đã trực tiếp hướng dẫn vô cùng tận tình, chu đáo, trang bị cho tôi kiến thức chuyên ngành, giúp đỡ tôi sửa chữa thiếu sót trong luận văn, động viên tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc, Bộ môn Dược lý - Học viện Quân Y, đã quan tâm, tạo điều kiện tốt nhất cho tôi trong việc nghiên cứu, thu thập, hoàn thiện số liệu để hoàn thành đề tài.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn đến các thầy, các cô trong Hội đồng thông qua đề cương luận văn đã cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong quá trình hoàn thiện luận văn này.

Cảm ơn các bạn đồng nghiệp, bạn bè, gia đình đã động viên, khích lệ và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu khoa học.

Mặc dù đã cố gắng rất nhiều, nhưng luận văn không tránh khỏi những thiếu sót; tác giả rất mong nhận được sự thông cảm, chỉ dẫn, giúp đỡ và đóng góp ý kiến của các nhà khoa học, của quý thầy cô, các cán bộ quản lý và các bạn đồng nghiệp.

Xin chân thành cảm ơn!

Học viên
Phạm Ngọc Linh

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong khóa luận là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ tài liệu nào khác. Nếu những lời cam đoan trên không đúng sự thật tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm.

Hà Nội, ngày tháng năm 2021

Người viết cam đoan

Phạm Ngọc Linh

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Tiếng Việt	Tiếng Anh
Ex vivo	Bên ngoài cơ thể sống	
In vivo	Trong cơ thể sống	
IBS	Hội chứng ruột kích thích	Irritable bowel syndrome
IBS-C	Hội chứng ruột kích thích tiêu chảy chiếm ưu thế	Irritable bowel syndrome - constipation
IBS-D	Hội chứng ruột kích thích táo bón chiếm ưu thế	Irritable bowel syndrome - diarrhea
IBS-M	Hội chứng ruột kích thích phân hỗn hợp	Irritable bowel syndrome - the mixed type
IBS-U	Hội chứng ruột kích thích chưa xác định thể	Irritable bowel syndrome - Unsubtyped
WHO	Tổ chức Y tế Thế giới	World Health Organization

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Tổng quan về hội chứng ruột kích thích	3
1.1.1. Theo y học hiện đại.....	3
1.1.2. Theo y học cổ truyền	6
1.2. Tổng quan về thuốc điều trị hội chứng ruột kích thích	7
1.2.1. Thuốc y học hiện đại	7
1.2.2. Thuốc y học cổ truyền	9
1.3. Tổng quan về bài thuốc “Đại tràng - HV” sử dụng trong nghiên cứu .	10
1.3.1. Thành phần bài thuốc.....	10
1.3.2. Phân tích cơ chế tác dụng của bài thuốc “Đại tràng - HV”	10
1.4. Tổng quan về các mô hình gây hội chứng ruột kích thích trên thực nghiệm được sử dụng phổ biến hiện nay.....	12
1.4.1. Mô hình gây hội chứng ruột kích thích bằng stress	12
1.4.2. Mô hình gây hội chứng ruột kích thích bằng TNBS	12
1.4.3. Mô hình gây hội chứng ruột kích thích bằng acid acetic	13
1.4.4. Mô hình gây hội chứng ruột kích thích kèm viêm ruột bằng ấu trùng <i>Trichinella spiralis</i>	14
1.4.5. Mô hình gây hội chứng ruột kích thích bằng dầu mù tạt sử dụng trong nghiên cứu	15
Chương 2 CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	18
2.1. Chất liệu nghiên cứu.....	18
2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	19
2.3. Động vật thí nghiệm	19
2.4. Phương tiện và hóa chất sử dụng trong nghiên cứu	19

2.4.1. Phương tiện nghiên cứu.....	19
2.4.2. Hóa chất sử dụng trong nghiên cứu.....	20
2.4.3. Thuộc đối chứng sử dụng trong nghiên cứu.....	20
2.5. Phương pháp nghiên cứu.....	21
2.5.1. Đánh giá tác dụng giảm nhu động ruột.....	21
2.5.2. Đánh giá sự hấp thu nước và điện giải.....	24
2.5.3. Đánh giá tác dụng phục hồi tổn thương hội chứng ruột kích thích gây ra do mù tạt (isothiocyanat) trên chuột nhắt trắng.....	26
2.6. Phương pháp xử lý số liệu.....	29
Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	30
3.1. Đánh giá tác dụng giảm nhu động ruột, tái hấp thu nước và các ion của bài thuốc “Đại tràng - HV” trên động vật thực nghiệm.....	30
3.1.1. Đánh giá tác dụng làm giảm nhu động ruột của “Đại tràng - HV” trên ruột thỏ cô lập.....	30
3.1.2. Tác dụng của “Đại tràng - HV” lên nhu động ruột thông qua độ di động của chất chỉ thị màu trong lòng ruột nhắt trắng.....	31
3.1.3. Đánh giá tác dụng của “Đại tràng - HV” lên thể tích dịch và nồng độ các ion trong đoạn ruột ếch bị thắt.	33
3.2. Đánh giá tác dụng phục hồi tổn thương hội chứng ruột kích thích trên động vật thực nghiệm.....	36
3.2.1. Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên sự phát triển cân nặng của chuột gây hội chứng ruột kích thích.	36
3.2.2. Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” trên nhu động ruột thông qua độ di động của chất chỉ thị màu trong lòng ruột.....	37
3.2.3. Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên chỉ số đại thể đại tràng chuột ..	38
3.2.4. Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên chỉ số vi thể đại tràng chuột.....	40

3.2.5. Hình ảnh vi thể đại tràng các lô chuột nghiên cứu tại thời điểm kết thúc nghiên cứu.....	42
Chương 4 BÀN LUẬN	43
4.1. Về tác dụng giảm nhu động ruột, tái hấp thu nước và các ion của bài thuốc “Đại tràng - HV” trên động vật thực nghiệm	44
4.1.1. Tác dụng giảm nhu động ruột trên thỏ cô lập ex vivo và ghi nhu động ruột theo phương pháp Magnus của bài thuốc “Đại tràng – HV” trên động vật thực nghiệm	44
4.1.2. Tác dụng của “Đại tràng - HV” lên nhu động ruột thông qua độ di động của chất chỉ thị màu trong lòng ruột nhất trắng.....	49
4.1.3. Đánh giá tác dụng của “Đại tràng - HV” lên thể tích dịch và nồng độ các ion trong đoạn ruột ếch bị thắt.	50
4.2. Về tác dụng phục hồi tổn thương hội chứng ruột kích thích trên động vật thực nghiệm	51
4.3. Phân tích đánh giá chung về bài thuốc.....	55
KẾT LUẬN.....	57
KIẾN NGHỊ.....	58
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1.	Thành phần bài thuốc “Đại tràng - HV”	18
Bảng 2.2.	Đánh giá đại thể đại tràng	28
Bảng 2.3.	Đánh giá mô học	28
Bảng 3.1.	Ảnh hưởng của các nồng độ thuốc “Đại tràng - HV” tới tần số co bóp của ruột thỏ cô lập.....	30
Bảng 3.2.	Ảnh hưởng của các nồng độ thuốc “Đại tràng - HV” tới biên độ co bóp của ruột thỏ cô lập.....	31
Bảng 3.3.	Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên % chiều dài đoạn ruột có than hoạt tại thời điểm sau 20 phút.....	32
Bảng 3.4.	Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên % chiều dài đoạn ruột có than hoạt tại thời điểm sau 40 phút.....	33
Bảng 3.5.	Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên thể tích dịch	34
Bảng 3.6.	Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên nồng độ Na^+ , Cl^- và K^+ dịch ruột trong đoạn ruột ếch bị thắt.....	35
Bảng 3.7.	Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên sự phát triển cân nặng chuột.....	36
Bảng 3.8.	Ảnh hưởng của thuốc lên % chiều dài đoạn ruột có than hoạt tại thời điểm 20 phút sau khi chuột uống than hoạt.....	37
Bảng 3.9.	Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên các chỉ số đánh giá	38
Bảng 3.10.	Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên điểm số đánh giá.....	39
Bảng 3.11.	Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên các chỉ số đánh giá	40
Bảng 3.12.	Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên điểm số đánh giá vi thể đại tràng chuột	41

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1.	Sơ đồ ghi nhu động ruột thỏ	22
Sơ đồ 2.2.	Sơ đồ đánh giá độ di động của chất chỉ thị màu trong lòng ruột .	24
Sơ đồ 2.3.	Sơ đồ đánh giá hấp thu nước và điện giải.....	26
Sơ đồ 2.4.	Sơ đồ đánh giá tác dụng phục hồi tổn thương hội chứng ruột kích thích gây ra do mù tạt	29

DANH MỤC HÌNH VẼ

Hình 1.1.	Thang điểm Bristol đánh giá tính chất phân	5
Hình 3.1.	Hình thái vi thể đại tràng chuột (HE x 200) ở các lô nghiên cứu ...	42

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng ruột kích thích là một rối loạn chức năng mạn tính của hệ thống tiêu hóa [37]. Bệnh nhân thường biểu hiện bằng đau bụng và thay đổi thói quen đại tiện (hoặc tiêu chảy, hoặc táo bón, hoặc cả hai) [16]. Tuy nhiên, bởi các dấu ấn sinh học chưa thực sự mạnh mẽ, hội chứng ruột kích thích vẫn được chẩn đoán chủ yếu dựa vào lâm sàng [39].

Triệu chứng của hội chứng ruột kích thích khá thường gặp trong cộng đồng, tuy nhiên, biểu hiện bệnh thường dễ bị bỏ qua bởi diễn biến âm thầm và đặc biệt là bởi không nhất định cần đến một chăm sóc y tế bắt buộc [47]. Điều này dẫn đến sự khác biệt về tần suất mắc bệnh giữa cộng đồng và trong bệnh viện [41]. Tỷ lệ này tại Pháp là 1,123-4,724; Singapore là 2,336-11,037; Nhật là 6,145-14,406; Đài Loan là 17,556-22,156; Hồng Kong là 3,727-6,628 [40]. Tại Việt Nam, con số này được ghi nhận qua một số nghiên cứu là khoảng 7,2% - năm 2006 [59]; 10,3% (trên sinh viên) - năm 2016 [62].

Trong những năm gần đây, xu hướng sử dụng thảo mộc trong điều trị đang ngày càng phổ biến, đặc biệt là trong một số bệnh lý mạn tính. Xuất phát từ nền tảng các bài thuốc cổ phương, nghiệm phương được gia giảm phù hợp với tình hình lâm sàng của từng bệnh nhân theo hướng cá thể hóa trong điều trị nhằm giảm thiểu triệu chứng lâm sàng, giải quyết một số căn nguyên và nâng cao chất lượng cuộc sống.

“Hương sa lục quân” là một trong số những bài thuốc được chỉ định đầu tay trong điều trị các chứng bệnh liên quan đến tiêu hóa nói chung và rối loạn chức năng đại tràng – hay còn gọi là hội chứng ruột kích thích nói riêng đem lại hiệu quả cao. Toàn phương có tác dụng kiện tỳ ích khí, sơ trung, điều lý khí cơ, chủ trị chứng tỳ vị suy yếu, đau bụng lâm râm. Dựa trên nền tảng đó, nhóm nghiên cứu xây dựng “Đại tràng - HV” với thành phần là “Hương sa lục quân” gia thêm bạch thực 20gam (dưỡng huyết, chỉ thống và

thần khúc 12gam (tiêu thực hòa vị) [10] giúp hỗ trợ tăng tác dụng của “Hương sa lục quân” trong điều trị hội chứng ruột kích thích trên lâm sàng.

Để có cơ sở khoa học cho bài thuốc “Đại tràng - HV”, bên cạnh việc xác định độc tính cấp theo quy định chung của Bộ Y tế trong việc sử dụng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu đảm bảo an toàn, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài **“Đánh giá tác dụng của bài thuốc “Đại tràng - HV” điều trị hội chứng ruột kích thích trên động vật thực nghiệm”** nhằm 2 mục tiêu sau:

- 1. Đánh giá tác dụng giảm nhu động ruột, tái hấp thu nước và các ion của bài thuốc “Đại tràng - HV” trên động vật thực nghiệm.*
- 2. Đánh giá tác dụng phục hồi tổn thương hội chứng ruột kích thích trên động vật thực nghiệm.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về hội chứng ruột kích thích

1.1.1. Theo y học hiện đại

1.1.1.1. *Khái niệm*

Hội chứng ruột kích thích là một hội chứng bệnh lý được biểu hiện bằng đau bụng và rối loạn phân, thường không kèm tổn thương thực thể tại đại tràng [8]. Các biểu hiện đi kèm là đi ngoài nhiều lần trong ngày, trướng bụng, đầy hơi... [7] nguyên nhân do tình trạng rối loạn vận động đại tràng (tăng hoặc giảm) dẫn đến tiêu chảy/táo bón hoặc đại tràng quá mẫn cảm. Bệnh có liên quan chặt chẽ đến trạng thái tinh thần (bệnh tâm thể).

1.1.1.2. *Sinh lý đại tràng*

Các vận động ở đại tràng bao gồm co bóp phân đoạn và các sóng nhu động [7]:

Co bóp phân đoạn giúp cho thức ăn được nhào trộn và tiếp xúc với niêm mạc đại tràng để làm tăng hấp thu. Co bóp này xảy ra chậm, không đều, là sự co thắt giúp cho thức ăn lưu lại trong đại tràng để tiêu hóa và hấp thu nước.

Các sóng nhu động đẩy thức ăn về phía trực tràng. Nó theo tuần tự từ trên xuống dưới, phụ thuộc vào: chất lượng thức ăn, yếu tố thần kinh và thể dịch. Đại tràng phải nhu động yếu, càng sang trái nhu động càng mạnh lên để tổng phân xuống trực tràng. Đôi khi cũng có những sóng phản nhu động nhưng yếu.

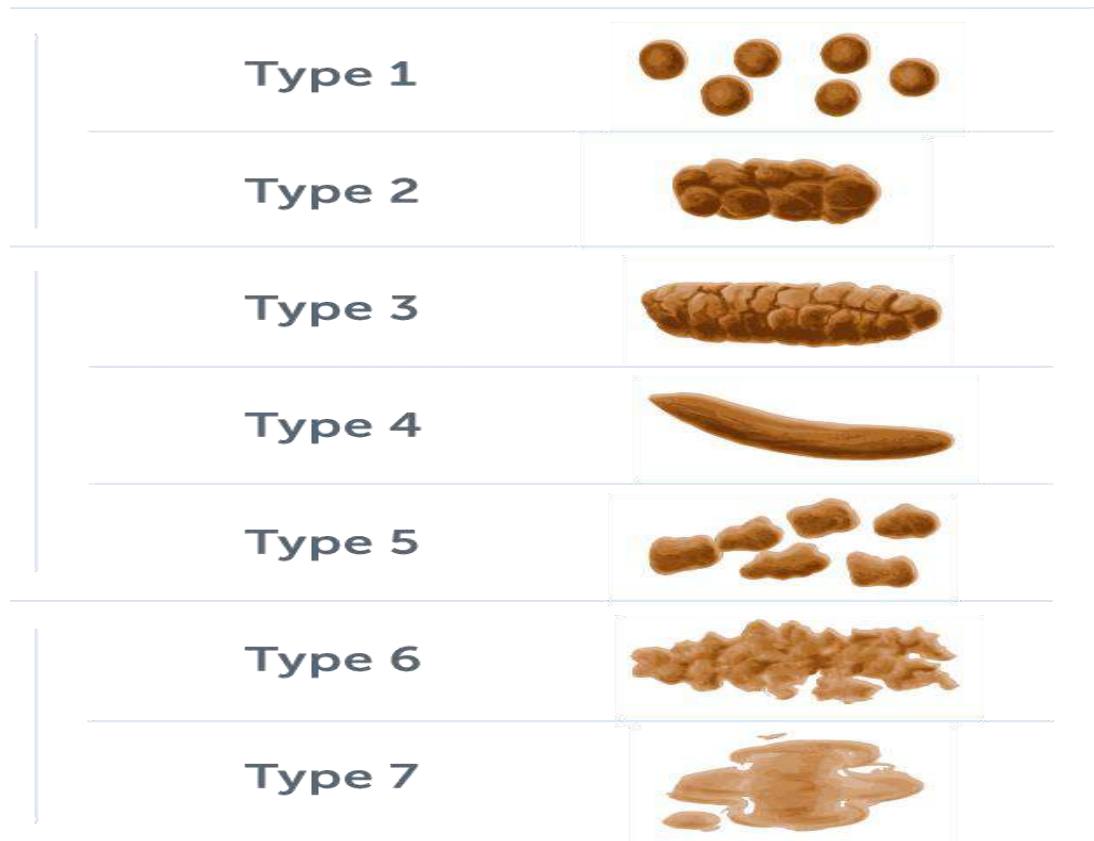
Ngoài ra, đại tràng còn có một loại co bóp đặc biệt là co bóp khối diễn ra như sau: Ở đoạn đại tràng ngang đang bị căng ra, một co bóp vòng xuất hiện làm chất phân ở đoạn ruột phía dưới bị ép lại thành khối. Co bóp mạnh dần lên trong khoảng 30 giây rồi ruột giãn ra trong 2-3 phút và một co bóp

khối khác lại xuất hiện ở đoạn ruột xa hơn, chuỗi vận động này chỉ tồn tại trong nửa giờ, rồi nửa ngày hay một ngày sau lại xuất hiện. Khi những co bóp khối đẩy khối phân trực tràng, gây cảm giác muốn đại tiện do sự co phản xạ của trực tràng và giãn cơ thắt hậu môn.

1.1.1.3. Phân loại

Tiêu chuẩn Rome IV phân loại hội chứng ruột kích thích như sau [37]:

- IBS-D (tiêu chảy chiếm ưu thế): Phân lỏng chiếm hơn 25% thời gian và phân cứng dưới 25% thời gian.
- IBS-C (táo bón chiếm ưu thế): Phân cứng chiếm hơn 25% thời gian và phân lỏng ít hơn 25% thời gian.
- IBS-M (phân hỗn hợp): Cả phân cứng và lỏng chiếm hơn 25% thời gian.
- IBS-U: Bệnh nhân đáp ứng tiêu chí chẩn đoán cho hội chứng ruột kích thích nhưng triệu chứng cơ năng ruột không thể được phân loại chính xác ở bất kỳ phân nhóm nào ở trên.



Hình 1.1. Thang điểm Bristol đánh giá tính chất phân [39]

1.1.1.4. Cơ chế bệnh sinh

Tăng nhận cảm nội tạng

Tăng cảm giác đau tạng do kích thích các receptor cơ học. Cảm thụ nội tạng được thực hiện thông qua sự hoạt hoá của đường thần kinh hướng tâm gây ra do những kích thích tác động vào những thụ cảm thể hoá học trên niêm mạc, vào thụ cảm thể cơ học của cơ trơn và vào thụ cảm thể cảm giác của mạc treo ruột [41].

Rối loạn vận động bất thường của ruột

Các rối loạn bất thường của ruột có thể xảy ra ở các đoạn khác nhau của ruột khi đói hoặc sau khi ăn. Ở bệnh nhân bị hội chứng ruột kích thích, sự đáp ứng của đại tràng với thức ăn thay đổi tùy theo thể bệnh nhưng thường là đáp ứng thái quá và kéo dài [53].

- Vận chuyển nhanh ở ruột non làm giảm sự hấp thu ở niêm mạc và gây đại tiện lỏng. Vận chuyển chậm làm tăng hấp thu nước gây táo bón do đó tạo điều kiện thuận lợi cho các vi khuẩn phát triển và cũng gây tiêu chảy.
- Tốc độ của nhu động đẩy trong lòng ruột không tỷ lệ thuận với sự co cơ tại chỗ (co thắt đoạn). Ở những bệnh nhân bị táo bón, co thắt đoạn quá nhiều trong khi nhu động đẩy kém nên giảm khả năng đẩy phân xuống dưới và ra ngoài. Trong trường hợp đại tiện lỏng thì ngược lại, giảm co thắt đoạn và tăng nhu động đẩy [53].

Thay đổi sự chịu đựng của ruột, một số đoạn ruột giảm khả năng chịu áp lực của khối thức ăn

Sự gia tăng quá mức phản ứng ồng tiêu hóa với các stress tâm lý (lo, buồn bực, trầm cảm, căng thẳng...), không dung nạp bẩm sinh với một số thức ăn, những viêm nhiễm tiêu hoá trong tiền sử cũng đóng một vai trò nhất định trong cơ chế bệnh sinh của hội chứng ruột kích thích [47].

1.1.2. Theo y học cổ truyền

1.1.2.1. Bệnh danh

Thuộc phạm vi chứng Tiết tả [6], táo kết của Y học cổ truyền [13].

- Tiết tả là thứ bệnh đi đại tiện nhiều lần, phân loãng; nặng thì đi tả nước. Người xưa lấy chứng phân lỏng, thể không gấp là tiết (đẩy từ trong ra) [33],[32]; phân loãng như nước dóc xuống là tả. Nội kinh đã chia ra 5 chứng tiết: Cam tiết (đi sệt sệt), đường tiết (đại tiện lỏng), hư tiết (đại tiện như cứt cò), nhu tiết và sáp tiết (đại tiện ra thức ăn chưa tiêu là có thấp kiêm có phong) [24].
- Táo kết do nhiều nguyên nhân gây ra: Âm hư, huyết nhiệt, huyết hư, khí hư và khí trệ [23].

1.1.2.2. *Bệnh nguyên bệnh cơ*

Bệnh chủ yếu liên quan đến sự rối loạn và suy giảm công năng của ba tạng Can, Tỳ, Thận [11],[12].

- **Tỳ và Vị:** Vị có công năng là thu nạp đồ ăn thức uống và tiêu hóa chung dưới sự điều hành của tạng Tỳ, phân bố tinh khí về cho các tạng (ở đây sự vận hóa tinh khí của thủy cốc phải theo hướng Tỳ chủ thăng Vị chủ giáng) [22].

- **Tỳ và Can** (tương khắc): Vì một lý do nào đó Can vượng lên hoặc Tỳ suy yếu thì sẽ sinh ra Can Tỳ bất hòa mà sinh bệnh [22].

- **Tỳ và Thận** (tương khắc): Tỳ hư thủy thấp sẽ đình đọng gây tiêu chảy, phù nề, bụng trướng [22].

- **Thấp tà hại Tỳ** khiến công năng vận hóa bị trở ngại, thủy thấp tràn xuống dưới, thanh trọc bất phân, thăng phát thất thường sinh tiết tả [23].

1.2. Tổng quan về thuốc điều trị hội chứng ruột kích thích

1.2.1. Thuốc y học hiện đại

1.2.1.1. *Thuốc chống co thắt*

- Kháng cholinergic: Là thuốc có tác dụng đối kháng với acetylcholine. Atropin ít tác dụng với nhu động ruột bình thường, nhưng làm giảm nhu động khi ruột co thắt và tăng nhu động [41].
- Chống co thắt hướng cơ trơn: Mebeverine (Duspatalin) dẫn xuất từ papaverine, có tác dụng chống co thắt cơ trơn nhưng không làm giảm trương lực cơ, thuốc có tác dụng bình thường hoá các vận động của ruột (táo, lỏng) và bình thường hoá sự tăng nhạy cảm của ruột [3].

1.2.1.2. *Thuốc điều hoà chức năng vận động đường tiêu hoá*

- Trimebutin (Debridat): Đây là thuốc tác dụng trên hệ enkephalinergic bằng cách kích thích các thể cảm thụ thể enkephalinergic ở ruột khi có rối loạn nhu động ruột [3].

1.2.1.3. Thuốc chống trầm cảm (amitriptyline, imipramine, desipramin...)

- Những thuốc này được sử dụng cho bệnh nhân mắc hội chứng ruột kích thích, đặc biệt là những người có triệu chứng nặng hoặc kéo dài, thường lo lắng và trầm cảm [3],[43].

1.2.1.4. Thuốc kháng thụ thể 5-HT3

- Có tác dụng làm giảm trương lực cơ ruột sau khi ăn nên có tác dụng giảm triệu chứng đau bụng và khó chịu ở bụng.
- Kháng 5-HT3 được dùng điều trị hội chứng ruột kích thích có đau và tiêu chảy chiếm ưu thế ở nữ giới [3].

1.2.1.5. Thuốc chống tiêu chảy

- Các chất hấp phụ, bao phủ niêm mạc ruột (Smecta) với cấu trúc từng lớp và độ nhầy cao, có khả năng bao phủ niêm mạc tiêu hóa rất lớn. Thuốc tương tác với glycoprotein của chất nhầy làm tăng sức chịu đựng của lớp gel dính trên niêm mạc khi bị tấn công. Nhờ tác động trên hàng rào niêm mạc tiêu hóa và khả năng bám cao nên Smecta bảo vệ được niêm mạc tiêu hóa.
- Các chất làm giảm tiết dịch, giảm nhu động ruột (Loperamide) [3].

1.2.1.6. Thuốc chống táo bón

- Dùng chất xơ, thuốc nhuận tràng, thuốc điều chỉnh vận động ống tiêu hoá.
- Bổ xung chất xơ: Được chỉ định dùng ít nhất 12g/ngày, chất xơ có khả năng giữ nước, làm tăng khối lượng phân và tăng quá trình lên men nên có hiệu quả chống táo bón tốt [43].
- Thuốc nhuận tràng (Lactulose, Macrogol, Anthraquinon): Là thuốc làm tăng nhu động chủ yếu ở đại tràng, thường phải dùng nhiều ngày. Thuốc có thể kích ứng trực tiếp lên niêm mạc ruột hoặc tác dụng gián tiếp do làm tăng khối lượng phân, hoặc do tác dụng giữ nước nên làm mềm phân.

- Thuốc đồng vận 5-HT4: Tegaserod (thuốc đồng vận 5-HT4 mới) có hiệu quả trong điều trị hội chứng ruột kích thích với triệu chứng táo bón chiếm ưu thế [3].

1.2.2. Thuốc y học cổ truyền

1.2.2.1. Trên thực nghiệm

Năm 2010, Nguyễn Minh Hà cùng cộng sự tiến hành nghiên cứu đánh giá tác dụng điều trị hội chứng ruột kích thích của viên nang Thông tả yếu phương trên thực nghiệm. Kết quả cho thấy tỷ lệ phân táo và lỏng của 2 lô uống Thông tả yếu phương đã giảm có ý nghĩa so với thời điểm trước điều trị, hàm lượng serotonin trong huyết tương của hai lô chuột bằng nhau và có dấu hiệu stress giảm dần và trở về trạng thái bình thường [18].

Năm 2015, Nguyễn Thị Lan tiến hành nghiên cứu một số tác dụng dược lý của bài thuốc “Kiện Tỳ hành khí chỉ tả thang” kết quả cho thấy bài thuốc có tác dụng tốt trong việc điều trị hội chứng ruột kích thích trên thực nghiệm [26].

1.2.2.2. Trên lâm sàng

Năm 2007, Nguyễn Thị Tuyết Nga và cộng sự đánh giá tác dụng của bài thuốc “Tứ thần hoàn” trong điều trị hội chứng ruột kích thích thể lỏng trên 162 bệnh nhân cho thấy: 80% bệnh nhân hết đại tiện lỏng, 82,4% bệnh nhân có số lần đại tiện trở về bình thường; 93,6% bệnh nhân hết đại tiện phân nhày; 76,5% hết đau bụng. Hiệu quả điều trị tốt đạt 61,2% [27].

Năm 2007, Chu Quốc Trường và cộng sự tiến hành đánh giá tác dụng của hế mọ trong điều trị hội chứng ruột kích thích cho kết quả: 79,5% hết đau bụng; 82,1% hết triệu chứng căng chướng; 79,5% hết rối loạn phân [30].

Năm 2014, Nguyễn Tiến Dũng tiến hành nghiên cứu trên 60 bệnh nhân hội chứng ruột kích thích thể Tỳ dương hư có đối chứng với Duspatalin với liệu trình điều trị 30 ngày kết quả cho thấy bài “Bồi thổ cố trung phương”

kết hợp với Duspatalin có hiệu quả tốt trong điều trị hội chứng ruột kích thích thể Tỳ dương hư (60%) [14].

1.3. Tổng quan về bài thuốc “Đại tràng - HV” sử dụng trong nghiên cứu

1.3.1. Thành phần bài thuốc

Bài thuốc “Đại tràng - HV” là bài thuốc nghiệm phương được xây dựng dựa trên cơ sở bài thuốc “Hương sa lục quân” gia thêm Bạch thực, Thần khúc.

1.3.2. Phân tích cơ chế tác dụng của bài thuốc “Đại tràng - HV”

1.3.2.1. Theo dược lý học hiện đại

Trần bì: Tinh dầu của Trần bì có tác dụng kích thích nhẹ đối với đường tiêu hóa, giúp cho ruột bài khí tích trệ ra ngoài dễ dàng, tăng tiết dịch vị, có lợi cho tiêu hóa, có tác dụng làm giãn cơ trơn dạ dày và ruột. Ngoài ra thành phần humulene và anpha humulenol acetat trong Trần bì có tác dụng như vitamin P. Tiêm humulene vào ổ bụng chuột nhắt với liều 25-175mg/kg có tác dụng kháng histamin, tăng tính thấm thành mạch [10],[2],[20].

Bán hạ: thành phần chủ yếu là alkaloid, cholesterol thực vật, nhiều loại amino acid, saponin, protein, có tác dụng cầm nôn và giảm đầy tức bụng, sôi bụng, tiêu chảy [10],[2],[20].

Phục linh: có tác dụng làm tăng miễn dịch, chống viêm [10],[2],[20].

Cam thảo: có tác dụng chống viêm, làm vết loét chóng lành, tăng sức chống đỡ của cơ thể khi gặp stress (một trong những yếu tố làm nặng thêm tình trạng biểu hiện của hội chứng ruột kích thích), giảm co thắt cơ trơn từ đó giảm đau quặn bụng [10],[2],[20].

Bạch truật có hai tác dụng đối lập có ý nghĩa với hội chứng ruột kích thích bao gồm: Lúc ruột ở trạng thái hưng phấn thì thuốc có tác dụng ức chế, ngược lại lúc ruột đang ở trạng thái ức chế thì thuốc có tác dụng hưng phấn. Tác dụng điều tiết hai chiều đó của thuốc có liên quan đến hệ thống thần kinh

thực vật. Do đó, Bạch truật có thể chữa được táo bón và tiêu chảy (ghi nhận trên ruột thỏ được cô lập). Ngoài ra, bạch truật còn có tác dụng chống viêm nhẹ [10],[2],[20].

Dảng sâm: tăng cường miễn dịch và giảm stress (nằm trong cơ chế gia tăng nguy cơ gây hội chứng ruột kích thích trên lâm sàng), kháng viêm, giảm tần số và biên độ của nhu động ruột [10],[2],[20].

Hương phụ: có tác dụng kháng viêm, giảm đau, an thần nhẹ, do đó làm giảm các phản ứng của hội chứng ruột kích thích [10],[2],[20].

Sa nhân: nồng độ cao có tác dụng ức chế trên ruột chuột lang được cô lập, do đó làm giảm triệu chứng đau bụng (do làm giảm nhu động ruột) [10],[2],[20].

Bạch thược: có tác dụng tăng miễn dịch, an thần, giảm đau do ức chế trung khu thần kinh, chống viêm, giãn nhẹ cơ trơn đường tiêu hóa (giảm đau) [10],[2],[20].

Thần khúc: kích thích tiết dịch tiêu hóa, có tác dụng hỗ trợ tiêu hóa [10],[2],[20].

1.3.2.2. Theo phối ngũ lập phương y học cổ truyền

“Hương sa lục quân” được cấu thành từ “Lục quân tử” gia thêm hương phụ và sa nhân; “Lục quân tử” được cấu thành từ “Tứ quân tử” gia thêm Trần bì và bán hạ. Theo “Phương tễ học”, toàn phương có tác dụng kiện tỳ ích khí sơ trung, điều lý khí cơ [21],[29]; Trị tỳ vị khí hư, hàn thấp ú ở trung tiêu, ngực bụng đầy trướng, đau, ăn uống kém, ợ hơi, nôn mửa, tiêu chảy, rêu lưỡi trắng nhờn [29] (Riêng phương “Tứ quân tử” có tác dụng kiện tỳ vị, ích khí, hòa trung; chủ trị tỳ vị suy yếu, khí hư bất túc, mệt mỏi rã rời, mặt vàng úa, người gầy, ăn uống giảm sút, đại tiện phân sệt, mạch nhu nhược, rêu lưỡi mỏng trắng; “Lục quân tử” có tác dụng kiện tỳ, bổ khí, hòa trung, hóa đờm; Trị tỳ vị hư yếu, nhiều đờm, tiêu hóa rối loạn, khí quản viêm mạn với nền

tảng là “Tứ quân tử” có tác dụng ích khí kiện tỳ, dưỡng vị; Bán hạ, trần bì có tác dụng táo thấp hóa đàm) [29].

Dựa trên nền tảng “Hương sa lục quân”, nhóm nghiên cứu gia giảm thêm vị thuốc bạch thực có tác dụng kiện tỳ hóa đàm, hòa can dưỡng huyết, hoãn cấp, chỉ thống [25],[20]; thần khúc với tác dụng tiêu thực hòa vị [25], hỗ trợ thêm cho chủ phương trong giảm chứng trạng của chứng “Tiết tả/Táo kết” (hội chứng ruột kích thích).

1.4. Tổng quan về các mô hình gây hội chứng ruột kích thích trên thực nghiệm được sử dụng phổ biến hiện nay

1.4.1. Mô hình gây hội chứng ruột kích thích bằng stress

Nguyễn Minh Hà và cộng sự (2010) tiến hành gây mô hình hội chứng ruột kích thích bằng stress dựa trên cơ chế: chuột khi bị ngâm nước kéo dài sẽ bị ảnh hưởng như một tác nhân stress rất mạnh gây rối loạn hoạt động thần kinh nói chung và hệ thống thần kinh giao cảm, phó giao cảm nói riêng. Một trong những biểu hiện của stress kéo dài là rối loạn nhu động ruột với biểu hiện phân táo hoặc lỏng hoặc hỗn hợp, bên cạnh đó là các biểu hiện sự giảm các hoạt động bình thường, thể hiện sự sợ hãi, ít tiếp xúc. Chuột nghiên cứu (20 con) được gây hội chứng ruột kích thích bằng phương pháp: Cho chuột vào ống nhựa hình trụ (đường kính 2,5cm) và gắn vào hệ thống giá đỡ, ngâm trong nước ở nhiệt độ 22,1 độ C, ngập sâu 8cm, liên tục 1 giờ/ngày trong 10 ngày liên tục [17].

1.4.2. Mô hình gây hội chứng ruột kích thích bằng TNBS (một chất gây viêm ruột)

Năm 2012, Zhonghan Yang và cộng sự tiến hành một nghiên cứu nhằm đánh giá tác dụng của IBS-20, một bài thuốc tổng hợp được chiết xuất từ các vị thuốc y học cổ truyền dựa trên nền tảng cơ sở của hai bài thuốc cổ phương

là Thông tả yếu phương và Trung mẫn phân tiêu hoàn trên mô hình in vivo như sau [57]:

- Chuột C57BL 6 tuần tuổi được uống TNBS (một chất gây viêm ruột) liều 2mg/gam/chuột trong 40 ml ethanol để gây tăng nhu động ruột và viêm đại tràng.
- Dịch chiết IBS-20 hàm lượng 1ml tương ứng 50mg chiết xuất IBS-20.
- Chuột ở các lô trị được uống IBS-20 với liều 1ml/ngày (tương đương liều dùng trên người) cùng thời điểm với TNBS.
- Chuột ở lô chứng được uống nước muối sinh lý.
- Thời gian điều trị và theo dõi là 7 ngày liên tục.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, IBS-20 có tác dụng chống viêm mạnh, không chỉ ức chế sự sản xuất cytokine tiền viêm từ các tế bào miễn dịch mà còn ngăn chặn sự phá vỡ hàng rào tế bào biểu mô gây ra bởi chất trung gian gây viêm. Hơn nữa, IBS-20 có khả năng ức chế sự điều hòa tăng của cytokine gây viêm trong đại tràng bị viêm in vivo [57].

1.4.3. Mô hình gây hội chứng ruột kích thích bằng acid acetic

Năm 2017, Qian Li và cộng sự tiến hành một nghiên cứu gây mô hình hội chứng ruột kích thích bằng cách tăng mẫn cảm của đại tràng bằng cách truyền vào trực tràng acid acetic 0,5% (200 μ l) ở chuột chủng Sprague–Dawley 10 ngày tuổi. Nhóm chứng được truyền nước muối sinh lý. Chuột được nuôi lớn đến 8 tuần tuổi và đánh giá sự mẫn cảm của đại tràng bằng cách dùng một điện cực cấy dưới da bụng của chuột nhằm theo dõi phản xạ của cơ thành bụng và nhu động ruột [55].

1.4.4. Mô hình gây hội chứng ruột kích thích kèm viêm ruột bằng ấu trùng *Trichinella spiralis*

Năm 2018, Li Zeng và cộng sự tiến hành một nghiên cứu nhằm đánh giá tác dụng điều trị của ALW-II-41-27 (một chất ức chế EphA2) trong hội chứng ruột kích thích có kèm theo nhiễm trùng đường ruột như sau [48]:

Động vật thực nghiệm

- Chuột đực C57BL 6 tuần tuổi, trọng lượng từ 18-20 gam được nhốt trong phòng thí nghiệm động vật vô trùng, duy trì trong điều kiện: nhiệt độ 23 ± 2 độ C, độ ẩm $65 \pm 5\%$ và chu kỳ sáng/tối 12 giờ/12 giờ.
- Động vật được cung cấp thức ăn và nước uống đầy đủ.
- Sau 7 ngày thích nghi với môi trường, 60 con chuột được chia ngẫu nhiên thành sáu nhóm (mỗi nhóm 10 con).

Gây mô hình hội chứng ruột kích thích có kèm nhiễm trùng đường ruột

- Gây mô hình hội chứng ruột kích thích có kèm theo nhiễm trùng đường ruột bằng cách cho chuột nhiễm *Trichinella spiralis* ấu trùng (300 ấu trùng/chuột) bằng đường miệng (0,2 ml trong dung dịch muối).
- Bốn lô nhiễm *Trichinella spiralis* ấu trùng điều trị bằng ALW-II-41-27 được tiêm trong màng bụng với ALW-II-41-27 với liều $12,5\mu\text{g/kg}$; $25\mu\text{g/kg}$, $50\mu\text{g/kg}$ hoặc $100\mu\text{g/kg}$ mỗi ngày một lần trong 7 ngày liên tiếp.
- Lô chứng không nhiễm *Trichinella spiralis* ấu trùng và nhóm nhiễm *Trichinella spiralis* ấu trùng được tiêm màng bụng bằng nước muối sinh lý.
- Trước 1 ngày và sau 1 ngày dùng thuốc, đo trọng lượng cơ thể và lượng nước trong phân của tất cả chuột.

Đánh giá nhu động ruột

- Nhu động ruột được đánh giá bằng cách cho chuột ăn bột than và xác định quãng đường di chuyển của than trong lòng ruột trong một khoảng thời gian cố định.

- Trước khi đo nhu động đường tiêu hóa, chuột được nhịn ăn qua đêm và được uống 0,2 ml dung dịch (thành phần gồm 10% than củi pha trong dung dịch keo 5%) qua một ống nhỏ vào dạ dày.
- Sau 30 phút khi đã được tiêu hóa hết lượng dung dịch uống vào, tiến hành đo tổng chiều dài từ môn vị đến manh tràng. Nhu động đường tiêu hóa được biểu thị bằng tỷ lệ phần trăm của tổng chiều dài ruột được than củi đi qua.

Đánh giá độ nhạy cảm của ruột bằng điểm AWR

- Ở ngày thứ 14 sau nhiễm *Trichinella spiralis*, chuột được gây mê bằng ether và tiến hành đặt một quả bóng nhỏ bơm hơi trực tiếp vào đại tràng nhằm đánh giá độ nhạy cảm của ruột.
- Sau khi tỉnh và thích nghi với môi trường 1 giờ, bóng hơi ở đại tràng chuột được bơm trong khoảng 20 giây và nghỉ trong 30 giây kế tiếp. Đánh giá phản ứng của chuột với các kích thích này theo các mức độ:

0 = không có phản ứng

1 = chuyển động đầu đơn giản, sau đó bất động

2 = co thắt cơ bụng

3 = nâng bụng

4 = uốn cong cơ thể và nâng hông

Với mức AWR bằng 3 – nâng bụng, chuột được xác định có hội chứng ruột kích thích.

1.4.5. Mô hình gây hội chứng ruột kích thích bằng dầu mù tạt sử dụng trong nghiên cứu

Dầu mù tạt là một chất kích hoạt tế bào thần kinh mạnh được sử dụng để gây ra viêm đại tràng cấp tính trong nghiên cứu của Kimball E.S. và cộng sự (2005) [44]. Nghiên cứu được thực hiện trên chuột được tiêm 0,5% dầu mù tạt và cho thấy, chuột viêm đại tràng nặng lên đến đỉnh điểm vào ngày thứ 3, giảm vào ngày thứ 7 và hết hẳn vào ngày thứ 14. Liều lượng cũng có thể thay

đôi ở hàm lượng 1% (gây viêm đại tràng nhẹ trong vòng 24 giờ). Ở giai đoạn cao điểm của viêm đại tràng, có sự giảm khối lượng đại tràng và co rút, giai đoạn sau là sự dày lên của thành đại tràng và tăng khối lượng, tăng co thắt và tiêu chảy. Kiểm tra bằng kính hiển vi cho thấy một mô hình tổn thương viêm không liên tục và kèm loét. Mô học cho thấy mất biểu mô, thâm nhiễm viêm, phá hủy cấu trúc niêm mạc, phù nề và mất cấu trúc cơ trơn [44].

Dầu mù tạt gây ra viêm đại tràng nhanh, cấp tính và về lâu dài, những thay đổi chức năng trong nhu động đã được quan sát thấy khi không có viêm tổng thể (khi hết viêm, nhu động của ruột gần giống với hội chứng ruột kích thích) và do đó, đây là mô hình khá lý tưởng để mô phỏng các rối loạn xuất hiện trong hội chứng ruột kích thích ở người [38].

Mô hình gây viêm đại tràng nhằm mô phỏng các biểu hiện của hội chứng ruột kích thích sau viêm đã được mô tả trong một số nghiên cứu gần đây:

- Năm 2015, Nguyễn Thị Lan và cộng sự tiến hành đánh giá tác dụng của bài thuốc Kiện tỳ hành khí chỉ tả thang trên động vật thực nghiệm bằng cách đưa dầu mù tạt liều 100 μ l vào trực tràng chuột nhắt trắng nhằm mô phỏng các triệu chứng của hội chứng ruột kích thích [26].
- Aihong Song và cộng sự (2015) gây mô hình hội chứng ruột kích thích bằng cách sử dụng dầu mù tạt liều 1% hòa tan trong 70% ethanol tiêm vào ruột của chuột được gây mê qua một ống thông nhỏ, sau đó, chuột được đặt vào các lồng riêng lẻ với môi trường yên tĩnh. Năm phút sau, chuột được quan sát, đánh giá các phản ứng liên quan đến đau tự phát: liềm bụng, căng bụng, đờ bụng dưới xuống sàn và co rút bụng trong 20 phút [42].
- Trần Phi Hùng và cộng sự (2016) sử dụng dầu mù tạt tiêm đại tràng gây hội chứng ruột kích thích thứ phát trên chuột được gây mê bằng thropental

tiêm màng bụng, sau đó dùng kim đầu tù đưa 100 μ l dung dịch dầu mù tạt nồng độ 5% pha trong ethanol 30% vào sâu 4cm trong đại tràng. Chuột nhóm chứng sinh học và chứng ethanol được đưa 100 μ l nước muối sinh lý hoặc ethanol 30% vào đại tràng tương ứng. Mô hình hội chứng ruột kích thích trên chuột nhất trắng thành công khi các tình trạng thâm nhiễm tế bào viêm, tổn thương biểu mô, tổn thương cơ trơn trên vi thể trở về bình thường so với lô chứng nhưng nhu động ruột tăng, chuột xuất hiện triệu chứng tiêu chảy, đánh giá vào ngày thứ 7 sau thực hiện [19].

- Nguyen T.T. và cộng sự (2017) đánh giá tác dụng của Tràng Phục linh Plus trong hỗ trợ điều trị hội chứng ruột kích thích trên chuột sử dụng một liều duy nhất 5% dầu mù tạt tiêm vào đại tràng. Viêm đại tràng cấp tính do mù tạt gây ra dẫn đến sự phát triển sau đó của quá trình chuyển hóa đường tiêu hóa trên nhanh hơn, gây các biểu hiện giống như hội chứng ruột kích thích ở chuột [52].
- Yinshu Wang và cộng sự (2017) tiến hành gây mô hình hội chứng ruột kích thích trên thực nghiệm bằng cách tiêm 50 μ l dầu mù tạt (1% trong 70% ethanol) gây tăng nhu động và tiêu chảy ở chuột thực nghiệm – mô phỏng các triệu chứng giống với hội chứng ruột kích thích trên lâm sàng[61].

Chương 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

Chất liệu nghiên cứu là bài thuốc “Đại tràng - HV” thành phần gồm các vị thuốc:

Bảng 2.1. Thành phần bài thuốc “Đại tràng - HV”

Tên thuốc	Tên khoa học [10],[1]	Hàm lượng	Tiêu chuẩn đạt
Trần bì	<i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i>	6g	Dược điển Việt Nam lần xuất bản thứ năm [2]
Bán hạ	<i>Rhizoma Typhonii</i>	9g	
Sa nhân	<i>Frutus Amomi</i>	3g	
Mộc hương	<i>Radix Saussureae lappae</i>	6g	
Bạch truật	<i>Rhizoma Atractylodis macrocephalae</i>	9g	
Cam thảo	<i>Herba et Radix Scopariae</i>	6g	
Đảng sâm	<i>Radix Codonopsis javanicae</i>	9g	
Phục linh	<i>Poria</i>	12g	
Bạch thược	<i>Radix Paeoniae lactiflorae</i>	20g	
Thần khúc	<i>Massa medicata fermentata</i>	12g	

Thuốc đạt tiêu chuẩn dược điển V [2] và tiêu chuẩn cơ sở (khoa Dược - Bệnh viện Tuệ Tĩnh)

Dạng thuốc và cách dùng: Các vị thuốc dùng dưới dạng dược liệu khô, được bào chế dưới dạng cao lỏng bằng máy sắc tự động với tỷ lệ 1:1 (1ml dung dịch chứa 1g dược liệu). Một thang thuốc (92g dược liệu) sắc lấy 300ml, sau đó cô đặc đến nồng độ thích hợp để sử dụng trong nghiên cứu. Cao lỏng “Đại tràng – HV” đạt tiêu chuẩn cơ sở được sử dụng là chế phẩm nghiên cứu, được pha loãng với nước cất để tạo ra các dung dịch thuốc thử với nồng độ khác nhau.

Liều dùng được tính theo g dược liệu khô. Một thang thuốc 92g dự kiến dùng cho 1 người trong 1 ngày, quy đổi ra liều tương đương trên chuột nhắt trắng (hệ số 12) là 22,08g/kg/ngày (làm tròn là 22g/kg/ngày).

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu dự kiến được tiến hành trong thời gian từ tháng 11 năm 2019 đến tháng 3/2020 tại Bộ môn Dược lý Học viện Quân y.

2.3. Động vật thí nghiệm

- Chuột nhắt trắng chủng Swiss cả hai giống khỏe mạnh, trọng lượng 18 – 22g do Ban chăn nuôi Học viện Quân Y cung cấp.
- Thỏ chủng *Newzealand White*, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 2,2 – 2,5 kg do Ban chăn nuôi Học viện Quân Y cung cấp.
- Ếch, trọng lượng 200 – 220 g, cả 2 giống, khỏe mạnh.

Động vật thí nghiệm được nuôi 5 – 7 ngày trước khi tiến hành nghiên cứu để thích nghi với môi trường và điều kiện chăn nuôi của phòng thí nghiệm. Trước và trong suốt quá trình nghiên cứu, động vật thí nghiệm được nuôi bằng thức ăn, uống nước tự do.

2.4. Phương tiện và hóa chất sử dụng trong nghiên cứu

2.4.1. Phương tiện nghiên cứu

- Bể nuôi cơ quan cô lập có ổn nhiệt (Two chambers Isolated organ bath 4050) của hãng Ulgo Basile (Italia).
- Máy ghi tần số và biên độ (The 2-Channei Recorder GEMINI Cat.7070) của hãng Ulgo Basile (Italia).
- Cốc đựng dung dịch có chia vạch loại 500ml, 100ml, bơm tiêm loại 20ml, 10ml, 5ml, 1ml.
- Cân điện tử của hãng YMC.Co.Ltd, Nhật bản.
- Bình treo đựng dung dịch Tyrod.
- Dụng cụ phẫu thuật thô: bàn mổ, kéo, panh, kẹp, kim khâu, chỉ khâu.

2.4.2. Hóa chất sử dụng trong nghiên cứu

- Dung dịch Tyrod A và B.

Thành phần và cách pha:

+ Tyrod A: NaCl: 18g; KCl: 8,4g; CaCl₂: 2,4g; MgCl₂: 0,1g; Nước cất vừa đủ 1000ml.

+ Tyrod B: NaHCO₃: 50g; Nước cất vừa đủ 1000ml.

Dung dịch Tyrod = Dung dịch A 50 ml + Dung dịch B 10ml + 0,5g glucose + 940 ml nước cất vừa đủ.

2.4.3. Thuốc đối chứng sử dụng trong nghiên cứu

Duspatalin (mebeverin)



2.4.3.1. Đóng gói

Hộp 5 vỉ x 10 viên

2.4.3.2. Thành phần

Mỗi viên nén bao film chứa 135mg mebeverin hydrochlorid

2.4.3.3. Dược lực học

Mebeverin là thuốc chống co thắt cơ có tác dụng trực tiếp lên cơ trơn của đường tiêu hóa mà không ảnh hưởng đến nhu động ruột bình thường. Cơ chế là làm giảm độ thấm thấu kênh ion, phong tỏa tái hấp thu noradrenaline, tác dụng gây tê cục bộ, thay đổi hấp thu nước.

2.4.3.4. Dược động học

Mebeverin được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn sau khi uống. Mebeverine hydrochloride được chuyển hóa chủ yếu bởi các esterase, thủy phân thành acid veratric và mebeverin alcohol. Chất chuyển hóa chính trong huyết tương là DMAC (axit cacboxylic đã khử methyl). Thời gian bán thải ở trạng thái ổn định của DMAC là 2,45 giờ. Acid veratric được bài tiết vào nước tiểu; mebeverine alcohol cũng được bài tiết vào nước tiểu, một phần dưới dạng axit cacboxylic tương ứng (MAC) và một phần dưới dạng axit cacboxylic đã khử methyl (DMAC).

2.5. Phương pháp nghiên cứu

2.5.1. Đánh giá tác dụng giảm nhu động ruột

Để đánh giá tác dụng giảm nhu động ruột của thuốc “Đại tràng - HV”, chúng tôi tiến hành ghi nhu động ruột thỏ cô lập và nghiên cứu độ di động của chất chỉ thị màu trong lòng ruột chuột nhắt trắng. Để đánh giá tác dụng tái hấp thu nước và các ion của bài thuốc “Đại tràng - HV”, chúng tôi tiến hành thí nghiệm trên ếch theo phương pháp của tác giả Norio Ogata, Tatsuya Baba [51]:

2.5.1.1. Thí nghiệm được làm trên thỏ cô lập *ex vivo* và ghi nhu động ruột theo phương pháp Magnus

*** Nguyên tắc:**

- Ghi nhu động ruột theo nguyên tắc đòn bẩy qua bút ghi của máy photography 2 pha tốc độ 20cm/phút tại thời điểm trước và sau khi dùng thuốc thử.
- Dung dịch nuôi ruột non luôn được thay mới sau mỗi lần tiêm thuốc thử.
- Nghiên cứu sự co bóp ruột thỏ trên giấy ghi chuyên dụng, tần số co bóp thể hiện bằng số lần nhu động của ruột trong thời gian 1 phút (tương ứng với 20cm chiều dài) và biên độ co bóp của ruột (được xác định thông qua biên độ trên bản ghi nhu động ruột) [45].

*** Các bước tiến hành:**

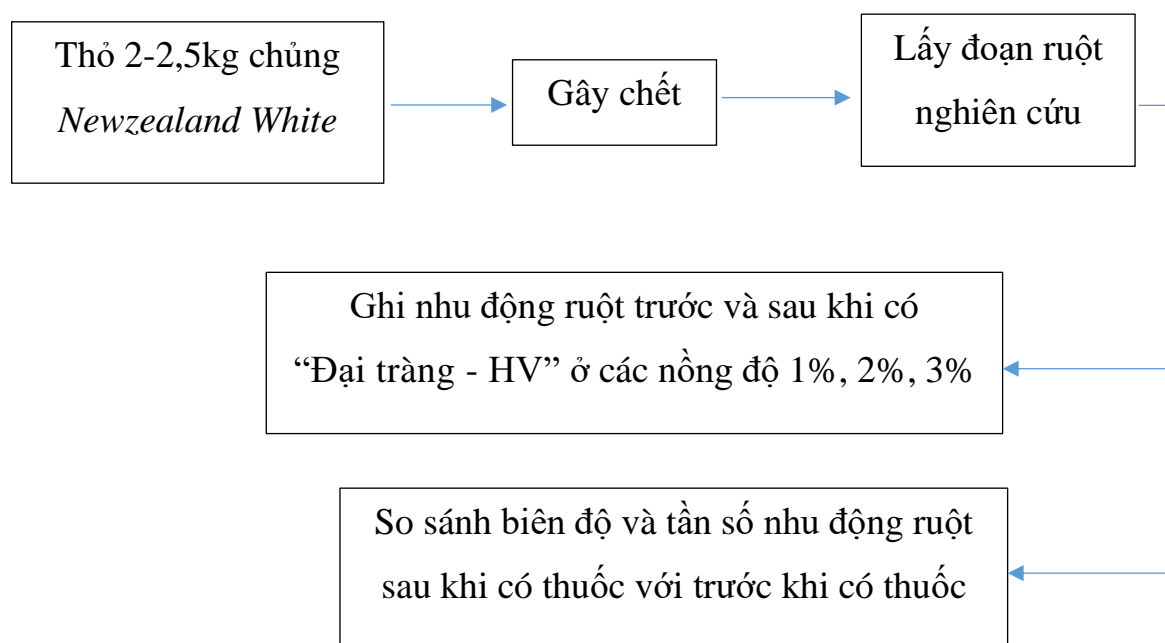
1) Gây chết thỏ: Thỏ được gây chết đột ngột bằng phương pháp bơm khí vào tĩnh mạch tai thỏ, ngay sau đó lấy đoạn ruột làm thí nghiệm.

(2) Lấy đoạn ruột nghiên cứu: Bộc lộ ruột thỏ qua đường bụng, lấy đoạn ruột nghiên cứu. Các đoạn ruột dùng cho thí nghiệm nằm dưới môn vị 5cm có chiều dài 2cm, được cắt bỏ mạc treo thành ruột. Ruột được nuôi trong bể nuôi cơ quan cô lập chứa dung dịch Tyrode có thông khí, luôn được duy trì ở nhiệt độ 37⁰C nhờ một bộ ổn nhiệt. Một đầu đoạn ruột được cố định bằng chỉ ở đáy bể nuôi, một đầu nối với cần máy ghi. Thời gian ghi nhu động từng đoạn có chu kì 3 – 5 phút.

(3) Ghi nhu động ruột

- Bật máy ghi hoạt động của ruột ở điều kiện bình thường (30 giây).
- Nhỏ thuốc nghiên cứu lần lượt ở ba mức nồng độ 1%, 2% và 3%. Ghi lại hoạt động co bóp (biên độ và tần số) của đoạn ruột trong 30 giây tại các thời điểm trước và sau khi cho thuốc “Đại tràng - HV”.
- Đánh giá biên độ và tần số nhu động ruột ở mỗi liều, so sánh với trước khi cho thuốc.

*** Quy trình nghiên cứu**



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ ghi nhu động ruột thỏ

2.5.1.2. Nghiên cứu độ di động của chất chỉ thị màu trong lòng ruột: theo phương pháp của Dobrescu trên chuột nhắt trắng

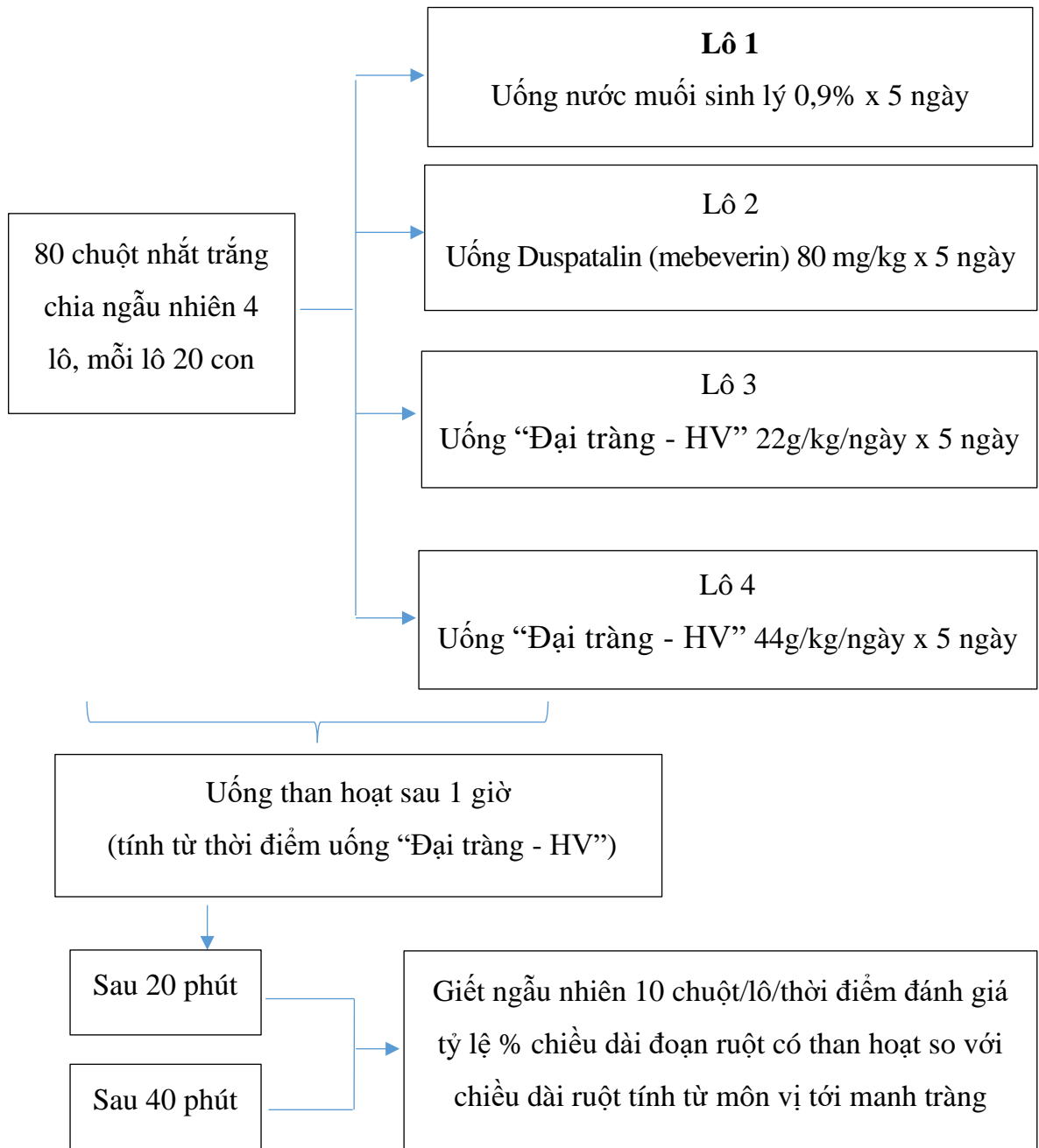
*** Nguyên tắc**

- Đo độ di động của chất chỉ thị màu tại các thời điểm 20 phút, 40 phút sau khi cho chuột uống than hoạt.
- Đánh giá nhu động ruột qua tỷ lệ % chiều dài đoạn ruột có than hoạt và toàn bộ chiều dài đoạn ruột. So sánh giữa các lô với nhau [45].

*** Các bước tiến hành**

- Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô (mỗi lô 30 con). Chuột được nhịn đói 20 giờ trước khi làm thí nghiệm, cho uống nước bình thường.
- Chuột được uống thuốc thử như sau:
 - Lô 1: uống nước muối sinh lý 0,9%
 - Lô 2: uống Duspatalin (mebeverin) 80 mg/kg
 - Lô 3: uống “Đại tràng - HV” liều 22g/kg/ngày
 - Lô 4: uống “Đại tràng - HV” liều 44g/kg/ngày
- Chuột được cho uống thuốc theo phân lô trong 5 ngày. Ngày cuối cùng, sau khi uống bài thuốc 1 giờ, cho chuột uống 0,2 ml than hoạt 10% (10g than hoạt treo trong 100ml CMC 3%).
- Lấy ngẫu nhiên 10 chuột/mỗi lô/mỗi thời điểm (20 phút, 40 phút sau khi cho chuột uống than hoạt). Giết chuột, đo khoảng cách di chuyển của than hoạt bằng cách đo độ dài đoạn ruột có vệt màu đen (màu than hoạt) từ môn vị.
- Nhu động ruột của chuột được tính bằng tỷ lệ phần trăm chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài ruột tính từ môn vị tới manh tràng.

*** Sơ đồ nghiên cứu**



Sơ đồ 2.2. Sơ đồ đánh giá độ di động của chất chỉ thị màu trong lòng ruột

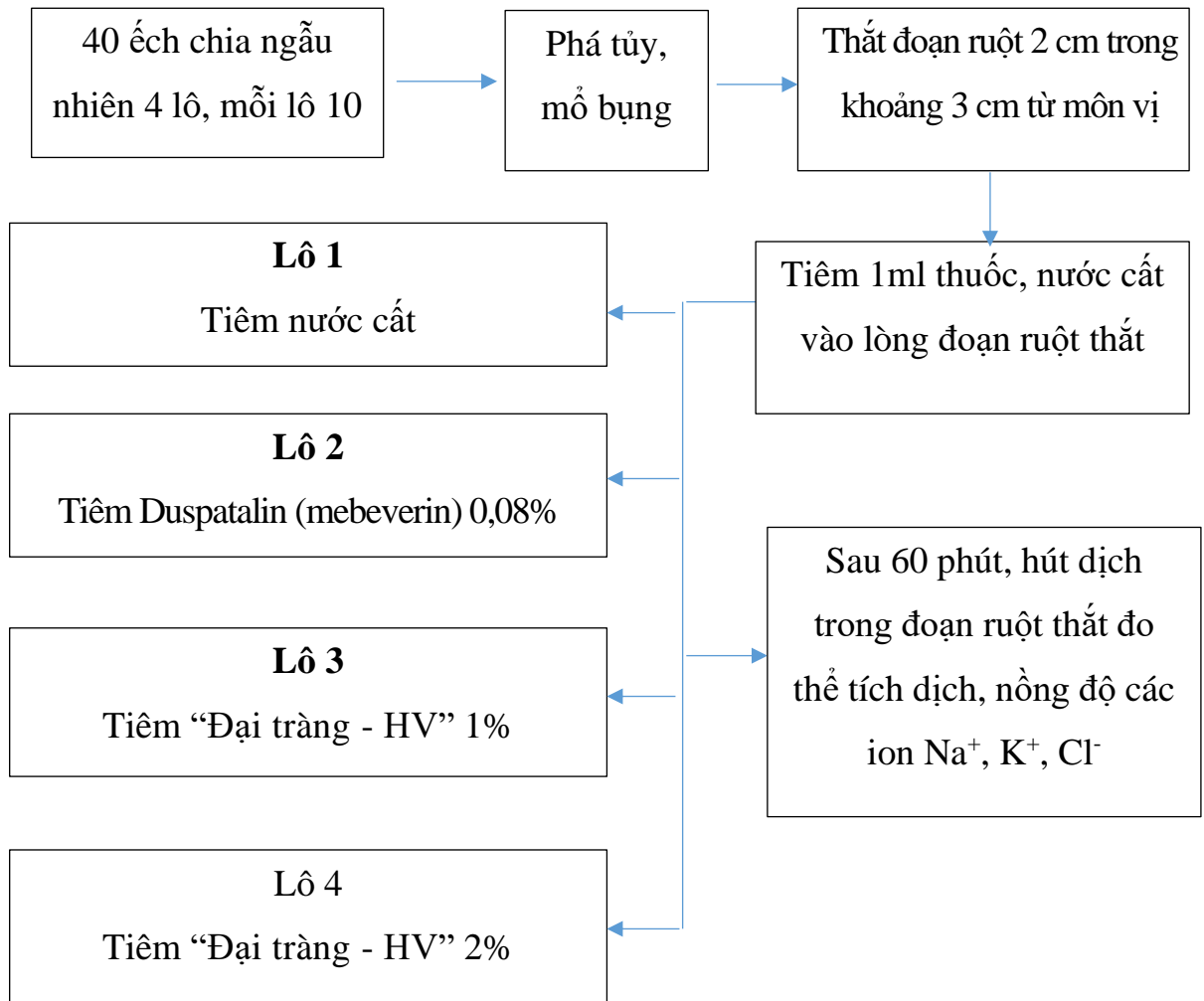
2.5.2. Đánh giá sự hấp thu nước và điện giải

Để đánh giá tác dụng hấp thu nước và điện giải của thuốc “Đại tràng - HV”, chúng tôi tiến hành thí nghiệm trên ếch theo phương pháp của tác giả Norio Ogata, Tatsuya Baba [51].

*** Các bước tiến hành:**

- Éch được chia làm 4 lô, mỗi lô 10 con
- Phá tửy éch, mổ bụng, đưa ruột non ra ngoài, đồng thời duy trì các mạch máu mạc treo và ruột còn nguyên vẹn. Ở đoạn ruột khoảng 3 cm tính từ môn vị, tại đó ruột có tiết diện đều, tạo ra một đoạn ruột kín dài 2 cm bằng cách thắt chỉ ở 2 đầu. Tiêm 1ml dung dịch thuốc hoặc nước cất vào đoạn ruột thắt, sử dụng kim tiêm 27-G, theo phân lô như sau.
 - o Lô 1: tiêm nước cất.
 - o Lô 2: tiêm Duspatalin (mebeverin) 0,08%
 - o Lô 3: tiêm “Đại tràng - HV” 1%
 - o Lô 4: tiêm “Đại tràng - HV” 2%.
- Sau khi tiêm, đưa đoạn ruột trở lại vào ổ bụng, đóng or bụng éch lại, giữ éch ở nhiệt độ phòng.
- 60 phút sau, dịch trong đoạn ruột thắt được hút ra bằng kim tiêm.
- Các chỉ số đánh giá với dịch lấy được từ các đoạn ruột:
 - o Đo thể tích dịch trong đoạn ruột đó.
 - o Lấy dịch hút ra được định lượng nồng độ các ion natri, clo, kali bằng máy đo hấp phụ nguyên tử.

*** Sơ đồ nghiên cứu**



Sơ đồ 2.3. Sơ đồ đánh giá hấp thu nước và điện giải

2.5.3. Đánh giá tác dụng phục hồi tổn thương hội chứng ruột kích thích gây ra do mù tạt (isothiocyanat) trên chuột nhắt trắng

Để đánh giá tác dụng phục hồi tổn thương hội chứng ruột kích thích gây ra do mù tạt của thuốc Đại tràng - HV, chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên chuột nhắt trắng bằng phương pháp sau [33][34]:

Chuột được chia thành 5 lô (mỗi lô 8 con).

- Lô 1 (chứng): đưa nước cất vào trực tràng + uống nước cất
- Lô 2 (mô hình): đưa dầu mù tạt vào trực tràng + uống nước cất
- Lô 3 (tham chiếu): đưa dầu mù tạt vào trực tràng + uống Duspatalin 80 mg/kg/ngày.

- Lô 4 (trị 1): đưa dầu mù tạt vào trực tràng + uống Đại tràng - HV 22 g/kg/ngày.
- Lô 5 (trị 2): đưa dầu mù tạt vào trực tràng + uống Đại tràng - HV 44 g/kg/ngày.

Chuột được gây viêm trực tràng cấp tính bằng cách đưa 100µl dầu mù tạt 5% (pha loãng trong ethanol 30%) vào trực tràng, sâu 4cm, đưa qua catheter. Riêng lô chứng không gây viêm trực tràng, sử dụng nước cất thay cho dung dịch dầu mù tạt 5% để bơm vào trực tràng chuột. Các chuột được cho uống thuốc hoặc nước cất theo phân lô sau khi gây viêm trực tràng cấp tính trong 10 ngày.

Các chỉ số đánh giá:

- Sự phát triển cân nặng của chuột
- Sau 10 ngày (từ khi gây mô hình bằng cách đưa dầu mù tạt vào trực tràng)
 - Đánh giá nhu động ruột bằng phương pháp đo độ di động của than hoạt trong lòng ruột: theo phương pháp của Dobrescu
 - Phẫu tích đại tràng đánh giá tổn thương đại thể/vi thể, cho điểm theo thang điểm ở bảng 2.2 và bảng 2.3.

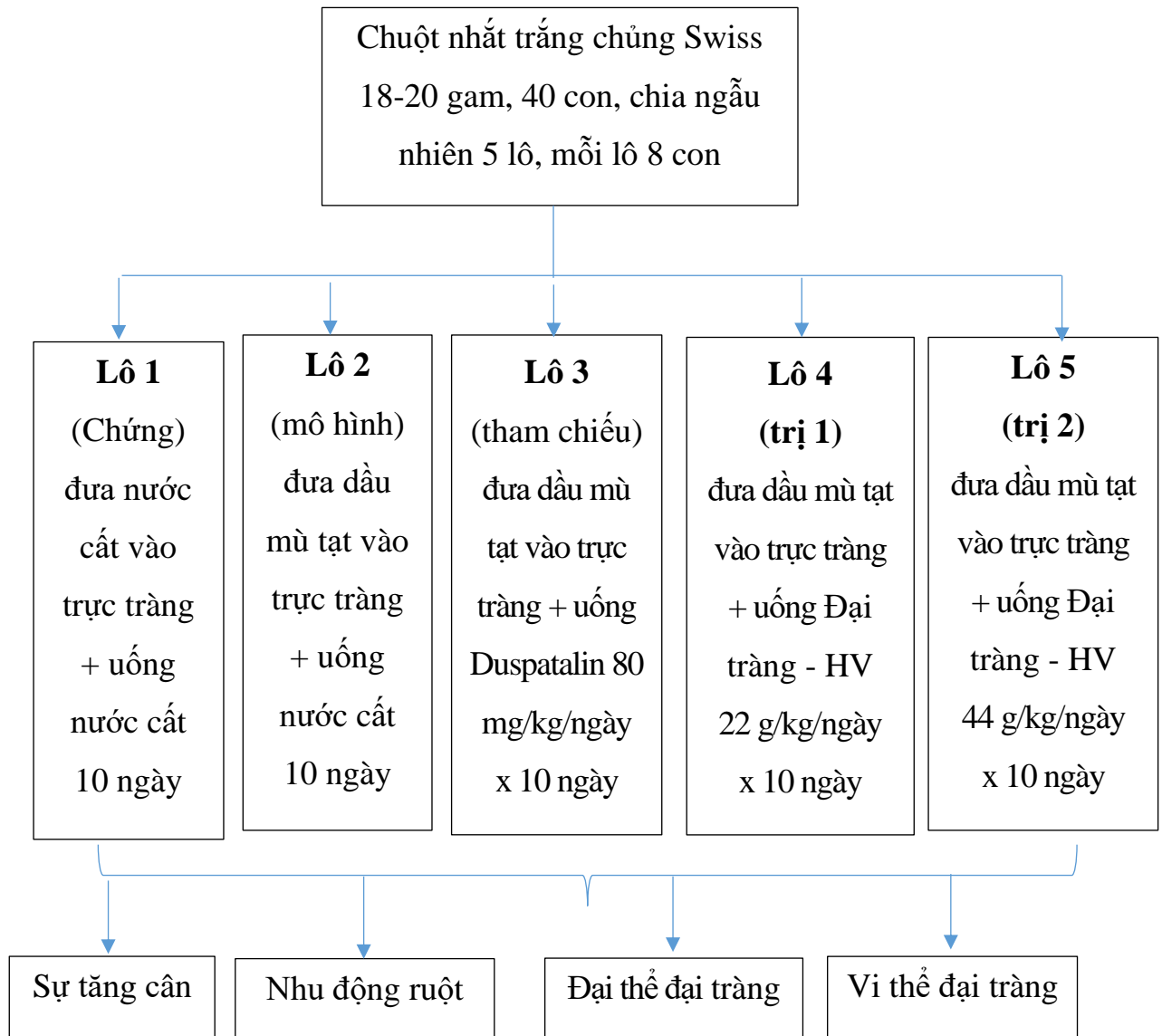
Bảng 2.2. Đánh giá đại thể đại tràng

Chỉ số	Mức độ chỉ số đại thể				
	0	1	2	3	4
Cân nặng đại tràng (tăng so với chúng)	< 5%	5 – 14%	15-24%	25-35%	> 35%
Chiều dài đại tràng (giảm so với chúng)	< 5%	5 – 14%	15-24%	25-35%	> 35%
Phân	Bình thường	Lỏng/ Ướt	Không định hình/dính	Ỉa chảy	
Viêm	Bình thường	Viêm nhẹ, phù tại chỗ	Viêm trung bình hoặc lan rộng	Viêm nặng hoặc viêm lan tỏa	Loét thủng, tổn thương chảy máu

Bảng 2.3. Đánh giá mô học (vi thể đại tràng)

Chỉ số	Mức độ chỉ số vi thể			
	0	1	2	3
Tổn thương biểu mô	Bình thường	< 33% chiều dài mô	33 – 66%	> 66%
Thâm nhiễm tế bào	Không	1-2 khu vực trung tâm (focal area) hoặc mức độ thâm nhiễm tế bào viêm < 33% chiều dài mô	> 2 khu vực trung tâm (focal area) hoặc mức độ thâm nhiễm tế bào viêm 33% - 66% chiều dài mô	Mức độ thâm nhiễm tế bào viêm > 66%
Tổn thương cơ trơn	Bình thường	≤ 33% chiều dài mô	> 33 – 66%	> 66%

*** Sơ đồ nghiên cứu**



Sơ đồ 2.4. Sơ đồ đánh giá tác dụng phục hồi tổn thương hội chứng ruột kích thích gây ra do mù tạt

2.6. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được xử lý bằng thuật toán thống kê y sinh học với sự hỗ trợ của phần mềm Microsoft Excel 2007 và SPSS 16.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đánh giá tác dụng giảm nhu động ruột, tái hấp thu nước và các ion của bài thuốc “Đại tràng - HV” trên động vật thực nghiệm

3.1.1. Đánh giá tác dụng làm giảm nhu động ruột của “Đại tràng - HV” trên ruột thỏ cô lập

Kết quả được trình bày ở bảng 3.1 và 3.2

Bảng 3.1. Ảnh hưởng của các nồng độ thuốc “Đại tràng - HV” tới tần số co bóp của ruột thỏ cô lập (Mean \pm SD, n = 8).

Nồng độ thuốc (%)	Tần số co bóp (lần/phút)		p
	Trước dùng thuốc ($\bar{X} \pm SD$)	Sau dùng thuốc ($\bar{X} \pm SD$)	
1,0	8,64 \pm 2,46	6,93 \pm 2,58	> 0,05
2,0	8,96 \pm 2,15	6,29 \pm 1,82	< 0,05
3,0	9,08 \pm 2,62	6,05 \pm 1,69	< 0,01

Nhận xét:

- Ở nồng độ 1% của thuốc “Đại tràng - HV” trong dung dịch tyrode, tần số co bóp của ruột thỏ cô lập giảm so với trước dùng thuốc nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Ở nồng độ 2% của thuốc “Đại tràng - HV” trong dung dịch tyrode, tần số co bóp của ruột thỏ cô lập giảm so với trước dùng thuốc, đạt ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Ở nồng độ 3% của thuốc “Đại tràng - HV” trong dung dịch tyrode, tần số co bóp của ruột thỏ cô lập giảm so với trước dùng thuốc, đạt ý nghĩa thống kê với $p > 0,01$.

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của các nồng độ thuốc “Đại tràng - HV” tới biên độ co bóp của ruột thỏ cô lập (Mean \pm SD, n = 8).

Nồng độ thuốc (%)	Biên độ co bóp (mm)		p
	Trước khi có thuốc ($\bar{X} \pm SD$)	Sau khi có thuốc ($\bar{X} \pm SD$)	
1,0	33,62 \pm 8,29	26,31 \pm 6,45	< 0,05
2,0	32,95 \pm 7,64	22,93 \pm 7,26	< 0,05
3,0	33,49 \pm 8,12	20,86 \pm 6,26	< 0,01

Nhận xét:

- Ở nồng độ 1% và nồng độ 2% của thuốc “Đại tràng - HV” trong dung dịch tyrode, tần số co bóp của ruột thỏ cô lập đều giảm so với trước dùng thuốc, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Ở nồng độ 3% của thuốc “Đại tràng - HV” trong dung dịch tyrode, tần số co bóp của ruột thỏ cô lập giảm so với trước dùng thuốc, đạt ý nghĩa thống kê với $p > 0,01$.

3.1.2. Tác dụng của “Đại tràng - HV” lên nhu động ruột thông qua độ di động của chất chỉ thị màu trong lòng ruột nhắt trắng

Kết quả được trình bày ở bảng 3.3 và 3.4

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên % chiều dài đoạn ruột có than hoạt tại thời điểm sau 20 phút (Mean \pm SD, n = 10).

Lô nghiên cứu	% chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài đoạn ruột từ môn vị đến manh tràng	Giá trị p
Lô 1 (1) Chứng sinh học	72,16 \pm 12,31	p ₋₁ < 0,05 p _{3,4-2} > 0,05 p ₃₋₄ > 0,05
Lô 2 (2) Duspatalin 80 mg/kg	58,96 \pm 10,83	
Lô 3 (3) “Đại tràng - HV” 22g/kg/ngày	62,05 \pm 10,56	
Lô 4 (4) “Đại tràng - HV” 44g/kg/ngày	59,64 \pm 11,25	

Nhận xét:

- So với lô chứng sinh học, lô dùng thuốc chứng dương Duspatalin và hai lô dùng “Đại tràng - HV” đều có % chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài đoạn ruột từ môn vị đến manh tràng giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- So với lô dùng thuốc chứng dương Duspatalin, % chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài đoạn ruột từ môn vị đến manh tràng ở hai lô dùng “Đại tràng - HV” là tương đương ($p > 0,05$).

- So sánh giữa hai lô dùng “Đại tràng - HV” với nhau, % chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài đoạn ruột từ môn vị đến manh tràng là tương đương ($p > 0,05$).

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên % chiều dài đoạn ruột có than hoạt tại thời điểm sau 40 phút (Mean \pm SD, n = 10).

Lô nghiên cứu	% chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài đoạn ruột từ môn vị đến manh tràng	Giá trị p
Lô 1 (1) Chứng sinh học	85,92 \pm 11,54	> 0,05
Lô 2 (2) Duspatalin 80 mg/kg	79,36 \pm 10,72	
Lô 3 (3) “Đại tràng - HV” 22g/kg/ngày	77,95 \pm 10,14	
Lô 4 (4) “Đại tràng - HV” 44g/kg/ngày	79,63 \pm 11,29	

Nhận xét:

Tại thời điểm sau 40 phút, % chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài đoạn ruột từ môn vị đến manh tràng ở các lô chuột nghiên cứu là tương đương ($p > 0,05$).

3.1.3. Đánh giá tác dụng của “Đại tràng - HV” lên thể tích dịch và nồng độ các ion trong đoạn ruột ếch bị thắt.

Kết quả được trình bày ở bảng 3.5 và 3.6

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên thể tích dịch trong đoạn ruột ếch bị thắt (Mean \pm SD, n = 10)

Lô nghiên cứu	Thể tích dịch đưa vào (ml) (a)	Thể tích dịch rút ra (ml) (b)	p _{b-a}
Lô 1 (1) Tiêm nước cất.	1,00 \pm 0,00	0,58 \pm 0,12	< 0,01
Lô 2 (2) Tiêm Duspatalin 0,08%	1,00 \pm 0,00	0,54 \pm 0,11	< 0,01
Lô 3 (3) Tiêm “Đại tràng - HV” 1%	1,00 \pm 0,00	0,48 \pm 0,09	< 0,01
Lô 4 (4) Tiêm “Đại tràng - HV” 2%.	1,00 \pm 0,00	0,41 \pm 0,08	< 0,01
P giữa các lô	-	p ₂₋₁ > 0,05; p _{3,4-1} < 0,05; p _{3,4-2} < 0,05; p ₃₋₄ > 0,05	-

Nhận xét:

- Thể tích dịch rút ra ở các lô đều nhỏ hơn so với thể tích dịch đưa vào (1ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- So với lô tiêm nước cất, lô tiêm Duspatalin 0,08% có thể tích dịch rút ra là tương đương ($p > 0,05$).

- Các lô tiêm “Đại tràng - HV” 1% và 2% có thể tích dịch rút ra nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê so với lô tiêm Duspatalin 0,08% và lô tiêm nước cất ($p < 0,05$).

- So sánh giữa 2 lô tiêm “Đại tràng - HV”, lô tiêm nồng độ cao (2%) có thể tích dịch rút ra nhỏ hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê so với lô dùng nồng độ thấp (1%).

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên nồng độ Na^+ , Cl^- và K^+ dịch ruột trong đoạn ruột ếch bị thắt (Mean \pm SD, n = 10)

Lô nghiên cứu	Nồng độ Na^+ (mmol/l)	Nồng độ Cl^- (mmol/l)	Nồng độ K^+ (mmol/l)
Lô 1 (1) Tiêm nước cất.	45,62 \pm 18,93	9,64 \pm 2,47	36,85 \pm 10,22
Lô 2 (2) Tiêm Duspatalin 0,08%	39,52 \pm 16,49	9,32 \pm 2,06	29,94 \pm 9,93
Lô 3 (3) Tiêm “Đại tràng - HV” 1%	41,25 \pm 17,36	9,48 \pm 2,18	31,84 \pm 11,21
Lô 4 (4) Tiêm “Đại tràng - HV” 2%.	39,96 \pm 18,24	9,39 \pm 2,10	29,68 \pm 10,05
Giữa các lô	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

Nồng độ các ion Na^+ , Cl^- và K^+ dịch ruột trong đoạn ruột ếch bị thắt ở các lô tiêm thuốc chứng Duspatalin và thuốc thử “Đại tràng - HV” đều giảm hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê so với ở lô tiêm nước cất ($p > 0,05$).

3.2. Đánh giá tác dụng phục hồi tổn thương hội chứng ruột kích thích trên động vật thực nghiệm

3.2.1. Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên sự phát triển cân nặng của chuột gây hội chứng ruột kích thích.

Kết quả được trình bày ở bảng 3.7

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên sự phát triển cân nặng chuột (Mean \pm SD, n = 08)

Lô nghiên cứu	Gây bệnh + uống thuốc	% tăng cân của chuột (%)	Giá trị p
Lô chứng (1)	Đưa nước cất vào trực tràng + uống nước cất	56,62 \pm 8,34	<p>$p_{2-1} < 0,05$ $p_{3,4,5-2} < 0,05$ $p_{3,4,5-1} > 0,05$ $p_{4,5-3} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$</p>
Lô mô hình (2)	Đưa dầu mù tạt vào trực tràng + uống nước cất	39,85 \pm 6,51	
Lô tham chiếu (3)	Đưa dầu mù tạt vào trực tràng + uống Duspatalin 80 mg/kg/ngày	49,93 \pm 6,82	
Lô trị 1 (4)	Đưa dầu mù tạt vào trực tràng + uống Đại tràng - HV 22 g/kg/ngày	48,39 \pm 6,46	
Lô trị 2 (5)	Đưa dầu mù tạt vào trực tràng + uống Đại tràng - HV 44 g/kg/ngày	50,12 \pm 6,93	

Nhận xét:

- So với lô chứng không gây hội chứng ruột kích thích (chỉ đưa nước cất vào trực tràng), lô mô hình (gây hội chứng ruột kích thích bằng cách đưa dầu mù tạt vào trực tràng) có % tăng cân nặng của chuột giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Các lô dùng thuốc Duspatalin và Đại tràng - HV có % tăng cân nặng lớn hơn so với lô mô hình ($p < 0,05$). Phần trăm tăng cân nặng của các lô dùng thuốc tương đương so với lô chứng ($p > 0,05$).

- So sánh giữa các lô dùng thuốc, % tăng cân nặng giữa các lô này là tương đương ($p > 0,05$).

3.2.2. Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” trên nhu động ruột thông qua độ di động của chất chỉ thị màu trong lòng ruột

Kết quả được trình bày ở bảng 3.8

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của thuốc lên % chiều dài đoạn ruột có than hoạt tại thời điểm 20 phút sau khi chuột uống than hoạt (Mean \pm SD, n = 08)

Lô nghiên cứu	Gây bệnh + uống thuốc	% chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài ruột từ môn vị đến manh tràng
Lô chứng (1)	Đưa nước cất vào trực tràng + uống nước cất	72,05 \pm 9,95
Lô mô hình (2)	Đưa dầu mù tạt vào trực tràng + uống nước cất	81,96 \pm 10,14
Lô tham chiếu (3)	Đưa dầu mù tạt vào trực tràng + uống Duspatalin 80 mg/kg/ngày	58,12 \pm 9,46
Lô trị 1 (4)	Đưa dầu mù tạt vào trực tràng + uống Đại tràng - HV 22 g/kg/ngày	59,49 \pm 10,09
Lô trị 2 (5)	Đưa dầu mù tạt vào trực tràng + uống Đại tràng - HV 44 g/kg/ngày	56,83 \pm 9,81
Giá trị p	$p_{2-1} < 0,05$; $p_{3,4,5-2} < 0,01$; $p_{3,4,5-1} < 0,05$; $p_{4,5-3} > 0,05$; $p_{4-5} > 0,05$	

Nhận xét:

- So với lô chứng, % chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài ruột từ môn vị đến manh tràng ở lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Các lô dùng thuốc Duspatalin và Đại tràng - HV có % chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài ruột từ môn vị đến manh tràng nhỏ hơn so với ở lô mô hình ($p < 0,01$) và cả so với ở lô chứng ($p < 0,05$).

- So sánh giữa các lô dùng thuốc, % chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài ruột từ môn vị đến manh tràng giữa các lô này là tương đương ($p > 0,05$).

3.2.3. Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên chỉ số đại thể đại tràng chuột

Kết quả được trình bày ở bảng 3.9 và bảng 3.10

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên các chỉ số đánh giá đại thể đại tràng chuột (Mean \pm SD, n = 08).

Lô nghiên cứu	Chỉ số đánh giá đại thể đại tràng chuột			
	Cân nặng đại tràng (mg)	Chiều dài đại tràng (mm)	Điểm số đánh giá phân	Điểm số đánh giá viêm
Lô chứng (1)	551,64 \pm 98,36	82,69 \pm 11,42	0,14 \pm 0,16	0,00 \pm 0,00
Lô mô hình (2)	564,95 \pm 106,49	85,82 \pm 10,58	2,16 \pm 0,63	0,28 \pm 0,31
Lô tham chiếu (3)	559,68 \pm 82,54	86,93 \pm 11,69	0,26 \pm 0,32	0,32 \pm 0,38
Lô trị 1 (4)	562,43 \pm 69,72	88,15 \pm 12,06	0,31 \pm 0,39	0,26 \pm 0,35
Lô trị 2 (5)	558,61 \pm 81,32	86,18 \pm 11,09	0,25 \pm 0,30	0,24 \pm 0,36
Giá trị p	$> 0,05$	$> 0,05$	$p_2 < 0,01$	$p_{3,4,5-2} > 0,05$

Nhận xét:

- Cân nặng đại tràng và chiều dài đại tràng giữa các lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê.

- Điểm số đánh giá phân ở lô mô hình tăng cao rõ rệt so với lô chứng ($p < 0,01$). Các lô dùng thuốc có điểm số đánh giá phân giảm rõ so với lô mô hình ($p < 0,01$).

- Điểm số đánh giá viêm của lô chứng bằng 0. Các lô có gây hội chứng ruột kích thích bằng cách đưa dầu mù tạt vào trực tràng (lô mô hình và các lô dùng thuốc) có điểm số đánh giá viêm dao động từ 0,24 đến 0,32, tuy nhiên so sánh giữa các lô này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên điểm số đánh giá đại thể đại tràng chuột (Mean \pm SD, n = 08).

Lô nghiên cứu	Gây bệnh + uống thuốc	Điểm số đại thể đại tràng chuột	Giá trị p
Lô chứng (1)	đưa nước cất vào trực tràng + uống nước cất	0,14 \pm 0,16	$p_{2-1} < 0,001$ $p_{3,4,5-2} < 0,01$ $p_{3,4,5-1} < 0,05$ $p_{4,5-3} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$
Lô mô hình (2)	đưa dầu mù tạt vào trực tràng + uống nước cất	2,52 \pm 0,91	
Lô tham chiếu (3)	đưa dầu mù tạt vào trực tràng + uống Duspatalin 80 mg/kg/ngày	0,63 \pm 0,76	
Lô trị 1 (4)	đưa dầu mù tạt vào trực tràng + uống Đại tràng - HV 22 g/kg/ngày	0,59 \pm 0,84	
Lô trị 2 (5)	đưa dầu mù tạt vào trực tràng + uống Đại tràng - HV 44 g/kg/ngày	0,55 \pm 0,72	

Nhận xét:

- So với lô chứng không gây hội chứng ruột kích thích (chỉ đưa nước cất vào trực tràng), lô mô hình (gây hội chứng ruột kích thích bằng cách đưa

dầu mù tạt vào trực tràng) có điểm số đại thể đại tràng chuột tăng cao có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- Các lô dùng thuốc Duspatalin và Đại tràng - HV có điểm số đại thể đại tràng chuột giảm rõ so với lô mô hình ($p < 0,01$), tuy nhiên chưa trở tương đương so với lô chứng ($p < 0,05$).

- So sánh giữa các lô dùng thuốc, điểm số đại thể đại tràng chuột giữa các lô này là tương đương ($p > 0,05$).

3.2.4. Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên chỉ số vi thể đại tràng chuột

Kết quả được trình bày ở bảng 3.11 và bảng 3.12

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên các chỉ số đánh giá vi thể đại tràng chuột (Mean \pm SD, n = 08).

Lô nghiên cứu	Chỉ số đánh giá vi thể đại tràng chuột		
	Điểm số đánh giá tổn thương biểu mô	Điểm số đánh giá thâm nhiễm tế bào	Điểm số đánh giá tổn thương cơ trơn
Lô chứng (1)	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00
Lô mô hình (2)	0,52 \pm 0,64	1,85 \pm 0,69	0,23 \pm 0,28
Lô tham chiếu (3)	0,36 \pm 0,47	0,96 \pm 0,51	0,14 \pm 0,19
Lô trị 1 (4)	0,38 \pm 0,42	1,03 \pm 0,39	0,16 \pm 0,15
Lô trị 2 (5)	0,32 \pm 0,35	0,91 \pm 0,60	0,12 \pm 0,17
Giá trị p	$p_{3,4,5-2} < 0,05$	$p_{3,4,5-2} < 0,05$	$p_{3,4,5-2} < 0,05$

Nhận xét:

- Ở lô chứng, không quan sát thấy có tổn thương mô học đại tràng chuột qua hình ảnh vi thể nhuộm HE. Điểm số đánh giá cho các chỉ số đánh giá vi thể đại tràng chuột (tổn thương biểu mô, thâm nhiễm tế bào, tổn thương cơ trơn) ở lô chứng đều bằng 0.

- So với lô mô hình, lô dùng Duspatalin và hai lô dùng Đại tràng – HV đều có điểm số đánh giá tổn thương biểu mô, đánh giá thâm nhiễm tế bào, và đánh giá tổn thương cơ trơn giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- So sánh giữa 3 lô dùng thuốc (lô dùng Duspatalin và hai lô dùng Đại tràng - HV), điểm số đánh giá tổn thương biểu mô, thâm nhiễm tế bào, tổn thương cơ trơn ở các lô này là tương đương ($p > 0,05$).

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của “Đại tràng - HV” lên điểm số đánh giá vi thể đại tràng chuột (Mean \pm SD, n = 08).

Lô nghiên cứu	Gây bệnh + uống thuốc	Điểm số vi thể đại tràng chuột	Giá trị p
Lô chứng (1)	đưa nước cất vào trực tràng + uống nước cất	0,00 \pm 0,00	$p_{3,4,5-2} < 0,05$ $p_{4,5-3} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$
Lô mô hình (2)	đưa dầu mù tạt vào trực tràng + uống nước cất	2,60 \pm 0,94	
Lô tham chiếu (3)	đưa dầu mù tạt vào trực tràng + uống Duspatalin 80 mg/kg/ngày.	1,46 \pm 0,82	
Lô trị 1 (4)	đưa dầu mù tạt vào trực tràng + uống Đại tràng - HV 22 g/kg/ngày.	1,57 \pm 0,79	
Lô trị 2 (5)	đưa dầu mù tạt vào trực tràng + uống Đại tràng - HV 44 g/kg/ngày.	1,35 \pm 0,75	

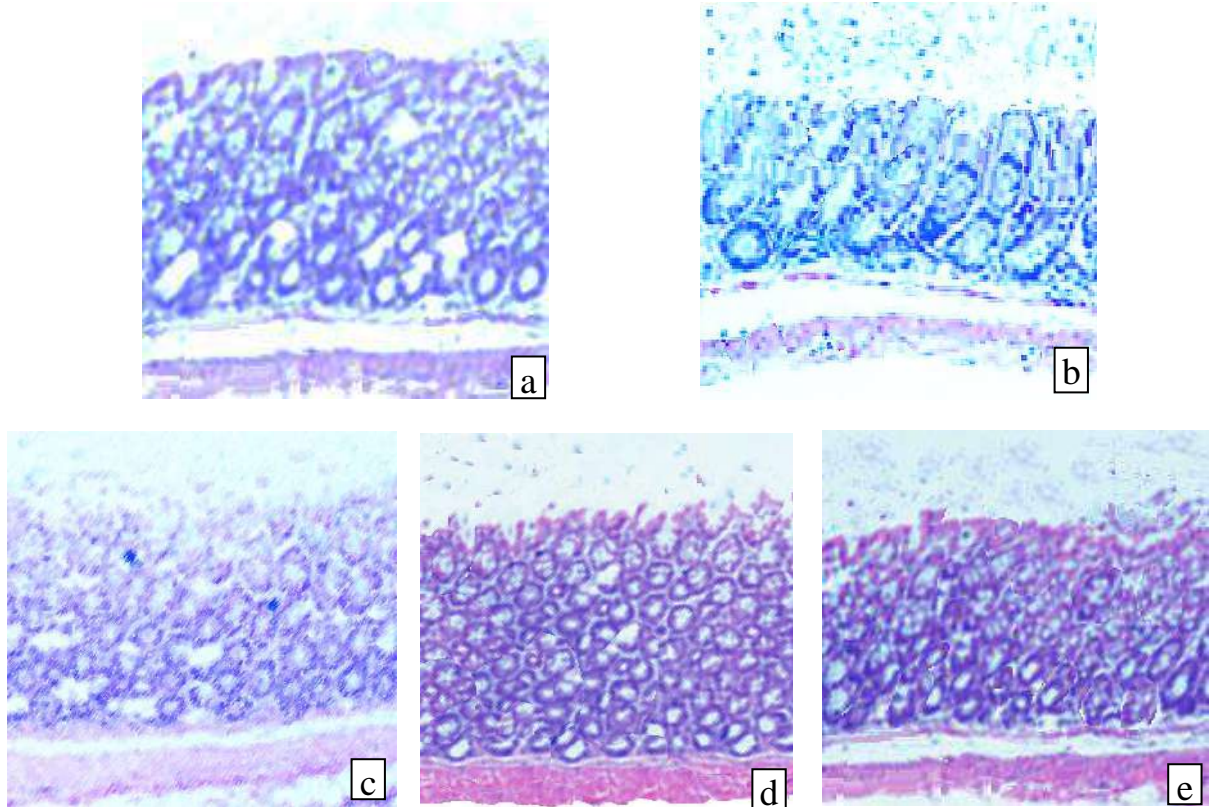
Nhận xét:

- Ở lô chứng không quan sát thấy hình ảnh tổn thương, điểm số vi thể đại tràng chuột bằng 0.

- So với lô mô hình, lô dùng Duspatalin và hai lô dùng Đại tràng – HV đều có điểm số vi thể đại tràng chuột giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- So sánh giữa 3 lô dùng thuốc (lô dùng Duspatalin và hai lô dùng Đại tràng - HV), điểm số vi thể đại tràng chuột ở các lô này là tương đương ($p > 0,05$).

3.2.5. Hình ảnh vi thể đại tràng các lô chuột nghiên cứu tại thời điểm kết thúc nghiên cứu



Hình 3.1. Hình thái vi thể đại tràng chuột (HE x 200) ở các lô nghiên cứu (a) lô chứng; (b) lô mô hình; (c) lô tham chiếu; (d) lô trị 1; (e) lô trị 2

Nhận xét:

- Hình ảnh vi thể đại tràng chuột nhuộm HE ở lô chứng và lô mô hình đều cho thấy cấu trúc các lớp của đại tràng rõ ràng.

- Ở lô chứng (hình a), hình ảnh vi thể bình thường với biểu hiện biểu mô đại tràng bình thường, cấu trúc lớp cơ bình thường, không có tế bào thâm nhiễm.

- Ở lô mô hình (hình b) có hình ảnh biểu mô tổn thương, vùng cơ có mạch máu xung huyết nhẹ, xâm nhiễm nhiều tế bào.

- Ở các lô dùng Duspatalin (hình c) và Đại tràng - HV (hình d, hình e), các biểu hiện tổn thương biểu mô, cơ và thâm nhiễm tế bào giảm rõ rệt so với ở lô mô hình (hình b).

Chương 4

BÀN LUẬN

Các thuốc YHCT có nguồn gốc từ thực vật và động vật đã được sử dụng từ rất lâu trên thế giới để duy trì sức khỏe và điều trị bệnh. Ở hầu hết các nước đang phát triển, việc sử dụng các thuốc YHCT được xem như là một phần của văn hóa và cũng là phương pháp trị liệu được áp dụng rất phổ biến. Do các thuốc tân dược có nguồn gốc tổng hợp thường có nhiều tác dụng không mong muốn, kèm theo đó là sự gia tăng của tình trạng kháng thuốc, các thuốc YHCT cũng đang dần trở nên phổ biến ở các nước phát triển. Trước đây, người ta cho rằng việc sử dụng các dược liệu theo kinh nghiệm lâu đời là an toàn và không có độc tính. Tuy nhiên, các khảo sát gần đây đã chỉ ra các tác dụng bất lợi của nhiều dược liệu. Điều này làm tăng mối lo ngại về các độc tính tiềm ẩn có thể xuất hiện khi sử dụng các dược liệu ngắn hạn hoặc dài hạn. Vì vậy, việc đánh giá hiệu quả cũng như các tác dụng không mong muốn của bất kỳ dược liệu, bài thuốc nào trước khi áp dụng trên lâm sàng là điều không thể thiếu. Về độc tính của Đại tràng – HV đã được chứng nghiệm bởi bộ môn dược lý của Học viện Quân y: với dịch chiết nước bài thuốc Đại tràng – HV (gồm Trần bì 06g, Bán hạ 09g, Sa nhân 03g, Mộc hương 06g, Bạch trạch 09g, Cam thảo 06g, Đảng sâm 09g, Phục linh 12g, Bạch thược 20g, Thần khúc 12g) trên chuột nhắt trắng có kết luận là chưa tìm thấy LD₅₀ của bài thuốc Đại tràng – HV theo đường uống trên chuột nhắt trắng. Với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống trong 24 giờ là 270g/kg thể trọng không gây chết chuột nào, không có biểu hiện nào của độc tính cấp. Trong nghiên cứu này chúng tôi nghiên cứu về hiệu quả điều trị hội chứng ruột kích thích của Đại tràng – HV trên động vật thực nghiệm. Các động vật thực nghiệm thường sẽ là các loài gặm nhấm, có thể là chuột cống hoặc chuột nhắt [15]. Trong thực nghiệm này, chúng tôi lựa chọn động vật thực nghiệm là chuột

nhất trắng, thỏ và ếch để đánh giá tác dụng giảm nhu động ruột (thỏ và chuột trắng) và đánh giá tác dụng tái hấp thu nước và các ion (ếch) của bài thuốc “Đại tràng - HV”. Bài thuốc “Đại tràng – HV” có thành phần gồm 10 vị thuốc: Trần bì, Bán hạ, Sa nhân, Mộc hương, Bạch truật, Cam thảo, Đảng sâm, Phục linh, Bạch thược, Thần khúc, một số dược liệu đã được chứng minh tính hiệu quả về tác dụng nhuận tràng [49],[50],[63]. Chúng tôi có dùng Duspatalin (mebeverin) là thuốc đối chứng. Theo đó, chúng tôi có một số bàn luận theo các kết quả trên như sau:

4.1. Về tác dụng giảm nhu động ruột, tái hấp thu nước và các ion của bài thuốc “Đại tràng - HV” trên động vật thực nghiệm

Để đánh giá tác dụng giảm nhu động ruột của thuốc “Đại tràng - HV”, chúng tôi tiến hành ghi nhu động ruột thỏ cô lập và nghiên cứu độ di động của chất chỉ thị màu trong lòng ruột chuột nhất trắng.

4.1.1. Tác dụng giảm nhu động ruột trên thỏ cô lập ex vivo và ghi nhu động ruột theo phương pháp Magnus của bài thuốc “Đại tràng – HV” trên động vật thực nghiệm

Trong mô hình nghiên cứu này chúng tôi sử dụng mô hình thực nghiệm của Magnus, mô hình đã được nhiều tác giả lựa chọn khi đánh giá về tác dụng trên nhu động đường tiêu hóa. Đoạn ruột thỏ sau khi được cô lập, nuôi dưỡng trong môi trường ổn định, đảm bảo nhiệt độ, oxy, áp lực thẩm thấu, pH giống như in vivo. Vì vậy ruột vẫn có khả năng co bóp. Tần số và biên độ co bóp của đoạn ruột không phụ thuộc vào thần kinh trung ương mà chịu tác dụng trực tiếp của môi trường xung quanh, của đám rối thần kinh tại ruột, chủ yếu liên quan đến thần kinh thực vật, đặc biệt là hệ phó giao cảm. Bằng cách pha thuốc thử vào môi trường nuôi dưỡng (dung dịch Tyrod), quan sát các biểu hiện của nhu động ruột thông qua đánh giá tần số và biên độ trước và sau khi

đưa thuốc thử ở các nồng độ khác nhau vào bể nuôi cô lập, chúng ta có thể biết được tác dụng của thuốc thử [45].

Trong các loài động vật được sử dụng trong nghiên cứu nhu động ruột thực nghiệm, người ta hay sử dụng thỏ, ếch, chuột nhắt [5],[20],[45]. Sở dĩ là như vậy vì các loài này được coi là tương đối đồng nhất giữa các cá thể, có thể dùng với một số lượng lớn mà ít có sự khác biệt giữa các cá thể. Đặc biệt ruột thỏ có nhiều mạch máu nuôi dưỡng và thần kinh chi phối, rất nhạy cảm với sự thay đổi (thỏ thường bị rối loạn tiêu hóa ỉa chảy hay táo bón) khi thay đổi chế độ ăn. Điều này rất có giá trị khi nghiên cứu sự thay đổi của nhu động ruột thỏ trên thực nghiệm.

Hầu hết các thuốc đường uống có sinh khả dụng khác nhỏ hơn 1, nghĩa là chỉ có một phần trong tổng số lượng thuốc đã dùng được hấp thu vào vòng tuần hoàn và còn hoạt tính [5]. Vì vậy chúng tôi thử tác dụng của thuốc ở mức liều khác nhau (đã quy đổi trên thỏ) để đánh giá tác dụng của thuốc và tìm được mối liên quan giữa liều lượng và tác dụng. Hơn nữa trên các loài khác nhau, quá trình dược động học của thuốc (hấp thu, phân phối, chuyển hóa và thải trừ) rất khác nhau. Vì vậy tổ chức Y tế thế giới hướng dẫn ngoại suy trên các loài khác nhau khi nghiên cứu thực nghiệm [5],[16].

-Tác dụng làm giảm tần số co bóp

Kết quả nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.1 cho thấy: Ở nồng độ 1% của thuốc “Đại tràng - HV” trong dung dịch tyrode, tần số co bóp của ruột thỏ cô lập giảm so với trước dùng thuốc nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ở nồng độ 2% của thuốc “Đại tràng - HV” trong dung dịch tyrode, tần số co bóp của ruột thỏ cô lập giảm so với trước dùng thuốc, đạt ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ở nồng độ 3% của thuốc “Đại tràng - HV” trong dung dịch tyrode, tần số co bóp của ruột thỏ cô lập giảm so với trước dùng thuốc, đạt ý

nghĩa thống kê với $p > 0,01$. Như vậy tác dụng làm giảm tần số co bóp tăng từ 1% đến 3%.

Các cơn co thắt tự phát của cơ trơn hồi tràng được gây ra bởi sự khử cực theo chu kỳ do sự xâm nhập của các ion canxi vào trong tế bào và sự hoạt hóa của các protein co bóp. Sự co bóp của hệ tiêu hóa được điều chỉnh bởi một số cơ chế sinh lý. Các yếu tố thần kinh và thể dịch, chính xác hơn là chất dẫn truyền thần kinh của hệ thần kinh ruột, điều chỉnh sự co và giãn nhịp nhàng tự phát của các cơ trơn của ruột. Hệ thống thần kinh ruột (não-trong-ruột) cần thiết cho nhu động bình thường của ruột non [60]. Người ta biết rằng chất chiết xuất ảnh hưởng đến sự co bóp của ruột, có hoạt tính sinh lý thần kinh [54],[56]. Ngoài ra, thuốc đối kháng cholinergic đã được sử dụng để làm giảm nhu động ruột [46].

- Tác dụng làm giảm biên độ co bóp

Tương tự, kết quả nghiên cứu ở bảng 3.2 cho thấy “Đại tràng – HV” có tác dụng làm giảm biên độ co bóp của cơ trơn thành ruột thỏ cô lập, làm giảm từ 33mm xuống còn 20mm. Ở nồng độ 1% và nồng độ 2 % của thuốc “Đại tràng - HV” trong dung dịch tyrode, tần số co bóp của ruột thỏ cô lập đều giảm so với trước dùng thuốc, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ở nồng độ 3% của thuốc “Đại tràng - HV” trong dung dịch tyrode, tần số co bóp của ruột thỏ cô lập giảm so với trước dùng thuốc, đạt ý nghĩa thống kê với $p > 0,01$.

Điều này cho thấy bài thuốc “Đại tràng – HV” có tác dụng làm giảm co thắt cơ trơn ruột hiệu quả ở cả 3 nồng độ: 1%, 2%, 3. Kết quả nghiên cứu chứng minh vì sao thuốc có tác dụng tốt trong các trường hợp kích thích tiêu hóa do tăng nhu động ruột trên lâm sàng (các triệu chứng rất hay gặp trong cảm lạnh, viêm ruột, viêm đại tràng co thắt).

Tuy nhiên tác dụng của thuốc ở nồng độ 1%, 2%, 3% trên nhu động ruột có sự khác biệt, nồng độ càng cao thì tác dụng càng cao, nồng độ tốt nhất

làm giảm cả tần số và biên độ là 3%. Mặt khác khi nồng độ quá cao sẽ dẫn đến liệt ruột, không đánh giá được tần số và biên độ trên máy ghi.

Cơ chế tác dụng của thuốc Kiện tỳ hành khí chỉ tả thang trên nhu động ruột thỏ:

Hệ thần kinh chiểm ưu thế tại cơ trơn ruột là hệ phó giao cảm [5]. Các thuốc làm cường hệ phó giao cảm có tác dụng làm tăng nhu động, tăng trương lực ruột gây ỉa chảy [5],[4]. Thuốc cường hệ phó giao cảm có thể có các cơ chế:

- Tác dụng giống như acetylcholin (chất chủ vận của hệ phó giao cảm) thông qua receptor M (muscarinergic) [5],[4].
- Thuốc tác dụng trực tiếp vào receptor của acetylcholin đó là receptor M, cụ thể là dưới nhóm M₃.

Có nhiều cơ chế làm tăng co thắt, tăng nhu động ruột thì cũng có các cơ chế đối ngược làm giảm co thắt và làm giảm nhu động ruột. Theo chúng tôi có thể nghĩ đến các cơ chế sau:

- Cơ chế hủy phó giao cảm ngoại biên (có thể tác dụng trên chất chủ vận của hệ phó giao cảm là acetylcholin hoặc cũng có thể trên receptor của hệ phó giao cảm (receptor M₃). Loại này hay dùng trên lâm sàng có atropin hoặc hyosin N-butylbromid. Atropin thường được chỉ định làm giảm co thắt cơ trơn ruột, tuy nhiên thuốc này có nhiều tác dụng không mong muốn như khô miệng, tăng nhãn áp, phì đại tuyến tiền liệt... và đặc biệt làm giảm trí nhớ trầm trọng khi sử dụng kéo dài. Vì vậy đối với hội chứng ruột kích thích là một bệnh mạn tính không thể dùng các thuốc hủy giao cảm giống như atropin để điều trị lâu dài. Cần tìm những thuốc hủy giao cảm chủ yếu tại thần kinh thực vật của ruột, không có tác dụng hủy phó giao cảm toàn thân để hạn chế tác dụng không mong muốn cho bệnh nhân.

Ngoài ra có một số thuốc không trực tiếp làm giảm co thắt cơ trơn ruột nhưng một số nhóm thuốc cũng có tác dụng chống tiêu chảy, giảm co thắt cơ trơn ruột như cơ chế giống như chất hấp phụ và bao phủ niêm mạc ruột, đặc biệt khi niêm mạc ruột bị tổn thương.

Do có trọng lượng phân tử cao, cấu trúc phiến mỏng, tính chất dẻo dai nên có khả năng gắn với protein của niêm mạc đường tiêu hóa, tạo thành một lớp mỏng bao phủ, bảo vệ niêm mạc. Loại này hay sử dụng trên lâm sàng: Atapulgit: ngoài tác dụng bảo vệ niêm mạc ruột, thuốc còn hấp thụ các độc tố của vi khuẩn, các khí trong ruột, có tác dụng cầm máu tại chỗ.

- Cơ chế làm giảm nhu động ruột đồng thời làm giảm tiết dịch ruột như Loperamid. Loperamid là opioid tổng hợp nhưng có rất ít tác dụng trên thần kinh trung ương. Loperamid làm giảm nhu động ruột, kéo dài thời gian vận chuyển qua ruột, giảm tiết dịch đường tiêu hóa, tăng vận chuyển nước và chất điện giải từ lòng ruột vào máu, tăng trương lực cơ thắt hậu môn.

Trong một số trường hợp thuốc có tác dụng rất phức tạp có thể làm tăng nhu động ruột (khi ruột giảm trương lực) hoặc làm giảm nhu động (khi ruột bị co thắt). Nhóm này được xếp vào nhóm thuốc điều hòa vận động và bài tiết đường tiêu hóa.

Như vậy để đánh giá sâu hơn về cơ chế làm giảm nhu động ruột, giảm co thắt cơ trơn ruột Đại tràng - HV, chúng tôi cần nghiên cứu sâu hơn như đánh giá sự tiết dịch đường tiêu hóa, đánh giá sự vận chuyển dịch trên đường tiêu hóa, đánh giá sự tháo rỗng dạ dày...

Acetylcholin sau khi kích thích thụ cảm thể M sẽ làm co cơ trơn dạ dày và ruột. Chúng tôi đánh giá tác dụng giảm nhu động ruột bằng cách dùng acetylcholine lặp lại 2 lần và nhỏ thuốc nghiên cứu ngay sau mỗi lần nhỏ acetylcholine cho thấy, ở cả 3 nồng độ 1%, 2%, 3% đều làm giảm tần số và biên độ co bóp ruột thỏ cô lập. Khi làm tăng nhu động ruột bằng

acetylcholine, tiếp tục nhỏ thuốc nhu động ruột giảm xuống, điều này chứng tỏ thuốc làm giảm tác dụng của acetylcholine trên nhu động ruột. Có thể thuốc làm giảm nhu động ruột phần là do ức chế phó giao cảm.

Từ các kết quả trên, chúng tôi nhận thấy cả 3 nồng độ 1%, 2%, 3% đều có tác dụng làm giảm nhu động ruột thông qua làm giảm tần số và biên độ giao động, nhưng nồng độ 3% có hiệu quả nhất trong ba nồng độ trên.

4.1.2. Tác dụng của “Đại tràng - HV” lên nhu động ruột thông qua độ di động của chất chỉ thị màu trong lòng ruột nhất trắng

Liên quan đến cơ chế giảm nhu động ruột, giảm co thắt cơ trơn ruột, chúng tôi tiến hành đánh giá mức độ tháo rỗng dạ dày dựa trên nghiên cứu độ di động của chất chỉ thị màu trong lòng ruột tại thời điểm 20 phút, 40 phút.

Sau uống thuốc nghiên cứu 1 giờ, chuột được uống than hoạt với liều 80mg/kg thể trọng để theo dõi độ di động của chất chỉ thị màu đồng thời cũng là chất chỉ điểm cho sự di động của khối thức ăn trong lòng ruột.

Thời điểm 20 phút, bảng 3.3 cho thấy: Thể tích dịch rút ra ở các lô đều nhỏ hơn so với thể tích dịch đưa vào (1ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. So với lô tiêm nước cất, lô tiêm Duspatalin 0,08% có thể tích dịch rút ra là tương đương ($p > 0,05$). Các lô tiêm “Đại tràng - HV” 1% và 2% có thể tích dịch rút ra nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê so với lô tiêm Duspatalin 0,08% và lô tiêm nước cất ($p < 0,05$). So sánh giữa 2 lô tiêm “Đại tràng - HV”, lô tiêm nồng độ cao (2%) có thể tích dịch rút ra nhỏ hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê so với lô dùng nồng độ thấp (1%).

Thời điểm 40 phút, % chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài đoạn ruột từ môn vị đến manh tràng ở các lô chuột nghiên cứu là tương đương ($p > 0,05$).

Duspatalin (mebeverin) là thuốc có vai trò trị liệu trong điều trị hội chứng kích thích ruột (IBS) và đau bụng liên quan. Mebeverin làm giảm co

thất cơ trơn ruột và các cơ trơn khác thông qua tác động lên hệ phó giao cảm, tuy nhiên ít có tác dụng kháng hệ cholinergic. Đây là nhóm thuốc được chỉ định trong hội chứng ruột kích thích nhằm giảm đau và giảm co thắt trong các hướng dẫn tại Việt Nam và các nước trên thế giới. Trong các mô hình thực nghiệm gây hội chứng ruột kích thích trên động vật mebeverin cũng thường được chọn làm thuốc chứng dương. Vì vậy trong nghiên cứu *in vivo*, Mebeverin cũng được chọn để đối chứng với thuốc thử.

Từ nghiên cứu trên, chúng tôi thấy Đại tràng - HV có tác dụng làm giảm mức độ tháo rỗng dạ dày, giảm co bóp ở đoạn ruột trên chuột *invivo*. Tác dụng của thuốc thử tương đương với tác dụng của Duspatalin.

4.1.3. Đánh giá tác dụng của “Đại tràng - HV” lên thể tích dịch và nồng độ các ion trong đoạn ruột ếch bị thắt.

Ở bệnh nhân IBS chủ yếu là tiêu chảy, các hội chứng yếu tỳ vị, tỳ vị hư nhược, tỳ vị hư nhược, tỳ vị hư nhược, nóng lạnh phức tạp, tỳ khí hư nhược là các hội chứng phổ biến hơn. Tiêu chảy thường dẫn đến rối loạn điện giải tại ruột và toàn thân. Đồng thời khi rối loạn điện giải lại càng làm tình trạng tiêu chảy trầm trọng hơn. Các thuốc tác động trên nhu động và bài tiết đường tiêu hóa thường có tác động đến điện giải và sự tái hấp thu nước ở lòng ruột [8],[31],[33]. Để đánh giá tác dụng tái hấp thu nước và điện giải trong lòng ruột của Kiện tỳ hành khí chỉ tả thang, chúng tôi làm thí nghiệm nghiên cứu sự thay đổi thể tích ruột ếch và định lượng các ion Na^+ , Cl^- , K^+ trong ruột ếch sau khi dùng bài thuốc “Đại tràng – HV” và [51].

Kết quả thực nghiệm ở bảng 3.5 cho thấy, Thể tích dịch rút ra ở các lô đều nhỏ hơn so với thể tích dịch đưa vào (1ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. So với lô tiêm nước cất, lô tiêm Duspatalin 0,08% có thể tích dịch rút ra là tương đương ($p > 0,05$). Các lô tiêm “Đại tràng - HV” 1% và 2% có thể tích dịch rút ra nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê so với lô tiêm Duspatalin

0,08% và lô tiêm nước cất ($p < 0,05$). So sánh giữa 2 lô tiêm “Đại tràng - HV”, lô tiêm nồng độ cao (2%) có thể tích dịch rút ra nhỏ hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê so với lô dùng nồng độ thấp (1%).

Kết quả ở bảng 3.6 Nồng độ các ion Na^+ , Cl^- và K^+ dịch ruột trong đoạn ruột ếch bị thắt ở các lô tiêm thuốc chứng Duspatalin và thuốc thử “Đại tràng - HV” đều giảm hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê so với ở lô tiêm nước cất ($p > 0,05$).

Như vậy qua kết quả chúng tôi nhận thấy rằng bài thuốc “Đại tràng – HV” có tác dụng tái hấp thu nước và điện giải như Duspatalin. Ở bài thuốc Đại tràng – HV liều 0,2ml/10g x 2 lần/ ngày tác dụng tái hấp thu nước và điện giải rõ rệt hơn Duspatalin.

Thong T. Nguyen và cộng sự (2017) đánh giá hiệu quả nghiên cứu trên đề tài: “Tác dụng của TPCN Tràng Phục Linh Plus đối với Hội chứng ruột kích thích do dầu mù tạt gây ra”, về mô hình *Invivo*, 20 phút sau khi uống 10% than hoạt tính pha loãng trong 3% Carboxymethyl cellulose, Duspatalin, Tràng Phục Linh Plus (TPLP) 654 mg/kg/ngày, hoặc TPLP 1962 mg/kg/ngày làm giảm rối loạn chức năng đường ruột đáng kể so với lô đối chứng. Không có sự khác biệt giữa các lô cho TPLP 654 mg/kg/ngày hoặc TPLP 1962 mg/kg/ngày so với lô Duspatalin. Bốn mươi phút sau khi dùng than hoạt tính, điều trị bằng Duspatalin, TPLP 654 mg/kg/ngày, hoặc TPLP 1962 mg/kg/ngày đều làm giảm rối loạn chức năng đường ruột, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) [52].

4.2. Về tác dụng phục hồi tổn thương hội chứng ruột kích thích trên động vật thực nghiệm

Bàn về cân nặng của chuột sau 10 ngày gây mô hình

Hội chứng ruột kích thích thường kèm theo tình trạng tiêu chảy kéo dài, giảm hấp thu, dẫn đến ảnh hưởng tới toàn trạng, đặc biệt cân nặng

[4],[8],[13]. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.7 cho thấy So với lô chứng không gây hội chứng ruột kích thích (chỉ đưa nước cất vào trực tràng), lô mô hình (gây hội chứng ruột kích thích bằng cách đưa dầu mù tạt vào trực tràng) có % tăng cân nặng của chuột giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Các lô dùng thuốc Duspatalin và Đại tràng - HV có % tăng cân nặng lớn hơn so với lô mô hình ($p < 0,05$). Phần trăm tăng cân nặng của các lô dùng thuốc tương đương so với lô chứng ($p > 0,05$). So sánh giữa các lô dùng thuốc, % tăng cân nặng giữa các lô này là tương đương ($p > 0,05$).

Như vậy kết quả này cho thấy Đại tràng - HV có tác động lên quá trình hấp thụ và tiêu hóa thức ăn làm hạn chế tác động của tình trạng tiêu chảy và giảm hấp thu thức ăn trong hội chứng ruột kích thích. Vì vậy mặc dù chuột bị hội chứng ruột kích thích nhưng cân nặng và thể trạng chung ít ảnh hưởng.

Bàn luận về độ di động của chất chỉ thị màu trong lòng ruột tại thời điểm 20 phút sau khi uống than hoạt

Sau khi đo độ di động của chất chỉ thị màu, bảng 3.8 cho thấy So với lô chứng, % chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài ruột từ môn vị đến manh tràng ở lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Các lô dùng thuốc Duspatalin và Đại tràng - HV có % chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài ruột từ môn vị đến manh tràng nhỏ hơn so với ở lô mô hình ($p < 0,01$) và cả so với ở lô chứng ($p < 0,05$). So sánh giữa các lô dùng thuốc, % chiều dài đoạn ruột có than hoạt so với chiều dài ruột từ môn vị đến manh tràng giữa các lô này là tương đương ($p > 0,05$).

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy thuốc Đại tràng - HV và Duspatalin có tác dụng làm giảm nhu động ruột, dẫn đến chất chỉ thị chậm di chuyển trong toàn hệ thống đường tiêu hóa. Đại tràng - HV có tác dụng tốt hơn rõ rệt so với Duspatalin với $p < 0,05$.

Bàn luận về ảnh hưởng của thuốc lên chỉ số đại thể

Mô hình thực nghiệm gây hội chứng ruột kích thích bằng mù tạt (isothiocianat) được nhiều tác giả sử dụng. Khi nghiên cứu thực nghiệm gây được mô hình in vivo giống hội chứng ruột kích thích trên lâm sàng có giá trị hơn nhiều khi chỉ đánh giá trên nhu động ruột. Tổn thương do mù tạt gây ra là tình trạng viêm mạn tính, tổn thương tại chỗ và lan tỏa niêm mạc ruột. Hậu quả cuối cùng là tình trạng co thắt, đau, giảm hấp thu thức ăn tại ruột gần giống với hội chứng ruột kích thích ở người [27]. Tuy nhiên mô hình thực nghiệm nào cũng chỉ kéo dài và ổn định trong khoảng thời gian nhất định. Đối với mô hình này thời gian kéo dài từ 10-15 ngày, sau thời gian này chuột tự khỏi hoặc có thể bị chết do không hấp thu, rối loạn điện giải do tiêu chảy [4],[8],[33]. Vì vậy trong nghiên cứu chúng tôi chọn thời gian đánh giá tác dụng của thuốc thử là 10 ngày. Bảng 3.9 cho thấy: Cân nặng đại tràng và chiều dài đại tràng giữa các lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê. Điểm số đánh giá phân ở lô mô hình tăng cao rõ rệt so với lô chứng ($p < 0,01$). Các lô dùng thuốc có điểm số đánh giá phân giảm rõ so với lô mô hình ($p < 0,01$). Điểm số đánh giá viêm của lô chứng bằng 0. Các lô có gây hội chứng ruột kích thích bằng cách đưa dầu mù tạt vào trực tràng (lô mô hình và các lô dùng thuốc) có điểm số đánh giá viêm dao động từ 0,24 đến 0,32, tuy nhiên so sánh giữa các lô này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Bảng 3.10 cho thấy: So với lô chứng không gây hội chứng ruột kích thích (chỉ đưa nước cất vào trực tràng), lô mô hình (gây hội chứng ruột kích thích bằng cách đưa dầu mù tạt vào trực tràng) có điểm số đại thể đại tràng chuột tăng cao có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Các lô dùng thuốc Duspatalin và Đại tràng - HV có điểm số đại thể đại tràng chuột giảm rõ so với lô mô hình ($p < 0,01$), tuy nhiên chưa trở tương đương so với lô chứng ($p < 0,05$). So sánh giữa các lô dùng thuốc, điểm số đại thể đại tràng chuột giữa các lô này là tương đương ($p > 0,05$).

Ảnh hưởng của thuốc lên chỉ số vi thể

Hình ảnh vi thể đại tràng trong mô hình thực nghiệm bằng mù tạt chủ yếu là tổn thương viêm. Quá trình viêm mạn tính và lan tỏa 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 T. Hậu quả của quá trình viêm mạn tính có thể làm biến đổi các cấu trúc niêm mạc và dưới niêm mạc của ruột như tổn thương tuyến, tổn thương lớp cơ niêm, thậm trí loét và thủng, các tổn thương vi thể này rất đặc trưng và thể hiện rõ rệt khi làm xét nghiệm vi thể ruột.

Bảng 3.11 cho thấy: Ở lô chứng, không quan sát thấy có tổn thương mô học đại tràng chuột qua hình ảnh vi thể nhuộm HE. Điểm số đánh giá cho các chỉ số đánh giá vi thể đại tràng chuột (tổn thương biểu mô, thâm nhiễm tế bào, tổn thương cơ trơn) ở lô chứng đều bằng 0. So với lô mô hình, lô dùng Duspatalin và hai lô dùng Đại tràng – HV đều có điểm số đánh giá tổn thương biểu mô, đánh giá thâm nhiễm tế bào, và đánh giá tổn thương cơ trơn giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. So sánh giữa 3 lô dùng thuốc (lô dùng Duspatalin và hai lô dùng Đại tràng - HV), điểm số đánh giá tổn thương biểu mô, thâm nhiễm tế bào, tổn thương cơ trơn ở các lô này là tương đương ($p > 0,05$).

Hình ảnh vi thể đại tràng ở lô mô hình ở thời điểm 3 ngày sau gây mô hình, điểm vi thể ở mức độ 4: tổn thương viêm và biến đổi cấu trúc rõ rệt. Như vậy mù tạt ở liều 100 microlit đưa 1 lần duy nhất vào hậu môn đã gây được tổn thương đại tràng trên chuột tương đồng với hội chứng ruột kích thích ở người. Mù tạt đã làm biến đổi lên cấu trúc đại tràng, gây ra phản ứng viêm tại đại tràng thể hiện rõ rệt trên vi thể.

Kết thúc thời điểm nghiên cứu, Ở lô chứng không quan sát thấy hình ảnh tổn thương, điểm số vi thể đại tràng chuột bằng 0. So với lô mô hình, lô dùng Duspatalin và hai lô dùng Đại tràng – HV đều có điểm số vi thể đại

tràng chuột giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. So sánh giữa 3 lô dùng thuốc (lô dùng Duspatalin và hai lô dùng Đại tràng - HV), điểm số vi thể đại tràng chuột ở các lô này là tương đương ($p > 0,05$). Tuy nhiên về sự có mặt của các tế bào viêm, ở lô dùng thuốc Đại tràng - HV có xu hướng giảm bớt hơn so với lô mô hình. Liều $0,2\text{ml}/10\text{g} \times 2$ lần /ngày của thuốc thử không làm tăng tác dụng so với liều $0,2\text{ml}/10\text{g}/\text{ngày}$. Thậm chí liều cao còn làm tăng quá trình xung huyết. Vì vậy, đây cũng có thể là gợi ý không nên tăng liều hoặc dùng liều cao trên lâm sàng để hạn chế tác dụng không mong muốn. Nên dùng liều tương đương lâm sàng vẫn đảm bảo tác dụng thông qua làm hạn chế tổn thương đại tràng qua xét nghiệm đại thể và vi thể, đồng thời giảm được tác dụng không mong muốn.

4.3. PHÂN TÍCH ĐÁNH GIÁ CHUNG VỀ BÀI THUỐC

Bài thuốc Đại tràng – HV là sự phối hợp của các vị thuốc Trần bì, Bán hạ, Sa nhân, Mộc hương, Bạch truật, Cam thảo, Đảng sâm, Phục linh, Bạch thược, Thần khúc, với tác dụng theo phân tích y học cổ truyền bạch truật có tác dụng bổ khí kiện tỳ táo thấp, phục linh linh có tác dụng kiện tỳ, chữa tiêu chảy và lợi thủy thẩm thấp [28], [36]. Đảng sâm kết hợp với bạch truật làm tăng tác dụng ích khí kiện tỳ, phục 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. Thần khúc có tác dụng tiêu thực hòa vị [28], [35]. Trần bì, sa nhân, mộc hương có tác dụng hóa thấp tỉnh tỳ làm khai thông khí cơ bị ứ trệ nên giảm được triệu chứng đau. Bạch thược với hoạt chất Paeoniflorin có tác dụng ức chế tác động từ hệ thần kinh đến hoạt động của đường ruột nhằm làm giảm cơn đau do đại tràng co thắt phối hợp với trần bì, sa nhân, mộc hương làm tăng tác dụng giảm đau [28], [36]. 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 Đại tràng - HV đã được tìm ra tác dụng dược lý. Bạch truật, bán hạ, mộc hương, chỉ xác, sa nhân đều có tác dụng chống co thắt cơ trơn ruột, làm giảm nhu động ruột thông qua ức chế hệ phó giao cảm [20],[34]. Phục linh có tác dụng tăng hấp thu nước vào lòng mạch, từ đó làm giảm hấp thu nước ở ruột non, nên giảm tình trạng tiêu chảy. Vị thuốc trần bì, đảng sâm có tác dụng giảm bạch cầu, từ đó làm giảm hiện tượng viêm. Trên thực nghiệm bạch truật còn làm tăng tổng hợp protein ở ruột non, nên làm tăng trọng lượng chuột, hoại sơn trong thành phần có men tiêu hóa (mantoza) và chất bột béo có tính chất bổ [20],[34], do vậy mà chuột ở mô hình gây hội chứng ruột kích thích bằng mù tạt không bị ảnh hưởng tới cân nặng sau khi được uống thuốc. Cam thảo bên cạnh tác dụng chống co thắt cơ trơn đường tiêu hóa còn có tác dụng kháng khuẩn cao khi phối hợp cùng các vị thuốc trên càng làm tăng tác dụng giảm nhu động ruột và chống viêm trên ruột mô hình.

Tác dụng của các vị thuốc nói trên là cơ sở để chúng tôi nghĩ đến nghiên cứu tác dụng giảm nhu động ruột của bài thuốc Đại tràng- HV trên thực nghiệm, nhằm đưa ra một phần giải thích cơ chế tác dụng của thuốc Đại tràng - HV trong điều trị giảm nhu động ruột ở hội chứng ruột kích thích.

KẾT LUẬN

1. Về tác dụng giảm nhu động ruột, tái hấp thu nước và các ion của bài thuốc “Đại tràng - HV” trên động vật thực nghiệm

- Cao chiết nước bài thuốc “Đại tràng - HV” có tác dụng làm giảm nhu động ruột trên ruột thỏ cô lập theo phương pháp Magnus, cụ thể làm giảm tần số có bóp khi thử ở nồng độ 2% ($p < 0,05$) và 3% ($p < 0,01$), giảm biên độ co bóp khi thử ở nồng độ 1%, 2% ($p < 0,05$) và 3% ($p < 0,01$) so với trước khi dùng thuốc.

- Cao chiết nước bài thuốc “Đại tràng - HV” liều 22g/kg/ngày và 44g/kg/ngày có tác dụng làm giảm nhu động ruột thông qua đo độ di động của chất chỉ thị màu (than hoạt tính) trong lòng ruột nhất trắng ($p < 0,05$ so với lô chứng). Tác dụng này của “Đại tràng - HV” tương đương với Duspatalin 80 mg/kg/ngày.

- Cao chiết nước bài thuốc “Đại tràng - HV” liều 22g/kg/ngày và 44g/kg/ngày có tác dụng làm tăng hấp thu dịch từ lòng ruột vào máu thông qua làm giảm thể tích dịch rút ra được ở đoạn ruột ếch thắt ($p < 0,05$ so với lô chứng). Nồng độ các ion Na^+ , K^+ và Cl^- trong dịch ruột không thay đổi.

2. Về tác dụng phục hồi tổn thương hội chứng ruột kích thích trên động vật thực nghiệm

Cao chiết nước bài thuốc “Đại tràng - HV” liều 22g/kg/ngày và 44g/kg/ngày có tác dụng làm hồi phục tổn thương hội chứng ruột kích thích gây ra do mù tạt trên chuột nhất trắng, cụ thể:

- Làm hồi phục sự phát triển cân nặng của chuột ($p < 0,05$) so với lô mô hình, về tương đương so với lô chứng.

- Làm giảm nhu động ruột thông qua đo độ di động của chất chỉ thị màu (than hoạt tính) trong lòng ruột ($p < 0,05$) so với lô mô hình.

- Làm giảm tổn thương đại tràng, làm giảm điểm số đánh giá đại thể ($p < 0,01$) và điểm số đánh giá vi thể đại tràng ($p < 0,05$) so với lô mô hình.

Các tác dụng này của “Đại tràng - HV” tương đương khi so với Duspatalin 80 mg/kg/ngày.

KIẾN NGHỊ

1. Đánh giá độc tính cấp, bán trường diễn và tìm hiểu sâu hơn về tác dụng và cơ chế tác dụng của bài thuốc trên động vật thực nghiệm.
2. Đánh giá tính an toàn và tác dụng điều trị viêm đại tràng của bài thuốc “Đại tràng - HV” trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. **Bộ Y tế** (2015). *Thông tư số 05/2015/TT-BYT Ban hành danh mục thuốc đông y, thuốc từ dược liệu và vị thuốc y học cổ truyền thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế*, ngày 17 tháng 3 năm 2015.
2. **Bộ Y tế** (2018). *Dược điển Việt Nam, lần xuất bản thứ năm, tập 2*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. **Bộ môn dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội** (2015). *Dược lý học lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. **Bộ môn Sinh lý học** (2006), Trường Đại học Y Hà Nội, “*Sinh lý học tập I*”, Nhà xuất bản Y học, tr 337, 338, 339, 353, 354, 355, 356.
5. **Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội** (2004), “*Dược lý học lâm sàng*”, Nhà xuất bản Y học, tr 32,439,440, 441, 449
6. **Bộ môn Y học cổ truyền, Trường Đại Học Y Hà Nội** (1993). “*Ỉa chảy*”, *Bài giảng Y học cổ truyền, tập II*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
7. **Các bộ môn nội** (2004). “*Điều trị bệnh đại tràng cơ năng*”, *Điều trị học nội khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
8. **Các bộ môn nội** (2003). “*Bệnh đại tràng chức năng hay hội chứng ruột kích thích*”, *Bài giảng bệnh học nội khoa, tập II*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
9. **Các bộ môn nội** (2004). “*Hội chứng ruột kích thích*”, *Bệnh học nội khoa tập I – Bài giảng dành cho đối tượng sau đại học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
10. **Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung, Bùi Xuân Chương** (2006). *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam I,II,III*. Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, Hà Nội.
11. **Trương Việt Bình chủ biên** (2015). *Bài giảng bệnh học nội khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 178.

12. **Trương Việt Bình chủ biên** (2015). *Bài giảng điều trị học nội khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 108 – 110.
13. **Hoàng Bảo Châu** (2006). “Tiết tả - Táo kết”, *Nội khoa học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
14. **Nguyễn Tiến Dũng** (2014), *Đánh giá tác dụng điều trị hội chứng ruột kích thích bằng bài “Bồi thổ cố trung phương” thể tỳ dương hư*, Luận văn Thạc sĩ Y học, trường Đại học Y Hà Nội.
15. **Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo - Bộ Y tế** (2015). Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu. Ban hành kèm theo Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27 tháng 10 năm 2015 của Cục trưởng Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo.
16. **Đại học Y Hà Nội** (2009), “*Bách khoa Y học*”, Nhà xuất bản Y học, tr 172 – 189.
17. **Nguyễn Minh Hà, Nguyễn Công Thực, Nguyễn Thị Tuyết Nga** (2010). Đánh giá tác dụng điều trị hội chứng ruột kích thích của viên nang Thống tả yếu phương trên thực nghiệm, *Tạp chí Y học thực hành*, 741(11), tr 19-22.
18. **Nguyễn Minh Hà, Nguyễn Công Thực, Nguyễn Trung Quân và cộng sự** (2010). Xây dựng mô hình hội chứng ruột kích thích trên chuột nhắt, *Tạp chí Y học thực hành*, 741(11), tr 38-42.
19. **Trần Phi Hùng, Nguyễn Trọng Thông, Đậu Thùy Dương và cộng sự** (2016). Nghiên cứu tác dụng của hế mọ trên mô hình hội chứng ruột kích thích ở chuột nhắt trắng thực nghiệm, *Tạp chí Dược học*, 483(56), tr 32-37.
20. **Đỗ Tất Lợi** (2013). *Cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

21. **Nguyễn Nhược Kim chủ biên** (2015). *Phương tế học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
22. **Nguyễn Nhược Kim chủ biên** (2012). *Lý luận y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, Thái Nguyên.
23. **Nguyễn Nhược Kim, Nguyễn Thị Thu Hà** (2017). *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 117-119.
24. **Khoa Y học cổ truyền, Trường Đại học Y Hà Nội** (2006). *Nội kinh*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 18 – 20.
25. **Trần Văn Kỳ** (2013). *Dược học cổ truyền*, Nhà xuất bản Đà Nẵng, Đà Nẵng.
26. **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 sĩ y học, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
27. **Nguyễn Thị Tuyết Nga, Phạm Thị Thu Hồ, Nguyễn Trần Giáng Hương** (2007). Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc “Tứ thần hoàn” trong điều trị hội chứng ruột kích thích thể lỏng, *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 48(2), tr 95-100.
28. **Phạm Xuân Sinh** (2006), “*Dược học cổ truyền*”, Nhà xuất bản Y học.
29. **Hoàng Duy Tân, Hoàng Anh Tuấn** (2009). *Phương tế học*, Nhà xuất bản Thuận Hóa, Huế.
30. **Chu Quốc Trường, Nguyễn Thị Tuyết Lan, Bùi Thị Phương Thảo và cộng sự** (2007). Đánh giá tác dụng điều trị hội chứng ruột kích thích bằng viên nang hế mọ, *Tạp chí Nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam*, 18(2007), tr 1-8.
31. **Trần Thúy, Nguyễn Nhược Kim, Vũ Nam** (2006), “*Nội kinh*”, Nhà xuất bản Y học, tr 170 – 177.
32. **Trần Thúy, Vũ Nam, Lê Thị Hiền và cộng sự** (2014). *Điều trị học kết hợp y học hiện đại và Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 159-165.

33. **Trần Thúy, Vũ Nam** (2006). *Chuyên đề nội khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 398-400.
34. **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.
35. **Viện Nghiên cứu Y học dân tộc Thượng Hải** (1995), “*Chữa bệnh Nội Khoa bằng y học cổ truyền Trung Quốc*”, NXB Thanh Hóa, tr 71 – 75.
36. **Viện Y học Trung y Bắc Kinh** (1994), “*Phương tế học giảng nghĩa*” (bản dịch tiếng việt của Trương Trọng Hiều), NXB Y học, tr 243 – 245

TIẾNG ANH

37. **Aziz I., Törnblom H., Palsson O.S. et al** (2018). How the Change in IBS Criteria From Rome III to Rome IV Impacts on Clinical Characteristics and Key Pathophysiological Factors, *Am J Gastroenterol*, 113(7), pg 1017-1025.
38. **Alistair W.G., Waugh, Rae Foshaug, et al** (2009). Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v treatment in an animal model of irritable bowel syndrome, *Microbial Ecology in Health and Disease*, 21, pg 33-37.
39. **Brian E. Lacy, Nihal K. Patel** (2017). Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome, *J Clin Med*, 6(11), pg 99.
40. **Caroline Canavan, Joe West, Timothy Card** (2014). The epidemiology of irritable bowel syndrome, *Clin Epidemiol*, 6, pg 71-80.
41. **Chamara Basnayake, Gastroenterologist, Clinical and research fellow** (2018). Treatment of irritable bowel syndrome, *Aust Prescr*, 41(5): pg 145–149.

42. **Chunqiu Chen, Meiling Lu, Qiuhui Pan et al** (2015). Berberine Improves Intestinal Motility and Visceral Pain in the Mouse Models Mimicking Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-D) Symptoms in an Opioid-Receptor Dependent Manner, *Plos One*.
43. **Eamonn M. M. Quigley** (2018). Highlights of the Updated Evidence-Based IBS Treatment Monograph, *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 14(11), pg 665–667.
44. **Edward S.Kimball, Jeffrey M.Palmer, Michael R.D. Andrea, et al** (2005). Acute colitis induction by oil of mustard results in later development of an IBS-like accelerated upper GI transit in mice, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 288, pg G1266–G1273.
45. **Hans Gerhard Vogel** (2008). “Chapter J: Activity on the Gastrointestinal Tract”, *Drug discovery and evaluation: Pharmacological Assays*, pg 1191-1322.
46. **Hunt R (2002)**: Evolving concepts in functional gastrointestinal disorders:promising directions for novel pharmaceutical treatments. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 869–883.
47. **Kristen Ronn Weaver, Gail D’Eramo Melkus, Wendy A. Henderson** (2017). Irritable Bowel Syndrome: A review, *Am J Nurs*, 117(6), pg 48-55.
48. **Li Zeng, Kaixue Li, Hong Wei et al** (2012). A Novel EphA2 Inhibitor Exerts Beneficial Effects in PI-IBS invivo and invitro Models via Nrf2 and NF- κ B Signaling Pathways, *Front Pharmacol*, 9, pg 272.
49. **Li X, Wei W** (2002), “Ban Xia”, *Chinese Materia Medica: Combinations and Applications*, *Donica Publishing*, pp. 399-401
50. **Musara, C., Aladejana, E. B., & Mudyiwa, S. M.** (2020). Review of the nutritional composition, medicinal, phytochemical and pharmacological properties of *Citrus reticulata* Blanco (Rutaceae). *F1000Research*, 9 (1387), 1387.

51. **Norio Ogata, Tatsuya Baba, Takashi Shibata** (1993), “Desmonstration of antidiarrhea and antimotility effects of wood creosote”, *Pharmacology*, 46, pg 173-180
52. **Nguyen T.T., Dau D.T., Nguyen D.C. et al** (2017). Effects of Trang Phuc Linh Plus-Food Supplement on Irritable Bowel Syndrome Induced by Mustard Oil, *J Med Food*, 20(4), pg 385-391.
53. **Paul Moayyedi, Fermín Mearin, Fernando Azpiroz et al** (2017). Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice, *United European Gastroenterol J*, 5(6), pg 773–788.
54. **Pilija V, Radenkovic M, Djurendic Brenesel M, et al** (2010). Inhibitory effect of Ginkgo biloba extract on the tonus of the small intestine and the colon of rabbits. *Molecules* 2010; 15: 2079–2086.
55. **Qian Li, Andrew King, Liansheng Liu et al** (2017). *Tenapanor reduces IBS pain through inhibition of TRPV1-dependent neuronal hyperexcitability in vivo*, Presented at the World Congress of Gastroenterology at The American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting, October 13–18, 2017, Orlando, FL, USA.
56. **Radenkovic M, Ivetic V, Popovic M, et al** (2006). Neurophysiological effects of mistletoe (*Viscum album* L.) on isolated rat intestines. *Phytother Res* 2006; 20: 374–377.
57. **Zhonghan Yang, Viktoriya Grinchuk, Siu Po Ip et al** (2018). Anti-Inflammatory Activities of a Chinese Herbal Formula IBS-20 In Vitro and In Vivo, *Evid Based Complement Alternat Med*, pg 491-496.
58. **Zhu, J.-J., Liu, S., Su, X.-L., Wang, Z.-S., Guo, Y., Li, Y.-J., ... Wei, W.** (2016). Efficacy of Chinese Herbal Medicine for Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 1–15.

59. **Zuckerman M.J., Nguyen G., Ho H. et al** (2006). A survey of irritable bowel syndrome in Vietnam using the Rome criteria, *Dig Dis Sci*, 51, pg 946-951.
60. **Wood JD (2016)**. Enteric nervous system: neuropathic gastrointestinal motility. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1803–1816.
61. **Yinshu Wang, Zijuan Bi, Enkang Wang et al** (2017). Rodent Model of Irritable Bowel Syndrome, *Int J Gastroenterol Disord Ther* 2017, 4, pg 131.
62. **Vo Thi Thuy Kieu, Bui Thi Huong Quynh, Vo Duy Thong** (2016). Prevalence and dietary risk factors of irritable bowel syndrome in Vietnamese pharmacy students, *Vietnam Journal of Medicine and Pharmacy (VJMP)*. No: 8(2), pg 44-51.

TIẾNG TRUNG

63. **田庆来 [1, 官月平, 张波 [1, & 刘会洲. (2006). 甘草有效成分的药理作用研究进展**
Tian Qinglai [1, Guan Yueping, Zhang Bo [1, & Liu Huizhou. (2006). Nghiên cứu về tác dụng dược lý của hoạt chất cam thảo (Luận án Tiến sĩ).
64. **刘峰, 张北平 (2001), “肠道易激综合征, 中药临床诊断治消化”,**
人民卫生出版社, 186-210
Luu Phong, Trương Bắc Bình (2001), “Hội chứng ruột kích thích, trung dược lâm sàng chẩn đoán điều trị tiêu hoá”, Nhà xuất bản Y học nhân dân, tr. 186-210.
65. **李莉, 熊理守. 肠易激综合征的流行病学调查[J]. 中华消化杂志,**
2015, 35 (7):446-450.
Lý Lệ, Hùng Lý Th (2015). Điều tra dịch tễ học về hội chứng ruột kích thích [J]. Tạp chí Tiêu hóa Trung Quốc, 35 (7): 446-450

66. 林琮(2005), ”疏肝安神方治疗肠易激综合征45例临床观察”, 中医
药导报, (6) : 11.

Lâm Quỳnh (2005) “Quan sát lâm sàng dùng bài Sơ can an thần điều
trị 45 trường hợp hội chứng ruột kích thích”, Báo Trung Y dược,
(6):tr.11

PHỤ LỤC
NHẬT KÝ THEO DỐI THỰC NGHIỆM

Công việc	Thời gian thực hiện	Người thực hiện

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT	
[1]	Bộ Y tế (2015). <i>Thông tư số 05/2015/TT-BYT Ban hành danh mục thuốc đông y, thuốc từ dược liệu và vị thuốc y học cổ truyền thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế</i> , ngày 17 tháng 3 năm 2015.
[2]	Bộ Y tế (2018). <i>Dược điển Việt Nam, lần xuất bản thứ năm, tập 2</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
[3]	Bộ môn dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội (2015). <i>Dược lý học lâm sàng</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
[4]	Bộ môn Sinh lý học (2006), Trường Đại học Y Hà Nội, “ <i>Sinh lý học tập 1</i> ”, Nhà xuất bản Y học, tr 337, 338, 339, 353, 354, 355, 356.
[5]	Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội (2004), “ <i>Dược lý học lâm sàng</i> ”, Nhà xuất bản Y học, tr 32,439,440, 441, 449
[6]	Bộ môn Y học cổ truyền, Trường Đại Học Y Hà Nội (1993). “ <i>Ỉa chảy</i> ”, <i>Bài giảng Y học cổ truyền, tập II</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
[7]	Các bộ môn nội (2004). “ <i>Điều trị bệnh đại tràng cơ năng</i> ”, <i>Điều trị học nội khoa</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
[8]	Các bộ môn nội (2003). “ <i>Bệnh đại tràng chức năng hay hội chứng ruột kích thích</i> ”, <i>Bài giảng bệnh học nội khoa, tập II</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
[9]	Các bộ môn nội (2004). “ <i>Hội chứng ruột kích thích</i> ”, <i>Bệnh học nội khoa tập I – Bài giảng dành cho đối tượng sau đại học</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
[10]	Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung, Bùi Xuân Chương (2006).

	<i>Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam I,II,III</i> . Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, Hà Nội.
[11]	Trương Việt Bình chủ biên (2015). <i>Bài giảng bệnh học nội khoa y học cổ truyền</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 178.
[12]	Trương Việt Bình chủ biên (2015). <i>Bài giảng điều trị học nội khoa y học cổ truyền</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 108 – 110.
[13]	Hoàng Bảo Châu (2006). “Tiết tả - Táo kết”, <i>Nội khoa học cổ truyền</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
[14]	Nguyễn Tiến Dũng (2014), <i>Đánh giá tác dụng điều trị hội chứng ruột kích thích bằng bài “Bồi thổ cố trung phương” thể tỳ dương hư</i> , Luận văn Thạc sĩ Y học, trường Đại học Y Hà Nội.
[15]	Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo - Bộ Y tế (2015). Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu. Ban hành kèm theo Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27 tháng 10 năm 2015 của Cục trưởng Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo.
[16]	Đại học Y Hà Nội (2009), “ <i>Bách khoa Y học</i> ”, Nhà xuất bản Y học, tr 172 – 189.
[17]	Nguyễn Minh Hà, Nguyễn Công Thực, Nguyễn Thị Tuyết Nga (2010). Đánh giá tác dụng điều trị hội chứng ruột kích thích của viên nang Thông tả yếu phương trên thực nghiệm, <i>Tạp chí Y học thực hành</i> , 741(11), tr 19-22.
[18]	Nguyễn Minh Hà, Nguyễn Công Thực, Nguyễn Trung Quân và cộng sự (2010). Xây dựng mô hình hội chứng ruột kích thích trên chuột nhắt, <i>Tạp chí Y học thực hành</i> , 741(11), tr 38-42.
[19]	Trần Phi Hùng, Nguyễn Trọng Thông, Đậu Thùy Dương và cộng sự (2016). Nghiên cứu tác dụng của hế mọ trên mô hình hội

	chứng ruột kích thích ở chuột nhắt trắng thực nghiệm, <i>Tạp chí Dược học</i> , 483(56), tr 32-37.
[20]	Đỗ Tất Lợi (2013). <i>Cây thuốc và vị thuốc Việt Nam</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
[21]	Nguyễn Nhược Kim chủ biên (2015). <i>Phương tế học</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
[22]	Nguyễn Nhược Kim chủ biên (2012). <i>Lý luận y học cổ truyền</i> , Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, Thái Nguyên.
[23]	Nguyễn Nhược Kim, Nguyễn Thị Thu Hà (2017). <i>Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 117-119.
[24]	Khoa Y học cổ truyền, Trường Đại học Y Hà Nội (2006). <i>Nội kinh</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 18 – 20.
[25]	Trần Văn Kỳ (2013). <i>Dược học cổ truyền</i> , Nhà xuất bản Đà Nẵng, Đà Nẵng.
[26]	Nguyễn Thị Lan (2015). <i>Đánh giá tác dụng giảm nhu động ruột của bài thuốc kiện tỳ hành khí chỉ tả thang trên thực nghiệm</i> , Luận văn thạc sĩ y học, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
[27]	Nguyễn Thị Tuyết Nga, Phạm Thị Thu Hà, Nguyễn Trần Giáng Hương (2007). Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc “Tứ thân hoàn” trong điều trị hội chứng ruột kích thích thể lỏng, <i>Tạp chí Nghiên cứu Y học</i> , 48(2), tr 95-100.
[28]	Phạm Xuân Sinh (2006), “ <i>Dược học cổ truyền</i> ”, Nhà xuất bản Y học.
[29]	Hoàng Duy Tân, Hoàng Anh Tuấn (2009). <i>Phương tế học</i> , Nhà xuất bản Thuận Hóa, Huế.
[30]	Chu Quốc Trường, Nguyễn Thị Tuyết Lan, Bùi Thị Phương Thảo và cộng sự (2007). <i>Đánh giá tác dụng điều trị hội chứng ruột</i>

	kích thích bằng viên nang hế mọ, <i>Tạp chí Nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam</i> , 18(2007), tr 1-8.
[31]	Trần Thúy, Nguyễn Nhược Kim, Vũ Nam (2006), “ <i>Nội kinh</i> ”, Nhà xuất bản Y học, tr 170 – 177.
[32]	Trần Thúy, Vũ Nam, Lê Thị Hiền và cộng sự (2014). <i>Điều trị học kết hợp y học hiện đại và Y học cổ truyền</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 159-165.
[33]	Trần Thúy, Vũ Nam (2006). <i>Chuyên đề nội khoa y học cổ truyền</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 398-400.
[34]	Viện Dược Liệu (2006), “ <i>Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo</i> ”, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, tr 44, 45.
[35]	Viện Nghiên cứu Y học dân tộc Thượng Hải (1995), “ <i>Chữa bệnh Nội Khoa bằng y học cổ truyền Trung Quốc</i> ”, NXB Thanh Hóa, tr 71 – 75.
[36]	Viện Y học Trung y Bắc Kinh (1994), “ <i>Phương tế học giảng nghĩa</i> ” (bản dịch tiếng việt của Trương Trọng Hiếu), NXB Y học, tr 243 – 245
TIẾNG ANH	
[37]	Aziz I., Törnblom H., Palsson O.S. et al (2018). How the Change in IBS Criteria From Rome III to Rome IV Impacts on Clinical Characteristics and Key Pathophysiological Factors, <i>Am J Gastroenterol</i> , 113(7), pg 1017-1025.
[38]	Alistair W.G., Waugh, Rae Foshaug, et al (2009). Effect of <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v treatment in an animal model of irritable bowel syndrome, <i>Microbial Ecology in Health and Disease</i> , 21, pg 33-37.

[39]	Brian E. Lacy, Nihal K. Patel (2017). Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome, <i>J Clin Med</i> , 6(11), pg 99.
[40]	Caroline Canavan, Joe West, Timothy Card (2014). The epidemiology of irritable bowel syndrome, <i>Clin Epidemiol</i> , 6, pg 71-80.
[41]	Chamara Basnayake, Gastroenterologist, Clinical and research fellow (2018). Treatment of irritable bowel syndrome, <i>Aust Prescr</i> , 41(5): pg 145–149.
[42]	Chunqiu Chen, Meiling Lu, Qihui Pan et al (2015). Berberine Improves Intestinal Motility and Visceral Pain in the Mouse Models Mimicking Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-D) Symptoms in an Opioid-Receptor Dependent Manner, <i>Plos One</i> .
[43]	Eamonn M. M. Quigley (2018). Highlights of the Updated Evidence-Based IBS Treatment Monograph, <i>Gastroenterol Hepatol (N Y)</i> , 14(11), pg 665–667.
[44]	Edward S.Kimball, Jeffrey M.Palmer, Michael R.D. Andrea, et al (2005). Acute colitis induction by oil of mustard results in later development of an IBS-like accelerated upper GI transit in mice, <i>Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol</i> , 288, pg G1266–G1273.
[45]	Hans Gerhard Vogel (2008). “Chapter J: Activity on the Gastrointestinal Tract”, <i>Drug discovery and evaluation: Pharmacological Assays</i> , pg 1191-1322.
[46]	Hunt R (2002): Evolving concepts in functional gastrointestinal disorders:promising directions for novel pharmaceutical treatments. <i>Best Pract Res Clin Gastroenterol</i> 2002; 16: 869–883.
[47]	Kristen Ronn Weaver, Gail D’Eramo Melkus, Wendy A.

	Henderson (2017). Irritable Bowel Syndrome: A review, <i>Am J Nurs</i> , 117(6), pg 48-55.
[48]	Li Zeng, Kaixue Li, Hong Wei et al (2012). A Novel EphA2 Inhibitor Exerts Beneficial Effects in PI-IBS invivo and invitro Models via Nrf2 and NF-κB Signaling Pathways, <i>Front Pharmacol</i> , 9, pg 272.
[49]	Li X, Wei W (2002), “Ban Xia”, Chinese Materia Medica: Combinations and Applications, <i>Donica Publishing</i> , pp. 399-401
[50]	Musara, C., Aladejana, E. B., & Mudyiwa, S. M. (2020). Review of the nutritional composition, medicinal, phytochemical and pharmacological properties of Citrus reticulata Blanco (Rutaceae). <i>F1000Research</i> , 9 (1387), 1387.
[51]	Norio Ogata, Tatsuya Baba, Takashi Shibata (1993), “Desmonstration of antidiarrhea and antimotility effects of wood creosote”, <i>Pharmacology</i> , 46, pg 173-180
[52]	Nguyen T.T., Dau D.T., Nguyen D.C. et al (2017). Effects of Trang Phuc Linh Plus-Food Supplement on Irritable Bowel Syndrome Induced by Mustard Oil, <i>J Med Food</i> , 20(4), pg 385-391.
[53]	Paul Moayyedi, Fermín Mearin, Fernando Azpiroz et al (2017). Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice, <i>United European Gastroenterol J</i> , 5(6), pg 773–788.
[54]	Pilija V, Radenkovic M, Djurendic Brenesel M, et al (2010). Inhibitory effect of Ginkgo biloba extract on the tonus of the small intestine and the colon of rabbits. <i>Molecules</i> 2010; 15: 2079–2086.
[55]	Qian Li, Andrew King, Liansheng Liu et al (2017). <i>Tenapanor reduces IBS pain through inhibition of TRPV1-dependent neuronal</i>

	<i>hyperexcitability in vivo</i> , Presented at the World Congress of Gastroenterology at The American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting, October 13–18, 2017, Orlando, FL, USA.
[56]	Radenkovic M, Ivetic V, Popovic M, et al (2006). Neurophysiological effects of mistletoe (<i>Viscum album L.</i>) on isolated rat intestines. <i>Phytother Res</i> 2006; 20: 374–377.
[57]	Zhonghan Yang, Viktoriya Grinchuk, Siu Po Ip et al (2018). Anti-Inflammatory Activities of a Chinese Herbal Formula IBS-20 In Vitro and In Vivo, <i>Evid Based Complement Alternat Med</i> , pg 491-496.
[58]	Zhu, J.-J., Liu, S., Su, X.-L., Wang, Z.-S., Guo, Y., Li, Y.-J., ... Wei, W. (2016). Efficacy of Chinese Herbal Medicine for Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. <i>Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine</i> , 2016, 1–15.
[59]	Zuckerman M.J., Nguyen G., Ho H. et al (2006). A survey of irritable bowel syndrome in Vietnam using the Rome criteria, <i>Dig Dis Sci</i> , 51, pg 946-951.
[60]	Wood JD (2016). Enteric nervous system: neuropathic gastrointestinal motility. <i>Dig Dis Sci</i> 2016; 61: 1803–1816.
[61]	Yinshu Wang, Zijuan Bi, Enkang Wang et al (2017). Rodent Model of Irritable Bowel Syndrome, <i>Int J Gastroenterol Disord Ther</i> 2017, 4, pg 131.
[62]	Vo Thi Thuy Kieu, Bui Thi Huong Quynh, Vo Duy Thong (2016). Prevalence and dietary risk factors of irritable bowel syndrome in Vietnamese pharmacy students, <i>Vietnam Journal of</i>

	<i>Medicine and Pharmacy (VJMP)</i> . No: 8(2), pg 44-51.
TIẾNG TRUNG	
[63]	<p>田庆来 [1, 官月平, 张波 [1, & 刘会洲. (2006). <i>甘草有效成分的药理作用研究进展</i></p> <p>Tian Qinglai [1, Guan Yueping, Zhang Bo [1, & Liu Huizhou. (2006). <i>Nghiên cứu về tác dụng dược lý của hoạt chất cam thảo</i> (Luận án Tiến sĩ).</p>
[64]	<p>刘峰, 张北平 (2001), “<i>肠道易激综合征, 中药临床诊断治疗</i>”, 人民卫生出版社, 186-210</p> <p>Luu Phong, Trương Bắc Bình (2001), “<i>Hội chứng ruột kích thích, trung dược lâm sàng chẩn đoán điều trị tiêu hoá</i>”, nhà xuất bản Y học nhân dân, tr. 186-210</p>
[65]	<p>李莉, 熊理守. 肠易激综合征的流行病学调查[J]. <i>中华消化杂志</i>, 2015, 35 (7):446-450.</p> <p>Lý莉, Hùng Lý Th (2015). Điều tra dịch tễ học về hội chứng ruột kích thích [J]. <i>Tạp chí Tiêu hóa Trung Quốc</i>, 35 (7): 446-450</p>
[66]	<p>林琼(2005), ”<i>疏肝安神方治疗肠易激综合征45例临床观察</i>”, <i>中医药导报</i>, (6) :11.</p> <p>Lâm Quỳnh (2005) “<i>Quan sát lâm sàng dùng bài Sơ can an thần điều trị 45 trường hợp hội chứng ruột kích thích</i>”, <i>Báo Trung Y dược</i>, (6):tr. 11</p>