

Nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày của Cốm tan Sài hồ sơ can trên thực nghiệm

EXPERIMENTAL RESEARCH ON THE ANTI-PEPTIC ULCER EFFECT OF SAI HOI SO CAN GRANULES

Nguyễn Thảo Dương¹, Nguyễn Thị Thanh Hằng¹
Vũ Nam², Nguyễn Hoàng Ngân³

¹ Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam

²Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương, ³Học viện Quân Y

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng chống loét dạ dày của Cốm tan Sài hồ sơ can trên thực nghiệm.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu thực nghiệm có đối chứng. Tiến hành đánh giá tác dụng chống loét dạ dày của Cốm tan Sài hồ sơ can trên mô hình thực nghiệm gây loét dạ dày do căng thẳng, theo phương pháp được mô tả bởi Alessandro Di Cerbo và cs (2020), có sửa đổi.

Kết quả: Sau 15 ngày sử dụng thuốc nghiên cứu Cốm tan Sài hồ sơ can có hiệu quả làm giảm tiết acid dịch vị rõ rệt so với chuột mô hình về chức năng bài tiết dịch vị ($p < 0,05$ ở Cốm tan Sài hồ sơ can liều thấp và liều cao), pH dịch vị ($p < 0,05$ ở Cốm tan Sài hồ sơ can liều thấp và liều cao), độ acid tự do phần của dịch vị ($p < 0,01$ ở Cốm tan Sài hồ sơ can liều thấp và liều cao) và độ acid toàn phần của dịch vị ($p < 0,05$ ở Cốm tan Sài hồ sơ can liều thấp và $p < 0,01$ ở Cốm tan Sài hồ sơ can liều cao).

Kết luận: Chế phẩm Cốm tan Sài hồ sơ can liều 4,2 g/kg và 8,4 g/kg uống trong 15 ngày có khả năng chống loét dạ dày chuột cống trắng trên mô hình gây loét dạ dày.

Từ khóa: Cốm tan Sài hồ sơ can, loét dạ dày, căng thẳng, thực nghiệm.

SUMMARY

Objectives: Evaluate the anti-peptic ulcer effect of Sai ho so can granules in experiment.

Subjects and methods: A controlled experimental study was held from August 2022 to December 2022 to evaluate the anti-peptic ulcer effect of Sai ho so can granules on the modified stress-induced peptic ulcer experimental model, originally described by Alessandro Di Cerbo et al (2020).

Results: After 15 days of using, Sai ho so can granules effectively reduced gastric acid secretion of mice compared to the model of the function of gastric excretion ($p < 0,05$ in low -dose Sai ho so can and high doses), pH ($p < 0,05$ in low -dose Sai ho so can and high doses), partial acidity of gastric juice ($p < 0,01$ in low -dose Sai ho so can and high doses) and total acidity of gastric juice ($p < 0,05$ in low -dose Sai ho so can and $p < 0,01$ in high doses Sai ho so can).

Conclusions: Sai ho so can granules at both doses 4,2 g/kg and 8,4 g/kg for 15 days had anti-stomach ulcer in white rats model with stomach ulcer.

Keywords: Com tan sai ho so can, stomach ulcers, stress, experiment.



ĐẶT VẤN ĐỀ

Loét dạ dày có tỷ lệ tăng cao, gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và có thể gây các biến chứng như xuất huyết tiêu hóa, thủng dạ dày, ung thư dạ dày...

Bài thuốc Sài hồ sơ can thang là bài thuốc cổ phương của Trung Quốc có tác dụng sơ can lý khí, hòa huyết, chỉ thống, sử dụng rộng rãi trong phòng khám để điều trị bệnh lý dạ dày [1]. Cốm tan Sài hồ sơ can được bào chế từ bài thuốc Sài hồ sơ can thang tại Khoa Dược, Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương, với mục tiêu sử dụng điều trị cho bệnh nhân viêm loét dạ dày. Để có bằng chứng về tác dụng của chế phẩm, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá về tác dụng chống loét dạ dày của Cốm tan Sài hồ sơ can trên chuột cống trắng.

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chất liệu nghiên cứu

Cốm tan Sài hồ sơ can (SHSC) là chế phẩm dạng cốm tan của bài thuốc Sài hồ sơ can thang, bào chế theo quy trình công nghệ của khoa Dược- Bệnh viện Y học cổ truyền Trung Ương. Chế phẩm đạt tiêu chuẩn cơ sở và đã được kiểm nghiệm không gây độc tính cấp trên động vật thực nghiệm.

- Công thức nguyên liệu cho 1 gói 10 gram cốm tan thành phẩm:

STT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Hàm lượng được liệu (g)	Tiêu chuẩn được liệu
1	Sài hồ	<i>Radix Bupleuri</i>	2,17	ĐĐVN V
2	Bạch thược	<i>Paconia lactiflorae Pall</i>	2,67	ĐĐVN V
3	Xuyên khung	<i>Rhizoma Ligustici wallichii</i>	1,67	ĐĐVN V
4	Hương phụ	<i>Rhizoma Cyperi</i>	2,67	ĐĐVN V
5	Chỉ xác	<i>Fructus Aurantii</i>	1,67	ĐĐVN V
6	Trần bì	<i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i>	1,67	ĐĐVN V
7	Cam thảo	<i>Radix Glycyrrhiza</i>	0,835	ĐĐVN V
8	Tá dược		Vừa đủ	

- Thuốc đối chứng: Viên nén Omeprazole 20mg, Việt Nam.

Đối tượng nghiên cứu

Chuột cống trắng trưởng thành dòng Wistar, không phân biệt giống, đạt tiêu chuẩn thí

nghiệm, cân nặng trung bình mỗi con $200 \pm 20g$. Động vật thí nghiệm do Ban chăn nuôi – Học viện Quân y cung cấp, nuôi dưỡng trong phòng nuôi động vật thí nghiệm ít nhất 1 tuần trước khi tiến hành thí nghiệm. Động vật ăn thức ăn theo tiêu chuẩn thức ăn cho động vật nghiên cứu, nước sạch đun sôi để nguội uống tự do.

Địa điểm, thời gian nghiên cứu

- Địa điểm: Học viện Quân y.

- Thời gian: Từ tháng 8/2022 đến tháng 12/2022.

Phương pháp nghiên cứu

Theo mô hình gây loét dạ dày do căng thẳng được mô tả bởi Alessandro Di Cerbo và cs (2020), có sửa đổi [2].

Chuột được chia làm 5 lô, mỗi lô 10 con. Lô 1 (chứng sinh lý): uống nước cất 10ml/kg + không gây loét. Lô 2 (chứng bệnh lý): uống nước cất 10ml/kg + gây loét. Lô 3 (tham chiếu): uống Omeprazole liều 20 mg/kg + gây loét. Lô 4 (CTSHSC liều 1): uống CTSHSC liều 4,2 g/kg + gây loét. Lô 5 (CTSHSC liều 2): uống CTSHSC liều 8,4 g/kg + gây loét.

Chuột được cho uống thuốc hoặc nước cất theo phân lô trong 15 ngày. Mỗi ngày sau khi uống thuốc, chuột được đưa vào lồng kim hãm trong 7h. Lồng kim hãm với kích thước vừa đủ cho chuột đứng trong đó mà không thể vận động di chuyển. Ngày thứ 15, sau khi nhịn ăn 24h, chuột được cho uống thuốc theo phân lô, sau đó được đặt vào lồng kim hãm, đồng thời các lồng được đặt vào nước ở nhiệt độ 19 - 21°C để những con chuột được nhúng cho đến phần mũi ức. Các con vật được giữ trong tình trạng căng thẳng này trong 7 giờ. Sau đó, chuột được cho hy sinh bằng kéo giãn đốt sống cổ, được mổ bộc lộ dạ dày. Phần ống tiêu hóa từ thực quản (sát tâm vị) đến ruột non (cách môn vị 3cm) 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 bằng vết loét bằng formaldehyd 5%, cố định dạ dày trên tấm xốp phẳng và đánh giá các chỉ số loét sử

dụng kính hiển vi soi nổi. Đánh giá số lượng, mức độ và chỉ số loét dạ dày; hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột. Trong đó:

+ Đánh giá mức độ loét (Ulcer score – S) theo cách tính của Reddy và cộng sự (2012). Dạ dày bình thường: 0 điểm; xung huyết (red coloration): 0,5 điểm; chấm loét (spot ulcer): 1 điểm; vết xuất huyết (hemorrhagic streak): 1,5 điểm; loét sâu (deep ulcers): 2 điểm; thủng (perforation): 3 điểm

+ Chỉ số loét (Ulcer Inex – UI) của từng con chuột được tính theo công thức:

$$UI = UN + US + UP \times 10 - 1$$

Trong đó:

UI (Ulcer Index): chỉ số loét

UN (Ulcer Numer): số ổ loét trung bình

của chuột

US (Ulcer Score): mức độ loét trung bình của chuột

UP (Ulcer Percentage): phần trăm số chuột có loét trong cả lô chuột

+ Chỉ số loét của mỗi lô chuột được tính theo công thức sau:

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

- Đánh giá tổn thương mô bệnh học

+ Hình ảnh đại thể dạ dày chuột: Tất cả các dạ dày của chuột được chụp ảnh để đánh giá hình ảnh đại thể.

+ Hình ảnh vi thể dạ dày của 30% số chuột cố định ở mỗi lô.

KẾT QUẢ

Bảng 1. Ảnh hưởng của CTSHSC lên các chỉ tiêu đánh giá tổn thương loét (n=10)

Lô nghiên cứu	Chỉ số loét	Phần trăm ức chế loét	Số chuột không phát hiện loét/tổng số chuột
Chứng sinh lý	Không có vết loét	-	10/10
Mô hình	18,03 ± 3,26	-	0/10
Thuốc tham chiếu	11,84 ± 4,12**	33,59	3/10
CTSHSC liều 1	13,05 ± 3,16*	25,81	2/10
CTSHSC liều 2	11,75 ± 4,03**	35,02	3/10

(* $p_{\text{so với mô hình}} < 0,05$; ** $p_{\text{so với mô hình}} < 0,01$)

Lô 1 (lô chứng sinh lý): Tất cả các chuột đều không quan sát thấy ổ loét, dạ dày hoàn toàn bình thường.

Lô 2 (lô mô hình): Quan sát thấy các ổ loét dạ dày ở toàn bộ chuột. Chỉ số loét đánh giá theo V. Prasanth Reddy là 18,03 ± 3,26.

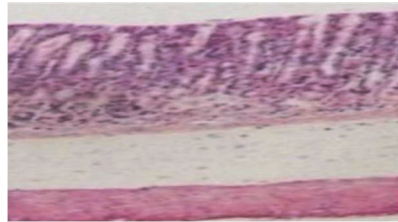
Lô 3 (lô thuốc tham chiếu): Chuột được cho uống omeprazole liều 20mg/kg/ngày: loét xuất hiện ở 6/9 chuột; chỉ số loét giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,01$; phần trăm ức chế loét là 33,59 (%).

Lô 4 (CTSHSC liều 1): Chuột được cho uống CTSHSC liều 0,84g cao đặc/kg/ngày: loét xuất hiện ở 7/9 chuột; chỉ số loét giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,05$; phần trăm ức chế loét là 25,81(%).

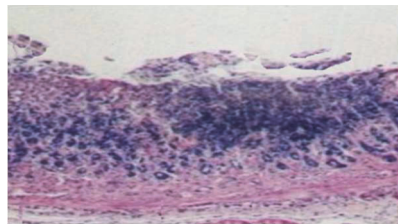
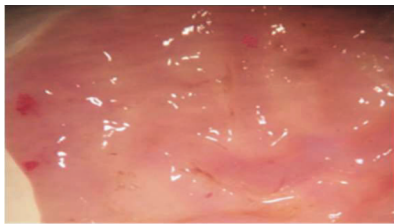
Lô 5 (CTSHSC liều 2): Chuột được cho uống CTSHSC liều 1,68 g cao đặc/kg/ngày: loét xuất hiện ở 6/9 chuột; chỉ số loét giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,01$; phần trăm ức chế loét là 35,02 (%).



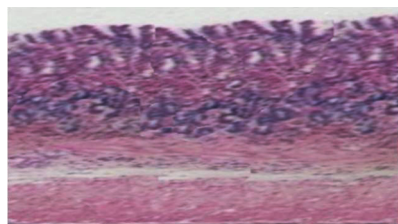
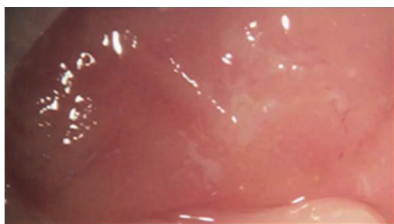
Kết quả đại thể và mô bệnh học dạ dày của chuột thí nghiệm



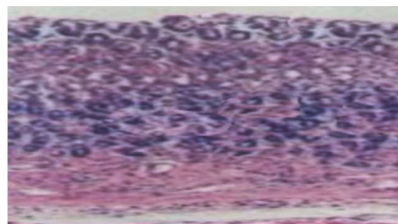
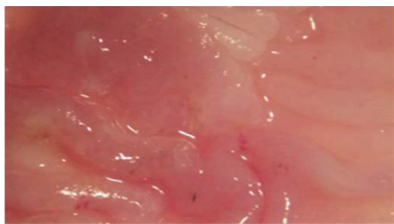
Hình 1. Hình ảnh vi thể và đại thể dạ dày chuột lô chứng Dạ dày bình thường.



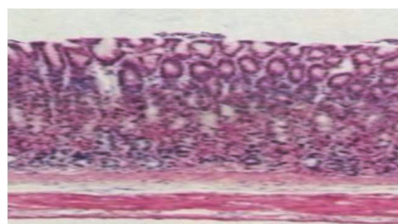
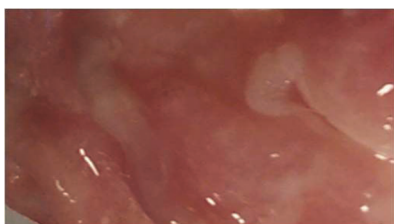
Hình 2. Hình ảnh vi thể và đại thể dạ dày chuột lô mô hình Dạ dày tổn thương xâm nhiễm viêm, loét và bong tróc niêm mạc.



Hình 3. Hình ảnh vi thể và đại thể dạ dày chuột lô tham chiếu Tổn thương niêm mạc dạ dày có biểu hiện hồi phục, giảm viêm và giảm bong tróc niêm mạc.



Hình 4. Hình ảnh vi thể và đại thể dạ dày, CTSHSC liều 1 Tổn thương niêm mạc dạ dày có biểu hiện hồi phục, giảm viêm và giảm bong tróc niêm mạc.



Hình 5. Hình ảnh vi thể và đại thể dạ dày, CTSHSC liều 2

Tổn thương niêm mạc dạ dày có biểu hiện hồi phục, giảm viêm, giảm bong tróc niêm mạc. Hình ảnh đại thể và vi thể đều cho thấy dạ dày chuột ở lô chứng dương và lô uống CTSHSC có ít tổn thương và tổn thương nhẹ hơn lô mô hình: Tổn thương niêm mạc dạ dày có biểu hiện hồi phục, giảm viêm, giảm bong tróc niêm mạc.

BÀN LUẬN

Theo kết quả nghiên cứu, mặc dù 100% chuột uống CTSHSC đều xuất hiện hình ảnh loét dạ dày, tuy nhiên chỉ số ổ loét giảm rõ rệt so với lô mô hình với $p < 0,05$ ở lô uống CTSHSC liều thấp, $p < 0,01$ ở lô uống CTSHSC liều cao. Phần trăm ức chế loét khi uống CTSHSC liều thấp (25,81%) là thấp hơn so với lô uống Omeprazole (33,59%). Tuy nhiên phần trăm ức chế loét khi uống CTSHSC liều cao (35,02%) cao hơn so với lô uống Omeprazole (33,59%).

Hình ảnh giải phẫu bệnh càng thể hiện mức độ tổn thương nhẹ hơn ở các lô điều trị bằng Omeprazole và CTSHSC với hình ảnh nhiều vùng niêm mạc dạ dày hồi phục, giảm viêm, giảm bong tróc niêm mạc.

Kết quả nghiên cứu này là phù hợp với các nghiên cứu trước đó về tác dụng bảo vệ dạ dày đa cơ chế của từng loại dược liệu trong CTSHSC.

Saikosaponin A là một trong những thành phần chính có trong Sài hồ (*Bupleurum chinese DC*). Một nghiên cứu đã chỉ ra Saikosaponin A có liên quan chặt chẽ đến chức năng của hệ thống thần kinh cholinergic. Acetylcholine (ACH) là một chất dẫn truyền thần kinh quan trọng trong hệ thống thần kinh cholinergic và cũng có nguồn gốc từ dây thần kinh phế vị. Nó được tổng hợp và phóng thích vào khe tiếp hợp bởi Choline acetyltransferase (ChAT). ACH thường đi kèm với sự gia tăng chức năng của bệnh thần kinh cholinergic, và ACH có thể được tạo ra ở khe tiếp hợp từ sự thoái biến của

acetylcholinesterase (AChE), AChE là enzyme chủ chốt điều hòa ACH ngoại bào. Vì ACH rất không ổn định nên nó thường được phản ánh gián tiếp bởi ChAT và AChE. Trong một thí nghiệm trên động vật, Zhang và cộng sự đã chỉ ra rằng Saikosaponin làm giảm đáng kể nồng độ của AChE và ChAT ở vùng hải mã. Những kết quả này cho thấy Saikosaponin có thể đóng vai trò làm giảm hoạt động của hệ thần kinh cholinergic, đặc biệt là acetylcholine [3].

KẾT LUẬN

Chế phẩm CTSHSC liều 4,2 g/kg và 8,4 g/kg uống trong 15 ngày có khả năng chống loét dạ dày chuột cống trắng trên mô hình gây loét dạ dày, thể hiện qua việc giảm các chỉ số loét, tăng phần trăm ức chế loét, cải thiện rõ rệt hình ảnh mô bệnh học và hình ảnh đại thể của dạ dày. Tác dụng của 2 mức liều là tương đương và tương đương so với omeprazole liều 20mg/kg/ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Qin, F., Liu, J. Y., & Yuan, J. H.** Chaihu-Shugan-San, an oriental herbal preparation, for the treatment of chronic gastritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of ethnopharmacology*, 146(2), 2013, pp.433-439.
2. **Di Cerbo, A., Carnevale, G., Avallone, R., Zavatti, M., & Corsi, L.** Protective Effects of *Borago officinalis* (*Borago*) on Cold Restraint Stress-Induced Gastric Ulcers in Rats: A Pilot Study. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 2020.
3. **Gao, Z., Wang, Y., & Yu, H.** A Chinese Classical Prescription Chaihu Shugan Powder in Treatment of Post-Stroke Depression: An Overview. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 59(1), 2022, pp.55.