

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



NGUYỄN THỰC ANH

NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG CHỐNG
LOÉT DẠ DÀY THỰC NGHIỆM CỦA CAO CHIẾT
CỎ RƯỜI LÁ BẮC

[*Murdannia bracteata* (C.B.Clarke) J.K.Morton ex D.Y.Hong]

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN THỤC ANH

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG CHỐNG
LOÉT DẠ DÀY THỰC NGHIỆM CỦA CAO CHIẾT
CỎ RƯỜI LÁ BẮC**

[*Murdannia bracteata* (C.B.Clarke) J.K.Morton ex D.Y.Hong]

Chuyên ngành Y học cổ truyền

Mã số: 8720115

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. VŨ ĐỨC LỢI**
- 2. TS.BS. TRẦN QUANG MINH**

HÀ NỘI – 2023

LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình học tập, nghiên cứu và thực hiện luận văn này, tôi luôn nhận được sự hướng dẫn tận tình của các thầy, cô giáo và sự giúp đỡ nhiệt tình của các bạn đồng nghiệp. Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được gửi lời cảm ơn tới:

Ban giám hiệu, Phòng Quản lý đào tạo sau đại học Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận văn.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành tới thầy PGS.TS Vũ Đức Lợi và thầy TS.BS Trần Quang Minh, người thầy trực tiếp hướng dẫn khoa học, đã tận tụy chỉ bảo giúp cho tôi hướng nghiên cứu phù hợp trong quá trình thực hiện luận văn. Nghiên cứu này được tài trợ bởi đề tài cấp Nhà nước, mã số: ĐTĐL.CN-27/21.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn tới toàn thể thầy cô, các anh chị kỹ thuật viên, các em sinh viên đang nghiên cứu khoa học tại bộ môn Dược lý, Đại Học Y Hà Nội đã luôn bên tôi, giúp đỡ tôi trong quá trình tôi thực hiện và nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn các thầy cô trong Hội đồng chấm luận văn đã đóng góp cho tôi nhiều ý kiến quý báu để tôi hoàn thành luận văn này.

Cuối cùng tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến gia đình, bạn bè, đồng nghiệp đã luôn động viên, khích lệ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Mặc dù đã cố gắng rất nhiều, nhưng luận văn không tránh khỏi những thiếu sót, tôi 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 Nguyễn Thục Anh

LỜI CAM ĐOAN

Luận văn này do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn khoa học của Thầy PGS.TS. Vũ Đức Lợi và Thầy TS.BS Trần Quang Minh. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

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

Hà Nội, ngày 28 tháng 11 năm 2023

Người viết cam đoan

Nguyễn Thục Anh

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
<i>M. bracteata</i>	<i>Murdannia bracteata</i>	
ALT	Alanine Aminotransferase	
AST	Aspartate Transaminase	
ĐVTN		Động vật thí nghiệm
HP	Helicobacter pylori	
LD50		Liều gây chết trung bình
MNC		Mẫu nghiên cứu
PPI	Proton pump inhibitor	Thuốc ức chế bơm proton
YHCT		Y học cổ truyền
YHHĐ		Y học hiện đại
NSAID		Thuốc kháng viêm không steroid
Cao CRLB		Cao cỏ rươi lá bắc
INDO	Indomethacin	
Mẫu DD		Mẫu dung dịch

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Tình hình mắc bệnh loét dạ dày trên thế giới và ở Việt Nam	3
1.1.1. Trên thế giới.....	3
1.1.2. Ở Việt Nam.....	3
1.2. Tổng quan về loét dạ dày theo YHHD.....	3
1.2.1. Định nghĩa về loét dạ dày	3
1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của loét dạ dày.....	4
1.2.3. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng:	5
1.2.4. Chẩn đoán:	6
1.2.5. Điều trị	6
1.3. Tổng quan về loét dạ dày theo YHCT.....	10
1.3.1. Định nghĩa	10
1.3.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh.....	10
1.3.3. Điều trị.....	11
1.4. Một số nghiên cứu về thuốc YHCT trên lâm sàng có tác dụng chống loét dạ dày:.....	16
1.4.1. Bột lá khô.....	16
1.4.2. Cao dạ cẩm	16
1.4.3. Viên Kim truyệt	16
1.4.4. Đơn số 12.....	16
1.4.5. Viên Bivina	17
1.5. Tổng quan về loài cỏ rươi lá bắc <i>Murdannia bracteata</i>	17
1.5.1. Đặc điểm phân bố loài <i>M. bracteata</i>	17
1.5.2. Thành phần hóa học của loài <i>Murdannia bracteata</i> :	17

1.5.3. Công dụng của <i>Murdannia bracteata</i> theo YHCT	18
1.5.4. Các tác dụng sinh học của <i>Murdannia bracteata</i>	18
1.5.5. Sản phẩm có thành phần <i>Murdannia</i> trên thị trường:.....	20
1.6. Tổng quan về các phương pháp nghiên cứu độc tính.....	22
1.6.1. Các phương pháp thử nghiệm độc tính cấp	22
1.6.2. Các phương pháp thử nghiệm độc tính bán trường diễn	23
1.7. Một số mô hình đánh giá tác dụng chống loét trên thực nghiệm.....	25
1.7.1 Mô hình loét dạ dày bằng Indomethacin	25
1.7.2. Mô hình gây loét bằng kẹp động mạch tạng gây thiếu máu cục bộ- tái tưới máu	26
1.7.3. Mô hình gây viêm loét dạ dày bằng thuốc Corticoid	26
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	28
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	28
2.2. Phương tiện nghiên cứu.....	28
2.3. Động vật nghiên cứu	29
2.4. Phương pháp nghiên cứu	29
2.4.1. Xác định độc tính của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc trên chuột nhắt trắng và chuột cống trắng.	29
2.4.2. Nghiên cứu tác dụng chống loét của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc trên mô hình gây loét dạ dày bằng Indomethacin	31
2.5. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	34
2.6. Sơ đồ nghiên cứu	34
2.7. Xử lý số liệu	34
2.8. Sai số và cách khống chế sai số.....	35
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu	35
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	36

3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc trên chuột nhắt trắng và chuột cống trắng.....	36
3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc trên chuột nhắt trắng.....	36
3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc trên chuột cống trắng.....	37
3.1.3. Đánh giá hình thái và cấu trúc vi thể gan, thận của chuột:.....	47
3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống loét của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc trên mô hình gây loét dạ dày bằng Indomethacin ..	51
3.2.1. Ảnh hưởng của MNC1 đến số lượng tổn thương ở dạ dày	51
3.2.2. Ảnh hưởng của MNC1 đến mức độ tổn thương ở dạ dày:	53
3.2.3 Ảnh hưởng của MNC1 đến hình ảnh mô bệnh học dạ dày chuột: .	54
Chương 4: BÀN LUẬN.....	62
4.1. Bàn luận về độc tính cấp và bán trường diễn của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc :.....	62
4.1.1. Độc tính cấp của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc.....	62
4.1.2. Độc tính bán trường diễn của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc.....	62
4.2. Bàn luận về tác dụng chống loét dạ dày của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc:.....	66
KẾT LUẬN.....	69
KIẾN NGHỊ.....	70
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1:	Thang điểm đánh giá mức độ loét của Raish M và cộng sự.....	32
Bảng 2.2:	Thang điểm đánh giá tổn thương vi thể dạ dày	33
Bảng 3.1:	Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc.	36
Bảng 3.2:	Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến thể trọng chuột.	37
Bảng 3.3:	Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến Số lượng hồng cầu trong máu chuột cống trắng	38
Bảng 3.4:	Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến hàm lượng Huyết sắc tố trong máu chuột cống trắng ...	39
Bảng 3.5:	Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến hàm lượng Hematocrit trong máu chuột cống trắng	39
Bảng 3.6:	Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến Thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột cống trắng	40
Bảng 3.7:	Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến Số lượng bạch cầu trong máu chuột cống trắng	41
Bảng 3.8:	Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến Công thức bạch cầu trong máu chuột cống trắng	42
Bảng 3.9:	Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến Tiểu cầu trong máu chuột cống trắng	43
Bảng 3.10:	Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến hoạt độ AST (GOT) trong máu	43
Bảng 3.11:	Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến hoạt độ ALT (GPT) trong máu	44

Bảng 3.12:	Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến Bilirubin toàn phần trong máu chuột.....	45
Bảng 3.13:	Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến Albumin trong máu chuột.....	46
Bảng 3.14:	Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến nồng độ Cholesterol toàn phần trong máu chuột	46
Bảng 3.15:	Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến Creatinin trong máu chuột.....	47
Bảng 3.16:	Ảnh hưởng của MNC1 đến số lượng tổn thương ở dạ dày	52
Bảng 3.17:	Ảnh hưởng của MNC1 đến số tổn thương trung bình ở dạ dày .	52
Bảng 3.18:	Ảnh hưởng của MNC1 đến chỉ số loét dạ dày:	54
Bảng 3.19:	Điểm đánh giá tổn thương vi thể dạ dày chuột.....	54
Bảng 3.20:	Hình ảnh mô bệnh học dạ dày	57

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1:	Trà Rumpu Beijing Tea	20
Hình 1.2:	Sản phẩm Beijing.....	21
Hình 1.3:	Sản phẩm Abhaibhubejhr.....	21
Hình 1.4:	Trà Thái Lan	21
Hình 1.5:	Sản phẩm Herbal one.....	21
Hình 3.1:	Hình thái vi thể gan ở chuột lô chứng	48
Hình 3.2:	Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 sau 12 tuần uống mẫu thử ...	48
Hình 3.3:	Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 sau 12 tuần uống mẫu thử	49
Hình 3.4:	Hình thái vi thể thận chuột lô chứng	49
Hình 3.5:	Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 sau 12 tuần uống mẫu thử ...	50
Hình 3.6:	Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 sau 12 tuần uống mẫu thử ...	50
Hình 3.7:	Đại thể và vi thể dạ dày chuột lô chứng sinh học.....	59
Hình 3.8:	Đại thể và vi thể dạ dày chuột lô mô hình	59
Hình 3.9:	Đại thể và vi thể dạ dày chuột lô misoprostol	60
Hình 3.10:	Đại thể và vi thể dạ dày chuột lô MNC1 liều cao.....	60
Hình 3.11:	Đại thể và vi thể dạ dày chuột lô MNC1 liều thấp	61

ĐẶT VẤN ĐỀ

Loét dạ dày là một bệnh khá phổ biến và thường gặp ở trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Hiện nay bệnh có xu hướng trẻ hóa và ngày một gia tăng. Loét dạ dày có ảnh hưởng lớn đến đời sống và sinh hoạt của người bệnh. Theo thống kê tỷ lệ mắc bệnh loét dạ dày chiếm khoảng 5-10% dân số ở nhiều quốc gia trên thế giới. Còn ở Việt Nam, tỷ lệ mắc bệnh loét dạ dày chiếm khoảng 6-7% dân số cả nước [1].

Cơ chế bệnh sinh của bệnh loét dạ dày là do sự mất cân bằng giữa yếu tố tấn công và yếu tố bảo vệ, với các yếu tố nguy cơ khác nhau như rượu, thuốc lá, yếu tố thần kinh, thuốc kháng viêm không steroid, corticoid,...đặc biệt do nhiễm vi khuẩn HP (*Helicobacter Pylori*) [1], [2].

Hiện nay trên thị trường đã có nhiều nhóm thuốc hóa dược được sử dụng để điều trị loét dạ dày như Antacid, kháng thụ thể Histamin H₂, ức chế bơm proton, các thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày, các kháng sinh nếu dương tính với vi khuẩn HP,... kết hợp với chế độ sinh hoạt, ăn uống, nghỉ ngơi hợp lý. Tuy nhiên, những nhóm thuốc này bên cạnh hiệu quả điều trị bệnh còn tồn tại nhiều tác dụng phụ không mong muốn như buồn nôn, táo bón, tiêu chảy, chóng mặt, đau đầu...[1].

Theo Y học cổ truyền, loét dạ dày thuộc phạm trù Vị quản thống. Từ xa xưa đã có nhiều bài thuốc, vị thuốc được ứng dụng trong điều trị và cải thiện các triệu chứng lâm sàng của loét dạ dày. Trong những năm gần đây các vị thuốc, bài thuốc YHCT để điều trị loét dạ dày ngày càng phát triển, trong đó có cây cỏ rươi lá bắc với thành phần có chứa các nhóm hoạt chất flavonoid, alcaloid, steroid...tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày, chống loét dạ dày, kháng HP...[30],[32],[33]. Tuy nhiên, hiện tại chưa có nghiên cứu về độc tính cấp, độc tính bán trường diễn và tác dụng chống loét dạ dày từ loài cỏ rươi lá bắc

này. Do vậy, để cung cấp bằng chứng về sự an toàn chúng tôi tiến hành đề tài:
“Nghiên cứu độc tính và tác dụng chống loét dạ dày thực nghiệm của cao chiết cỏ rươi lá bắc [*Murdannia bracteata* (C.B.Clarke) J.K.Morton ex D.Y.Hong]” với hai mục tiêu:

1. *Đánh giá độc tính cấp, bán trường diễn của cao chiết phân đoạn ethyl acetat cỏ rươi lá bắc.*
2. *Đánh giá tác dụng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat cỏ rươi lá bắc trên mô hình gây loét dạ dày bằng Indomethacin.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tình hình mắc bệnh loét dạ dày trên thế giới và ở Việt Nam

1.1.1. Trên thế giới

Theo thống kê tỷ lệ mắc bệnh loét dạ dày chiếm khoảng 5-10% dân số ở nhiều quốc gia trên thế giới [1], [2].

Eusebi LH tổng kết các nghiên cứu năm 2013-2014 cho thấy khoảng một phần ba dân số (người trưởng thành) Bắc Âu và Bắc Mỹ nhiễm HP; tỷ lệ nhiễm HP ở Đông Âu, Nam Phi và Châu Á là trên 50% [3].

Tỷ lệ viêm, loét dạ dày ở trẻ em khoảng 1-1,5% thấp hơn nhiều so với khoảng 5% ở người lớn. Viêm, loét dạ dày ở trẻ em thường tiên phát, chủ yếu là mạn tính nguyên nhân chủ yếu là do nhiễm HP (khoảng 80%) hoặc không rõ nguyên nhân (khoảng 20%) [4].

1.1.2. Ở Việt Nam

Theo thống kê tỷ lệ mắc bệnh loét dạ dày chiếm khoảng 6-7% dân số [5].

Tỷ lệ nhiễm HP ở lứa tuổi từ 15-75 là 56%- 75,2% với xét nghiệm huyết thanh học và khoảng 53-89,5% tại một số bệnh viện thành phố lớn qua nội soi ở người lớn. Tỷ lệ nhiễm HP ở miền Bắc Việt Nam từ 53-72,8%; ở thành phố Hồ Chí Minh 64,7% [5].

Theo Quách Trọng Đức, Trần Kiều Miêu nghiên cứu tỉ lệ nhiễm HP chiếm 67,5% trên những trẻ em viêm dạ dày mạn tính và HP tìm thấy ở 90% bệnh nhân loét ở trẻ em, 10-15% người nhiễm HP phát triển thành loét dạ dày và 1% những người nhiễm HP có thể phát triển thành ung thư dạ dày [6], [7].

1.2. Tổng quan về loét dạ dày theo YHHĐ

1.2.1. Định nghĩa về loét dạ dày

Loét dạ dày là tình trạng niêm mạc bị tổn thương bề mặt vượt quá lớp cơ niêm do tác động của dịch vị dạ dày. Đây là một bệnh đã được biết từ lâu và khá phổ biến trên thế giới cũng như ở Việt Nam.

Mặc dù đã có những tiến bộ lớn trong chẩn đoán và điều trị nhưng nó vẫn là một vấn đề sức khỏe lớn bởi vì số lượng bệnh nhân nhiều, tính chất của bệnh là mạn tính và dễ tái phát, chi phí điều trị cao và có thể gây một số biến chứng [8].

1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của loét dạ dày

a/ Nguyên nhân:

Mất cân bằng giữa yếu tố bảo vệ và yếu tố tấn công.

- Yếu tố tấn công:

- + Acid clohydric và pepsin dịch vị.
- + Vi khuẩn HP.
- + Thuốc chống viêm steroid và non Steroid.
- + Rượu, thuốc lá.

- Yếu tố bảo vệ:

- + Muối Bicarbonat kháng acid.
- + Nhầy mucin bảo vệ niêm mạc.
- + Sự toàn vẹn và tái tạo của TB biểu mô và bề mặt niêm mạc dạ dày - tá tràng.

b/ Yếu tố thuận lợi:

- Căng thẳng về thần kinh.
- Rối loạn chức năng nội tiết.
- Rối loạn nhịp điệu và tính chất thức ăn.
- Di truyền, thể trạng.
- Môi trường sống.
- Xơ gan, viêm gan, u tụy.
- Bệnh nội tiết: cường thượng thận, Basedow ...

c/ Giải phẫu bệnh:

- Bắt đầu từ niêm mạc và lớp dưới niêm mạc => lớp khác của DD -TT
- Có thể 1 hoặc 2-4 ổ loét:

Loét mới, cũ, chai, sẹo:

- + Loét mới: niêm mạc gần chỗ loét bị thoái hóa, tuyến ngắn và ít, chỗ loét có tổ chức xơ và bạch cầu, dưới niêm mạc nhiều bạch cầu và huyết quản giãn.
- + Loét cũ: ổ loét méo mó, giữa không có niêm mạc, tuyến ít. Tổ chức đệm nhiều TB viêm, quanh ổ loét tổ chức liên kết tăng sinh huyết quản dày.
- + Loét chai: ổ loét to, bờ cao, rắn cứng, niêm mạc xung quanh rúm rỏ, tuyến ít.
- + Loét sẹo: loét có niêm mạc bao phủ, dưới niêm mạc không có tổ chức xơ khó xác định.

1.2.3. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng:

a/ Triệu chứng lâm sàng:

- Đau bụng chủ yếu ở vùng thượng vị, đau từ mức độ khó chịu, âm ỉ đến khó chịu.
- Loét dạ dày: tùy vị trí ổ loét mà vị trí và hướng lan của tính chất đau, có thể khác nhau. Thường đau sau ăn trong khoảng vài chục phút đến vài giờ. Đáp ứng với bữa ăn và thuốc trung hòa acid cũng kém hơn so với loét hành tá tràng.
- Đau âm ỉ, kéo dài thành từng cơn nhưng có tính chất chu kì và thành từng đợt.
- Có thể có các triệu chứng: buồn nôn, nôn, chán ăn, cảm giác nóng rát, đầy bụng, sụt cân, ợ chua.
- Khám bụng thường không thấy gì đặc biệt.

b/ Cận lâm sàng:

- Chụp dạ dày có Barite cản quang, có thể thấy:
 - + Hình ảnh ổ loét
 - + Sự thay đổi hình dạng xung quanh ổ loét
 - + Có thể phân biệt được loét lành tính và ổ loét ung thư.
- Nội soi dạ dày: là phương pháp có giá trị chẩn đoán xác định loét.

- Chụp cắt lớp vi tính: thường được chỉ định khi nghi ngờ có biến chứng: loét dò vào ổ bụng, nghi ngờ ung thư.
- Test xác định HP: có nhiều phương pháp như ure test hoặc nuôi cấy được từ mảnh sinh thiết.
- Thăm dò acid dịch vị của dạ dày: hút dịch vị lúc đói để đánh giá bài tiết, HCL và pepsin hoặc có thể dùng các nghiệm pháp kích thích như nghiệm pháp histamin.

1.2.4. Chẩn đoán:

a/ Chẩn đoán xác định:

- Dựa vào triệu chứng lâm sàng.
- Hình ảnh trên phim Xquang.
- Đặc điểm và những tổn thương trên nội soi.
- Xét nghiệm máu.
- Test hơi thở.

b/ Chẩn đoán phân biệt:

- Chứng chậm tiêu giống loét.
- Trào ngược dạ dày thực quản.
- Viêm dạ dày cấp hoặc mạn.
- Ung thư dạ dày.
- Sỏi túi mật.
- Viêm tụy mạn.

1.2.5. Điều trị

1.2.5.1. Nguyên tắc điều trị:

- Tái lập cân bằng giữa các yếu tố phá hủy và các yếu tố bảo vệ bằng cách dùng thuốc ức chế HCl và loại bỏ các yếu tố tấn công phá hủy niêm mạc; dùng các thuốc tăng cường các cơ chế bảo vệ niêm mạc.
- Điểm mấu chốt vẫn là điều trị nguyên nhân.

- Cần phối hợp các biện pháp điều chỉnh lối sống (chế độ ăn uống, nghỉ ngơi, làm việc) và chế độ điều trị bằng thuốc [9], [10], [12].

1.2.5.2. Điều trị cụ thể:

a/ Lựa chọn các nhóm thuốc sau:

- **Nhóm thuốc kháng acid:**

Có nhiều loại khác nhau, ưu điểm là pH dịch vị được nâng lên rất nhanh nên làm giảm đau rất nhanh. Phần lớn, trong số này nếu uống đúng cách còn có tác dụng bảo vệ tế bào.

Nhược điểm chung là: tác dụng ngắn, phải dùng nhiều lần trong ngày (thường là 7 lần), dùng lâu không có lợi. Thành phần chính là $\text{Al}(\text{OH})_3$ $\text{Mg}(\text{OH})_2$. Có tác dụng nhanh (15 phút) nhưng thời gian tác dụng ngắn (2-3 giờ) và có tác dụng phụ như tiêu chảy hoặc táo bón do các thành phần có trong thuốc. Hiện ít được sử dụng đơn độc trong điều trị loét dạ dày.

Một số chế phẩm có thêm các thành phần phối hợp như actapulgite (attapulgate-antacid) có tác dụng che phủ bảo vệ, phối hợp với dimethicone (guaiazulene-dimethicone) có tác dụng chống đầy hơi... có thể sử dụng trong thời gian đầu vì lợi điểm làm giảm nhanh triệu chứng [9], [10].

Cách sử dụng: dùng trước bữa ăn 15 phút, hoặc sau ăn 1 giờ, hoặc khi đau. Trung bình 3 lần / ngày.

- **Nhóm kháng thụ thể H_2 :**

Thuốc tranh chấp với histamin dẫn đến ức chế thụ thể H_2 ở tế bào thành dạ dày. Thuốc làm giảm cả bài tiết dịch vị cơ bản và dịch vị kích thích: Giảm 90% bài tiết dịch vị cơ bản, 50 – 70% bài tiết dịch vị 24h. Các dạng thông dụng là Ranitidine, Cimetidin ... thời gian bắt đầu tác dụng chậm hơn antacid nhưng tác dụng dài hơn (5-7 giờ).

Tuy nhiên thuốc có nhiều tác dụng phụ (vú to ở nam, bất lực nam, suy thận, viêm gan...) và có hiện tượng dung nạp thuốc xảy ra sau 1 tuần điều trị nên hiện nay cũng ít sử dụng [9], [10].

Cách sử dụng: Uống trước ăn 30 phút (dùng cách xa thuốc kháng acid 2 giờ) và trung bình uống 2 lần/ngày.

Ưu điểm của thuốc này là rẻ tiền, tác dụng nhanh, pH tăng rất rõ sau 1 giờ và đạt tác dụng tối đa ngay từ ngày đầu tiên, kiểm soát dịch vị ban đêm rất tốt nhưng khả năng ức chế acid dịch vị yếu hơn so với nhóm PPI.

- **Nhóm ức chế bơm Proton (PPI):**

Bản chất là các dẫn xuất nhóm Benzimidazole (Esomeprazole, Omeprazole, Rabeprazole, Pantoprazole...), tác dụng chậm hơn kháng acid nhưng là thuốc ức chế bài tiết dài và mạnh nhất cho đến nay. Do ức chế enzym $K^+/H^+ - ATPase$ nên chúng tác động vào khâu cuối của quá trình bài tiết acid dịch vị nên được coi là nhóm thuốc có khả năng cao nhất trong kiểm soát bài tiết acid dịch vị. Thuốc ít có tác dụng phụ hơn so với anti H_2 , có thể gây nhức đầu hoặc tiêu chảy nhẹ [9], [10].

Cách sử dụng: uống trước bữa ăn chính 15–30 phút và thường được dùng với liều tiêu chuẩn 1 lần / ngày (Omeprazole 20mg/ngày, Pantoprazole 40mg/ngày, Rabeprazole 20mg/ngày, Esomeprazole 20 – 40mg/ngày).

- **Thuốc tăng cường bảo vệ hệ thống niêm mạc:**

Misoprostol: đồng đẳng với prostaglandin E, để bảo vệ niêm mạc dạ dày do làm tăng bài tiết chất nhầy và bicarbonat, cũng như làm tăng dòng máu tới niêm mạc dạ dày. Liều trung bình 400mcg-800mcg/ ngày.

Sucralfate: Bản chất hóa học là Saccharose + Sulfat + $Al(OH)_3$. Thuốc có tác dụng nhanh (tạo lớp nhầy bọc niêm mạc) nhưng thời gian tác dụng ngắn và gây táo bón. Uống trước bữa ăn 15–30 phút. Liều trung bình 1000mg x 4 lần/ngày.

Rebamipide: Bản chất là acid amin đồng phân của 2-(1H)-quinolinone. Thuốc có tác dụng kháng viêm tại chỗ trên niêm mạc ống tiêu hóa, đồng thời có vai trò kích thích sự bài tiết Prostaglandin nội sinh tại niêm mạc dạ dày, nhờ đó thúc đẩy quá trình làm lành loét cũng như chất lượng lành viêm loét dạ dày hành tá tràng, đặc biệt là đối với các ổ loét có kích thước ≥ 2 cm. Thuốc ít có tác dụng phụ. Thuốc được dùng trước hoặc sau bữa ăn. Liều 100mg x 3 lần/ngày [9], [10].

Bismuth: vừa có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày, vừa diệt HP.

b/ Phác đồ điều trị loét dạ dày tá tràng của Bộ Y tế:

Dùng trong trường hợp bệnh nhân được xét nghiệm chẩn đoán dương tính HP. Phác đồ sau đây tham khảo từ phác đồ điều trị loét dạ dày tá tràng do vi khuẩn HP của Bộ Y Tế [9], [10].

Tên phác đồ	Thời gian (ngày)	Cách sử dụng
Phác đồ 3 thuốc	7 – 14	PPI + A + C
Phác đồ 3 thuốc có Levofloxacin	10	PPI + A + L
Phác đồ nối tiếp	10	5 ngày đầu: PPI + A, 5 ngày kế: PPI + C + Ti
Phác đồ 4 thuốc không có Bismuth	10	PPI + A + C + M / Ti
Phác đồ 4 thuốc có Bismuth	14	PPI + M + Te + B

Ghi chú: PPI: Thuốc ức chế bơm Proton, A: Amoxicilline, C: Clarithromycine, L: Levofloxacin, Te: Tetracycline, Ti: Tinidazol, M: Metronidazole, B: Bismuth

c/ Điều trị ngoại khoa: Rất hạn chế, chỉ phẫu thuật khi :

- Xuất huyết tiêu hóa do chảy máu dạ dày điều trị nội khoa thất bại.
- Thủng dạ dày.

- Hẹp môn vị.
- Ung thư hóa.
- Rò dạ dày vào các tạng lân cận.

d/ Điều trị không dùng thuốc: Chế độ ăn uống và sinh hoạt hợp lý góp phần quan trọng trong việc điều trị và phòng ngừa tái phát loét dạ dày. Bệnh nhân nên kết hợp các biện pháp dưới đây để tăng hiệu quả của phác đồ điều trị loét dạ dày:

- Bỏ thuốc lá, thuốc lào và đề phòng khi dùng NSAID.
- Nên ăn nhiều bữa nhỏ trong ngày, không nên để quá đói hoặc quá no.
- Không ăn bữa cuối cùng gần giấc ngủ.
- Nên hạn chế thuốc lá và rượu bia.
- Tránh làm việc căng thẳng.

1.3. Tổng quan về loét dạ dày theo YHCT

Trong YHCT, loét dạ dày được quy vào chứng vị quản thống.

1.3.1. Định nghĩa

Vị quản thống hay còn gọi là vị thống, được mô tả sớm nhất trong sách nội kinh (Linh Khu trường luận) như sau: “Vị trưởng thì phúc mãn, vị quản thống, ảnh hưởng đến ăn uống, đại tiện khó” [11], [12]. Trong các thời kỳ lịch sử của y thuật nó còn được gọi là “Tâm thống”, “Chân tâm thống”, “Tâm hạ kiên”, “Tâm hạ mãn thống”... cho đến đời Kim Nguyên thì có sự phân biệt giữa vị quản thống và tâm thống thành hai loại khác nhau, và bệnh danh vị quản thống được thống nhất cho đến ngày nay [13]. Như vậy trong YHCT không có bệnh danh loét dạ dày, mà tất cả các bệnh lý gây nên chứng đau ở vùng thượng vị thì đều được quy nạp vào chứng “Vị quản thống”.

1.3.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

Vị quản thống có nhiều nguyên nhân gây bệnh tương đối phức tạp, được các y văn mô tả gồm: Do lục dâm, do tình chí bị tổn thương (Can khí

phạm vị), do ăn uống không điều độ, do sinh hoạt thất thường (ở nơi ẩm thấp...), do tỳ vị hư hàn... Một số tác giả chia nguyên nhân gây bệnh gồm: Do nội nhân (thất tình-tình chí uất ức), do ngoại nhân (thời tiết), do bất nội ngoại nhân (ăn uống, bẩm tố suy nhược)... Song quy nạp lại có 3 nhóm nguyên nhân chính sau đây [14], [15].

- **Do ăn uống:** Do ăn uống không điều độ, no đói thất thường, hoặc ăn nhiều thức ăn đồ uống thô, cay, nóng, chua, lạnh, ôi thiu..., ăn xong lại làm việc ngay làm tổn thương tỳ vị, vị mất hòa giáng mà gây đau.

- **Do tình chí uất ức:** Tình chí uất ức làm cho can không sơ thông, can khí uất kết hoành nghịch phạm vị, vị mất chức năng hòa giáng gây đau gọi là can khí phạm vị (can khắc tỳ- can vị bất hòa).

- **Do thể chất hư nhược (tỳ vị hư hàn):** Thể chất hư nhược lại ăn uống thất thường, lao lực quá độ kéo dài làm cho tỳ vị không được ôn dưỡng dẫn đến tỳ vị hư hàn gây đau âm ỉ, thiện án...

1.3.3. Điều trị

Vì đau ở vùng vị quản nên pháp điều trị chính là lấy thông giáng hòa vị làm đại pháp (hòa vị giáng khí). Thực thì lấy trừ tà làm chủ, hư thì lấy bổ, điều dưỡng tạng phủ làm chủ và trợ giúp thông giáng. Cấp tính khi đau thì có điều trị tiêu. Nếu vẫn đau âm ỉ kéo dài thì điều trị bản và bổ để hoãn, tiêu bản kiêm trị. Nguyên tắc điều trị là thông thì bất thống [15].

Phân loại:

Căn cứ vào các nguyên nhân và chứng trạng biểu hiện, y học cổ truyền chia vị quản thống thành các thể sau:

a/ Thể can khí phạm vị:

- Triệu chứng: Đau thượng vị từng cơn, đau lan ra cạnh sườn, có khi đau ra lưng, khi đau không thích xoa nắn, kèm theo bụng đầy trướng, ợ hơi, ợ chua và đại tiện phân táo. Người dễ cáu gắt, tức giận thì đau tăng lên, rêu lưỡi trắng nhợt, chất lưỡi hồng, mạch huyền.

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

- Phương thuốc: Sài hồ sơ can thang gia giảm hoặc Tiêu dao tán gia giảm.

- Sài hồ sơ can thang gia giảm

Sài hồ 12g

Cam thảo 4g

Chỉ xác 8g

Hương phụ 8g

Bạch thược 12g

Thanh bì 8g

Xuyên khung 8g

- Sài hồ, chỉ xác, hương phụ: sơ can lý khí hòa vị chỉ thống

- Thanh bì: hòa vị giáng nghịch

- Bạch thược: dưỡng huyết nhu can

- Xuyên khung: hoạt huyết hóa ứ

- Cam thảo: điều hòa bài thuốc, hòa hoãn giảm đau

Gia giảm :

+ Nếu đau nhiều: khô luyện tử, diên hồ sách

+ Ợ chua nhiều: ô tặc cốt

- Tiêu dao tán gia giảm

Sài hồ 12g

Chích cam thảo 6g

Đương quy 16g

Bạch truật 16g

Bạch thược 16g

Bạc hà 12g

Bạch linh 16g

Sinh khương 8g

- Là chủ dược của 2 kinh Túc thái âm tỳ, Túc quyết âm can. Can tàng huyết, can hư ất huyết bệnh, qua đó Đương quy, Bạch thược để dưỡng huyết mà liễm âm. Can huyết hư, can hỏa vượng, mộc đến khắc thổ dẫn đến thổ suy, cho nên Bạch truật, Chích cam thảo hòa trung mà bổ thổ. Thổ thịnh thì phế kim sinh, kim vượng quay lại bình mộc.

- Sài hồ thăng dương tán tà nhiệt tại thiếu âm kinh, hợp cùng bạch thược để bình can, khiến cho mộc hành được trở về sự điều đạt vốn dĩ của nó. Mộc

hí điều đạt, sợ uất ức, sơ thông tán tà lại chính là làm cho mộc trường vượng, đó chính là nghĩa lấy tả mà làm bổ vậy.

- Bạch linh thì thanh nhiệt lợi thấp, trợ cùng Cam Truật để ích thổ, cùng với đó là khiến cho tâm khí được an ninh. Sinh khương thì vị cay tính ấm, làm hoãn tỳ vị mà khử được đàm do thổ hư sinh ra. Bạc hà sơ can tả nhiệt, lý huyết tiêu phong. [18].

b/ Thể tỳ vị hư hàn:

- Triệu chứng: Đau âm ỉ vùng thượng vị, gặp lạnh đau tăng, khi đau thích xoa nắn và chườm nóng, kèm theo sợ lạnh, chân tay lạnh, ăn uống kém, thích ăn đồ nóng ấm. Người bệnh thường xuyên đầy bụng, đại tiện phân nát và đôi khi nôn ra nước trong. Rêu lưỡi trắng trơn, chất lưỡi bệu, mạch trầm tế.

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

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

- Hoàng kỳ kiến trung thang gia giảm

Qué chi 8g

Đại táo 4 quả

Bạch thược 8g

Hoàng kỳ 16g

Sinh khương 6g

Hương phụ 8g

Cam thảo 6g

Cao lương khương 6g

- Gốc của bài hoàng kỳ kiến trung thang có tác dụng ôn trung bổ hư, hòa lý hoãn cấp.

- Qué chi, can khương, cao lương khương: ôn trung khu hàn, giảm đau, chỉ nôn.

- Hương phụ : lý khí giảm đau, ôn ấm trung tiêu.

- Đại táo, hoàng kỳ, cam thảo: kiện tỳ ích khí, hòa hoãn giảm đau.

- Bạch thược: giảm đau, điều hòa dinh vê, đảm bảo sự cân bằng hàn nhiệt của bài thuốc. [18]

Gia giảm :

+ Nếu đầy bụng, ợ hơi (khí trệ) : chỉ xác, mộc hương.

+ Nôn ra nước trong : bỏ quế chi, gia bán hạ, phục linh để hóa đờm giáng khí.

c/ *Thể hỏa uất:*

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

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

- Phương thuốc: Hóa can tiền hợp Tả kim hoàn.

- Hóa can tiền hợp Tả kim hoàn gia giảm

Thanh bì 8g

Trần bì 8g

Hoàng liên 8g

Chi tử 8g

Bạch thược 12g

Đan bì 8g

Ngô thù 4g

Bối mẫu 8g

Trạch tả 8g

- Do can khí uất kết lâu ngày hóa hỏa, hỏa khí phạm vị khiến nóng rát thượng vị, hỏa khí thiêu đốt tân dịch nên biểu hiện ra ngoài các triệu chứng trên.

- Hoàng liên, ngô thù , chi tử, đan bì : thanh can tả hỏa

- Bạch thược dưỡng huyết nhu can.

- Trần bì, thanh bì thanh nhiệt, giáng hỏa khí của can, kèm hành khí giải uất.

- Bối mẫu, đan bì thanh nhiệt, giáng hỏa, kèm theo giải uất kết.[15], [18].

d/ *Thể huyết ứ:*

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

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

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

- Pháp điều trị:

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

+ Hư chứng: Bổ huyết chỉ huyết.

- Phương thuốc:

+ Thực chứng: Thất tiêu tán.

- Thất tiêu tán : Bồ hoàng và ngũ linh chi lượng bằng nhau 12g

Bồ hoàng : Hoạt huyết chỉ huyết

Ngũ linh chi : hoạt huyết giảm đau

- Đới pháp lập phương

Sinh địa 8g

Cam thảo 4g

Hoàng cầm 8g

Bồ hoàng 6g

Trắc bá diệp 6g

Chi tử 6g

A giao 6g

Do can khí uất kết, khí uất hóa hỏa, hỏa bức huyết vong hành dẫn tới chứng trạng trên.

+ Hư chứng: Tứ quân tử thang gia vị.

Tứ quân tử thang gia giảm

Đẳng sâm 16g

Hoàng kỳ 12g

Bạch truật 12g

A giao 8g

Phục linh 12g

Tây thảo 8g

Cam thảo 6g

- Tứ quân tử là phương thuốc có tác dụng bổ khí kiện tỳ, dưỡng vị, gia thêm hoàng kỳ tăng tác dụng kiện tỳ sinh huyết, chữa chứng tỳ hư, người mệt, thiếu máu. Tây thảo, a giao chỉ huyết. Tỳ hư không vận hóa được khí huyết hư, bất thông tắc thống gây những chứng trạng trên. [16], [17], [18].

1.4. Một số nghiên cứu về thuốc YHCT trên lâm sàng có tác dụng chống loét dạ dày:

1.4.1. Bột lá khô

Nguyễn Văn Tuất và cộng sự đã nghiên cứu tác dụng của bột lá khô điều trị bệnh nhân viêm loét dạ dày, hành tá tràng. Kết quả cho thấy bột lá Khôi có tác dụng giảm đau nhanh, với liều 250g dược liệu/ngày hết đau sau 3-4 ngày, liều 80g/ngày đỡ đau sau 8-10 ngày, liều 40g/ngày có tác dụng giảm đau sau 12-15 ngày, nhưng thuốc có tác dụng không mong muốn là táo bón hoặc ỉa lỏng, người mệt, mất ngủ, thuốc cũng có tác dụng với thể nhiệt [19].

1.4.2. Cao dạ cẩm

Toàn thân cây có chứa các thành phần hóa học như Saponin, Tanin, Alcaloid hay Anthraglycosid, có khả năng kháng khuẩn đối với một số chủng vi khuẩn gây bệnh, đồng thời giúp giảm lượng acid dư thừa, cải thiện tình trạng ợ chua và làm tổn thương trong dạ dày nhanh khô se [20], [21].

Cao dạ cẩm đã được viện YHCT Trung ương nghiên cứu điều trị loét dạ dày tá tràng. Kết quả cho thấy thuốc có tác dụng giảm đau từ từ và sau 07 ngày thì cắt được cơn đau, thuốc có tác dụng tốt với thể nhiệt.

1.4.3. Viên Kim truật: (Thành phần gồm Nghệ vàng và Bạch truật)

Nghiên cứu về viên Kim truật điều trị loét dạ dày, hành tá tràng cho thấy thuốc có tác dụng làm giảm đau khá nhanh, người bệnh thấy dễ chịu. Một số bệnh nhân ngoài hết cơn đau, còn thấy hết chướng bụng, đầy hơi và nóng rát thượng vị, dùng viên Kim truật các triệu chứng rối loạn tiêu hóa: ăn kém, ợ hơi, ợ chua, ỉa lỏng đều được cải thiện [22].

1.4.4. Đơn số 12

Công trình nghiên cứu của Quân Y Viện 103 về đơn số 12 (gồm: Hoài sơn, bột Nghệ, Trần bì, Phèn phi, Bằng sa phi, Hương phụ, Mai mục, Glucose, Belladon) của nhóm tác giả Đào Ngọc Bảo và cộng sự (1991), cho thấy đơn số

12 có hiệu quả cao trong điều trị loét dạ dày, hành tá tràng với tỷ lệ 82,5% hết đau, 75% hết rối loạn tiêu hoá và 90% có hình ảnh X quang tốt hơn sau 3 tháng điều trị. Dùng đơn số 12 lâu dài không gây biến chứng gì [23].

1.4.5. Viên Bivina

Nghiên cứu tại Viện Quân y 354 về tác dụng của viên BIVINA (thành phần: Minh phàn, Mai mực, Mạ đà la, Ngải tợng, Natri bicacbonat, Magie cacbonat, Cam thảo bắc) trong điều trị loét dạ dày, hành tá tràng của tác giả Lê Kinh Doanh, Võ Minh Đạo và cộng sự (1994). Theo dõi trên lâm sàng, X quang và nội soi các tác giả đã nhận thấy, thuốc có tác dụng giảm đau tốt, với 81,8% lành sẹo ổ loét. Thuốc có tác dụng với các thể nhẹ và vừa, thuốc không gây tác dụng phụ, không độc [24].

1.5. Tổng quan về loài cỏ rươi lá bắc *Murdannia bracteata*

- Tên khoa học: *Murdannia bracteata* (C.B.Clarke) J.K.Morton ex D.Y.Hong, họ Thài lài (*Commelinaceae*). [25],[27].

- Tên tiếng Việt: Cỏ rươi lá bắc, Trai lá hoa, Bao tử...

1.5.1. Đặc điểm phân bố loài *M. bracteata*

- Cây Cỏ rươi lá bắc phân bố ở các tỉnh phía Nam Trung Quốc và một số nước Đông Nam Á bao gồm Lào, Thái Lan, Việt Nam. Ở nước ta, loài này được tìm thấy ở những nơi đất ẩm ven đường, bờ kênh rạch, ven rừng, trên nương rẫy các tỉnh phía Bắc đến Thừa Thiên – Huế, Quảng Nam, Đà Nẵng [27].

1.5.2. Thành phần hóa học của loài *Murdannia bracteata*:

- Năm 2006, Wang Guei Jane cùng các cộng sự đã phân lập và xác định cấu trúc 4 hợp chất từ *Murdannia bracteata* [30] :

- (1) bracteanolide A
- (2) bracteanolide B
- (3) acid (+)-(R)-p-hydroxyphenyllactic
- (4) isovitexin

- Năm 2009, Yam Mun Fei và cộng sự xác định được tổng hàm lượng phenolic của *M. bracteata* là khoảng 10% bằng xét nghiệm Folin-Ciocalteu [31].

- Năm 2019, nghiên cứu của Lê Phương Thảo đã phân lập được 2 hợp chất từ phân đoạn dịch chiết ethyl acetat của lá cây *M. bracteata* bằng phương pháp sắc ký cột: Apigenin và Quercetin [26].

* Đặc điểm hình thái loài *Murdannia bracteata*: xem phụ lục 3.

1.5.3. Công dụng của *Murdannia bracteata* theo YHCT

- Theo y học cổ truyền, *Murdannia bracteata* có vị ngọt, tính bình; quy kinh Phế, Tỳ [28].

- Tác dụng hóa đàm tán kết, có thể dùng để trị ho, cảm lạnh. Ở Trung Quốc, người ta dùng toàn cây làm thuốc chữa viêm hạch lympho, tiêu đục, tiêu buốt, ghê lở. Ở Malaysia, dịch chiết toàn cây tươi và dược liệu khô được dùng để điều trị các bệnh về dạ dày, gan, ung thư và tiêu đường [29],[35].

1.5.4. Các tác dụng sinh học của *Murdannia bracteata*

a/ Tác dụng kháng Helicobacter pylori:

- Năm 2005, Wang Yuan Chuen cùng cộng sự đã thử nghiệm và sàng lọc tác dụng kháng *Helicobacter pylori* của dịch chiết 50 loài thảo dược Đài Loan. Dung môi chiết được sử dụng là ethanol 95%. Thử nghiệm thực hiện trên 10 chủng Hp. Trong đó, dịch chiết của *M. bracteata* cho hoạt tính kháng Hp trung bình với khả năng ức chế 8/10 chủng thử nghiệm [32].

b/ Tác dụng chống viêm:

- Khi các đại thực bào được hoạt hóa, việc sản sinh quá mức nitric oxid (NO) thông qua NO synthase cảm ứng (iNOS) là một trong những yếu tố gây viêm. Năm 2006, Wang Guei Jane cùng các cộng sự đã tiến hành nghiên cứu phân lập các hoạt chất và thử tác dụng trên iNOS ở các đại thực bào được hoạt hóa bởi lipopolysaccharid (LPS) để chứng tỏ tác dụng chống viêm của *Murdannia bracteata*. Cụ thể, các thành phần hóa học được phân lập từ lá của

Murdannia bracteata: bracteanolid A (1), bracteanolid B (2) và isovitexin (4) ức chế sự sản sinh nitric oxid (NO), hạn chế các tổn thương viêm khác nhau ở mô khi đại thực bào sản xuất quá nhiều NO. Tác dụng điều hòa hoạt động iNOS là chọn lọc, vì nó không ảnh hưởng đến quá trình giãn mạch do giải phóng NO nội mạc khi bị kích thích bởi acetylcholin. Nghiên cứu này cung cấp bằng chứng khoa học cho việc sử dụng *Murdannia bracteata* với tác dụng chống viêm trong y học cổ truyền. Ngoài ra, hoạt tính ức chế chọn lọc iNOS của bracteanolid A có tiềm năng để phát triển thành thuốc ức chế chọn lọc iNOS phục vụ điều trị trong tương lai [30], [33].

c/ Tác dụng chống oxy hóa:

- Dựa trên công dụng y học cổ truyền ở Malaysia, loài *Murdannia bracteata* được dùng trong điều trị các bệnh viêm, ung thư ở gan và thận. Nhóm nghiên cứu của Yam Mun Fei và cộng sự (2010) đã công bố dịch chiết ethanol lá của loài này có tác dụng chống oxy hóa dựa trên hoạt tính thu dọn gốc 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH), ức chế lipid peroxidase và chống oxy hóa tương đương chế phẩm trolox [31].

d/ Tác dụng giãn mạch:

- Năm 2016, Chang Yung Sing và cộng sự đã sàng lọc tác dụng giãn mạch của 6 loài thảo dược Malaysia, trong đó có *Murdannia bracteata*. Dược liệu được chiết bằng 3 loại dung môi: nước, ethanol 50% và ethanol 95%, thử tác dụng trên động mạch chủ chuột đã tách ra và cắt thành các vòng. Qua phân tích phổ FTIR, các nhà khoa học cho rằng hàm lượng flavonoid ảnh hưởng đến hoạt tính giãn mạch của dược liệu. *Murdannia bracteata* có tác dụng giãn mạch nhưng không quá mạnh [35].

e/ Tác dụng bảo vệ gan:

- Một trong những nguyên nhân gây tổn thương tế bào gan là do CCl₄ dẫn đến sự gia tăng của các enzym ALT và AST, được giải phóng từ gan vào máu. Năm 2009, Yam Mun Fei và các cộng sự đã tiến hành nghiên cứu về tác dụng chống oxy hóa và tác dụng bảo vệ gan của dịch chiết methanol toàn cây

Murdannia bracteata. Kết quả cho thấy lá *Murdannia bracteata* có tác dụng bảo vệ gan chống lại tổn thương gan do CCl₄ gây ra theo liều phụ thuộc bằng cách ức chế sự tăng enzym gan AST và ALT. Các quan sát mô bệnh học cũng cho thấy khả năng bảo vệ gan của *Murdannia bracteata*. Hoạt tính bảo vệ gan của loài này được cho là do hàm lượng phenol cao và nghiên cứu cho ta thấy tổng hàm lượng phenolic của lá *Murdannia bracteata* là khoảng 10% [31].

1.5.5. Sản phẩm có thành phần *Murdannia* trên thị trường:

- Ở Trung Quốc, *Murdannia bracteata* được bào chế dưới dạng trà với công dụng tiêu đàm tán kết, giải nhiệt, kiện tỳ, hòa vị. Có thể dùng cho người bị viêm loét dạ dày, viêm gan, ho, cảm sốt và ung thư [28], [34].



Hình 1.1: Trà Rumpu Beijing Tea

- Theo nghiên cứu, các loài trong chi *Murdannia* có nhiều tác dụng như trên tuy nhiên việc ứng dụng để tạo ra các sản phẩm, thuốc để điều trị, bảo vệ sức khỏe còn khá ít. Hiện nay, tại Thái Lan đã nghiên cứu và bào chế ra một số loại thuốc chủ yếu từ *Murdannia loriformis* hay còn được gọi là cỏ Bắc Kinh nhằm giúp phát tán độc tố trong cơ thể, chống viêm, tăng miễn dịch, phòng chống ung thư [36],[37],[38].



*Hình 1.2. Sản phẩm Beijing
Grass supplement*



Hình 1.3 Sản phẩm Abhaibhubejhr



Hình 1.4: Trà Thái Lan



Hình 1.5 Sản phẩm Herbal one

1.6. Tổng quan về các phương pháp nghiên cứu độc tính

1.6.1. Các phương pháp thử nghiệm độc tính cấp

Mục tiêu: Thử độc tính cấp nhằm cung cấp thông tin cho việc xếp loại mức độ độc của thuốc; điều trị ngộ độc cấp; thiết lập mức liều cho những thử nghiệm độc tính tiếp theo. Do vậy, các phép thử độc tính cấp cần xác định.

- Liều an toàn;
- Liều dung nạp tối đa;
- Liều gây ra độc tính có thể quan sát được;
- Liều thấp nhất có thể gây chết động vật thí nghiệm (nếu có);
- Liều LD50 gần đúng (nếu có thể xác định được);
- Những triệu chứng ngộ độc điển hình có thể quan sát được trên động vật và khả năng hồi phục (nếu có). [39].

a/ Mô hình theo Litchfield – wilcoxon:

- Nguyên tắc: Mô hình được Litchfield- Wilcoxon đề xuất năm 1949 sau khi xem xét, cải tiến và cố gắng khắc phục những hạn chế của một số phương pháp trước đó. Kết quả được ghi đồ thị trên giấy log- probit và được tính theo phương pháp toán đồ có hiệu chỉnh, do vậy cho kết quả chính xác hơn. Trước đây, phương pháp thường được áp dụng trong tính giá trị LD50 cho những chất có độc tính cao [39].

b/ Mô hình thử:

- Nguyên tắc lựa chọn: Tùy theo mục đích của mỗi nghiên cứu và loại mẫu thử và những thông tin sẵn có để lựa chọn mô hình thử thích hợp. Loài động vật gặm nhấm thường được sử dụng là chuột nhắt, chuột cống; loài không gặm nhấm có thể dùng là chó hoặc khỉ. Số nhóm và số lượng cho mỗi nhóm tùy theo mô hình áp dụng.

- Khuyến cáo: Để bảo vệ động vật, các mô hình sử dụng số ít động vật thí nghiệm được ưu tiên lựa chọn [39].

c/ Mô hình liều cố định:

- Nguyên tắc: Mô hình thử liều cố định được các nước thuộc OECD áp dụng và ban hành chính thức năm 2001 (OECD 420). Thử nghiệm được thực hiện với các mức liều xác định 5,50,300,2000,5000mg/kg hay 1,0/kg ĐVTN. Lựa chọn liều thử đầu tiên liều thử trên một nhóm 5 ĐVTN. Thử nghiệm tiếp tục cho đến khi xác định mức độ độc dựa trên đáp ứng ĐVTN chết hoặc không và các triệu chứng ngộ độc, khả năng hồi phục quan sát được. Xác định giá trị LD50 gần đúng (nếu có). Phép thử phù hợp với tất cả trường hợp cần xác định độc tính cấp [39].

d/ Mô hình Tăng- Giảm:

- Nguyên tắc: Mô hình thử Tăng- Giảm được các nước thuộc OECD áp dụng và ban hành chính thức năm 2001 (OECD 425). Thử nghiệm được tiến hành trên các mức liều được tính theo hệ số bước nhảy liều, thực hiện lần lượt trên từng ĐVTN theo tiến trình tăng hoặc giảm liều và tiếp tục cho đến khi đạt điều kiện dừng lại. Đánh giá kết quả bằng quan sát các biểu hiện và triệu chứng ngộ độc theo qui định chung và tính giá trị LD50 gần đúng (nếu có) theo qui định riêng của phương pháp [39].

1.6.2. Các phương pháp thử nghiệm độc tính bán trường diễn

Mục tiêu: Thử độc tính dài ngày chỉ được tiến hành sau khi đã có thông tin về độc tính cấp trên động vật và mẫu thử được dự định sử dụng hoặc tiếp xúc dài ngày trên người. Thử độc tính dài ngày nhằm xác định khả năng dung nạp của động vật thí nghiệm khi dùng mẫu thử nhiều lần. Thông tin cần xác định có những biểu hiện độc tính sau khi dùng dài ngày, bao gồm:

- Mức liều không hoặc có gây thay đổi đáng kể tới chức năng, cơ quan hoặc một số biểu hiện sống có thể quan sát được trên động vật thí nghiệm;
- Những độc tính có thể quan sát được trên động vật và khả năng hồi phục nếu có [39].

a/ Lựa chọn mô hình thử:

Căn cứ vào các thông tin của mẫu thử và kết quả thử độc tính cấp để thiết kế mô hình, mức liều thử.

- Trường hợp mẫu thử không thể hiện độc tính cấp hoặc rất ít độc, có thể thử trên 1 loài động vật (gặm nhấm).

- Trường hợp mẫu thử thể hiện độc tính cấp cao, liều gây độc gần với liều có tác dụng dược lý, cần thiết thử trên 2 loài động vật (gặm nhấm và không gặm nhấm). [39]

b/ Thời gian thử:

Thời gian thử trên động vật được tính dựa theo thời gian dự kiến dùng trên người hoặc có thể thử với các khoảng thời gian xác định. Ngoài ra, thời gian thử còn phụ thuộc vào đích của thử nghiệm là cung cấp thông tin cho thử lâm sàng giai đoạn nào. Khi cần thông tin cho thử lâm sàng giai đoạn 1 hoặc 2, thời gian có thể ngắn hơn (14-28 ngày); khi cần cung cấp thông tin cho thử lâm sàng giai đoạn 3, thời gian thử cần dài hơn (28-90 ngày).

Hiện nay, tài liệu hướng dẫn của các nước tham gia hòa hợp ICH giới thiệu tính thời gian thử độc tính theo 2 cách:

- Thời gian thử thuốc bằng 3-4 lần thời gian dự kiến dùng trên người.
- Thời gian thử theo từng khoảng xác định: 14 ngày, 28 hoặc 90 ngày.

Lựa chọn từng khoảng thời gian thử tùy theo yêu cầu từng mẫu và điều kiện thử nghiệm. Đánh giá mức độ độc sẽ được xem xét trên báo cáo kết quả tương ứng với từng khoảng thời gian đã thử. [39].

c/ Liều dùng:

Thuốc được dùng chủ yếu qua đường uống bằng dụng cụ chuyên biệt. Mức liều thử phải được lựa chọn sao cho có ý nghĩa trong việc đánh giá về khả năng an toàn hay mức độ gây độc của mẫu thử khi dùng nhiều ngày trên động vật. Mức liều thử thường được tính từ các thông tin thu được từ thử độc

tính cấp, và được quy đổi tương đương theo liều giữa các loài nếu thử trên loài khác nhau (phụ lục 1). Với những nghiên cứu đầy đủ, thử nghiệm được thiết kế với 3 mức liều (tương đương 3 nhóm thử):

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

- Liều trung bình: mức liều có thể không gây những độc tính quan sát được hoặc gây ảnh hưởng không đáng kể.

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

Thử nghiệm nên được tiến hành song song với 1 nhóm chứng trong cùng điều kiện với cùng số lượng động vật đã dùng trong nhóm thử. Tuy nhiên, trong thời điểm hiện tại phần lớn các nghiên cứu có thể chấp nhận với 1 nhóm chứng và 2 nhóm thử (liều thấp và liều cao).

Cho động vật dùng thuốc hàng ngày, 7 ngày/ tuần, trừ khi có chế độ liều đặc biệt.

Số động vật trên mỗi nhóm tùy theo loài 8-10 con (gặm nhấm); hoặc 2- 4 con (không gặm nhấm). Việc dùng các động vật không gặm nhấm thường rất tốn kém, đặc biệt là các loài linh trưởng. Khi cần thử nghiệm trên động vật không gặm nhấm, đề cương cần được xem xét bởi Hội đồng khoa học hoặc khi có yêu cầu của cơ quan quản lý hoặc nhà sản xuất. [39]

1.7. Một số mô hình đánh giá tác dụng chống loét trên thực nghiệm

1.7.1 Mô hình loét dạ dày bằng Indomethacin

- *Nguyên tắc:* gây loét dạ dày chuột bằng cách cho uống Indomethacin, chuột biểu hiện phản ứng viêm với các mức độ loét dạ dày khác nhau. Các thuốc có khả năng ức chế sự xuất hiện loét dạ dày được coi là có tác dụng chống viêm [40], [41].

- *Tiến hành:* gây loét dạ dày bằng Indomethacin uống liều 30 – 40mg/kg (chuột nhịn ăn 1 ngày trước khi uống Indomethacin), quan sát mức độ loét bằng kính lúp với các mức độ: dạ dày bình thường, sung huyết, chàm loét, vết xuất huyết, loét sâu, thủng.

- *Thông số đánh giá:*

- + Tỷ lệ chuột có loét dạ dày ở mỗi lô
- + Hình ảnh đại thể dạ dày chuột
- + Chỉ số loét
- + Hình ảnh vi thể dạ dày chuột
- + Phần trăm ức chế loét

- *Ưu điểm:* mô hình đơn giản, dễ thực hiện.

- *Nhược điểm:* kết quả phụ thuộc vào kỹ thuật của nghiên cứu viên [41].

1.7.2. Mô hình gây loét bằng kẹp động mạch tạng gây thiếu máu cục bộ- tái tưới máu

- *Nguyên tắc:* Vai trò bảo vệ dạ dày của mạch máu nuôi dạ dày là lấy đi ion H^+ và cung cấp các yếu tố làm liền loét. Trên thực tế, những bệnh nhân thiếu máu, bệnh nhân xơ gan cổ trướng thì tỷ lệ loét dạ dày là khá cao [43].

- *Tiến hành:* Cho chuột uống thuốc trong một khoảng thời gian từ 5 - 10 ngày trước khi làm thực nghiệm. Sau khi uống liều gần cuối, để chuột nhịn đói trong 24 giờ nhưng vẫn được uống nước. Trước khi gây loét khoảng 30 - 60 phút, chuột được cho uống liều cuối cùng. Gây mê chuột, sau đó phẫu thuật mở ổ bụng chuột, truyền vào dạ dày dung dịch HCl 0,15 M liều 1 ml/100g chuột. Kẹp động mạch trái dạ dày trong 5 phút để gây thiếu máu cục bộ và để 30 phút tái tưới máu sau khi bỏ kẹp ra. Giết chuột, mở dạ dày dọc theo bờ cong lớn rồi ngâm trong dung dịch formalin. Kiểm tra mức độ tổn thương bằng kính hiển vi và so sánh với lô chứng [43], [44].

1.7.3. Mô hình gây viêm loét dạ dày bằng thuốc Corticoid

- *Nguyên tắc:*

- + Các thuốc nhóm corticoid có tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu

hóa là tăng tiết dịch vị (acid và pepsin), giảm sản xuất chất nhày, giảm prostaglandin (do ức chế phospholipase A2). Dựa trên đặc điểm tác dụng này một số tác giả đã sử dụng nhóm thuốc corticoid để gây viêm loét dạ dày [45].

+ Sử dụng chuột cống trắng cân nặng 150 – 200 g. Chuột được uống cortison liều cao (1 mg – 3 mg/150 mg chuột) trong 12 ngày liên, hay uống prednisolon liều cao (5 mg - 10 mg/150 mg chuột) trong 4 ngày liên. Thực nghiệm cho thấy, prednisolon có khả năng gây loét cao hơn cortison [46].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ phần trên mặt đất của cây cỏ rươi lá bắc. Ký hiệu: mẫu nghiên cứu 1 (MNC1)

+ Mẫu cây Cỏ rươi lá bắc có hoa được thu hái tại huyện Trục Ninh, tỉnh Nam Định vào ngày 15 tháng 11 năm 2022. Mẫu cây đã được ThS. Nghiêm Đức Trọng, giảng viên Bộ môn Thực vật, Trường Đại học Dược Hà Nội giám định tên khoa học là *Murdannia bracteata* (C.B.Clarke) J.K.Morton ex D.Y.Hong (Phiếu giám định số: 13/2023) (phụ lục 2).

*Quy trình chiết cao: (phụ lục 3)

2.2. Phương tiện nghiên cứu

- Kít định lượng các enzym và chất chuyển hóa trong máu: ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần, creatinin của hãng Erba (Đức).

- Dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX - Diagnostics, định lượng trên máy Vet abcTM Animal Blood Counter.

- Các hóa chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

- Máy xét nghiệm sinh hóa bán tự động Erba Chem 5 V3 của Đức.

- Máy nhuộm HE.

- Máy cắt tiêu bản.

- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 gam.

- Kim đầu tù cho chuột uống.

- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1ml.

- Bộ dụng cụ phẫu thuật.

- Các dụng cụ thí nghiệm khác: Kính lúp, kính hiển vi Olympus, máy chụp hình, lam kính.

- Các thuốc, hóa chất phục vụ nghiên cứu:
- + Indomethacin viên nén 25 mg (Kwality Pharmaceutical - Ấn Độ)
- + Misoprostol STELLA viên nén 200 mcg (STELLA - Việt Nam)
- + Nước muối sinh lý (Braun)
- + Chloral hydrate (Shanghai Zhanyun Chemical Co.Ltd - Trung Quốc)
- + Formaldehyd, các hóa chất làm giải phẫu bệnh.

2.3. Động vật nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng khoảng 4-5 tuần tuổi của chuột do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý 5-10 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột uống nước tự do.

Chuột cống trắng chủng Wistar, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng khoảng 4-5 tuần tuổi của chuột. Chuột được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý – Đại học Y Hà Nội.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm, có đối chiếu với nhóm chứng.

2.4.1. Xác định độc tính của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc trên chuột nhắt trắng và chuột cống trắng.

a/ Nghiên cứu độc tính cấp

- Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD50 của cao chiết từ loài cỏ rươi lá bắc trên chuột nhắt trắng theo phương pháp Litchfield- Wilcoxon [39].

- Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm. Chuột nhắt trắng được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống cao chiết từ loài cỏ rươi lá bắc với liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây

chết 0% chuột). Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị để xác định LD50 của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống cao chiết từ loài cỏ rươi lá bắc.

b/ Nghiên cứu độc tính bán trường diễn

- Nghiên cứu độc tính bán trường diễn đường uống trên chuột cống trắng được tiến hành theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới về thuốc có nguồn gốc dược liệu [39].

- Chuột cống trắng được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con.

+ Lô 1 (chúng sinh học) (n = 10): uống nước cất 10ml/kg thể trọng chuột/ngày.

+ Lô trị 1 (n = 10): uống thể tích tương tự với hàm lượng cao chiết từ loài cỏ rươi lá bắc liều dự kiến 180mg cao/kg thể trọng chuột/ngày (tương đương liều điều trị dự kiến trên người, hệ số ngoại suy trên chuột cống là 6), uống 1 mL/100 g/ngày.

+ Lô trị 2 (n = 10): uống thể tích tương tự với hàm lượng cao chiết từ loài cỏ rươi lá bắc liều dự kiến 540 mg cao/kg thể trọng chuột/ngày (gấp 3 lần liều tương đương liều điều trị dự kiến trên người), uống 1 mL/100 g/ngày.

- Chuột được uống nước hoặc thuốc thử trong 12 tuần liên tục, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

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

- Tình trạng chung, thể trọng của chuột.

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

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

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

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

- Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống mẫu thử sau 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần.

- Mô bệnh học: Sau 12 tuần uống mẫu thử, chuột được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số chuột ở mỗi lô.

2.4.2. Nghiên cứu tác dụng chống loét của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc trên mô hình gây loét dạ dày bằng Indomethacin

Cách tiến hành:

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

+ Lô 1 (Chứng sinh học): Uống nước cất 10 ml/kg

+ Lô 2 (Mô hình): Uống nước cất 10 ml/kg + uống INDO

+ Lô 3 (Misoprostol): Uống Misoprostol 50 µg/kg + uống INDO

+ Lô 4 (MNC1 liều cao): uống MNC1 liều 360 mg cao/kg + uống INDO

+ Lô 5 (MNC1 liều thấp): uống MNC1 liều 180 mg cao/kg + uống INDO

- Chuột ở các lô được uống thuốc thử hoặc nước cất liên tục trong thời gian 10 ngày. Tại ngày thứ 10 của nghiên cứu, sau 1 giờ uống thuốc, chuột ở các lô 2, 3, 4, 5 được uống Indomethacin liều 40 mg/kg một lần duy nhất. Chuột được nhịn ăn 18 tiếng trước khi uống Indomethacin. Sau 6 giờ kể từ khi được uống Indomethacin, tất cả các chuột được gây mê để đánh giá kết quả. Tất cả chuột được đánh số mã hóa, nghiên cứu viên được làm mù để không biết được chuột nào ở lô nào nhằm mục đích hạn chế sai số. Chuột

được mổ bụng, bộc lộ dạ dày. Phần ống tiêu hóa từ thực quản (sát tâm vị) đến ruột non (cách môn vị 3 cm) được cắt riêng rẽ, mở tá tràng và dạ dày bằng kéo theo đường bờ cong lớn. Rửa sạch bằng nước muối sinh lý, thấm bề mặt vết loét bằng formaldehyd 5%, cố định dạ dày tá tràng trên tấm xốp bằng ghim.

- Quan sát bằng kính lúp độ phóng đại 10 lần, đánh giá mức độ loét theo thang điểm của Raish M và cộng sự [51]:

Bảng 2.1: Thang điểm đánh giá mức độ loét của Raish M và cộng sự (2021)

Triệu chứng	Điểm
Dạ dày bình thường (Normal colored stomach)	0
Sung huyết (Red coloration)	0.5
Xuất huyết (Hemorrhagic spots)	1
1-5 loét nhỏ (1-5 small ulcers)	2
Nhiều loét nhỏ (many small ulcers)	3
Nhiều loét nhỏ và lớn (many small and large ulcers)	4
Thủng dạ dày (stomach full of ulcers with perforations)	5

*** Thông số đánh giá:**

- Tỷ lệ chuột có loét dạ dày ở mỗi lô nghiên cứu.
- Số lượng tổn thương dạ dày trung bình ở mỗi lô.
- Chỉ số loét (Ulcer Index – UI) là điểm mức độ loét đại thể của mỗi lô.
- Phần trăm ức chế loét được tính theo công thức:

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

- Hình ảnh đại thể dạ dày chuột.

Bảng 2.2: Thang điểm đánh giá tổn thương vi thể dạ dày

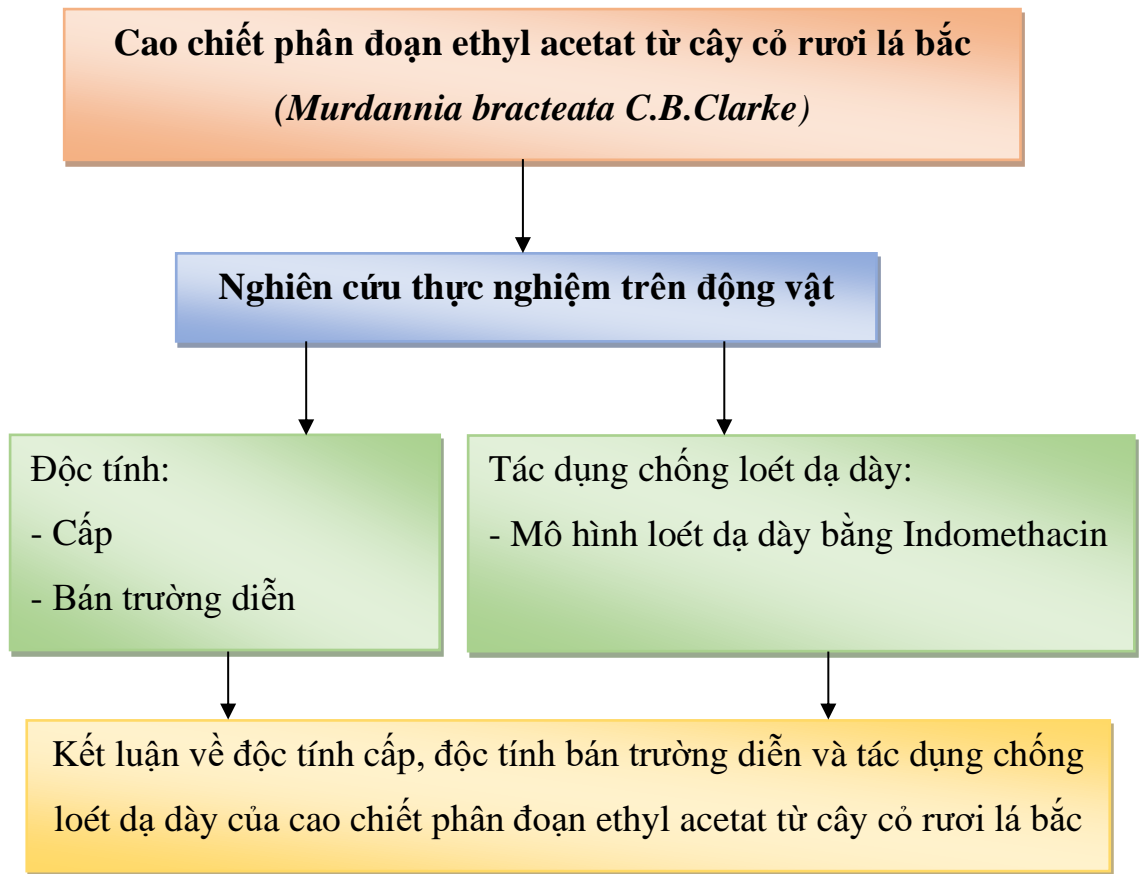
	Điểm 0	Điểm 1	Điểm 2	Điểm 3
Độ sâu của tổn thương trượt	Tế bào bình thường, không tổn thương trượt	Lên đến 1/3 độ dày niêm mạc	Lên đến 2/3 độ dày niêm mạc	Toàn bộ niêm mạc
Độ sâu của tổn thương loét	Tế bào bình thường, không tổn thương loét	Tổn thương giới hạn tại cơ niêm	Tổn thương vượt qua cơ niêm,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

- Hình ảnh vi thể dạ dày của 30% số chuột cống trắng ở mỗi lô. Đánh giá mức độ tổn thương trên hình ảnh vi thể dạ dày theo thang điểm của Simões S và cộng sự [52] và được điều chỉnh như trong Bảng 2.2. Điểm tổn thương vi thể được tính bằng tổng điểm của các tham số đánh giá, với điểm tối đa có thể là 15.

2.5. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 4 năm 2023 đến tháng 10 năm 2023.
- Địa điểm nghiên cứu:
 - + Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
 - + Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội

2.6. Sơ đồ nghiên cứu



Mô hình nghiên cứu độc tính và tác dụng chống loét dạ dày của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc

2.7. Xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được thu thập và xử lý bằng phương pháp thống kê T-test Student. Số liệu được biểu diễn dưới dạng: $X \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.8. Sai số và cách không chế sai số

- Sai số các phương pháp thu thập số liệu.
- Các phương pháp được áp dụng để hạn chế tối đa các sai số có thể xảy ra trong quá trình thu thập, phân tích và xử lý số liệu:
 - + Động vật nghiên cứu được lựa chọn tương đối đồng đều, khỏe mạnh, không có dị tật hay dấu hiệu bất thường.
 - + Thời gian thực hiện các bước thí nghiệm giữa các lô chuột là thống nhất cùng một thời điểm.
 - + Số liệu được đo đạc cẩn thận và chính xác bằng các dụng cụ, máy móc tại phòng thí nghiệm. Lưu trữ số liệu, thông tin bằng sổ ghi chép, chụp ảnh.
 - + Xử lý số liệu bằng phần mềm chuyên dụng trên máy tính.

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên chuột cống trắng, số lượng động vật sử dụng trong các mô hình thí nghiệm được hạn chế ở mức tối thiểu, đủ để thu được kết quả đảm bảo độ tin cậy và đủ xử lý thống kê.

Những chuột chết trong quá trình làm thí nghiệm (nếu có) và số chuột sau khi thí nghiệm hoàn thành đều được xử lý theo đúng quy định.

Việc lựa chọn động vật thí nghiệm, điều kiện nuôi, chăm sóc và sử dụng động vật đều tuân thủ chặt chẽ theo “Hướng dẫn nội dung cơ bản thẩm định kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng thuốc tân dược, thuốc cổ truyền, vắc xin và sinh phẩm y tế” của Bộ Y tế.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc trên chuột nhắt trắng và chuột cống trắng.

3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc trên chuột nhắt trắng.

Chuột nhắt trắng được uống cao cỏ rươi lá bắc (cao CRLB) từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Lô chuột đã uống đến liều 0,25 ml/10 g, 3 lần trong 24 giờ dung dịch đậm đặc, theo dõi thấy các liều cao CRLB không có biểu hiện gì, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc thử. Theo dõi kết quả lô chuột được trình bày ở bảng 3.1.

Bảng 3.1: Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc.

Lô chuột	n	Liều (ml dung dịch đậm đặc/kg)	Liều (gam/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường
Lô 1	10	45	15	0	không
Lô 2	10	60	20	0	không
Lô 3	10	75	25	0	không

Nhận xét: các lô chuột uống cao CRLB liều từ 45 ml dung dịch đậm đặc/kg tương đương 15gam/kg đến liều tối đa 75 ml/kg tương đương 25 gam/kg không có biểu hiện độc tính cấp.

Từ bảng trên tính được liều dung nạp tối đa (Luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của cao CRLB là: 25 gam/kg.

3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc trên chuột cống trắng.

a. Tình trạng chung

Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở lô chứng và cao chiết từ loài cỏ rươi lá bắc cả 2 liều hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô.

b. Sự thay đổi thể trọng chuột

Bảng 3.2: Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến thể trọng chuột.

Thời gian	Trọng lượng (g)			p (so với chứng)
	$(\bar{X} \pm SD)$			
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống	158,0 ± 49,6	157,3 ± 20,0	147,5 ± 8,7	> 0,05
Sau uống 4 tuần	177,0 ± 41,4	163,6 ± 30,4	175,8 ± 20,7	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	< 0,05	
Sau uống 8 tuần	225,0 ± 56,6	186,4 ± 27,7	200,8 ± 32,0	> 0,05
p (test trước-sau)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	
Sau uống 12 tuần	248,0 ± 64,8	206,4 ± 28,0	225,0 ± 34,0	> 0,05
p (test trước-sau)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	

Nhận xét: Sau 8 tuần và 12 tuần, trọng lượng chuột ở lô chứng sinh học, lô trị 1 và lô trị 2 đều tăng có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống mẫu thử ($p < 0,05$).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trọng lượng chuột giữa các lô dùng mẫu thử với lô chứng sinh học tại tất cả các thời điểm nghiên cứu ($p > 0,05$).

c. Đánh giá chức năng tạo máu

Bảng 3.3: Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến Số lượng hồng cầu trong máu chuột cống trắng

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

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống mẫu thử, số lượng hồng cầu ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.4: Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến hàm lượng Huyết sắc tố trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Số lượng huyết sắc tố (g/dL) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống	13,3 ± 0,5	13,3 ± 1,1	13,8 ± 2,5	> 0,05
Sau uống 4 tuần	13,1 ± 1,0	12,3 ± 1,7	12,4 ± 1,1	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 8 tuần	13,1 ± 1,2	12,9 ± 0,6	12,6 ± 1,7	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 12 tuần	13,8 ± 1,4	13,9 ± 0,9	13,6 ± 1,4	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống mẫu thử, số lượng huyết sắc tố ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.5: Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến hàm lượng Hematocrit trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Hematocrit (%) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống	47,4 ± 4,1	50,2 ± 3,0	48,5 ± 7,0	> 0,05
Sau uống 4 tuần	48,5 ± 4,4	51,7 ± 3,2	51,6 ± 7,5	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 8 tuần	45,3 ± 3,6	48,3 ± 3,2	45,1 ± 3,6	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 12 tuần	46,8 ± 6,4	47,8 ± 4,3	47,6 ± 7,9	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống mẫu thử, hematocrit ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.6: Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến Thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột cống trắng

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

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống mẫu thử, thể tích trung bình hồng cầu ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.7: Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến Số lượng bạch cầu trong máu chuột cống trắng

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

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống mẫu thử, số lượng bạch cầu ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.8: Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến Công thức bạch cầu trong máu chuột cống trắng

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

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống mẫu thử, công thức bạch cầu (phần trăm bạch cầu lympho và bạch cầu trung tính) ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so với trước khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.9: Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến Tiểu cầu trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống	556,8 ± 94,8	581,3 ± 101,8	578,5 ± 97,9	> 0,05
Sau uống 4 tuần	575,8 ± 73,1	615,6 ± 99,0	606,0 ± 97,0	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 8 tuần	559,7 ± 53,8	618,5 ± 94,3	587,9 ± 83,4	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 12 tuần	554,1 ± 73,3	583,0 ± 127,2	572,3 ± 75,1	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống mẫu thử, số lượng tiểu cầu ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

d. Đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan:

Bảng 3.10: Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến hoạt độ AST (GOT) trong máu

Thời gian	Hoạt độ AST (UI/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống	80,2 ± 6,2	83,0 ± 9,1	81,3 ± 6,9	> 0,05
Sau uống 4 tuần	77,7 ± 9,4	87,8 ± 12,7	83,7 ± 9,8	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 8 tuần	80,3 ± 12,5	90,7 ± 21,9	83,1 ± 9,2	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 12 tuần	79,3 ± 4,3	111,5 ± 17,9	112,6 ± 22,3	< 0,001
p (test trước-sau)	> 0,05	< 0,001	< 0,001	

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần, hoạt độ AST ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Sau 12 tuần, hoạt độ AST ở lô trị 1 và lô trị 2 tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p < 0,001$). Tuy nhiên, giá trị AST bình thường ở chuột cống dao động từ 50 đến 150 IU/L. Như vậy giá trị AST ở lô trị 1 và lô trị 2 sau 12 tuần vẫn nằm trong giới hạn bình thường ở chuột cống.

Bảng 3.11: Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến hoạt độ ALT (GPT) trong máu

Thời gian	Hoạt độ ALT (UI/L) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống	35,0 ± 7,1	34,5 ± 3,4	37,0 ± 5,7	> 0,05
Sau uống 4 tuần	30,4 ± 5,8	32,6 ± 6,4	35,9 ± 8,8	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 8 tuần	36,3 ± 7,3	39,2 ± 7,7	32,6 ± 6,3	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 12 tuần	32,7 ± 5,3	36,5 ± 4,2	43,3 ± 13,0	p _{1-chứng} > 0,05 p _{2-chứng} < 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần, hoạt độ ALT ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Sau 12 tuần:

- Hoạt độ ALT ở lô trị 1 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

- Hoạt độ ALT ở lô trị 2 tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$) nhưng không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống mẫu thử. Giá trị ALT bình thường ở chuột công dao động từ 10 đến 40 IU/L. Như vậy giá trị trung bình ALT ở lô trị 2 chỉ tăng hơn 1 chút so với giới hạn trên của mức bình thường ở chuột công trắng.

e. Đánh giá chức năng gan:

Bảng 3.12: Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến Bilirubin toàn phần trong máu chuột

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

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống mẫu thử, nồng độ bilirubin toàn phần ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.13: Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ roi lá bắc đến Albumin trong máu chuột

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

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống mẫu thử, nồng độ albumin ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.14: Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ roi lá bắc đến nồng độ Cholesterol toàn phần trong máu chuột

Thời gian	Nồng độ cholesterol toàn phần (mg/dL) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống	52,9 ± 11,0	53,8 ± 6,5	59,4 ± 14,0	> 0,05
Sau uống 4 tuần	59,8 ± 9,1	59,6 ± 9,8	60,3 ± 12,2	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 8 tuần	53,1 ± 4,1	56,7 ± 8,5	58,0 ± 7,5	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 12 tuần	55,3 ± 7,8	57,7 ± 6,5	52,0 ± 7,8	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống mẫu thử, nồng độ cholesterol toàn phần ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

f. Đánh giá chức năng thận:

Bảng 3.15: Ảnh hưởng của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc đến Creatinin trong máu chuột

Thời gian	Nồng độ creatinin (mg/dL) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	
Trước uống	77,7 ± 6,1	77,2 ± 7,9	78,5 ± 7,4	> 0,05
Sau uống 4 tuần	73,7 ± 7,1	75,7 ± 6,3	78,3 ± 10,1	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 8 tuần	74,9 ± 6,7	71,8 ± 6,8	73,7 ± 8,0	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 12 tuần	73,2 ± 5,6	76,5 ± 8,4	75,4 ± 8,5	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống mẫu thử, ở cả lô trị 1 (uống mẫu thử MNC1 liều 180 mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống mẫu thử MNC1 liều 540 mg/kg/ngày), nồng độ creatinin trong máu chuột không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

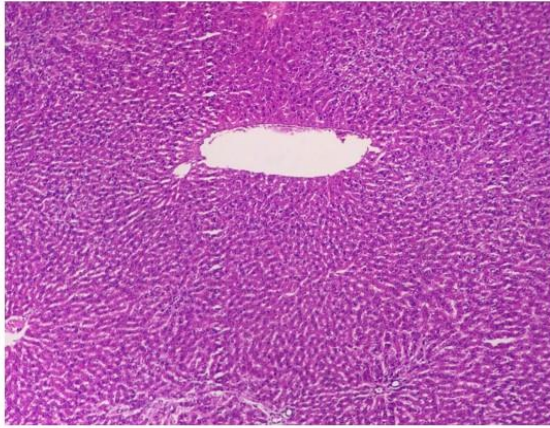
3.1.3. Đánh giá hình thái và cấu trúc vi thể gan, thận của chuột:

» **Hình thái đại thể của gan và thận:** Trên tất cả các chuột thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của gan và thận.

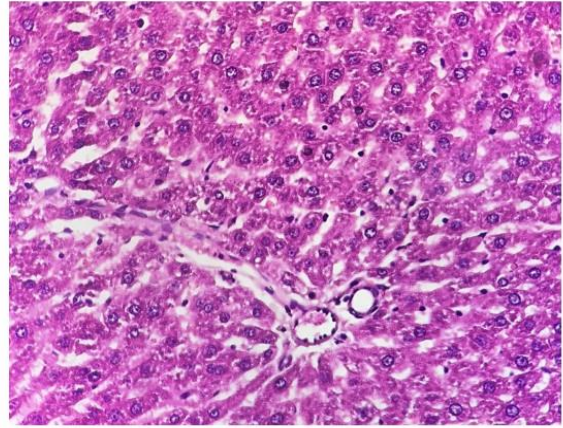
» *Hình thái vi thể của gan và thận: (Xem thêm phụ lục 4)*

– *Hình thái vi thể gan:*

GPB 04_Gan; 100X



GPB 04_Gan; 400X



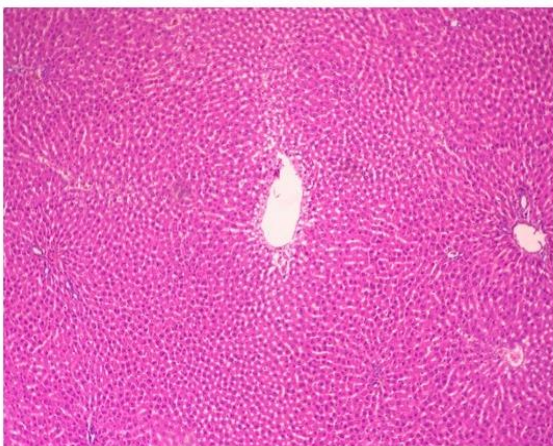
Hình 3.1: Hình thái vi thể gan ở chuột lô chứng

(HE x 100 và HE x 400)

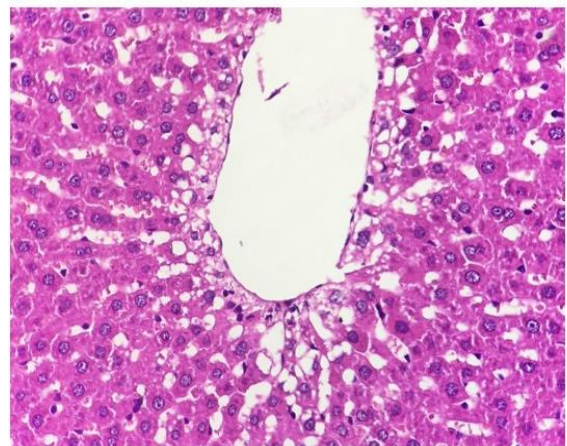
(HE x 100: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 100 lần)

(HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần)

GPB 25_Gan; 100X



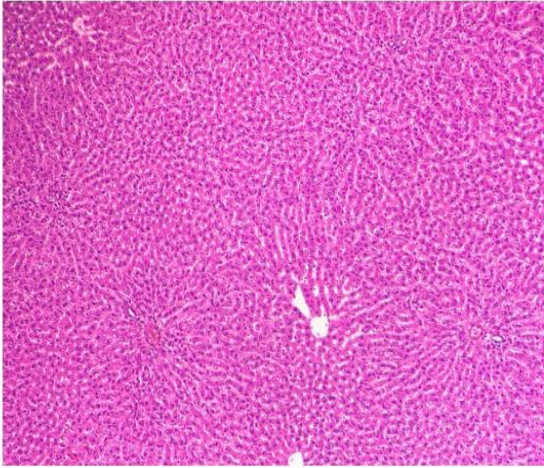
GPB 25_Gan; 400X



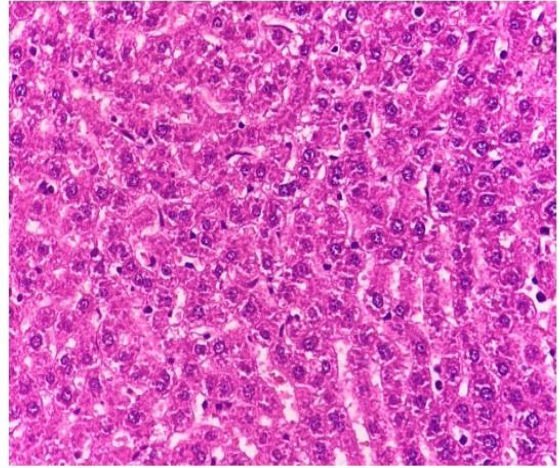
Hình 3.2: Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 sau 12 tuần uống mẫu thử

(HE x 100 và HE x 400)

GPB 23_Gan; 100X



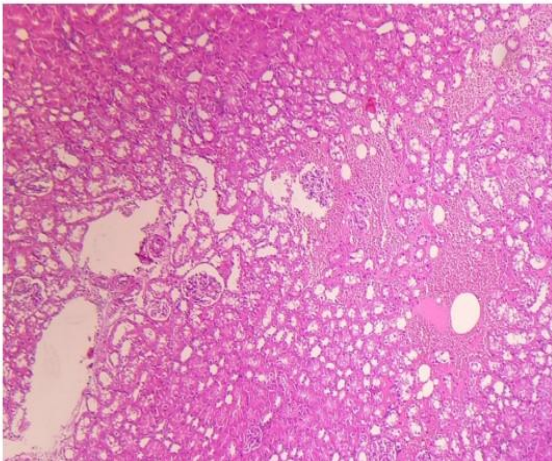
GPB 23_Gan; 400X



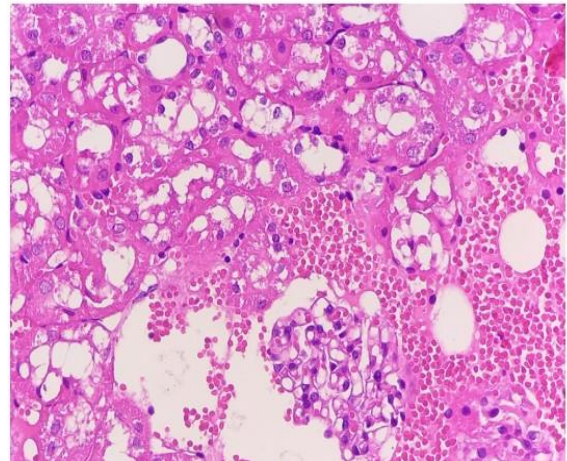
Hình 3.3: Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 sau 12 tuần uống mẫu thử
(HE x 100 và HE x 400)

– **Hình thái vi thể thận:**

GPB 04_Thận; 100X

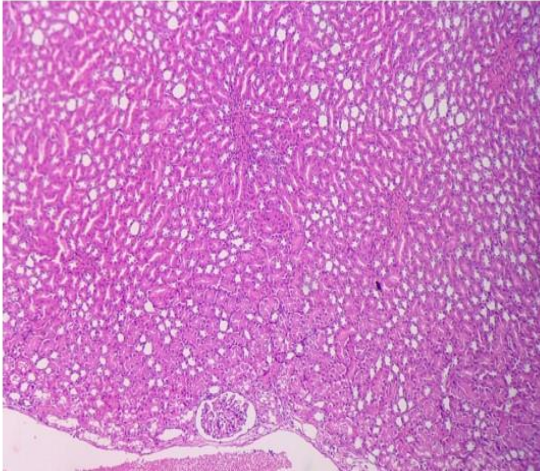


GPB 04_Thận; 400X

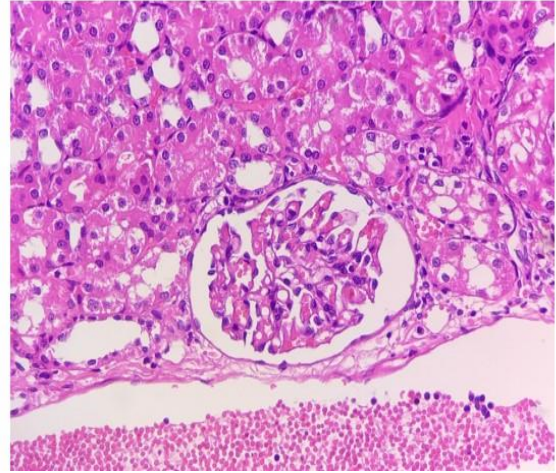


Hình 3.4: Hình thái vi thể thận chuột lô chứng
(HE x 100 và HE x 400)

GPB 25_Thận; 100X

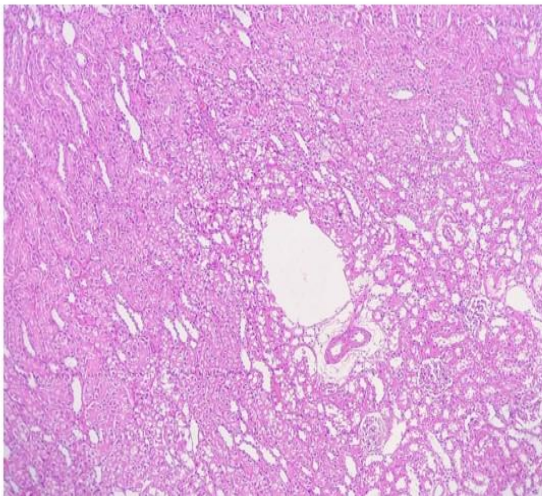


GPB 25_Thận; 400X

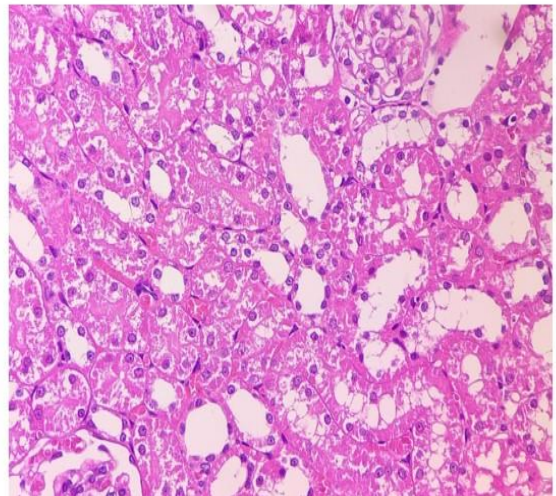


Hình 3.5: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 sau 12 tuần uống mẫu thử
(HE x 100 và HE x 400)

GPB 18_Thận; 100X



GPB 18_Thận; 400X

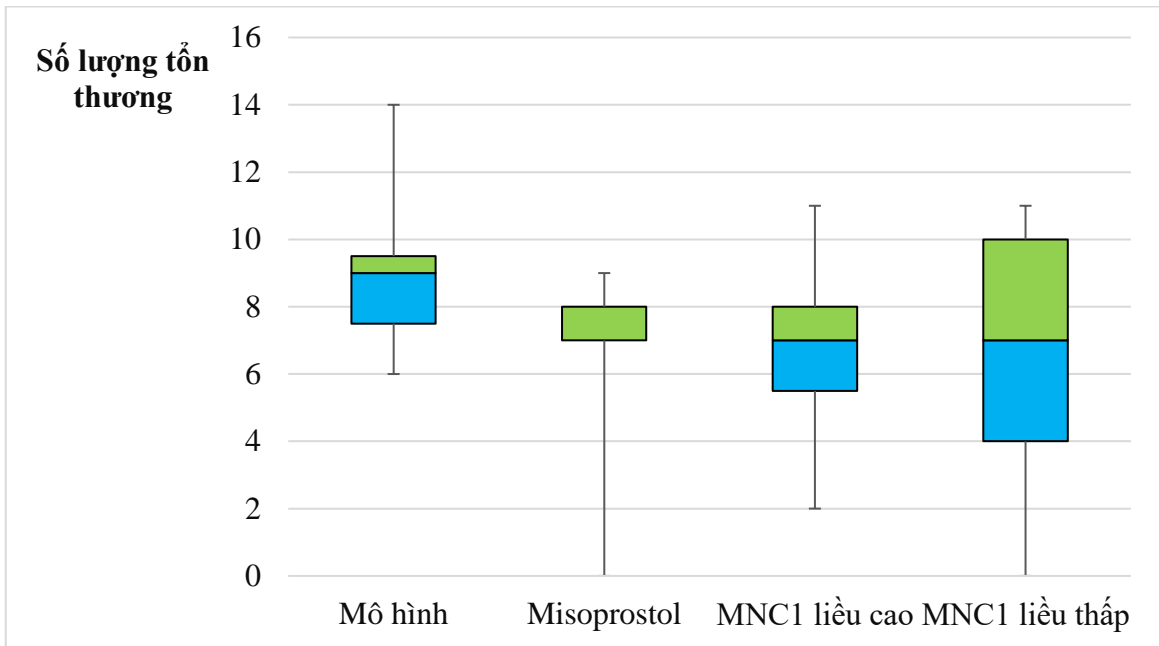


Hình 3.6: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 sau 12 tuần uống mẫu thử
(HE x 100 và HE x 400)

Kết luận về giải phẫu bệnh: Sau 12 tuần uống mẫu thử, cấu trúc vi thể gan và thận của lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt so với lô chứng sinh học.

3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống loét của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc trên mô hình gây loét dạ dày bằng Indomethacin

3.2.1. Ảnh hưởng của MNC1 đến số lượng tổn thương ở dạ dày



Biểu đồ 3.1: Ảnh hưởng của MNC1 đến số lượng tổn thương ở dạ dày

Nhận xét: - Lô mô hình: Số lượng tổn thương dao động chủ yếu trong khoảng 7-10. Số lượng tổn thương nhiều nhất được quan sát thấy là 14 tổn thương, số lượng tổn thương ít nhất là 6.

- Lô uống misoprotol: Số lượng tổn thương ít hơn so với lô mô hình, dao động chủ yếu trong khoảng 7-8. Số lượng tổn thương nhiều nhất được quan sát thấy là 9 tổn thương, số lượng tổn thương ít nhất là 0.

- Lô uống MNC1 liều cao: Số lượng tổn thương dao động chủ yếu trong khoảng 5-8. Số lượng tổn thương nhiều nhất được quan sát thấy là 11 tổn thương, số lượng tổn thương ít nhất là 2.

- Lô uống MNC1 liều thấp: Số lượng tổn thương dao động chủ yếu trong khoảng 4-10. Số lượng tổn thương nhiều nhất được quan sát thấy là 11 tổn thương, số lượng tổn thương ít nhất là 0.

Bảng 3.16: Ảnh hưởng của MNC1 đến số lượng tổn thương ở dạ dày

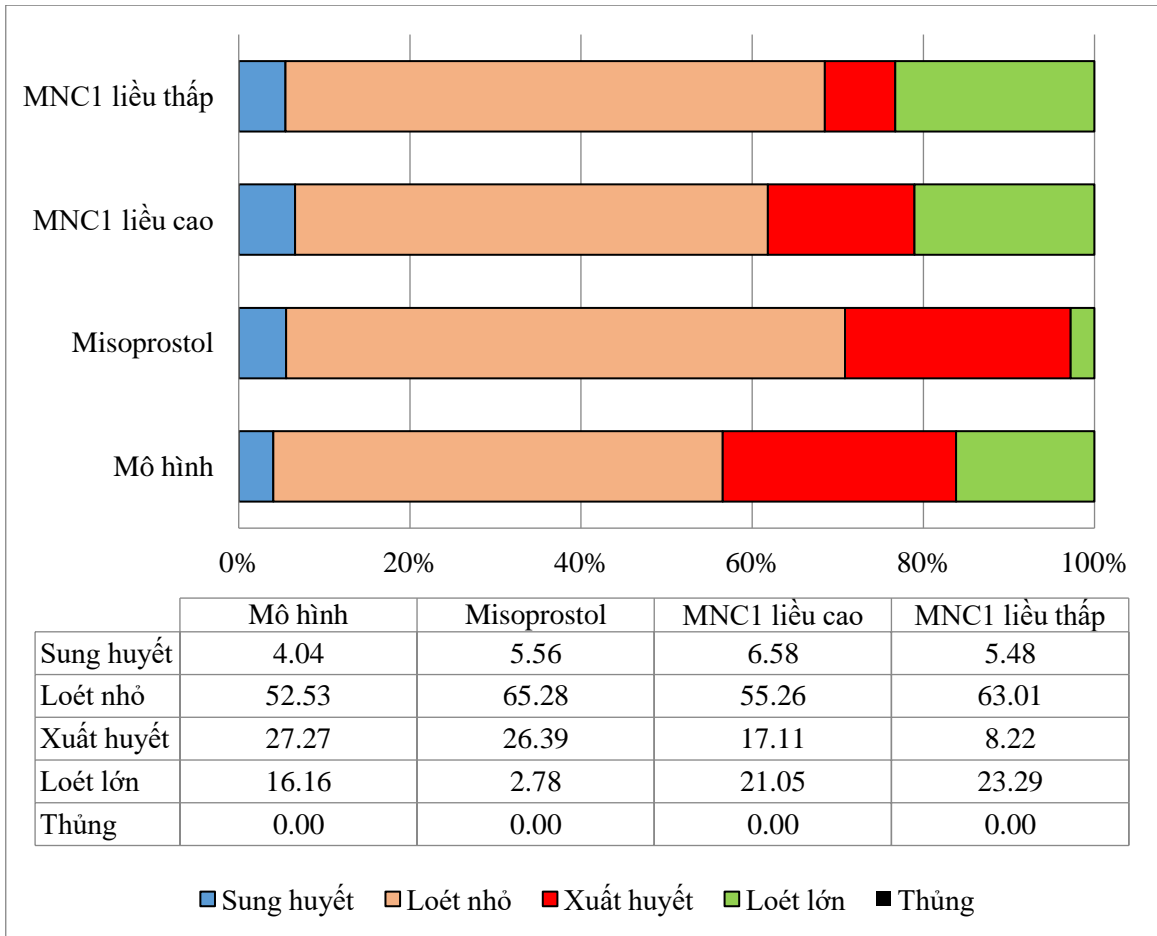
Lô nghiên cứu	Số lượng tổn thương			
	Min	Max	Median	Q1:Q3
Mô hình	6	14	9	7,5 : 9,5
Misoprostol	0	9	7	7,0 : 8,0
MNC1 liều cao	2	11	7	5,5 : 8,0
MNC1 liều thấp	0	11	7	4,0 : 10,0

Bảng 3.17: Ảnh hưởng của MNC1 đến số tổn thương trung bình ở dạ dày

Lô nghiên cứu	n	Tỷ lệ loét	Số tổn thương ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 2: Mô hình	10	10/10	9,00 \pm 2,41
Lô 3: Misoprostol	10	9/10	6,55 \pm 2,88
Lô 4: MNC1 liều cao	10	10/10	6,91 \pm 2,84
Lô 5: MNC1 liều thấp	10	9/10	6,64 \pm 3,78

Nhận xét: 100% chuột ở lô mô hình có hình ảnh loét dạ dày. Misoprostol và MNC1 ở các mức liều nghiên cứu đều có xu hướng làm giảm số lượng tổn thương trung bình so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.2. Ảnh hưởng của MNC1 đến mức độ tổn thương ở dạ dày:



Biểu đồ 3.2: Ảnh hưởng của MNC1 đến mức độ tổn thương dạ dày trên quan sát đại thể

Nhận xét: Không quan sát thấy tình trạng thủng dạ dày ở tất cả các lô nghiên cứu. Loại tổn thương chủ yếu được quan sát thấy ở các lô nghiên cứu là loét nhỏ. Các lô được điều trị trước bằng misoprostol và MNC1 đều có tỷ lệ loét nhỏ cao hơn so với lô mô hình. Loại tổn thương loét lớn gặp với tỷ lệ cao nhất ở lô liều thấp (23.29%), sau đó giảm dần MNC1 liều cao (21.05%) > Lô mô hình (16.16%) > misoprostol (2.78%). Tổn thương xuất huyết có xu hướng giảm ở các lô uống MNC1, tỷ lệ xuất huyết thấp nhất ở lô uống MNC1 liều thấp (8,22%). Tổn thương loét lớn vẫn gặp với tỷ lệ cao ở các lô uống MNC1 chưa có sự cải thiện so với lô mô hình.

Bảng 3.18: Ảnh hưởng của MNC1 đến chỉ số loét dạ dày:

Lô nghiên cứu (n=10)	Tỷ lệ loét	Chỉ số loét (UI)	% ức chế loét
Lô 2: Mô hình	10/10	4,50 ± 0,63	---
Lô 3: Misoprostol	9/10	3,18 ± 1,27**	29,29
Lô 4: MNC1 liều cao	10/10	3,86 ± 0,55	14,14
Lô 5: MNC1 liều thấp	9/10	3,45 ± 1,65*	23,23

* $p < 0,05$ so với lô mô hình, ** $p < 0,01$ so với lô mô hình (Mann-Whitney U test)

Nhận xét: Misoprostol làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số loét so với lô mô hình ($p < 0,01$), tỷ lệ ức chế loét là 29,29%. MNC1 ở các mức liều nghiên cứu đều có xu hướng làm giảm chỉ số loét so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ở các lô uống MNC1 liều thấp ($p < 0,05$).

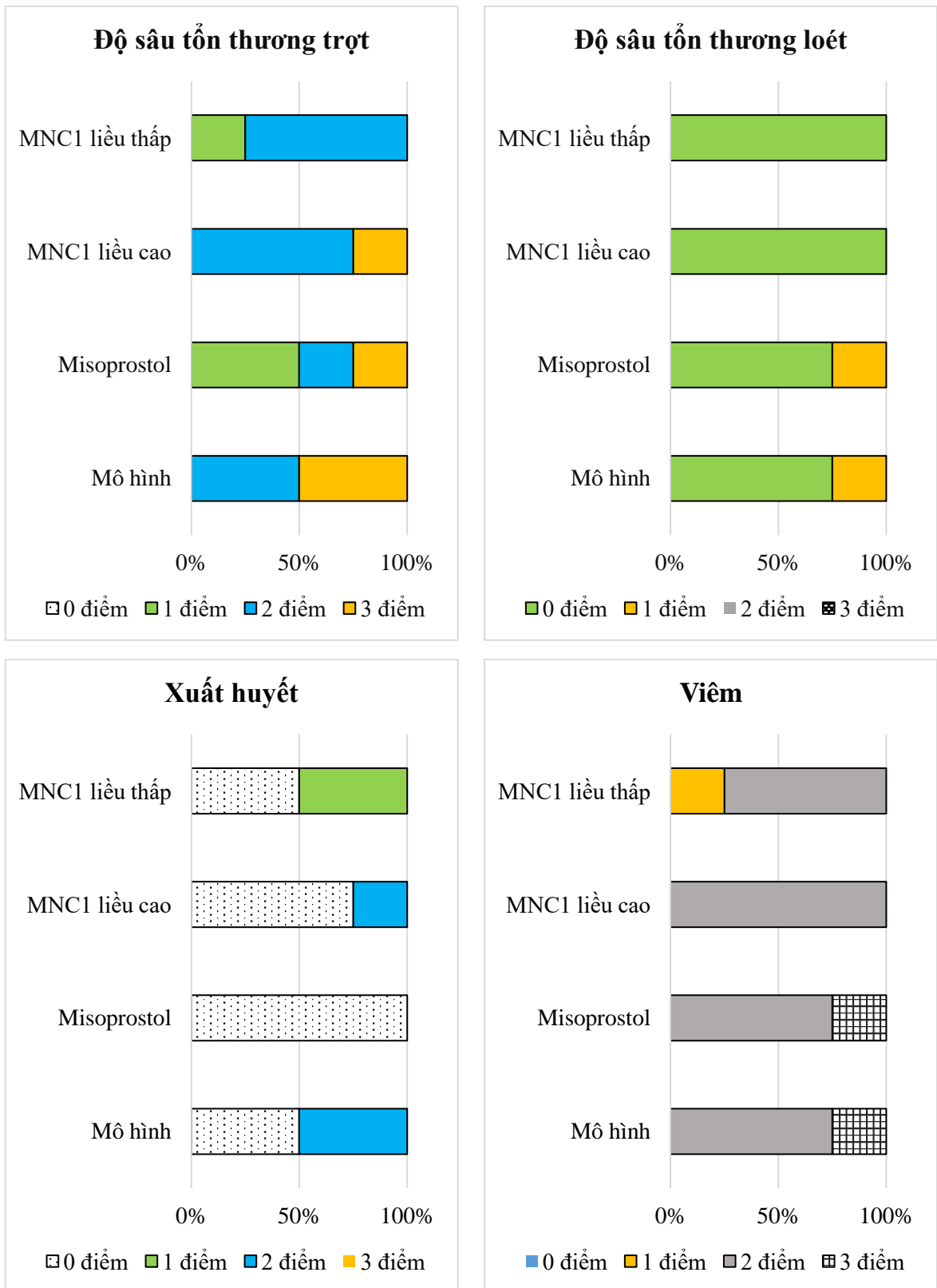
3.2.3 Ảnh hưởng của MNC1 đến hình ảnh mô bệnh học dạ dày chuột:

Bảng 3.19 Điểm đánh giá tổn thương vi thể dạ dày chuột

Lô nghiên cứu	Tổng điểm vi thể				Tổng điểm trung bình
	Mẫu DD1	Mẫu DD2	Mẫu DD3	Mẫu DD4	
Chứng	0	0	0	0	0,00
Mô hình	7	6	6	5	6,00 ± 0,82
Misoprostol	4	6	3	4	4,25 ± 1,26
MNC1 liều cao	5	6	4	4	4,75 ± 0,96
MNC1 liều thấp	3	5	5	3	4,00 ± 1,15*

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

Nhận xét: mức độ tổn thương có xu hướng cải thiện ở các lô uống misoprostol, MNC1 thể hiện ở điểm vi thể trung bình ở các lô được điều trị đều thấp hơn so với lô mô hình không được dùng thuốc, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ở các lô uống MNC1 liều thấp ($p < 0,05$).



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

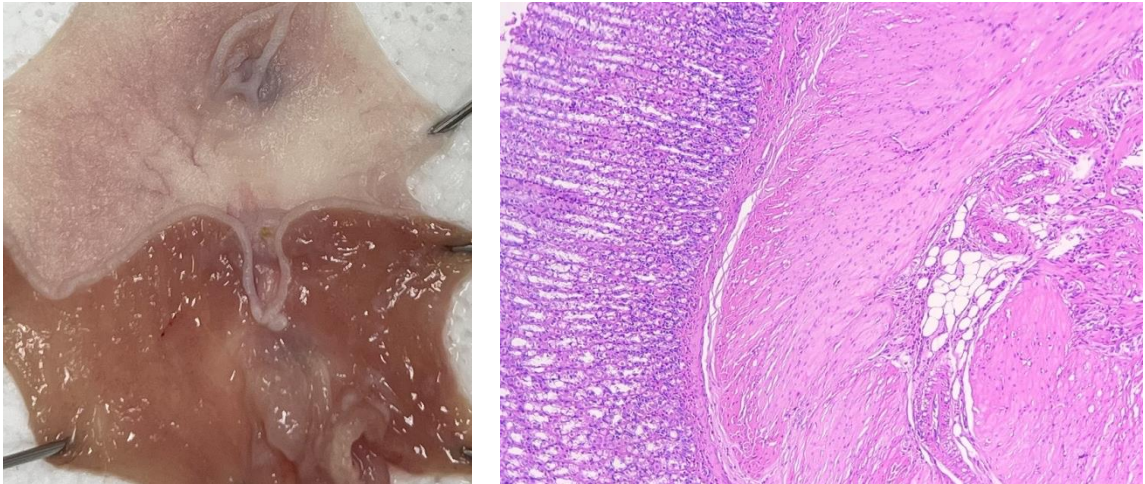
Nhận xét: Độ sâu của tổn thương trượt: Mức độ trượt nặng được quan sát thấy ở lô mô hình với $\geq 50\%$ mẫu dạ dày có độ sâu tổn thương ở mức toàn bộ niêm mạc (3 điểm). Misoprostol có tác dụng làm giảm mức độ trượt với 50% mẫu dạ dày có hình ảnh trượt chỉ lên đến 1/3 độ dày niêm mạc (1 điểm). Mức độ trượt có xu hướng nhẹ hơn ở các lô uống MNC1, với 3/4 số mẫu có hình ảnh trượt lên đến 2/3 độ dày niêm mạc (2 điểm), đặc biệt ở các lô MNC1 liều thấp có 1/4 mẫu dạ dày có mức độ trượt chỉ lên đến 1/3 độ dày niêm mạc (1 điểm). Độ sâu của tổn thương loét: Tổn thương loét ở các lô mô hình, misoprostol có mức độ tổn thương giới hạn tại cơ niêm (1 điểm). 100% mẫu dạ dày của các lô uống MNC1 có hình ảnh tế bào bình thường, không tổn thương loét (0 điểm). Xuất huyết: Tình trạng xuất huyết nhẹ (2 điểm) được quan sát thấy ở 50% mẫu dạ dày của các lô mô hình. Mức độ xuất huyết có xu hướng cải thiện ở các lô uống MNC1 với $\geq 50\%$ mẫu dạ dày của mỗi lô có hình ảnh tế bào bình thường, không xuất huyết; các mẫu dạ dày còn lại có hình ảnh xuất huyết tại chỗ (focal) (2/4 mẫu dạ dày của lô MNC1 liều thấp) hoặc xuất huyết nhẹ (1/4 mẫu dạ dày của lô MNC1 liều cao). Viêm: Tất cả các mẫu dạ dày đều có tình trạng viêm, phần lớn có mức độ viêm nhẹ (2 điểm). Mức độ viêm nặng (3 điểm) được quan sát thấy ở 1/4 mẫu dạ dày ở các lô mô hình, misoprostol. Mức độ viêm nhẹ nhất được ghi nhận ở lô uống MNC1 liều thấp với 70% mẫu dạ dày có mức độ viêm nhẹ (2 điểm) và 25% mẫu dạ dày còn lại có mức độ viêm có thể quan sát được (1 điểm).

Bảng 3.20: Hình ảnh mô bệnh học dạ dày

Lô	Hình ảnh vi thể
	Các mảnh cắt đều là mô dạ dày với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài
Chứng sinh học	4/4 mảnh cắt có hình ảnh tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô trụ đơn phía dưới là mô liên kết thưa. Không xuất hiện tổn thương trên các tầng mô.
Mô hình	<p>1/4 mảnh cắt có hình ảnh rải rác một số điểm có tổn thương loét hoại tử đến lớp cơ niêm. Mô đệm xâm nhập nhiều bạch cầu hạt trung tính.</p> <p>2/4 mảnh cắt có hình ảnh trên tầng niêm mạc xuất hiện rải rác điểm viêm trọt đến 2/3 chiều dày lớp biểu mô, một số điểm có xuất huyết nhẹ. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính.</p> <p>1/4 mảnh cắt có hình ảnh tầng niêm mạc xuất hiện một số điểm viêm trọt trên 2/3 chiều dày lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính.</p>
Misoprostol	<p>1/4 mảnh cắt có hình ảnh tầng niêm mạc xuất hiện rải rác điểm viêm trọt đến 2/3 chiều dày lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính.</p> <p>2/4 mảnh cắt có hình ảnh tầng niêm mạc xuất hiện rải rác điểm viêm trọt đến 1/3 chiều dày lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác hoặc nhiều bạch cầu hạt trung tính.</p> <p>1/4 mảnh cắt có hình ảnh rải rác một số điểm có tổn thương loét hoại tử đến lớp cơ niêm. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính.</p>

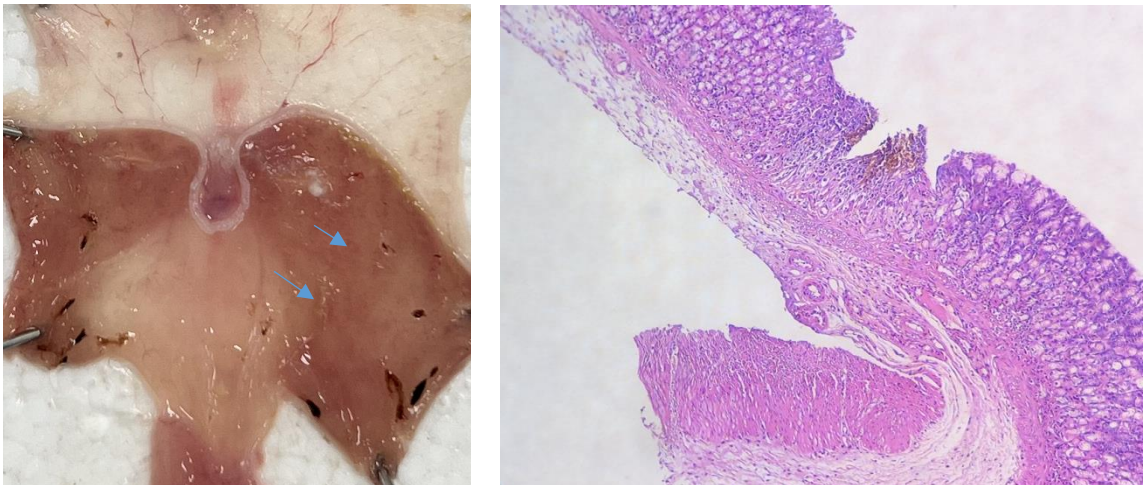
Lô	Hình ảnh vi thể
MNC1 liều cao	<p><u>2/4</u> mảnh cắt có hình ảnh tầng niêm mạc xuất hiện rải rác điểm viêm trọt đến 2/3 chiều dày lớp biểu mô, một số điểm có xuất huyết nhẹ. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính.</p> <p><u>1/4</u> mảnh cắt có hình ảnh tầng niêm mạc xuất hiện rải rác điểm viêm trọt đến 2/3 chiều dày lớp biểu mô, một số điểm có xuất huyết nhẹ. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính.</p> <p><u>1/4</u> mảnh cắt có hình ảnh tầng niêm mạc xuất hiện một số điểm viêm trọt trên 2/3 chiều dày lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính.</p>
MNC1 liều thấp	<p><u>1/4</u> mảnh cắt có hình ảnh tầng niêm mạc xuất hiện rải rác điểm viêm trọt đến 2/3 chiều dày lớp biểu mô. Mô đệm phù nề xuất hiện ít bạch cầu hạt trung tính.</p> <p><u>2/4</u> mảnh cắt có hình ảnh tầng niêm mạc xuất hiện rải rác điểm viêm trọt đến 2/3 chiều dày lớp biểu mô, một số điểm có vết xuất huyết nhỏ. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính.</p> <p><u>1/4</u> mảnh cắt có hình ảnh tầng niêm mạc xuất hiện rải rác điểm viêm trọt đến 1/3 chiều dày lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính.</p>

***Hình ảnh đại thể của dạ dày: (Xem thêm phụ lục 4)**



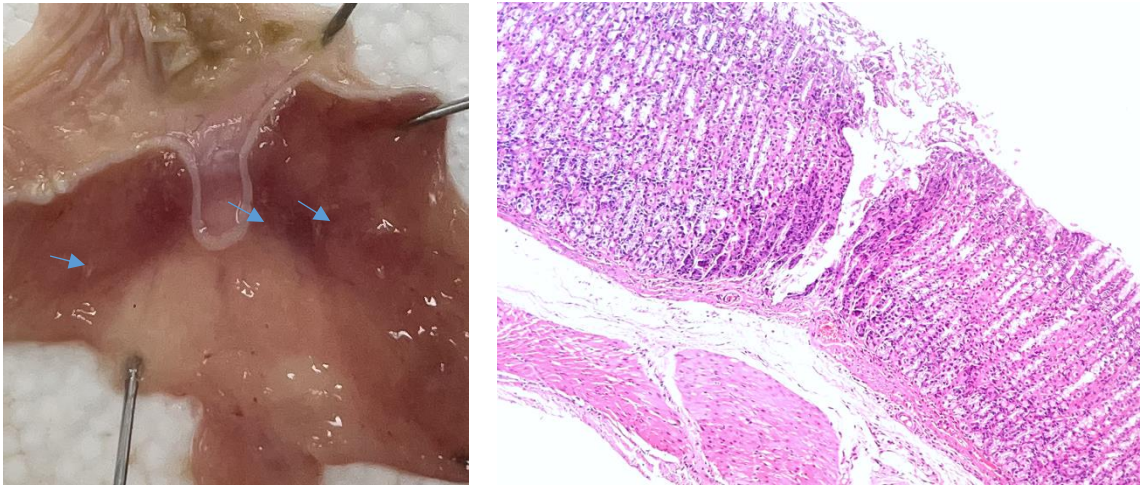
Hình 3.7: Đại thể và vi thể dạ dày chuột lô chứng sinh học

Mảnh cắt là mô dạ dày với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô trụ đơn phía dưới là mô liên kết thưa. Không xuất hiện tổn thương trên các tầng mô (HE, $\times 100$)



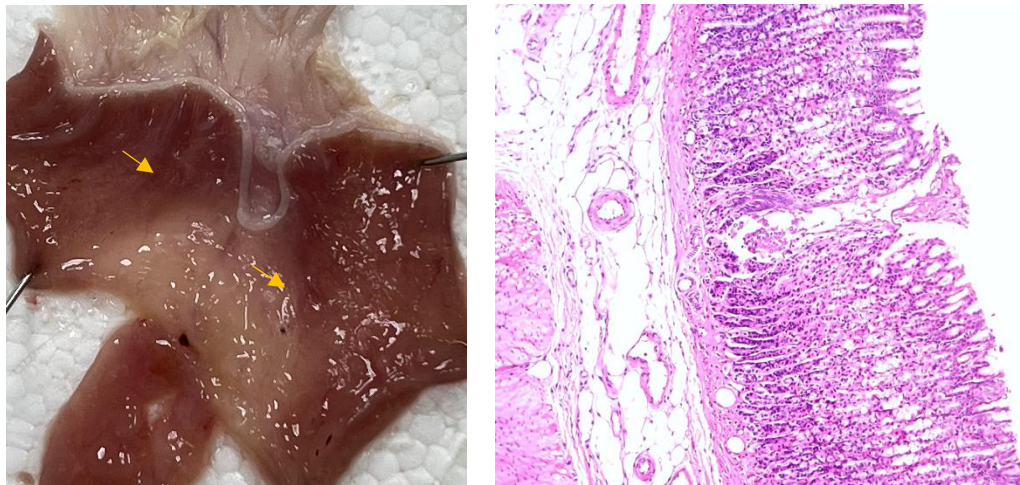
Hình 3.8: Đại thể và vi thể dạ dày chuột lô mô hình

Mảnh cắt là mô dạ dày với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Trên tầng niêm mạc xuất hiện rải rác điểm viêm tấy đến 2/3 chiều dày lớp biểu mô, một số điểm có xuất huyết nhẹ. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính (HE, $\times 100$)



Hình 3.9: Đại thể và vi thể dạ dày chuột lô misoprostol

Mảnh cắt là mô dạ dày với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Rải rác một số điểm có tổn thương loét hoại tử đến lớp cơ niêm. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính (HE, $\times 100$)



Hình 3.10. Đại thể và vi thể dạ dày chuột lô MNC1 liều cao

Mảnh cắt là mô dạ dày với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Trên tầng niêm mạc xuất hiện một số điểm viêm loét trên 2/3 chiều dày lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính (HE, $\times 100$)



Hình 3.11: Đại thể và vi thể dạ dày chuột lô MNC1 liều thấp

Mảnh cắt là mô dạ dày với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Trên tầng niêm mạc xuất hiện rải rác điểm viêm tấy đến 2/3 chiều dày lớp biểu mô. Mô đệm phù nề xuất hiện ít bạch cầu hạt trung tính (HE, $\times 100$)

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về độc tính cấp và bán trường diễn của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc :

Đánh giá độc tính trên động vật thực nghiệm là một phần nghiên cứu rất quan trọng trong quá trình phát triển thuốc mới. Trong đó nghiên cứu độc tính cấp và độc tính bán trường diễn thường được thực hiện. Các kết quả từ nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn sẽ cung cấp bằng chứng cho tính an toàn trước khi sử dụng trên người và là cơ sở để tính liều dùng trên lâm sàng.

4.1.1. Độc tính cấp của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc

Cỏ rươi lá bắc là một dược liệu mới, hầu như chưa có nghiên cứu nào ở Việt Nam, vì vậy việc xác định độc tính cấp là cần thiết để đánh giá mức độ độc và có cơ sở lựa chọn liều thử cho các bước nghiên cứu tiếp theo. Độc tính cấp là độc tính xảy ra sau khi dùng thuốc một lần hoặc vài ba lần trong ngày. Nghiên cứu độc tính cấp của cao chiết từ loài cỏ rươi lá bắc được tiến hành bằng đường uống theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon.

Các lô chuột uống cao CRLB liều từ 45 ml dung dịch đậm đặc/kg tương đương 15gam/kg đến liều tối đa 75 ml/kg tương đương 25 gam/kg không có biểu hiện độc tính cấp. Chuột ăn uống, vận động bình thường, không khó thở, đi ngoài phân khô, không xuất hiện hiện tượng bất thường nào trong thời gian theo dõi.

4.1.2. Độc tính bán trường diễn của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn được thực hiện bằng cách cho động vật thí nghiệm uống thuốc thử hàng ngày liên tục trong một khoảng thời gian nhất định. Thời gian dùng thuốc thử phụ thuộc vào thời gian dùng trên lâm

sàng. Theo WHO, các chỉ tiêu để đánh giá độc tính bán trường diễn bao gồm tình trạng chung và thay đổi trọng lượng, các chỉ số huyết học, các chỉ số sinh hóa đánh giá chức năng gan thận và đặc điểm giải phẫu bệnh.

a. Ảnh hưởng lên tình trạng chung, thể trọng của chuột:

Qua theo dõi chuột được uống cao chiết từ loài cỏ rươi lá bắc và dung môi (nước cất) liên tục sau 8 tuần và 12 tuần, trọng lượng chuột ở lô chứng sinh học, lô trị 1 và lô trị 2 đều tăng có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống mẫu thử ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trọng lượng chuột giữa các lô dùng mẫu thử với lô chứng sinh học tại tất cả các thời điểm nghiên cứu ($p > 0,05$).

Trong thời gian nghiên cứu, chuột ở các lô đều hoạt động bình thường, mắt sáng, nhanh nhẹn, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô, không thấy biểu hiện gì đặc biệt trong thời gian nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu cho thấy, cao nghiên cứu không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung và thể trọng chuột.

b. Đánh giá chức phận tạo máu của chuột nghiên cứu:

Máu là một tổ chức rất quan trọng vì máu liên quan mật thiết với mọi bộ phận, cơ quan trong cơ thể. Về mặt bệnh lý, máu chịu ảnh hưởng của tất cả các tổ chức đó nhưng đồng thời cũng bị ảnh hưởng và phản ánh tình trạng riêng của cơ quan tạo máu. Nếu thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì trước hết các thành phần của máu sẽ bị thay đổi, đặc biệt thường làm giảm số lượng các tế bào máu. Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống mẫu thử, số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Huyết sắc tố trong hồng cầu có nhiệm vụ tiếp nhận oxy khi qua phổi và nhường lại lượng oxy đó cho các tế bào khi qua các mao mạch. Định lượng huyết sắc tố cho biết rõ chức năng của hồng cầu. Thể tích trung bình hồng cầu

phản ánh đặc điểm của tình trạng thiếu máu. Hematocrit là tỷ lệ % giữa khối hồng cầu và máu toàn phần. Nếu thuốc làm thay đổi làm số lượng hồng cầu hoặc làm mất nước hay ứ nước trong tế bào máu thì chỉ số này sẽ thay đổi. Bảng 3.4 cho thấy: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống mẫu thử, số lượng huyết sắc tố ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$). Như vậy cao CRLB không thể hiện độc tính trên cơ quan tạo máu của chuột nghiên cứu.

c. Đánh giá mức độ tổn thương gan của chuột nghiên cứu:

Trong cơ thể gan là cơ quan đảm nhận nhiều chức năng rất quan trọng. Khi đưa thuốc vào cơ thể có thể gây độc với gan, làm ảnh hưởng đến chức năng gan. Vì vậy, khi đánh giá độc tính của thuốc thì nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với chức năng gan là rất cần thiết. Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, người ta thường định lượng hoạt độ các enzym có nguồn gốc tại gan có trong huyết thanh. Sự tăng nồng độ các enzym này thường gắn liền với độc tính của thuốc do sự hủy hoại tế bào gan. Thông qua kết quả nghiên cứu bảng 3.10 và 3.11 cho thấy: Sau 4 tuần, 8 tuần, hoạt độ AST, ALT ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$). Sau 12 tuần, hoạt độ AST ở lô trị 1 và lô trị 2 tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p < 0,001$). Tuy nhiên, giá trị AST bình thường ở chuột cống dao động từ 50 đến 150 IU/L. Như vậy giá trị AST ở lô trị 1 và lô trị 2 sau 12 tuần vẫn nằm trong giới hạn bình thường ở chuột cống. Sau 12 tuần, hoạt độ ALT ở lô trị 1 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$). Hoạt độ ALT ở lô trị 2 tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$) nhưng

không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống mẫu thử. Giá trị ALT bình thường ở chuột cống dao động từ 10 đến 40 IU/L. Như vậy giá trị trung bình ALT ở lô trị 2 chỉ tăng hơn 1 chút so với giới hạn trên của mức bình thường ở chuột cống trắng.

Một chức năng quan trọng của gan phải kể đến là chức năng tiết mật. Gan tạo ra mật, bài tiết mật vào tá tràng, tham gia vào quá trình tiêu hoá. Xét nghiệm bilirubin trong máu để thăm dò chức năng bài tiết và chuyển hoá mật của gan thường chính xác nhất và dễ thực hiện.

Chuyển hoá các chất nội sinh và ngoại sinh là một trong những chức năng quan trọng của gan. Gan có một hệ thống các enzym chuyển hoá rất phong phú cho quá trình tổng hợp và thoái hoá protein, lipid.... Tại gan, các acid amin đã được tổng hợp thành albumin, một số globulin, một số yếu tố đông máu. Định lượng albumin trong máu sẽ đánh giá được một phần chức năng chuyển hoá protein của gan. Qua kết quả nghiên cứu bảng 3.13 cho thấy: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống mẫu thử, nồng độ albumin ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Ngoài chuyển hoá protein gan còn có chức năng chuyển hoá lipid. Cholesterol là một thành phần của mật, được gan tổng hợp, ester hoá và thải ra ngoài. Vì vậy, có thể dùng xét nghiệm định lượng cholesterol để đánh giá chức năng của gan. Qua kết quả nghiên cứu bảng 3.14 cho thấy: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống mẫu thử, nồng độ cholesterol toàn phần ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Qua các bảng kết quả có thể thấy sử dụng cao CRLB liều nghiên cứu không gây tổn thương tế bào gan và không làm ảnh hưởng nhiều đến chức năng gan của chuột nghiên cứu.

d. Đánh giá chức năng thận của chuột nghiên cứu:

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể. Nhu mô thận rất dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh. Vì vậy, khi đưa thuốc vào cơ thể thuốc có thể gây độc, làm tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận.

Đánh giá chức năng thận sau khi dùng thuốc, thường dùng xét nghiệm định lượng creatinin máu. Creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm hơn ure. Creatinin máu là chỉ tiêu tin cậy và quan trọng hơn ure máu, nên hiện nay dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận. Qua kết quả nghiên cứu bảng 3.15 cho thấy: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống mẫu thử, ở cả lô trị 1 (uống mẫu thử MNC1 liều 180 mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống mẫu thử MNC1 liều 540 mg/kg/ngày), nồng độ creatinin trong máu chuột không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p > 0,05$).

Qua các bảng kết quả có thể thấy sử dụng cao CRLB liều nghiên cứu không làm ảnh hưởng đến chức năng thận của chuột nghiên cứu.

e. Đánh giá về giải phẫu gan, thận chuột: Sau 12 tuần uống mẫu thử, cấu trúc vi thể gan và thận của lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt so với lô chứng sinh học.

4.2. Bàn luận về tác dụng chống loét dạ dày của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc:

Loét dạ dày là bệnh lý thường gặp ở đường tiêu hóa, nguyên nhân là do sự mất cân bằng giữa các yếu tố tấn công và yếu tố bảo vệ, lớp tế bào niêm mạc dạ dày bị tổn thương ở các mức độ khác nhau bởi acid dịch vị và pepsin. Indomethacin là thuốc chống viêm thuộc nhóm non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) có tác dụng ức chế mạnh quá trình tổng hợp

prostaglandins là những chất trung gian hóa học trong quá trình viêm. Indomethacin ức chế cả hai enzyme cyclo-oxygenase I (COX-1) và cyclo-oxygenase-II (COX-II), do đó nó sẽ ức chế tổng hợp prostaglandin E₂ và prostaglandin I₂ từ acid arachidonic dẫn đến giảm bài tiết chất nhày và bicarbonat, tạo điều kiện cho HCl và pepsin tấn công gây tổn thương niêm mạc và gây viêm loét dạ dày. Do đó, gây loét dạ dày bằng indomethacin là mô hình kinh điển dùng để nghiên cứu tác dụng bảo vệ dạ dày của thuốc theo cơ chế tăng cường yếu tố bảo vệ mà chủ yếu là tăng chất nhày bảo vệ niêm mạc.

Trong nghiên cứu này, đề tài sử dụng indomethacin liều 40 mg/kg dùng một lần duy nhất đường uống để gây mô hình loét dạ dày ở chuột cống trắng. Đây là mô hình được sử dụng từ lâu, tuy nhiên hiện nay vẫn rất phổ biến trên thế giới.

Từ kết quả thu được cho thấy, Indomethacin 40 mg/kg gây loét dạ dày rõ rệt (lô mô hình) so với lô chứng sinh học với 100% chuột bị loét. Lô chuột uống misoprostol 50 µg/kg đã làm giảm mức độ loét rõ rệt so với chuột lô mô hình về tỉ lệ chuột có loét, chỉ số loét và phần trăm ức chế loét ($p < 0,01$). Lô uống cao cỏ rươi lá bắc làm giảm tỉ lệ chuột có loét so với lô mô hình tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), nhưng lại làm giảm rõ rệt chỉ số loét và phần trăm ức chế loét ($p < 0,05$). Khả năng ức chế loét của lô Misoprostol liều 50 µg/kg là 29.29%. Misoprostol có bản chất là prostaglandin E₁, thuốc đã được chứng minh là có tác dụng tốt trong phòng và điều trị các trường hợp loét dạ dày do sử dụng NSAID ức chế enzym COX-1 nên làm giảm tổng hợp các PG có tác dụng bảo vệ dạ dày. Khả năng ức chế loét của cao CRLB liều thấp (180mg cao/kg) là 23.23% cao hơn cao CRLB liều cao (360 mg cao/kg) là 14.14%.

Tổn thương đại thể và vi thể tương đương với các kết quả về chỉ số loét thu được. Trên cả lô uống misoprostol và mẫu cao chiết, đa số là hình ảnh

sung huyết và các chấm loét trên đại thể, các tổn thương viêm loét nhẹ đến vừa. Tuy nhiên trên lô chuột uống cao cỏ rươi lá bắc có rải rác hình ảnh các ổ loét sâu, vết xuất huyết.

Các kết quả nghiên cứu này cho thấy cao chiết từ loài cỏ rươi lá bắc có tác dụng bảo vệ dạ dày trên mô hình gây loét bằng indomethacin.

KẾT LUẬN

1. Kết luận về độc tính cấp và bán trường diễn của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc:

a/ Kết luận về độc tính cấp của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc: Chưa xác định được LD50 của cao CRLB theo đường uống. Cao CRLB không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 25gam/kg.

b/ Kết luận về độc tính bán trường diễn của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc: Sau 12 tuần uống Cao CRLB với liều 180 mg/kg/ngày (tương đương liều điều trị dự kiến trên người) không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng. Cao CRLB với liều 540 mg/kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương liều điều trị dự kiến trên người) làm tăng ALT so với lô chứng sinh học; giá trị trung bình ALT cao hơn một chút so với giới hạn trên của mức bình thường ở chuột cống.

2. Kết luận về tác dụng chống loét dạ dày của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ cây cỏ rươi lá bắc theo mô hình loét dạ dày bằng Indomethacin.

Cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ phần trên mặt đất của cây cỏ rươi lá bắc liều 180mg cao/kg có tác dụng ức chế loét 23.23% so với lô mô hình, sự khác biệt chỉ số loét có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), làm giảm tổn thương trên hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột.

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu trên thực nghiệm cho thấy cao chiết từ loài cỏ rươi lá bắc là sản phẩm có tính an toàn cao, có tác dụng chống loét dạ dày tốt. Do vậy đề tài đưa ra một số kiến nghị như sau:

- Thực hiện thêm các nghiên cứu về tính an toàn và tác dụng không mong muốn trên lâm sàng của cao chiết từ cỏ rươi lá bắc trên động vật thực nghiệm trong thời gian dài hơn.

- Bước đầu áp dụng nghiên cứu đánh giá hiệu quả trên lâm sàng đối với người tình nguyện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Bay (2007), *Bệnh học và điều trị Nội khoa (kết hợp Đông- Tây y)*, Nhà xuất bản Y học, pp. 127-140.
2. Phạm Bá Tuyên, Nguyễn Trọng Thông, Đỗ Thị Phương, Phan Văn Hoàn (2012), *Nghiên cứu tác dụng kháng Helicobacter Pylori và chống loét tá tràng của Hpmax*, Tạp chí nghiên cứu Y học 3C(80), pp. 109-115.
3. Eusebi, L. H., Zagari, R. M., Bazzoli, F. (2014), Epidemiology of Helicobacter pylori infection, Helicobacter, 19 Suppl 1, pp.1-5.
4. Hà Văn Thiệu (2021), *Bệnh học tiêu hóa nhi*, NXB Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh, pp. 223-231.
5. Hội khoa học tiêu hóa Việt Nam (2013), *Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị Helicobacter pylori tại Việt Nam*.
6. Hoàng Ngọc Thăng (2014), *Bệnh loét dạ dày tá tràng*, NXB Đại học Huế 2014.
7. Quách Trọng Đức, Trần Kiều Miêu (2012), *Điều trị loét dạ dày tá tràng*, NXB Y Học chi nhánh thành phố Hồ Chí Minh, p.209-222.
8. Hoàng Trọng Thăng (2014), *Giáo trình sau Đại học – Bệnh tiêu hóa Gan mật*, NXB Đại học Huế, pp. 105-131.
9. Phạm Thiệp, Vũ Ngọc Thúy (2002), *Thuốc biệt dược và cách sử dụng*, NXB Y học, p.18, p.112, p.209, p.210, p.310-311, p.627, p.693, p.694, p.832-833, p.902-903.
10. Trường đại học Y Hà Nội (2006), *Nội khoa Y học cổ truyền*, NXB Y học, pp. 154-159.
11. Trần Thúy, Vũ Nam (2004), *Vị quản thống, Chuyên đề nội khoa Y học cổ truyền*, NXB Y học, pp. 307-316.

12. Khoa Y học cổ truyền, Trường đại học Y Hà Nội (2006), *Viêm loét dạ dày-tá tràng, Chuyên đề nội khoa y học cổ truyền*, NXB Y học, pp. 151-164.
13. Nguyễn Thiên Quyến, Đào Trọng Cường (2008), *Chứng vị quản thống, Chẩn đoán phân biệt chứng trạng trong đông y*, NXB Văn hóa dân tộc, pp. 1049-1055.
14. 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.
15. Trương Việt Bình chủ biên (2015). *Bài giảng bệnh học nội khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, p.78-91.
16. Viện nghiên cứu Trung y chủ biên (2013). *Chẩn đoán phân biệt chứng trạng trong Đông y*, tập 2, Nhà xuất bản Văn hóa Dân tộc, 1049 – 1055.
17. Nguyễn Nhược Kim chủ biên (2012). *Lý luận y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, Thái Nguyên.
18. Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam (2017), *Phương tế học*, p.45-46, p.59-60, p.64-65, p.182.183.
19. Tóm tắt các công trình nghiên cứu khoa học (1957- 1987), viện y học cổ truyền Việt Nam, tr. 16-25.
20. Đỗ Tất Lợi (2004), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, NXB Y học, pp. 33,65,363,384,481,482,633,654,863.
21. Viện dược liệu (2006), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, tập I, NXB Khoa học và kỹ thuật, pp. 158,326,432,487,551.
22. Đoàn Thị Nhu, Hà Văn Mạo và cộng sự (1991), Nghiên cứu tác dụng của Nghệ và Bạch truật, thông tin Y học cổ truyền Việt Nam.
23. Đào Ngọc Bảo, Nguyễn Văn Bính, Trần Việt Tú (1991), Nhận xét tác dụng của đơn số 12 trong điều trị bệnh loét hành tá tràng và loét hành tá tràng có viêm dạ dày, Hội thảo điều trị loét hành tá tràng ở Việt Nam trong tương lai- Hà Nội 5/1991.
24. Lê Kinh Doanh, Trịnh Ngọc Trúc, Võ Minh Đạo, Lê Quý Cường (1994), Nghiên cứu tác dụng của viên BIVINA trong điều trị loét dạ dày hành tá tràng, thông tin YHCT Việt Nam, 77, 3-7.

25. Võ Văn Chi (2012), *Từ điển cây thuốc Việt Nam*, Tập 2, NXB Y học.
26. Lê Phương Thảo (2019), “Bước đầu nghiên cứu thành phần hóa học của cây Cỏ rươi lá bắc (*Murdannia bracteata* J.K.Morton ex D.Y.Hong)”, Trường đại học Y Dược, ĐHQGHN.
27. Phạm Hoàng Hộ (2003), *Cây cỏ Việt Nam*, Tập 3, NXB Trẻ, tr. 376 -380.
Bộ môn dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội (2015). *Dược lý học lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
28. Deyuan Hong, Robert A. DeFilipps (2000), Commelinaceae R. Brown, in: Wu, Z. Y. & P. H. Raven (eds.), *Flora of China. Vol. 24 (Flagellariaceae through Marantaceae)*, Science Press, Beijing, and Missouri Botanical Garden Press, St. Louis.
29. Govaerts R (2004), *World Checklist of Monocotyledons Database in ACCESS: 1–54382*, The Board of Trustees of the Royal Botanic Gardens, Kew.
30. Wang Guei Jane et al (2007), *Selective inducible nitric oxide synthase suppression by new bracteanolides from Murdannia bracteata*, *Journal of Ethnopharmacology*, 112, 221–227
31. Yam MF, Ang LF, Lim CP et al (2010), *Antioxidant and hepatoprotective effects of Murdannia bracteata methanol extract* *Journal of acupuncture and meridian studies*, 3(3), tr. 197-202.
32. Wang YC, Huang TL (2005), *Screening of anti-Helicobacter pylori herbs deriving from Taiwanese folk medicinal plants*, *FEMS Immunology, Medical Microbiology*, 43(2), tr. 295-300.
33. Wang GJ, Chen SM, Chen WC et al (2007), *Selective inducible nitric oxide synthase suppression by new bracteanolides from Murdannia bracteata*, *Journal of Ethnopharmacology*, 112(2), tr. 221-227.

34. Ooi KL, Loh SI, Tan ML và các cộng sự (2015), *Growth inhibition of human liver carcinoma HepG2 cells and α -glucosidase inhibitory activity of *Murdannia bracteata* (CB Clarke) Kuntze ex JK Morton extracts*, Journal of Ethnopharmacology, 162, tr. 55-60.
35. Chang Yung Sing, Tan CS, Loh YC et al (2016), *Vasorelaxation study and tri-step infrared spectroscopy analysis of Malaysian local Herbs*, Journal of pharmacopuncture, 19(2), tr. 145.
36. <https://www.ebay.com/p/Beijing-Grass-Supplement-Murdannia-Loriformis-Herbal-100-Capsules/848033180>
37. <https://www.herbsthaitam.com/herbs-in-capsule-m/compound-murdannia-loriformis-capsule>
38. <http://www.healthandwellbeingtips.net/medication-and-treatment/angel-grass-in-cancer-treatment>
39. Bộ Y tế (2015) Về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu”. Số 141/QĐ-K2ĐT, 27/10/2015.
40. Jalilzadeh-Amin G, Najarnezhad V, Anassori E, et al (2015), *Antiulcer properties of *Glycyrrhiza glabra* L. extract on experimental models of gastric ulcer in mice*, Iranian journal of pharmaceutical research:IJPR, 14(4), pp. 1163.
41. C Carrasco-Pozoa, R L Castillo, C Beltrán, et al (2016), *Molecular mechanisms of gastrointestinal protection by quercetin against indomethacin-induced damage*, Journal of Nutrition Biochemistry. 27, tr. 289–298.
42. Patel K, Patel B, Patel A, Shah S (2017), *Pharmacology Evaluation of Anti-ulcer Activity of *Caesalpinia crista* in Rats*, Int J Pharm Sci Nanotech, 10(4), pp.3772-3778.

43. J Cabeza (2002), "Effect of melatonin against gastric injury caused by ischemia- reperfusion", *Biological Rhythm Reseach Published*. 33(3), tr. 319- 332
44. T Kyoï, S Kitazawa, K Tajima, et al (2004), Phosphodiesterase type IV inhibitors prevent ischemia- reperfusion induced gastric ulcer injury in rat, *Journal of Pharmacological Sciences*. 95(3), tr. 321-328.
- M Joshi, M Dorababu, T Prabha, et al (2004), Pterocarpus marsupium on
45. NIDDM- induced rat gastric ulceration and mucosal offensive and defensive factors, *Indian Journal of Pharmacology*(36), tr. 296- 302.
- Gerhard Vogel H. (2006), *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*. Chapter J: Activity on the gastrointestinal tract,
46. ulcer through immobilization, Springer. J.3.7.2, tr. 868-869.
- 刘巴 , 李雪达 , 徐和利, 等(2002)。5 种中药制品幽螺杆菌的研究 (J) 。中国新药志, 11 (6) : 457-458.
47. (Luu Ba, Lý Tuyết Đà, Từ Hòa Lợi và cộng sự (2002). Nghiên cứu thực nghiệm về 5 chế phẩm Trung dược có tác dụng ức chế vi khuẩn Hp (J). *Tạp chí tân dược Trung Quốc* 11(6): 457-458)
48. 袁红霞著 (2012) , 慢性胃炎百家白方, 中国中医药出版社。
(Nguyễn Hồng Hạ Trúc (2012), Các bài thuốc chữa viêm loét dạ dày mạn tính, NXB Trung y dược Trung quốc).
49. 林小武 (2003) , *胃炎临床研究*, 上海科学技术出版社。
(Lâm Tiểu Vũ (2003), Nghiên cứu lâm sàng viêm loét dạ dày, NXB Khoa học nghệ thuật Thượng Hải).
50. 中国科学艺术协会 (2021) , *中医临床研究*, 第 13 卷, 第二集。
(Hiệp hội Khoa học và nghệ thuật Trung Quốc (2021), Nghiên cứu lâm sàng Trung y, quyển 13, tập 2).

51. Raish M, Shahid M, Bin Jordan YA, et al (2021). Gastroprotective Effect of Sinapic Acid on Ethanol-Induced Gastric Ulcers in Rats: Involvement of Nrf2/HO-1 and NF- κ B Signaling and Antiapoptotic Role. *Front Pharmacol*.
52. Simões S, Lopes R, Campos MCD, et al. (2019). Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation. *Animal Model Exp Med*.

PHỤ LỤC 1
TIÊU CHUẨN CƠ SỞ

ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI	Cao khô cây cỏ rươi lá bắc	TC-02-CK
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC	<i>Extractum</i> <i>Murdannia bracteata</i>	Có hiệu lực kể từ ngày kí

***Nguồn gốc:** Cao khô phân đoạn ethyl acetat của phần trên mặt đất cây
Cỏ rươi lá bắc (*Murdannia Bracteata*), họ Thài lài (Commelinaceae)

I. YÊU CẦU KỸ THUẬT

1.1. Tính chất

Khối bột khô tơi, đồng nhất, màu xanh lục sẫm, dễ hút ẩm, có mùi thơm đặc trưng của dược liệu, không có mùi nấm mốc, vị ngọt nhẹ.

1.2. Độ mất khối lượng do làm khô

Không quá 5,0 %

1.3. Độ mịn

Lấy 20g chế phẩm, không ít hơn 95% phần tử qua được rây số 180 và không quá 40% qua được rây số 125.

1.4. Định tính

Cao phải thể hiện phép thử định tính của Flavonoid, terpenoid từ cây cỏ rươi lá bắc.

1.5. Định lượng

Hàm lượng Flavonoid toàn phần trong cao chiết không ít hơn 3,2 %.

1.6. Tro toàn phần: Không quá 5 %.

1.7. Kim loại nặng: Không quá 10 ppm

1.8. Độ nhiễm khuẩn: Đạt mức 4- Theo ĐĐVN 5

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ

2.1. Tính chất: bằng cảm quan, mẫu cao phải có những đặc điểm đã nêu.

2.2. Mất khối lượng do làm khô

Tiến hành theo phương pháp xác định mất khối lượng do làm khô (Phụ lục 9.6, DDVN V). Cao khô phân đoạn phải được làm thành mảnh nhỏ đường kính không quá 3 mm; lượng đem thử từ 2 g đến 5 g; chiều dày lớp mẫu thử đem sấy là 5 mm và không quá 10 mm nếu có cấu tạo xốp. Nhiệt độ và thời gian sấy theo yêu cầu của chuyên luận riêng.

2.3. Độ mịn

Tiến hành xác định độ mịn của bột theo Phụ lục 3.5, DDVN V. Lấy 20 g mẫu cao, không ít hơn 95% phần tử qua được rây số 180 và không quá 40% qua được rây số 125.

2.4. Định tính

-Tiến hành:

Đối với cao khô ta cần định tính Flavonoid là chất có hoạt chất sinh học chính trong dược liệu cỏ rươi lá bắc.

Phản ứng hóa học

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

Ống 1: Thêm 5 giọt acid hydrocloric đậm đặc (TT) và ít bột maggesi, dung dịch chuyển dần từ màu vàng nhạt sang màu tím đỏ.

Ống 2: Thêm 2 giọt dung dịch natri hydroxyl 20% (TT), xuất hiện màu vàng đậm.

Ống 3: Thêm 2 giọt dung dịch sắt (III) clorid 5% (TT), dung dịch có màu nâu tím.

2.5. Định lượng

Flavonoid toàn phần trong mẫu cao có thể chiết xuất bằng dung môi methanol hoặc ethanol. Chiết flavonoid toàn phần từ mẫu cao bằng phương pháp chiết siêu âm dụng dung môi MeOH.

Dung dịch thử gốc: Cân chính xác khoảng 0.4 g cao phân đoạn vào cốc có mỏ, thêm 2,0 ml MeOH, lắc cho tan cao rồi chuyển vào bình định mức 10,0 ml, lấy MeOH tráng cốc 2 lần và thêm đến vạch được dung dịch thử gốc. Từ dung dịch trên lấy chính xác 1ml cho vào bình định mức 50,0 ml và thêm đến vạch bằng MeOH được dung dịch thử gốc có độ hấp thụ quang A (0.2-0.8 Abs).

Chuẩn bị dung dịch chuẩn gốc

Dung dịch chuẩn gốc: cân chính xác khoảng 10,0 mg quercetin cho vào bình định mức dung tích 10,0 ml, hòa tan và thêm đến vạch bằng MeOH. Thu được dung dịch quercetin chuẩn nồng độ 1mg/ml. Từ dung dịch này pha loãng bằng MeOH thành dung dịch quercetin chuẩn gốc có nồng quercetin 100 µg/ml bằng cách lấy 10ml dung dịch chuẩn gốc trên cho vào bình định mức 100,0 ml và thêm MeOH đến vạch.

Chuẩn bị dung dịch để đo quang

Chuẩn bị dung dịch thử: Lấy 1,0ml dung dịch thử gốc cho vào bình định mức dung tích 10,0 ml. Thêm vào bình 4ml nước cất; 0,3ml NaNO₂ 5%; 0,5 ml dung dịch AlCl₃/EtOH 5%; 2 ml NaOH 1M lắc đều. Sau khoảng 20 phút thêm nước cất vừa đủ 10ml lắc đều đem đi đo độ hấp thụ.

Chuẩn bị dãy dung dịch chuẩn: pha 1 dãy dung dịch chuẩn quercetin có nồng độ biến thiên trong khoảng 5-50 µg/ml

Lắc đều. Sau khoảng 20 phút thêm nước cất vừa đủ 25ml, lắc đều, đem đi đo độ hấp thụ.

- Chuẩn bị mẫu trắng: thay 1,0ml dung dịch thử bằng 1,0ml nước cất các bước còn lại tiến hành tương tự.

Tiến hành đo quang

- Quét phổ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn. Từ kết quả phổ hấp thụ xác định bước sóng định lượng là bước sóng cực đại. Thực nghiệm cho thấy cực đại ở bước sóng 425nm, lựa chọn bước sóng định lượng là 425nm.
- Tiến hành đo độ hấp thụ của dãy chuẩn tại bước sóng 425nm xây dựng đường chuẩn quercetin.
- Tiến hành đo độ hấp thụ của dung dịch thử tại bước sóng 425nm, dựa vào phương trình đường chuẩn tính ra nồng độ của flavonoid toàn phần có trong mẫu tính theo quercetin.

Cách tính kết quả

Đo độ hấp thụ của dãy chuẩn từ đó xây dựng đường chuẩn quercetin. Do độ hấp thụ của mẫu chuẩn. Xác định hàm lượng flavonoid toàn phần trong mẫu dược liệu theo công thức sau:

$$F(\%) = C_x \times 10^{-6} \times 50 \times 10 \times \frac{100}{100 - h} \times \frac{1}{m} \times 100 (\%)$$

Trong đó: F: là hàm lượng flavonoid toàn phần có trong dược liệu (%)

C_x : là nồng độ flavonoid toàn phần trong dung dịch thử tính theo quercetin (Giá trị này được phần mềm trong máy quang phổ UV-VIS Cary 60 tính ra dựa vào đường chuẩn quercetin và độ hấp thụ A_x của mẫu thử) (mg/ml)

h : là độ ẩm của dược liệu (Độ ẩm Cỏ rươi lá bắc xác định trên cân hàm ẩm là: 8.3 (%))

m : là khối lượng mẫu ban đầu (g)

50×10: là độ pha loãng

2.6. Tro toàn phần

Tiến hành theo phương pháp xác định tro toàn phần, phương pháp 1 (Phụ lục 9.8, ĐĐVN V).

2.7. Kim loại nặng

Lấy 1,0 g chế phẩm, tiến hành theo phương pháp 3 (Phụ lục 9.4.8, ĐĐVN V). Dùng 1,0 ml dung dịch mẫu 10 phần triệu (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

2.8. Độ nhiễm khuẩn: Tiến hành theo phương pháp thử giới hạn nhiễm khuẩn, phương pháp đĩa thạch (Phụ lục ĐĐVN V).

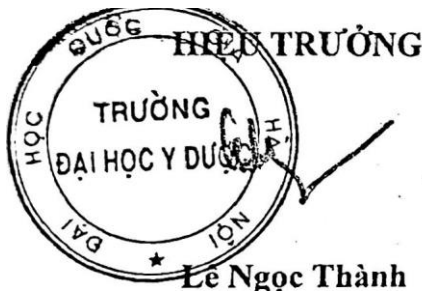
3. ĐÓNG GÓI, BẢO QUẢN

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

Hà Nội, ngày 28 tháng 12 năm 2022

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

NGƯỜI XÂY DỰNG TIÊU CHUẨN



PGS.TS. Vũ Đức Lợi

PHỤ LỤC 2



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HÀ NỘI BỘ MÔN THỰC VẬT

PHIẾU GIÁM ĐỊNH TÊN KHOA HỌC

Số 13/2023

Người thu mẫu: Vũ Đức Lợi
Người gửi mẫu: Đỗ Thị Mai Hương
Ngày thu mẫu: 15/11/2022
Nơi thu mẫu: Thị trấn Cổ Lễ, huyện Trực Ninh, tỉnh Nam Định
Tên địa phương: cây Bao tử
Mô tả mẫu: Mẫu tươi gồm cả cây mang lá, hoa

Kết quả giám định: Căn cứ vào các tài liệu thực vật hiện có tại Trường Đại học Dược Hà Nội với các đặc điểm của các bộ phận mẫu cây, đã xác định mẫu trên có:

- Tên khoa học: *Murdannia bracteata* (C.B.Clarke) J.K.Morton ex D.Y.Hong
- Họ: Commelinaceae
- Tên thường gọi: Trai lá hoa, Cỏ rươi lá bắc

Hà Nội, ngày 25 tháng 4 năm 2023

Phụ trách Bộ môn

Người giám định

TS. Hoàng Quỳnh Hoa

ThS. Nghiêm Đức Trọng

Tài liệu tham khảo

1. Võ Văn Chi (2003), *Từ điển Thực vật thông dụng*, NXB Khoa học - Kỹ thuật, Tập 2
2. Phạm Hoàng Hộ (2003), *Cây cỏ Việt Nam*, NXB Trẻ, Quyển III
3. Deyuan Hong, Robert A. DeFilipps (2000), Commelinaceae R. Brown, in: Wu, Z. Y. & P. H. Raven (eds.), *Flora of China. Vol. 24 (Flagellariaceae through Marantaceae)*, Science Press, Beijing, and Missouri Botanical Garden Press, St. Louis.

Hình ảnh mẫu Cỏ rươi lá bắc (*Murdannia bracteata* (C.B.Clarke) J.K.Morton ex D.Y.Hong) kèm theo Phiếu giám định số 13/2023 ngày 25/4/2023



PHỤ LỤC 3

* Đặc điểm hình thái loài *Murdannia bractea*:

Cây thân thảo, sống lâu năm. Rễ sợi, dài, đường kính 0,15 – 0,4 mm. Thân hình trụ, có khía dọc, chia đốt dài 3 – 10 cm, màu xanh đậm; lông phủ dày đặc, màu trắng. Lá đơn, mọc so le; bẹ lá dài 0,7 – 1,3 cm; màu xanh nhạt, gốc lá có màu trắng, ôm lấy thân, mặt ngoài phủ lông dày đặc, màu trắng; phiến lá nguyên, hình dải dài, hình mác hoặc hình elip thuôn, phiến thon hẹp, dài 3 – 7 cm, rộng 0,6 – 1 cm, đầu nhọn, gân lá chạy thẳng song song từ gốc, gân giữa rõ [25], [27].



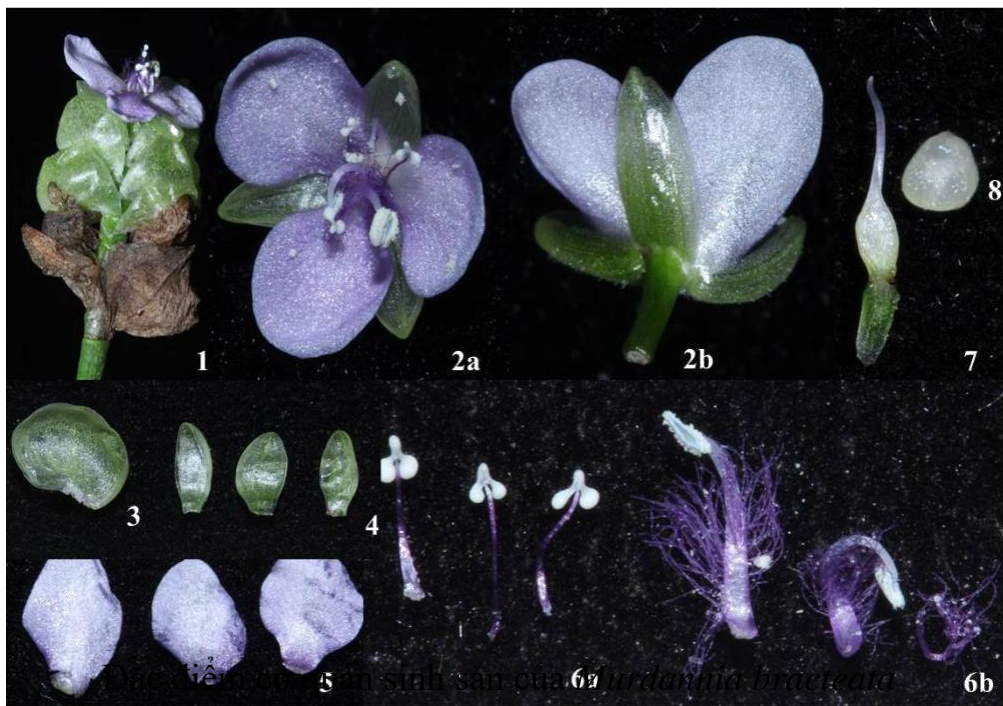
Đặc điểm cơ quan sinh dưỡng của *Murdannia bracteata*

Chú thích: 1. Toàn cây; 2. Rễ cây; 3. Thân cây;

4. Hình thái lá; 5. Bẹ lá; 6. Mép lá.

Cụm hoa mọc ở nách lá hay tận cùng của ngọn, cuống dài 3,5 – 11 cm. Hoa tập hợp thành bông, mỗi bông có 3 – 8 hoa, mỗi hoa có một lá bắc riêng hình bầu dục, rộng 0,6 cm, dài 0,4 cm. Hoa đều, lưỡng tính; cuống hình trụ dài 0,3 – 0,4 cm, màu xanh, nhẵn; đài 3, rời, hình lòng thuyền, rộng 0,2 – 0,3

cm, dài 0,4 cm, màu xanh nhạt, có lông ngắn thưa ở mặt ngoài; tràng 3, rời, hình cánh hoa, rộng 0,7 – 0,9 cm, dài bằng đài, màu tím; nhị 6 cái xếp thành 2 vòng, 3 nhị vòng ngoài bất thụ có chỉ nhị hình sợi, màu tím, dài 0,4 – 0,5 cm, mang bao phấn bất thụ có 3 thùy, 3 nhị hữu thụ có kích thước khác nhau, chỉ nhị mập, màu tím, dài 0,2 – 0,7 cm, mang các lông dài màu tím tập trung ở phần chân của chỉ nhị, bao phấn 2 ô, hình bầu dục, màu trắng; bầu nhụy hình elip thuôn, dài 0,3 cm, đường kính 0,15 cm, màu xanh, bầu 3 lá noãn liền nhau tạo thành 3 ô; vòi nhụy hình sợi dài 0,6 cm, màu tím nhạt. Quả nhỏ, 3 cạnh, có vỏ cứng. Mùa hoa tháng 5 – tháng 11 [25], [27].



Chú thích: 1. Cụm hoa; 2a. Hoa nguyên vẹn nhìn từ trên xuống; 2b. Hoa nguyên vẹn nhìn từ dưới dưới lên; 3. Lá bắc; 4. Đài; 5. Tràng; 6a. Nhị bất thụ; 6b. Nhị hữu thụ; 7. Bầu; 8. Bầu cắt ngang.

*** Quy trình chiết cao:**

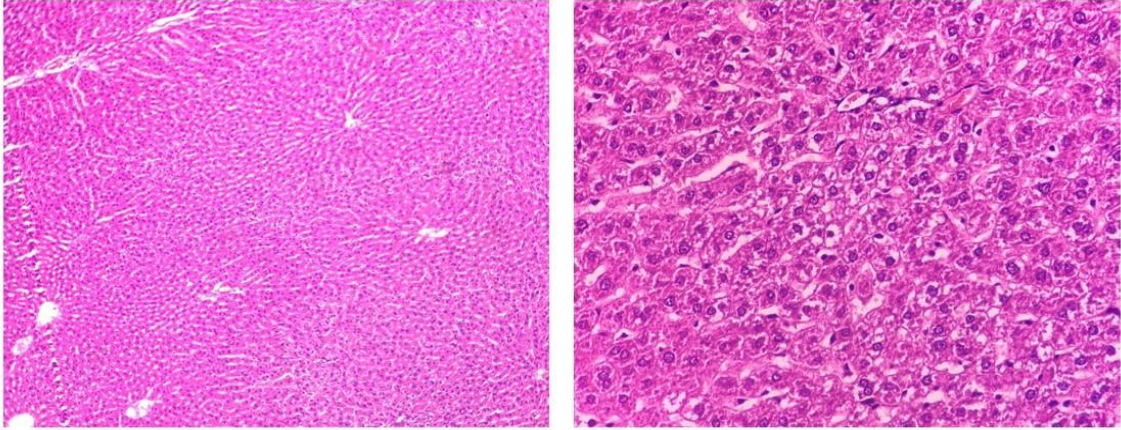
Mẫu lá cây Cỏ rươi lá bắc (2,0 kg) được ngâm chiết bằng dung môi EtOH 80% (3 lần, mỗi lần 10l), sử dụng thiết bị chiết siêu âm ở 40°C trong vòng 30 phút. Lọc các dịch chiết EtOH thu được qua giấy lọc, gộp dịch lọc và cất loại dung môi dưới áp suất giảm, thu được 180 g cao chiết tổng ethanol. Hoà cao tổng với 1 lít nước rồi chiết phân bố với các dung môi có độ phân cực tăng dần: n-hexan, ethyl acetat. Các dịch chiết n-hexan, EtOAc được cất loại dung môi dưới áp suất giảm để thu được phân đoạn tương ứng n-hexan (34,6 g), ethyl acetat (32,8 g). Sử dụng cao phân đoạn ethyl acetat để nghiên cứu độc tính và tác dụng chống viêm. Phân tán cao khô phân đoạn ethyl acetat này trong nước rồi dùng cho chuột uống theo liều thử như mô hình.

PHỤ LỤC 4

*** Một số hình ảnh hình thái vi thể gan:**

GPB 05_Gan; 100X

GPB 05_Gan; 400X

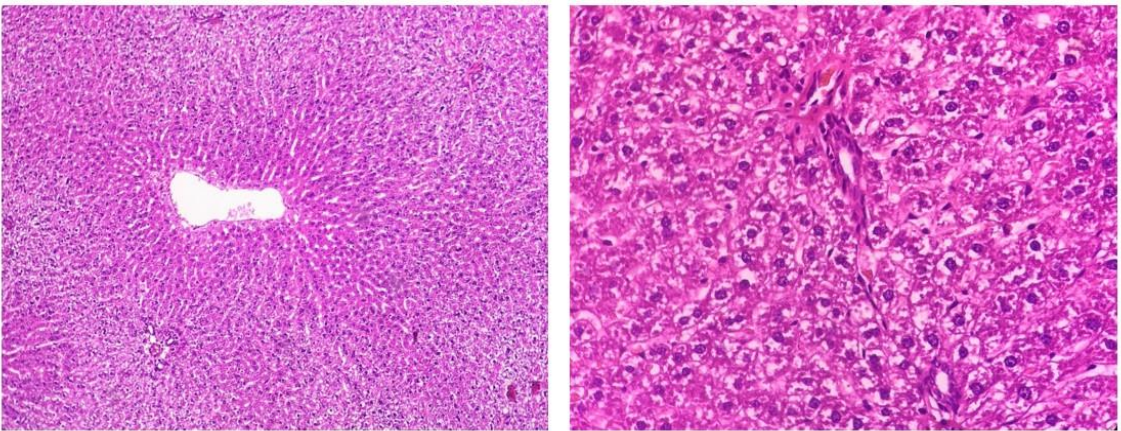


Hình 3.12: Hình thái vi thể gan ở chuột lô chúng

(HE x 100 và HE x 400)

GPB 06_Gan; 100X

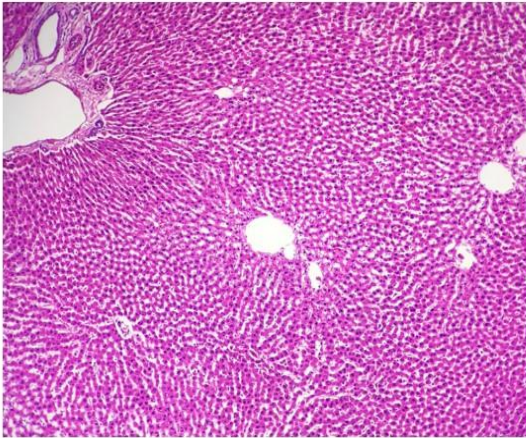
GPB 06_Gan; 400X



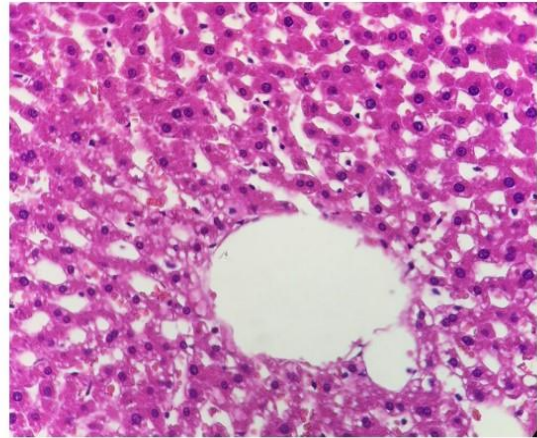
Hình 3.13: Hình thái vi thể gan chuột lô chúng

(HE x 100 và HE x 400)

GPB 29_Gan; 100X

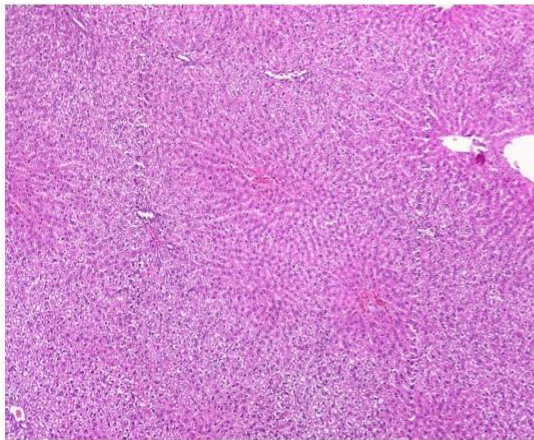


GPB 29_Gan; 400X

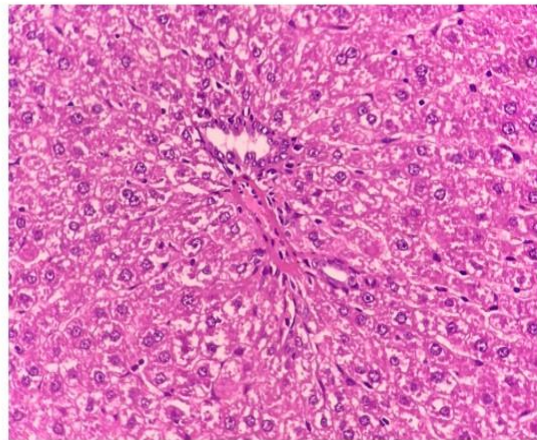


**Hình 3.14: Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 sau 12 tuần uống mẫu thử
(HE x 400)**

GPB 33_Gan; 100X

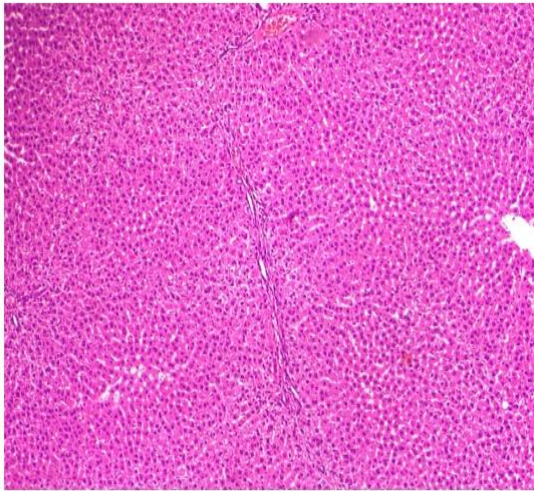


GPB 33_Gan; 400X

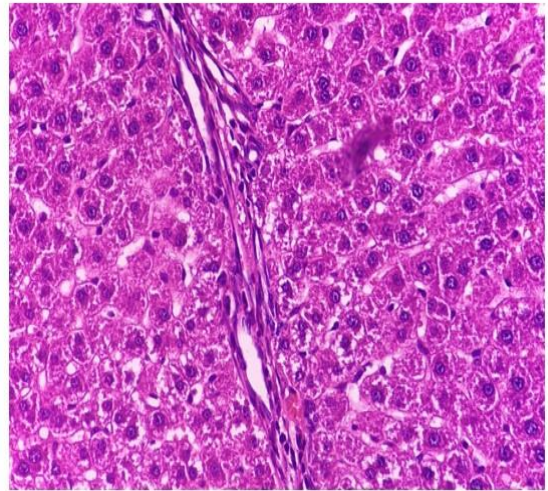


**Hình 3.15: Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 sau 12 tuần uống mẫu thử
(HE x 100 và HE x 400)**

GPB 18_Gan; 100X

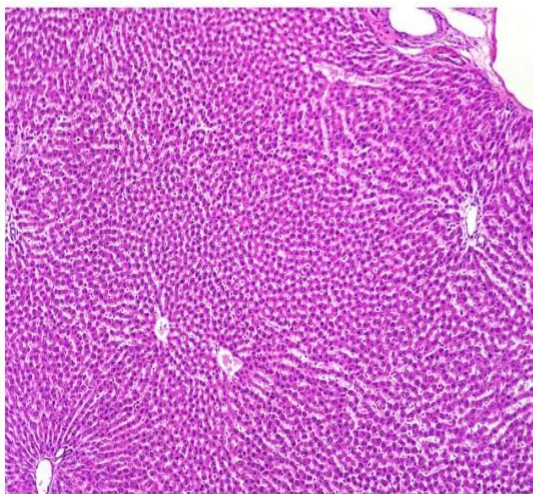


GPB 18_Gan; 400X

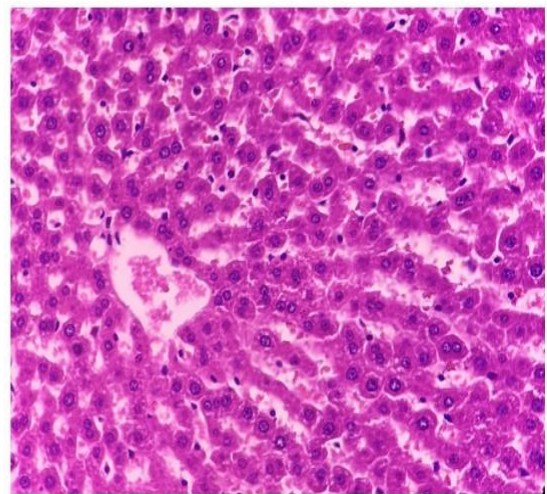


Hình 3.16: Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 sau 12 tuần uống mẫu thử
(HE x 100 và HE x 400)

GPB 22_Gan; 100X



GPB 22_Gan; 400X

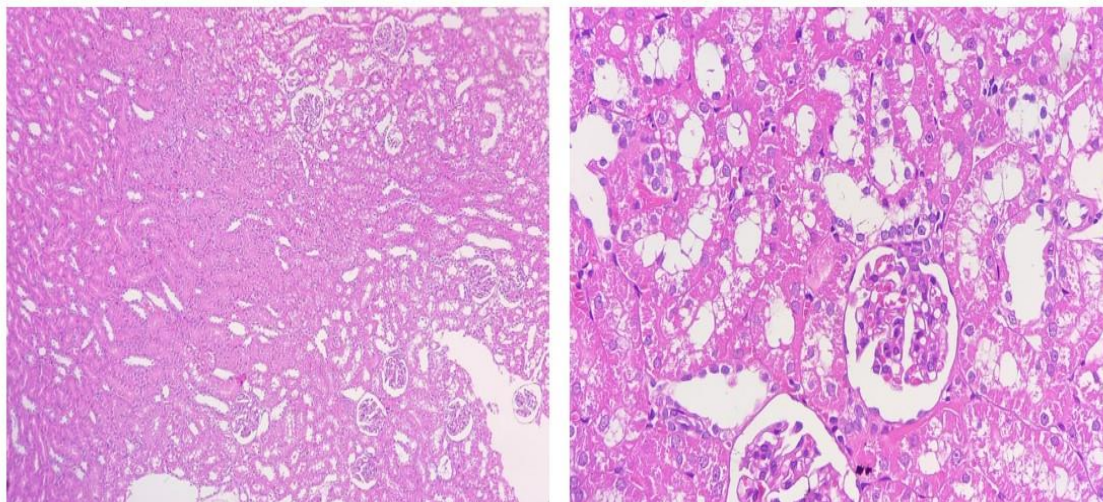


Hình 3.17: Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 sau 12 tuần uống mẫu thử
(HE x 100 và HE x 400)

*** Một số hình ảnh hình thái vi thể thận:**

GPB 05_Thận; 100X

GPB 05_Thận; 400X

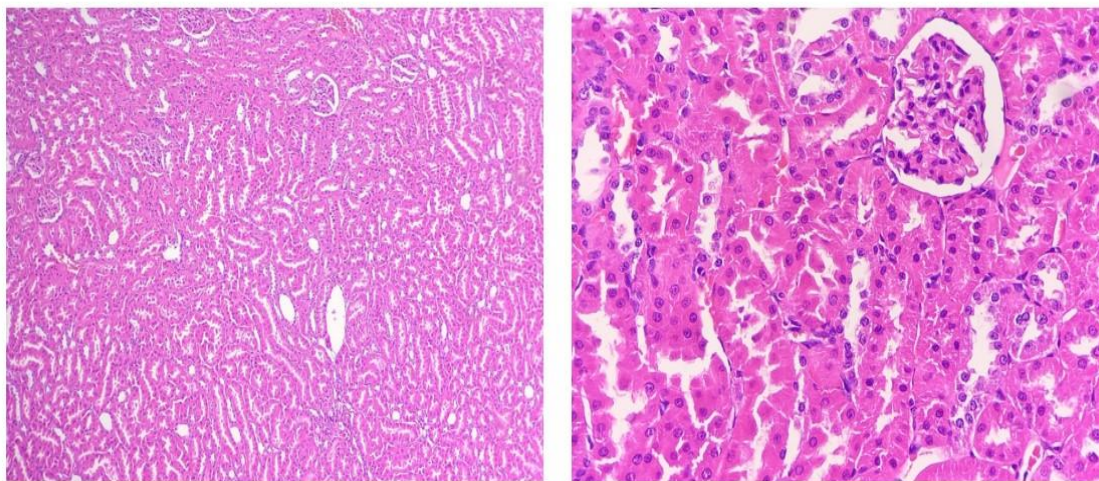


Hình 3.18: Hình thái vi thể thận chuột lô chứng

(HE x 100 và HE x 400)

GPB 06_Thận; 100X

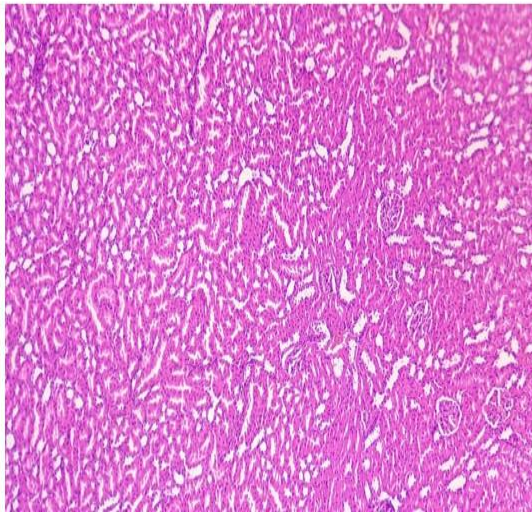
GPB 06_Thận; 400X



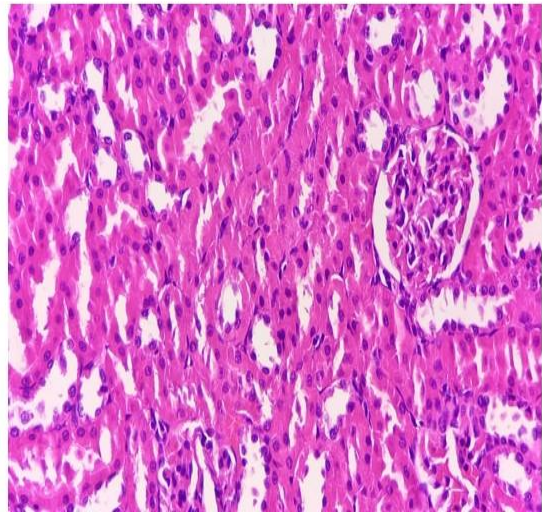
Hình 3.19: Hình thái vi thể thận chuột lô chứng

(HE x 100 và HE x 400)

GPB 29_Thận; 100X

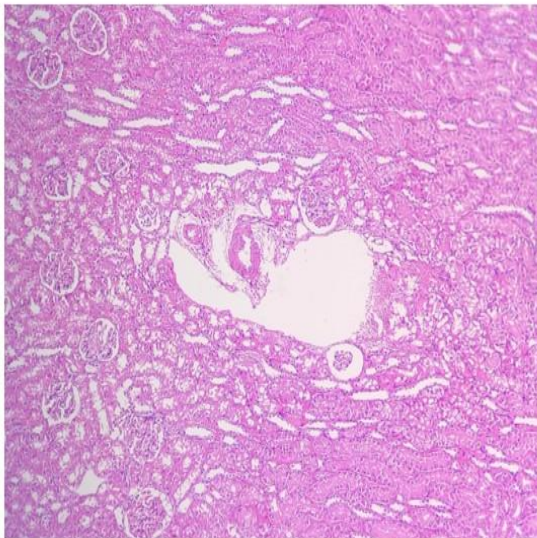


GPB 29_Thận; 400X

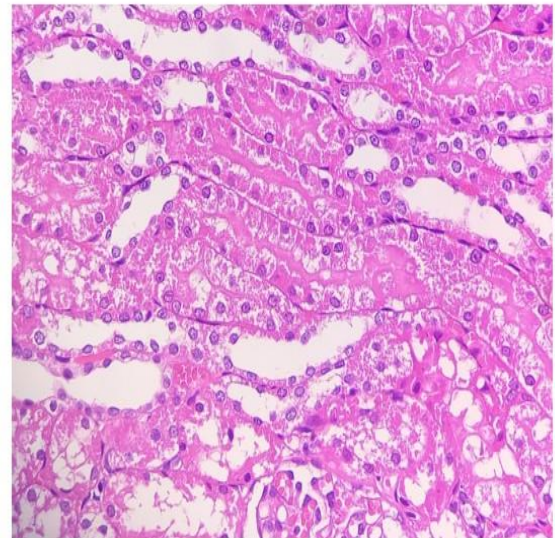


**Hình 3.20: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 sau 12 tuần uống mẫu thử
(HE x 100 và HE x 400)**

GPB 33_Thận; 100X

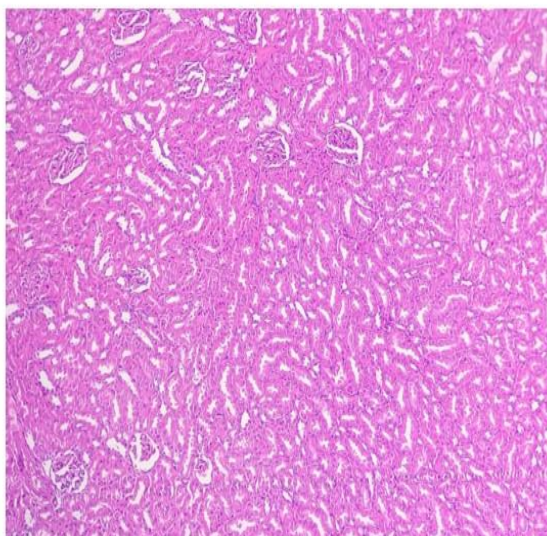


GPB 33_Thận; 400X

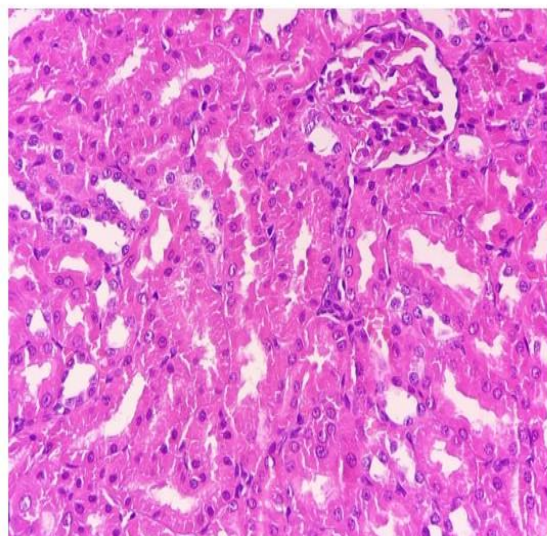


**Hình 3.21: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 sau 12 tuần uống mẫu thử
(HE x 100 và HE x 400)**

GPB 22_Thận; 100X

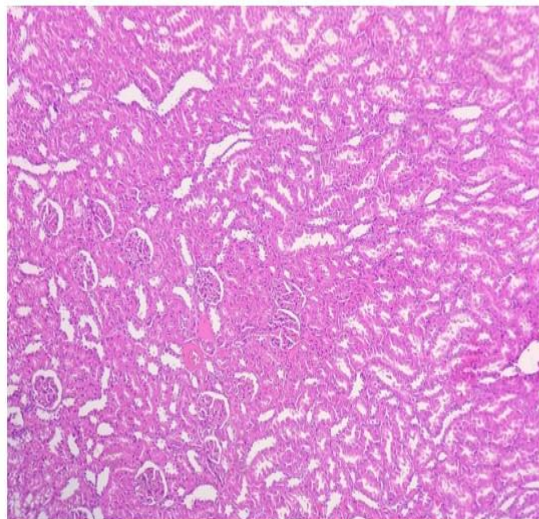


GPB 22_Thận; 400X

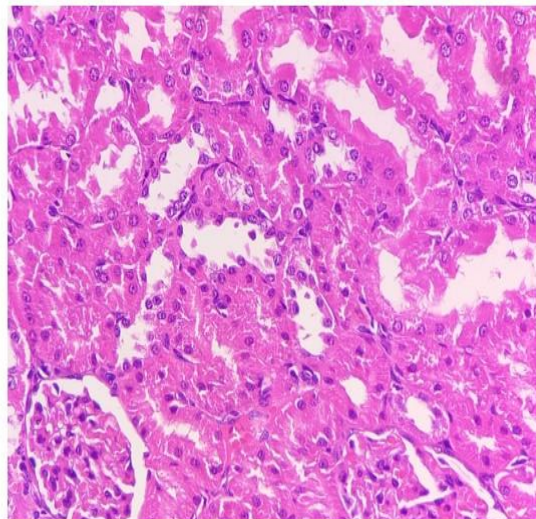


*Hình 3.22: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 sau 12 tuần uống mẫu thử
(HE x 100 và HE x 400)*

GPB 23_Thận; 100X

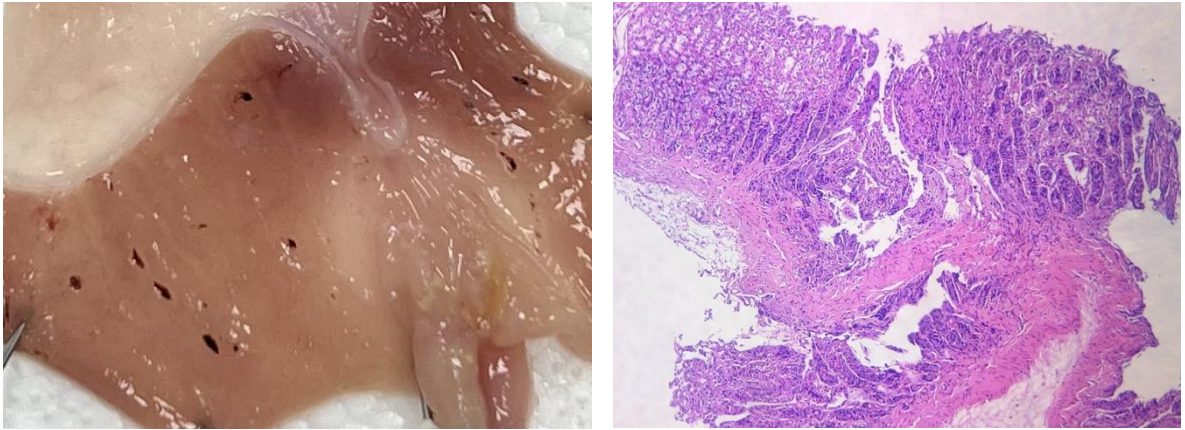


GPB 23_Thận; 400X



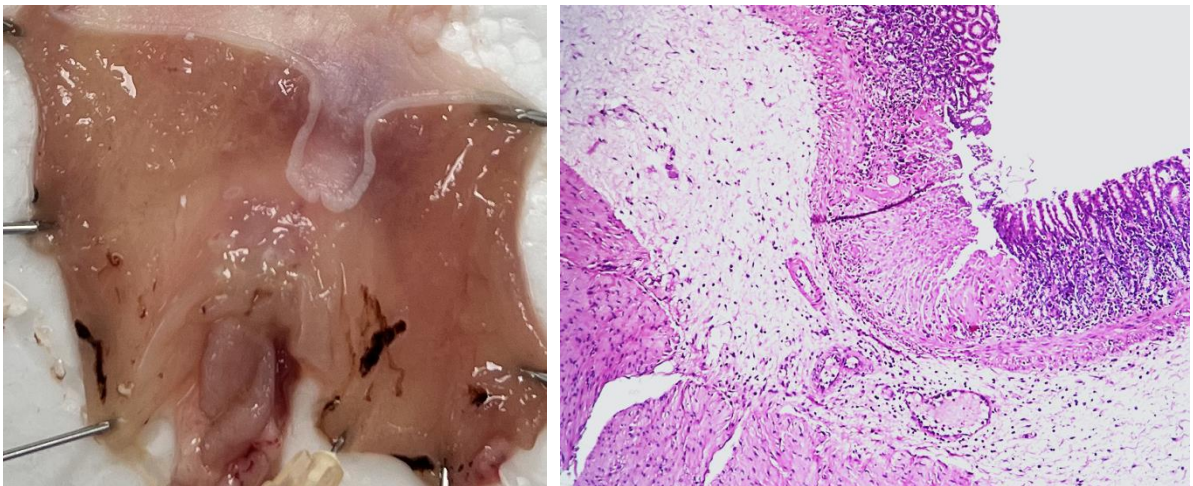
*Hình 3.23: Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 sau 12 tuần uống mẫu thử
(HE x 100 và HE x 400)*

*** Hình ảnh đại thể dạ dày:**



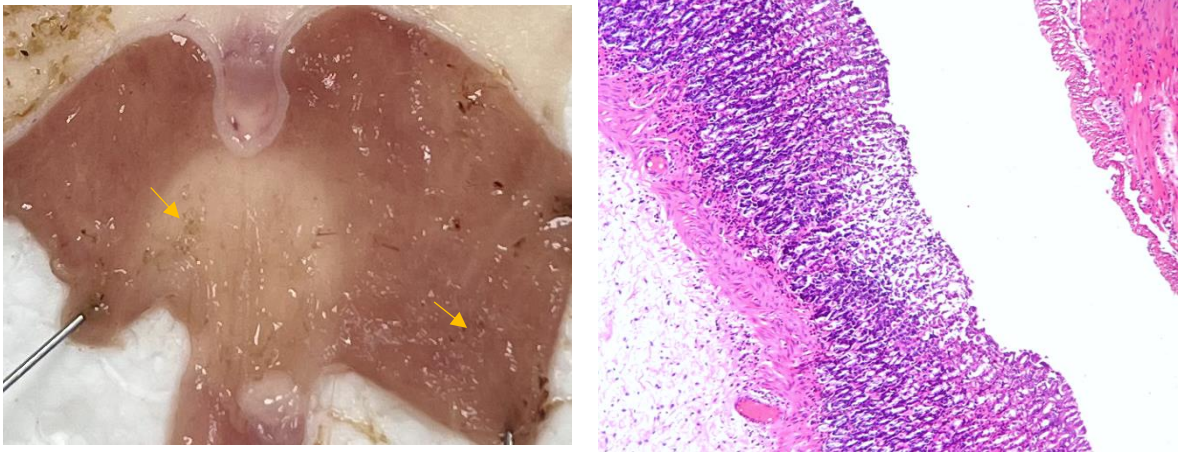
Hình 3.24: Đại thể và vi thể dạ dày chuột lô mô hình

Mảnh cắt là mô dạ dày với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Trên tầng niêm mạc xuất hiện một số điểm viêm tấy trên 2/3 chiều dày lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính (HE, $\times 100$)



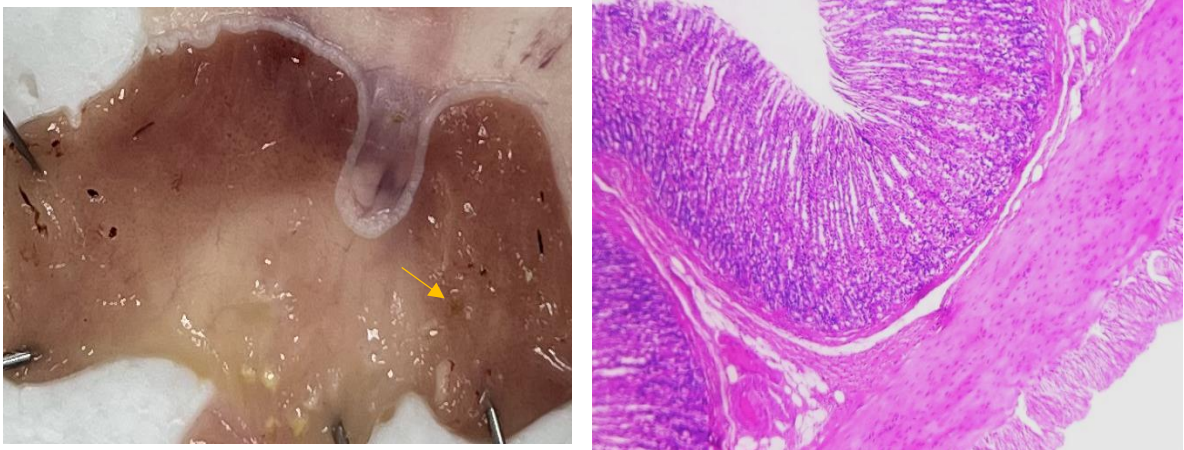
Hình 3.25: Đại thể và vi thể dạ dày chuột lô mô hình

Mảnh cắt là mô dạ dày với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Rải rác một số điểm có tổn thương loét hoại tử đến lớp cơ niêm. Mô đệm xâm nhập nhiều bạch cầu hạt trung tính (HE, $\times 100$)



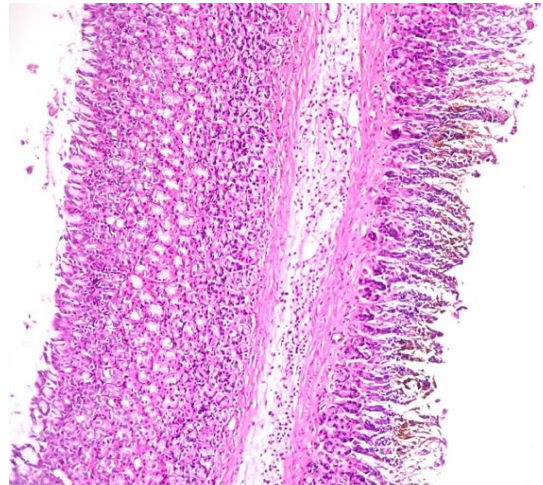
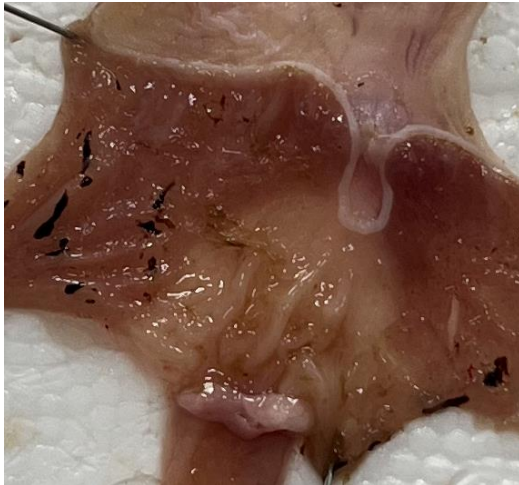
Hình 3.26: Đại thể và vi thể dạ dày chuột lô misoprostol

Mảnh cắt là mô dạ dày với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Trên tầng niêm mạc xuất hiện rải rác điểm viêm trắng đến 2/3 chiều dày lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính (HE, $\times 100$)



Hình 3.27 Đại thể và vi thể dạ dày chuột lô misoprostol

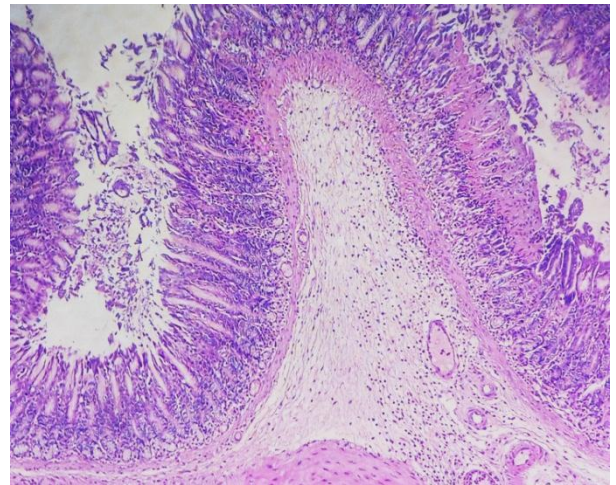
Mảnh cắt là mô dạ dày với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Trên tầng niêm mạc xuất hiện rải rác điểm viêm trắng đến 1/3 chiều dày lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính (HE, $\times 100$)



Hình 3.28 Đại thể và vi thể dạ dày chuột lô MNC1 liều cao

Mảnh cắt là mô dạ dày với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Trên tầng niêm mạc xuất hiện rải rác điểm viêm tợt đến 2/3 chiều dày lớp biểu mô, một số điểm có xuất huyết nhẹ.

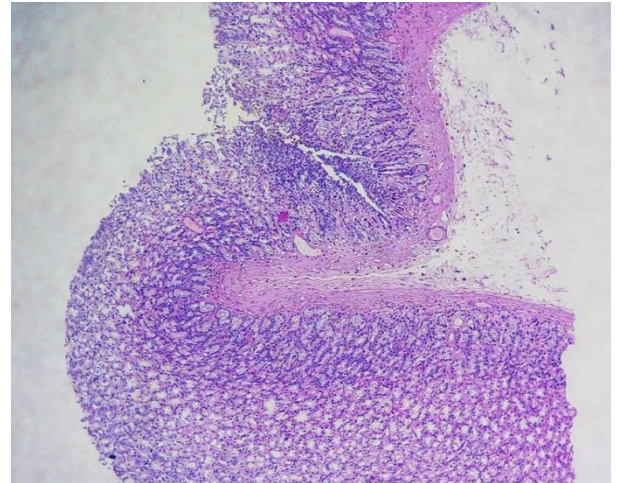
Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính (HE, $\times 100$)



Hình 3.29: Đại thể và vi thể dạ dày chuột lô MNC1 liều cao

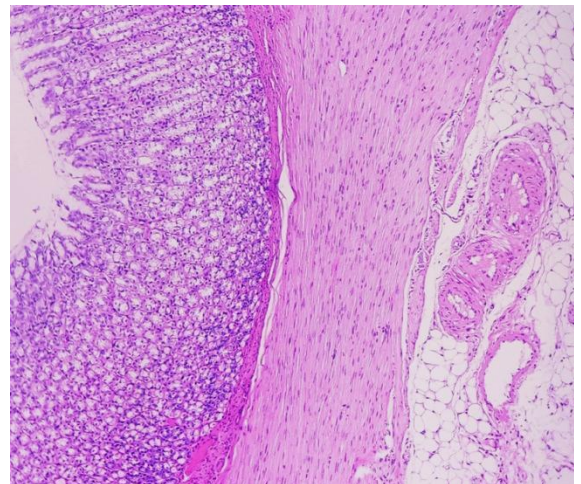
Mảnh cắt là mô dạ dày với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Trên tầng niêm mạc xuất hiện rải rác điểm viêm tợt đến 2/3 chiều dày lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính (HE, $\times 100$)

cầu hạt trung tính (HE, $\times 100$)



Hình 3.30: Đại thể và vi thể dạ dày chuột lô MNC1 liều thấp

Mảnh cắt là mô dạ dày với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Trên tầng niêm mạc xuất hiện rải rác điểm viêm trợt đến 2/3 chiều dày lớp biểu mô, một số điểm có vết xuất huyết nhỏ. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính (HE, $\times 100$)



Hình 3.31: Đại thể và vi thể dạ dày chuột lô MNC1 liều thấp

Mảnh cắt là mô dạ dày với cấu trúc đầy đủ 4 tầng: tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Trên tầng niêm mạc xuất hiện rải rác điểm viêm trợt đến 1/3 chiều dày lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính (HE, $\times 100$)