



Đánh giá tác dụng chống loét dạ dày - tá tràng của viên nang An Dạ trên thực nghiệm

EVALUATING THE ANTI-PEPTIC ULCER EFFECTS OF AN DA CAPSULES IN EXPERIMENTS

Vũ Đức Lợi¹, Nguyễn Phương Dung¹, Hà Quý Anh², Phạm Văn Trường³

¹Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam

²Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

³Sở Y tế Hải Phòng

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng chống loét dạ dày - tá tràng của viên nang An Dạ trên thực nghiệm.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày - tá tràng của viên nang An Dạ trên mô hình gây loét dạ dày - tá tràng bằng Cysteamin trên chuột cống trắng Wistar.

Kết quả: Viên nang An Dạ liều 264 mg/kg/ngày làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số loét so với lô mô hình ($p < 0,05$), ức chế loét (% ức chế loét 59,26% so với lô mô hình). Chỉ số loét ở lô dùng viên nang An Dạ liều 528 mg/kg/ngày không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

Kết luận: Viên nang An Dạ liều 264 mg/kg/ngày có tác dụng chống loét trên thực nghiệm trong khi liều 528 mg/kg/ngày không có tác dụng.

Từ khóa: Viên nang An Dạ, Cysteamin, loét dạ dày - tá tràng, *Murdannia bracteata*, chuột cống trắng.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the anti-peptic ulcer effects of An Da capsules in experiments.

Subjects and methods: Study on the anti-peptic ulcer effects of An Da capsules on a cysteamine-induced peptic ulcer model in Wistar rats.

Results: An Da capsules at a dose of 264 mg/kg/day significantly reduced the ulcer index and inhibited ulcers of 59.26% compared to that of the model batch ($p < 0.05$). The ulcer index in the batch using An Da capsules at a dose of 528 mg/kg/day did not have a statistically significant difference compared to that of the model batch ($p > 0.05$).

Conclusions: An Da capsules at a dose of 264 mg/kg/day anti-peptic ulcer effects in experiments, while the dose of 528 mg/kg/day did not show any effects at all.

Keywords: An Da capsules, Cysteamine, anti-peptic ulcer, *Murdannia bracteata*.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo nghiên cứu năm 2021 có khoảng 8,4% dân số thế giới mắc bệnh loét dạ dày [1]. Nguyên nhân là sự mất cân bằng giữa yếu tố gây loét ở niêm mạc dạ dày và yếu tố bảo vệ tại chỗ [2]. Bệnh gây ra nhiều biến chứng nặng nề như xuất huyết tiêu hoá, ung thư... ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân nếu không điều trị kịp thời [3]. Cỏ rươi lá bắc (*Murdannia bracteata*) đã được sử dụng rộng rãi trong dân gian trên thế giới cho kết quả cải thiện tốt các triệu chứng loét dạ dày - tá tràng trên lâm sàng. Một nghiên cứu lớn tại Đài Loan chỉ ra Cỏ rươi lá bắc (*Murdannia bracteata*) cho hoạt tính ức chế 8/10 chủng HP thử nghiệm - kháng HP ở mức trung bình [4]. Tại Việt Nam nghiên cứu của Nguyễn Thục Anh năm 2023 cho kết quả 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 gây loét dạ dày bằng

Indomethacin [5]. Để có thêm cơ sở khoa học trước khi điều trị trên người bệnh, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu: Đánh giá tác dụng chống loét dạ dày - tá tràng của viên nang An Dạ trên thực nghiệm.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chất liệu nghiên cứu

Mẫu viên nang An Dạ chứa: 400mg Cao khô Cỏ Rươi Lá Bắc (*Murdannia bracteata*), phụ liệu (tinh bột, magnesium stearate, talc, aerosil): vừa đủ 550mg. (sản phẩm của đề tài mã số ĐTĐL.CN-27/21 do Vũ Đức Lợi chủ trì đề tài, bào chế và cung cấp). Liều dùng trên người dự kiến: 2 viên/lần x 2 lần/ngày.

Động vật thí nghiệm

Chuột cống trắng chủng Wistar, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 180 - 220g do Viện vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.

Hóa chất, dung môi, máy móc, dụng cụ và thuốc

Các hóa chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, cysteamine, famotidine, formaldehyde,... và các dụng cụ thí nghiệm khác.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 05 năm 2024 đến tháng 12 năm 2024.

Địa điểm nghiên cứu: tại Viện Nghiên cứu Y Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh - Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam (nuôi và theo dõi chuột trong quá trình đánh giá tác dụng), Trường Đại học Y Hà Nội (giải phẫu chuột).

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm, có nhóm chứng.

Tác dụng chống loét dạ dày - tá tràng của mẫu nghiên cứu viên nang An Dạ (Viết tắt: MNC) được đánh giá trên mô hình gây loét dạ dày bằng uống cysteamine (CYS) liều 400 mg/kg x 02 lần trên chuột cống trắng.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:

Cỡ mẫu: Tổng số 50 con chuột cống trắng chủng Wistar.

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

Lô 1 (Chứng sinh học): Uống nước cất 10mL/kg.

Lô 2 (Mô hình): Uống nước cất 10mL/kg + uống CYS.

Lô 3 (Famotidin): Uống famotidin 50 mg/kg + uống CYS.

Lô 4 (MNC liều thấp): Uống MNC liều 264 mg bột/kg + uống CYS.

Lô 5 (MNC liều cao): Uống MNC liều 528 mg bột/kg + uống CYS.

Chuột ở các lô được uống mẫu thử hoặc nước cất liên tục trong thời gian 10 ngày. Tại ngày thứ 10 của nghiên cứu, sau 1 giờ uống mẫu thử, chuột ở các lô từ 2 đến 5 được uống CYS liều 400 mg/kg x 2 lần cách nhau 4 giờ. Chuột được nhịn ăn 18 tiếng trước khi uống CYS. Sau 24 giờ kể từ khi uống CYS, tất cả các chuột được gây mê bằng chloral hydrate, mổ bụng, rửa sạch bằng nước muối sinh lý, thấm bề mặt vết loét bằng formaldehyde 5%, quan sát mô bệnh học, đánh giá đại thể và vi thể.

Các chỉ 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:

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

Đánh giá tổn thương đại thể:

Đánh giá mức độ loét theo thang điểm của Raish M và cộng sự (2021) [6] như sau:

- + Dạ dày bình thường (Normal stomach): 0 điểm.
- + Sung huyết (Red coloration): 0,5 điểm.
- + Xuất huyết (Hemorrhagic spots): 1,0 điểm.
- + 1-5 loét nhỏ (1-5 small ulcers): 2,0 điểm
- + Nhiều loét nhỏ (many small ulcers): 3,0 điểm
- + Nhiều loét nhỏ và lớn (many small and large ulcers): 4,0 điểm.
- + Thủng dạ dày (stomach full of ulcers with perforations): 5,0 điểm.

Đánh giá tổn thương vi thể:

Thang điểm đánh giá tổn thương vi thể

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

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 [7]: Điểm tổn thương vi thể được tính bằng tổng điểm của các tham số đánh giá, với điểm tối đa có thể là 15.

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2019, SPSS 22.0, Probit. Các giá trị ở mỗi lô được tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn (X ± SD). So



sánh hai giá trị trung bình: test t-student. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên chuột, số lượng chuột 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.

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.

KẾT QUẢ

Ảnh hưởng của Viên nang An Dạ (MNC) đến số lượng tổn thương ở dạ dày - tá tràng

Bảng 1. Ảnh hưởng của Viên nang An Dạ (MNC) đến số lượng tổn thương ở dạ dày - tá tràng

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

Lô mô hình: Số lượng tổn thương dao động chủ yếu trong khoảng 2,25-4. Số lượng tổn thương lớn nhất được quan sát thấy là 5 tổn thương, số lượng tổn thương ít nhất là 2.

Lô uống Famotidin: Số lượng tổn thương ít hơn so với lô mô hình, dao động chủ yếu trong khoảng 0-3. Số lượng tổn thương lớn nhất được quan sát thấy là 5 tổn thương, số lượng tổn thương ít nhất là 0.

Lô uống MNC liều thấp: Số lượng tổn thương dao động chủ yếu trong khoảng 0,5-2. Số lượng tổn thương nhiều nhất được quan sát thấy là 4 tổn thương, số lượng tổn thương ít nhất là 0.

Lô uống MNC liều cao: Số lượng tổn thương dao động chủ yếu trong khoảng 1-3. Số lượng tổn thương nhiều nhất được quan sát thấy là 3 tổn thương, số lượng tổn thương ít nhất là 0.

Phân tích Q1: Q3 và IQR ($IQR = Q3 - Q1$): Lô uống MNC liều thấp có IQR nhỏ nhất (1,5) biến thiên trung tâm hẹp nhất trong bốn nhóm. Lô uống Famotidin có IQR lớn nhất phân tán rộng hơn so với các lô dùng MNC. Lô uống MNC liều cao có IQR 2,0 lớn hơn liều thấp (1,5), gợi ý liều cao không cải thiện tính nhất quán, có thể kém tối ưu so với liều thấp.

Bảng 2. Ảnh hưởng của Viên nang An Dạ (MNC) đến số tổn thương trung bình ở dạ dày - tá tràng

Lô nghiên cứu	n	Tỷ lệ loét	Số tổn thương ($\bar{X} \pm SD$)
Mô hình	10	7/10	3,2 ± 1,0
Famotidin	10	2/10	1,7 ± 1,8*
MNC liều thấp	10	6/10	1,6 ± 1,3*
MNC liều cao	10	6/10	1,4 ± 1,2*

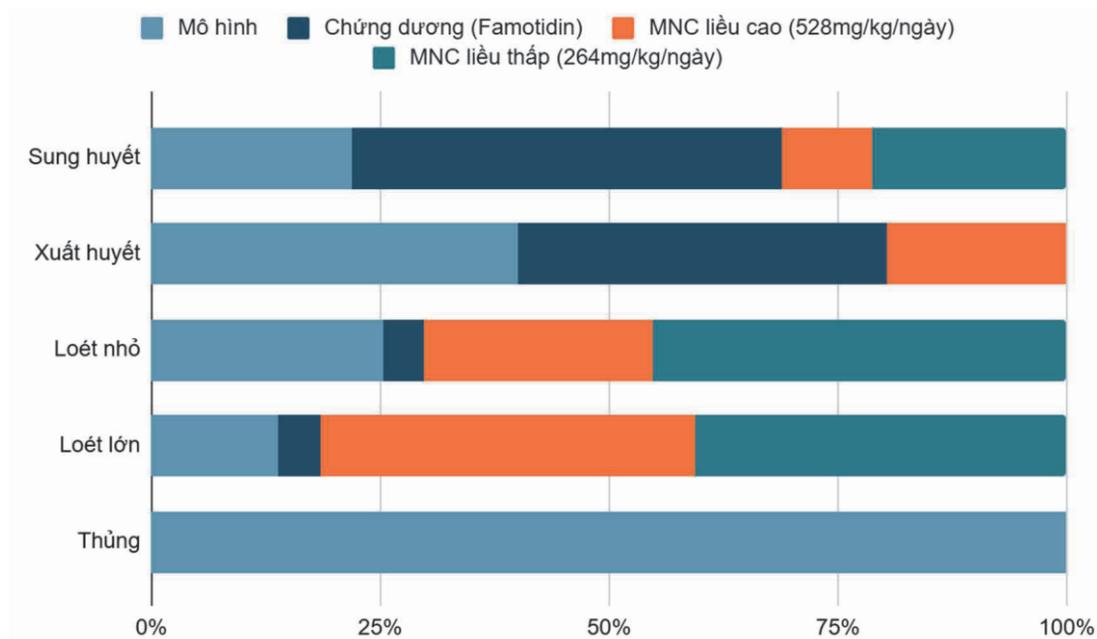
(* $p < 0,05$ so với lô mô hình (Mann-Whitney U test))

70% chuột ở lô mô hình có hình ảnh loét dạ dày - tá tràng.

Famotidin và MNC ở các mức liều nghiên cứu đều làm giảm số lượng tổn thương trung bình so với lô mô hình, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). MNC liều thấp (1,6) có số tổn thương trung bình lớn hơn số tổn thương

trung bình MNC liều cao (1,4) và thấp hơn số tổn thương trung bình của lô chứng (1,7). Độ lệch chuẩn của lô chứng là cao nhất ($\pm 1,8$), lớn hơn MNC liều thấp ($\pm 1,3$), MNC liều cao có độ lệch chuẩn nhỏ nhất ($\pm 1,2$).

Ảnh hưởng của Viên nang An Dạ (MNC) đến mức độ tổn thương ở dạ dày - tá tràng



Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của Viên nang An Dạ (MNC) đến mức độ tổn thương dạ dày - tá tràng trên quan sát đại thể

Tình trạng thủng dạ dày chỉ xuất hiện ở lô mô hình. Tổn thương nặng như xuất huyết không xuất hiện ở MNC liều thấp nhưng vẫn tồn tại ở MNC liều cao (7,69%), đã giảm so với mô hình (15,63%) và Famotidin (15,79%). Tổn thương loét nhỏ xuất hiện cao nhất ở lô MNC liều thấp (55,56%) sau đó là lô mô hình (31,25%) và MNC liều cao

(30,17%), tỷ lệ xuất huyết thấp nhất ở lô uống Famotidin (5,26%). Tổn thương loét lớn xuất hiện cao nhất ở MNC cao (46,15%), sau đó là lô mô hình (15,63%), MNC liều thấp (11,11%), Famotidin (5,26%).

Chỉ số loét dạ dày ở các lô nghiên cứu

Bảng 3. Ảnh hưởng của Viên nang An Dạ (MNC) đến chỉ số loét dạ dày

Lô nghiên cứu (n=10)	Tỷ lệ loét	Chỉ số loét (UI)	% Ước chế loét
Lô Mô hình	7/10	2,7 ± 1,5	--
Lô Famotidin	2/10	0,8 ± 1,2*	70,37
Lô MNC liều thấp	6/10	1,1 ± 1,0*	59,26
Lô MNC liều cao	6/10	2,6 ± 1,8	3,7

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

Famotidin và MNC liều thấp làm giảm chỉ số loét có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình (p < 0,05). Chỉ số loét ở lô

dùng MNC liều cao không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình (p > 0,05).

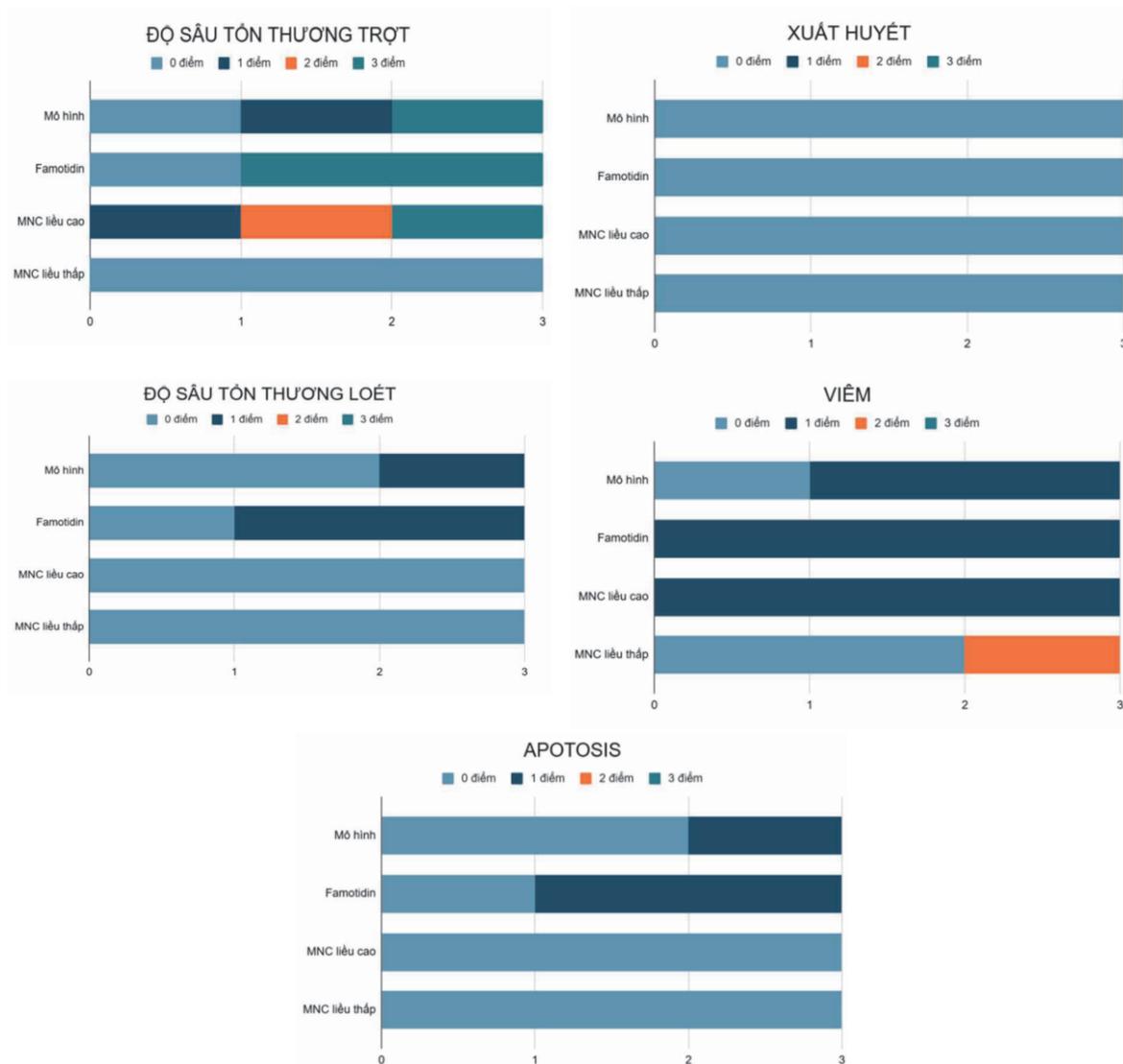
Bảng 4. Điểm đánh giá tổn thương vi thể dạ dày chuột

Lô nghiên cứu (n=10)	Tổng điểm trung bình
Chứng sinh học	0,00
Mô hình	2,70 ± 3,10
Famotidin	4,30 ± 2,90
MNC liều thấp	0,67 ± 1,15
MNC liều cao	3,00 ± 1,00

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

Mức độ tổn thương có xu hướng cải thiện ở các lô uống MNC liều 264 mg/kg/ngày, thể hiện ở điểm vi thể trung bình

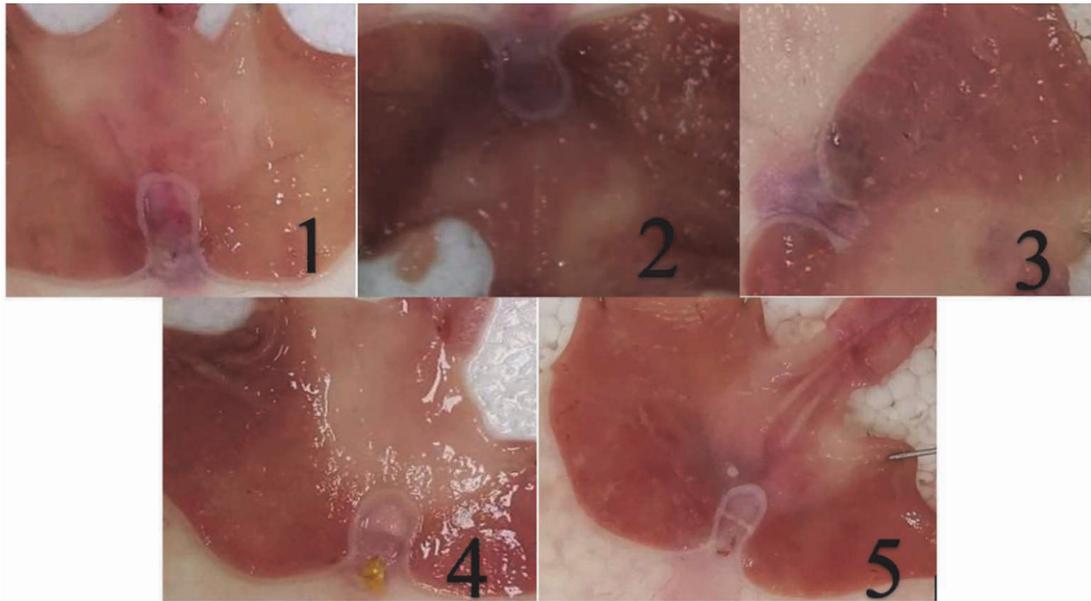
ở lô này thấp hơn so với lô mô hình không được dùng thuốc nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).



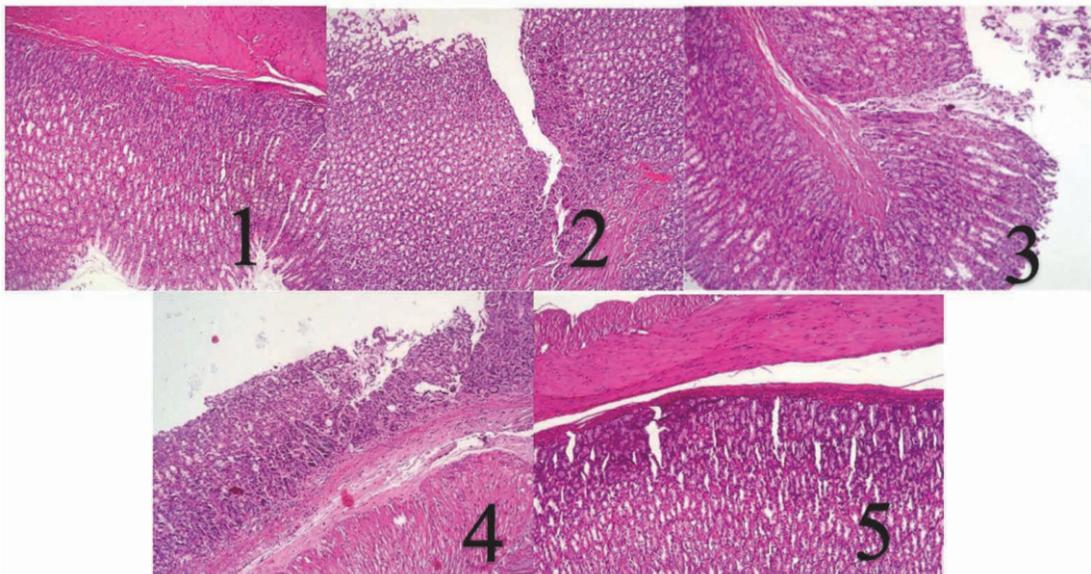
Biểu đồ 2. Các thông số đánh giá trên hình ảnh vi thể

Không có hình ảnh xuất huyết ở tất cả các mẫu. Độ sâu của tổn thương trợt: Mức độ trợt nặng được quan sát thấy ở lô mô hình với 33,33% mẫu dạ dày có độ sâu tổn thương ở mức toàn bộ niêm mạc (3 điểm); 33,33% mẫu có độ sâu tổn thương lên đến 1/3 độ dày niêm mạc. 100% mẫu dạ dày ở lô MNC liều 528 mg/kg/ngày đều quan sát tổn thương trợt (trong đó mức điểm 1,2,3 đều chiếm tỷ lệ là 33,33%). Không quan sát thấy tổn thương trợt ở lô uống MNC liều 264 mg/kg/ngày. Độ sâu của tổn thương loét: Tổn thương loét ở lô mô hình có 33,33% mẫu dạ dày có hình ảnh tổn thương loét giới hạn ở cơ

niêm. 100% mẫu dạ dày của các lô uống MNC có hình ảnh tế bào bình thường, không tổn thương loét (0 điểm). Xuất huyết: 100% mẫu dạ dày không có tổn thương dạng xuất huyết. Viêm: 66,67% mẫu dạ dày ở lô mô hình và 100% mẫu dạ dày ở lô MNC liều 528 mg/kg/ngày quan sát được viêm (mức độ 1). Mức độ viêm nhẹ (2 điểm) được quan sát thấy ở 33,33% mẫu dạ dày ở lô MNC liều 264 mg/kg/ngày. Apoptosis: Lô mô hình có 33,33% mẫu dạ dày có thể quan sát được apoptosis (mức độ 1). Ở lô uống MNC các liều đều không quan sát thấy apoptosis.



Hình ảnh 1. Hình ảnh đại thể dạ dày chuột từ lô 1-5



Hình ảnh 2. Hình ảnh vi thể dạ dày chuột ở lô 1-5

BÀN LUẬN

Việc sử dụng mô hình cysteamine để đánh giá tác dụng chống loét dạ dày trên chuột cũng đã được sử dụng trên nghiên cứu trước đây bởi Mitra và cộng sự [8]. Cysteamine làm giảm nồng độ của somatostatin ở niêm mạc tá tràng, làm tăng sinh các gốc oxy hóa, làm giảm khả

năng loại bỏ các gốc tự do, tăng biểu hiện endothelin-1, một chất có tác dụng co mạch làm ảnh hưởng đến khả năng tưới máu, giảm lưu lượng máu niêm mạc tá tràng kèm theo tăng thiếu máu mô và giảm oxy máu. Cysteamine còn làm tăng nồng độ gastrin huyết tương, từ đó gây tăng tiết acid dịch vị [9]. Từ kết quả thu được cho



thấy, Cysteamine gây loét rõ rệt (lô mô hình) so với lô chúng sinh học với 70% chuột bị loét.

Famotidine có tác dụng làm giảm tiết dịch vị do cơ chế đối kháng với histamin tại thụ thể H₂ ở các vách tế bào niêm mạc dạ dày, làm giảm tiết cả số lượng và nồng độ HCl của dịch vị, làm lành vết loét,...[10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, lô chuột uống famotidine 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 ($p < 0,05$).

Trên quan sát đại thể ở cả 2 mức liều đều làm giảm số lượng tổn thương trung bình so với lô mô hình có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Chỉ số loét ở lô dùng viên nang An Dạ liều 528mg/kg/ngày không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$). Viên nang An Dạ liều 264 mg/kg/ngày giảm chỉ số loét có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$) với % ức chế loét là 59,26%. Kết quả nghiên cứu đồng thuận với kết quả các nghiên cứu về tác dụng của cây Cỏ rươi lá bắc (*Murdannia bracteata*) là thành phần chính của viên nang An Dạ. Nghiên cứu độc tính và tác dụng chống loét dạ dày thực nghiệm của cao chiết *Murdannia bracteata* Nguyễn Thục Anh năm 2023 cho kết quả 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 gây loét dạ dày bằng Indomethacin (5). Nghiên cứu của nhóm tác giả Guei Jane Wang, Shih Ming Chen, Wei Chou Chen, Yu Min Chang, Tzong Huei Lee đã chỉ ra trong lá cây Cỏ rươi lá bắc (*Murdannia bracteata*) có: bracteanolid A, bracteanolid B và isovitexin, tất cả các hợp chất này đều ức chế quá trình sản xuất NO, ức chế sự sản sinh NO sẽ giảm các tổn thương viêm khác nhau ở mô [11]. Nitric oxide (NO) được tổng hợp từ L-arginine có thể điều hòa lưu lượng máu niêm mạc dạ dày, cả trong điều kiện nghỉ ngơi và sau khi kích thích tiết axit. Ức chế sinh tổng hợp NO đơn thuần không gây tổn thương niêm mạc cấp tính, nhưng tổn thương xuất huyết lan rộng là kết quả của việc ức chế đồng thời sự hình thành NO, ức chế cyclooxygenase và sự suy giảm các neuropeptide cảm giác. Các chất cho NO có thể bảo vệ chống lại loét, mặc dù việc giải phóng NO ở nồng độ cao không được kiểm soát có thể dẫn đến tổn thương niêm mạc. Do đó, NO có vai trò tương tác quan trọng với các chất trung gian bảo vệ tại chỗ khác như prostanoid và neuropeptide cảm giác trong việc điều hòa sinh lý tính toàn vẹn của niêm mạc [12]. Tuy nhiên tác động của NO lên quá trình tiết dịch đường tiêu hóa không phải lúc nào cũng mang tính kích thích: nồng độ NO thấp có tác dụng kích thích trong khi nồng độ cao lại có tác dụng ức chế [13]. Điều này góp phần gợi ý hướng giải thích viên nang An Dạ liều 264

mg/kg/ngày có tác dụng chống loét trên thực nghiệm trong khi liều 528 mg/kg/ngày không có tác dụng.

KẾT LUẬN

Viên nang An Dạ liều 264 mg/kg/ngày làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số loét so với lô mô hình ($p < 0,05$), % ức chế loét 59,26% so với lô mô hình. Viên nang An Dạ liều 528 mg/kg/ngày làm giảm không có ý nghĩa thống kê chỉ số loét so với lô mô hình ($p > 0,05$), % ức chế loét 3,7% so với lô mô hình.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi đề tài cấp Nhà nước, mã số: ĐTĐL.CN-27/21.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Salari N, Darvishi N, Shohaimi S.** The global prevalence of peptic ulcer in the world: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Surg*, 2021, pp.938-946.
2. **Đoàn Văn Phan.** Thuốc điều chỉnh rối loạn tiêu hóa. *Dược lý học*, Nhà xuất bản Y học, 2013, tr.350.
3. **Hà Thị Mai Hương và cộng sự.** Chất lượng cuộc sống của người bệnh loét dạ dày- tá tràng tại bệnh viện đa khoa tỉnh Vinh Phúc năm 2021. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 2022, 156 (8), tr.310.
4. **Wang YC, Huang TL.** Screening of anti-Helicobacter pylori herbs deriving from Taiwanese folk medicinal plants. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2005, 43(2), pp. 295-300.
5. **Nguyễn Thục Anh.** 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], Luận văn Thạc sĩ y học, Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam, 2023.
6. **Raish M, Shahid M, et al.** 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*, 2021,12, pp.622815.
7. **Simões S, Lopes R, et al.** Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation. *Animal Model Exp Med*, 2019, 2(2), pp.121-126.
8. **Prasenjit Mitra, Tanaya Ghosh, Prasanta Kumar Mitra.** Anti-peptic Ulcer Activity of TLC Separated Fractions of Root Extract of *Astilbe rivularis* in rats.

European Journal of Biotechnology and Bioscience, 2013, 1(1), pp.47-52.

9. **R. S. Szabo S.** Somatostatin in rat tissues is depleted by cysteamine administration. *Endocrinology*, 1981, pp.2255-2257.
10. **X. Zhu, X. Qi, Z. Wu, Z. Zhang, J. Xing, X. Li.** Preparation of multiple-unit floating-bioadhesive cooperative minitablets for improving the oral bioavailability of famotidine in rats. *Drug Delivery*, 2014, 21, pp.459.
11. **Guei Jane Wang, Shih Ming Chen, Wei Chou Chen, Yu Min Chang, Tzong Huei Lee.** Selective inducible nitric oxide synthase suppression by new bracteanolides from *Murdannia bracteata*. *Journal of Ethnopharmacology*, 2007, 112(2), pp.221-227.
12. **B J Whittle , J Lopez-Belmonte.** Actions and interactions of endothelins, prostacyclin and nitric oxide in the gastric mucosa. *J Physiol Pharmacol*, 1993, 44(2), pp.91-107.
13. **John L Wallace.** Nitric oxide in the gastrointestinal tract: opportunities for drug development. *Br J Pharmacol*, 2018, 176(2), pp.147-154.