

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn và tác dụng điều trị trào ngược dạ dày thực quản của bột cốm Kien ty chi thong-HV trên thực nghiệm

RESEARCHING ON SUBCHRONIC TOXICITY AND THE EFFECTS OF TREATING GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITH KIEN TY CHI THONG-HV GRANULES IN EXPERIMENTAL

Phạm Thủy Phương¹, Nguyễn Phạm Ngọc Mai²,
Trịnh Vũ Lâm¹, Hoàng Trọng Quân¹

¹Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam

²Trường Đại học Khoa học và Công nghệ Hà Nội

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu độc tính bán trường diễn và tác dụng điều trị trào ngược dạ dày thực quản của bột cốm Kien ty chi thong-HV (KTHV) trên thực nghiệm.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Thử nghiệm trên động vật thực nghiệm theo hướng dẫn của WHO và mô hình của Koji Takeuchi.

Kết quả: KTHV 1,8g/kg/ngày (tương đương liều dự kiến lâm sàng) và liều 5,4g/kg/ngày, uống liên tục trong 4 tuần không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng. Trên mô hình gây trào ngược dạ dày thực quản, KTHV 1,8g/kg/ngày tăng pH dịch vị $3,33 \pm 1,07$, KTHV 3,6g/kg/ngày tăng $3,22 \pm 1,05$; độ acid toàn phần KTHV 1,8g/kg/ngày giảm $36,05 \pm 9,90$, KTHV 3,6g/kg/ngày giảm $35,96 \pm 10,21$, $p < 0,01$ so với mô hình. KTHV có xu hướng giảm thể tích dịch vị, giảm độ acid tự do, diện tích loét trung bình, chỉ số thực quản so với lô mô hình. Tỷ lệ giảm loét tương ứng 1,80% và 22,72%.

Kết luận: Kien ty chi thong-HV không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng; có tác dụng tăng pH dịch vị, giảm độ acid toàn phần có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,01$); có xu hướng làm giảm thể tích dịch vị, giảm độ acid tự do và diện tích loét trung bình, chỉ số thực quản so với lô mô hình.

Từ khóa: Kien ty chi thong-HV, Độc tính bán trường diễn, Trào ngược dạ dày thực quản.

SUMMARY

Objective: To investigate the subchronic toxicity and treatment of gastroesophageal reflux disease using Kien ty chi thong-HV (KTHV) granules in experimental.

Subjects and methods: Experimental animal testing was conducted according to WHO guidelines and Koji Takeuchi's model.

Results: The KTHV 1.8 g/kg/day (equivalent to the expected clinical dose) and 5.4 g/kg/day, administered continuously for 4 weeks, did not cause subchronic toxicity in white rats. In the gastroesophageal reflux model, the KTHV 1.8 g/kg/day increased the pH of gastric juice by 3.33 ± 1.07 , while the 3.6 g/kg/day increased it by 3.22 ± 1.05 . The total acidity at the KTHV 1.8 g/kg/day decreased by 36.05 ± 9.90 , KTHV 3.6 g/kg/day decreased by 35.96 ± 10.21 ($p < 0.01$ compared to the model group). KTHV also tended to reduce gastric juice volume, free acidity, and the average ulcer area, as well as the

Tác giả liên hệ: Phạm Thủy Phương

Số điện thoại: 0983654033

Email: thuyphuongydhctvn@gmail.com

Mã DOI: <https://doi.org/10.60117/vjmap.v58iĐặc biệt 01.345>

Ngày nhận bài: 01/11/2024

Ngày phản biện: 06/11/2024

Ngày chấp nhận đăng: 06/01/2025



esophageal index, compared to the model group. The ulcer reduction rates were 1.80% and 22.72%, respectively.

Conclusions: Kien ty chi thong-HV does not cause subchronic toxicity in white rats and effectively increases gastric pH and reduces total acidity, with statistical significance compared to the model group at both dose levels ($p < 0.01$). It also tends to reduce gastric juice volume, free acidity, average ulcer area, and the esophageal index compared to the model group.

Keywords: Kien ty chi thong-HV, subchronic toxicity, gastroesophageal reflux disease.

DẶT VẤN ĐỀ

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD - Gastro Esophageal Reflux Disease) ngày càng phổ biến tại Việt Nam cũng như trên thế giới. Bệnh dễ tái phát có thể gây ra một số biến chứng nguy hiểm như: Xuất huyết tiêu hóa, thủng, hẹp môn vị, ung thư... [1],[2]. Thuốc YHCT ngày càng được quan tâm và đạt được nhiều kết quả trong điều trị GERD trên lâm sàng. Bài thuốc Kien ty chi thong-HV (KTHV) được hiện đại hóa dưới dạng bột cốt, đạt TCCS, cho tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng của GERD trên lâm sàng, song chưa có báo cáo nào về tính an toàn cũng như đánh giá khoa học về

tác dụng của bài thuốc. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: Nghiên cứu độc tính bán trường diễn và tác dụng điều trị trào ngược dạ dày thực quản của bột cốt Kien ty chi thong-HV (KTHV) trên thực nghiệm.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chất liệu nghiên cứu

Bài thuốc Kien ty chi thong-HV với dạng bột cốt có nguồn gốc từ bài thuốc nghiệm phương Kien ty hành khí chỉ tả thang trích trong Nam Y nghiệm phương của tác giả Nguyễn Đức Đoàn [3].

Thành phần công thức cao khô chiết xuất từ dược liệu tương đương 1 thang thuốc sắc:

TT	Tên vị thuốc (Cao khô dược liệu)	Tên khoa học	Liều lượng (mg)
1	Đảng sâm	<i>Radix Codonopsis javanicae</i>	1500mg
2	Hoài sơn	<i>Rhizoma Dioscoreae persimilis</i>	1500mg
3	Bạch truật	<i>Rhizoma Atractylodis macrocephalae</i>	1500mg
4	Trần bì	<i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i>	900mg
5	Bán hạ	<i>Rhizoma Typhonii</i>	900mg
6	Cam thảo nam	<i>Herba et Radix Scopariae</i>	600mg
7	Sa nhân	<i>Frutus Amomi</i>	900mg
8	Bạch linh	<i>Poria Cocos Wolf</i>	1200mg
9	Mộc hương	<i>Radix Saussureae lappae</i>	900mg
10	Chỉ xác	<i>Fructus Aurantii</i>	900mg
11	Hậu phác	<i>Cortex Magnoliae officinalis</i>	1200mg
Tá dược vừa đủ			



- Dạng bào chế: Thuốc dạng bột (1 thang thuốc 124 g dược liệu $\approx$ 5 gói bột).

- Liều trên người: 5 gói thuốc bột/ngày, 3g/gói. Liều tương đương dự kiến dùng trên chuột cống trắng, theo hệ số 6 là: 1,8 g/kg/ngày (0,6 gói/kg/ngày).

- Đạt tiêu chuẩn cơ sở.

Đối tượng nghiên cứu

Chuột cống trắng chủng Wistar, cả hai giống, khỏe mạnh, cân nặng 220 ± 30 g.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

- Thời gian nghiên cứu: Tháng 06 năm 2022 đến tháng 12 năm 2022.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn: Tiến hành theo hướng dẫn của BYT và tổ chức Y tế thế giới về thuốc có nguồn gốc dược liệu [4].

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

- Lô 1 (Chứng sinh học) (n = 10): Uống dung môi pha thuốc 10mL/kg/ngày.

- Lô trị 1 (n = 10): Uống KTHV 1,8 g/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dự kiến trên người, tính theo hệ số 6).

- Lô trị 2 (n = 10): Uống KTHV 5,4 g/kg/ngày (gấp 3 lần lô trị 1).

Chuột được uống nước hoặc thuốc thử trong 4 tuần liên tục, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

Nghiên cứu tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản: Tiến hành theo phương pháp của Koji Takeuchi [5].

Chuột cống trắng được chia làm 5 lô, mỗi lô 9 con.

- Lô 1 (Chứng sinh học) (n = 9): Uống dung môi pha thuốc 10mL/kg/ngày

- Lô 2 (Mô hình) (n = 9): Uống nước cất 10 mL/kg + uống indomethacin 40 mg/kg, uống 10 mL/kg.

- Lô 3 (chứng dương) (n = 9): Uống

esomeprazol 10 mg/kg + uống indomethacin 40 mg/kg, uống 10 mL/kg.

- Lô 4 (KTHV liều thấp) (n = 9): Uống KTHV 1,8 g/kg/ngày + indomethacin 40 mg/kg, uống 10 mL/kg.

- Lô 5 (KTHV liều cao) (n = 9): Uống KTHV 3,6 g/kg/ngày + indomethacin 40 mg/kg, uống 10 mL/kg.

Chuột được cho uống dung môi chứa thuốc thử trong 7 ngày, sau 1 giờ khi dùng thuốc thử uống Indomethacin vào ngày thứ 7. Để gây ra trào ngược chuột ở các lô 2-5, bụng chuột được mở và thắt dạ dày tại hai vị trí khác nhau: Vị trí 1 là vị trí giao giữa đáy vị và thân vị, vị trí 2 tại môn vị. Sau 6 giờ, chuột được tiến hành mổ để lấy dịch vị từ dạ dày và đo các chỉ số như thể tích, pH, acid tự do và acid toàn phần. Cuối cùng, thực quản và dạ dày được rửa và cố định, sau đó đánh giá mức độ loét bằng kính lúp phóng đại 10 lần, theo thang điểm của Jonni Sharma và các cộng sự (2014)[6].

Đánh giá kết quả:

+ **Đánh giá độc tính bán trường diễn:** Tình trạng chung, thể trọng của chuột cống trắng, chức phận tạo máu, chức năng gan, mức độ tổn thương tế bào gan, chức năng thận, mô bệnh học.

+ **Đánh giá tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản:** Thể tích dịch vị, độ pH dịch vị. Độ acid tự do, độ acid toàn phần. Chụp ảnh và tính diện tích tổn thương, từ đó tính tỷ lệ giảm loét. Hình ảnh mô bệnh học.

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu nghiên cứu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và SPSS 22.0 và phương pháp thống kê y sinh học theo t-test-Student và test trước sau (Avant-après). Biểu diễn dưới dạng $X \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Đạo đức trong nghiên cứu

Đảm bảo và tuân thủ đầy đủ các qui định về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.



KẾT QUẢ

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của bột cốt Kien tỳ chỉ thống-HV theo đường uống trên chuột cống trắng

Bảng 1. Ảnh hưởng của Kien tỳ chỉ thống-HV lên chức năng tạo máu

Chỉ số	Thời gian	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	p (t-test Student)
Hồng cầu (T/L)	Trước uống thuốc	$8,28 \pm 0,67$	$8,93 \pm 0,62$	$8,30 \pm 1,08$	> 0,05
	Sau 2 tuần	$8,50 \pm 1,12$	$9,14 \pm 1,15$	$9,04 \pm 1,28$	
	Sau 4 tuần	$9,03 \pm 1,13$	$8,43 \pm 1,19$	$9,20 \pm 0,75$	
Huyết sắc tố (g/dL)	Trước uống thuốc	$11,12 \pm 1,01$	$11,61 \pm 2,34$	$10,85 \pm 1,69$	> 0,05
	Sau 2 tuần	$11,27 \pm 1,03$	$11,59 \pm 1,44$	$11,45 \pm 1,76$	
	Sau 4 tuần	$11,20 \pm 1,22$	$10,57 \pm 1,11$	$11,41 \pm 1,00$	
Hematocrit (%)	Trước uống thuốc	$44,27 \pm 4,64$	$47,42 \pm 3,06$	$45,15 \pm 3,13$	> 0,05
	Sau 2 tuần	$44,89 \pm 5,79$	$48,27 \pm 3,70$	$47,11 \pm 6,43$	
	Sau 4 tuần	$45,98 \pm 5,93$	$46,71 \pm 3,75$	$47,01 \pm 4,66$	
Bạch cầu (G/l)	Trước uống thuốc	$6,71 \pm 1,67$	$6,85 \pm 1,60$	$6,24 \pm 0,83$	> 0,05
	Sau 2 tuần	$7,50 \pm 1,96$	$7,49 \pm 2,23$	$6,64 \pm 1,43$	
	Sau 4 tuần	$7,09 \pm 1,89$	$6,79 \pm 1,53$	$6,95 \pm 1,96$	
Tiểu cầu (G/l)	Trước uống thuốc	$559,50 \pm 105,76$	$563,50 \pm 120,34$	$517,40 \pm 112,34$	> 0,05
	Sau 2 tuần	$579,70 \pm 111,57$	$589,40 \pm 110,84$	$551,40 \pm 95,86$	
	Sau 4 tuần	$612,50 \pm 105,65$	$584,30 \pm 90,07$	$551,60 \pm 106,10$	
p (trước - sau)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Số lượng hồng cầu, huyết sắc tố, hematocrit, bạch cầu và tiểu cầu ở cả hai lô thí nghiệm đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử (p>0,05).

Bảng 2. Ảnh hưởng của Kien tỳ chỉ thống-HV với chức năng gan, mức độ tổn thương tế bào gan, chức năng thận

Chỉ số	Thời gian	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	p (t-test Student)
AST (UI/l)	Trước uống thuốc	$73,50 \pm 10,06$	$73,90 \pm 8,41$	$66,90 \pm 12,26$	> 0,05
	Sau 2 tuần	$69,40 \pm 9,37$	$78,60 \pm 11,68$	$73,40 \pm 14,45$	
	Sau 4 tuần	$73,20 \pm 13,88$	$69,00 \pm 10,85$	$79,10 \pm 14,17$	
ALT (UI/l)	Trước uống thuốc	$27,30 \pm 5,25$	$30,70 \pm 6,13$	$31,10 \pm 6,17$	> 0,05
	Sau 2 tuần	$32,70 \pm 5,68$	$34,80 \pm 8,78$	$34,30 \pm 6,36$	
	Sau 4 tuần	$27,20 \pm 2,66$	$29,40 \pm 7,55$	$31,50 \pm 7,41$	
Bilirubin toàn phần (mmol/l)	Trước uống thuốc	$10,15 \pm 0,78$	$9,96 \pm 0,91$	$9,70 \pm 0,72$	> 0,05
	Sau 2 tuần	$9,68 \pm 0,91$	$9,72 \pm 1,19$	$9,46 \pm 0,99$	
	Sau 4 tuần	$9,77 \pm 0,78$	$9,40 \pm 0,91$	$9,88 \pm 1,02$	



Albumin (g/dl)	Trước uống thuốc	2,60 ± 0,18	2,70 ± 0,22	2,70 ± 0,23	> 0,05
	Sau 2 tuần	2,73 ± 0,23	2,82 ± 0,16	2,81 ± 0,23	
	Sau 4 tuần	2,67 ± 0,34	2,69 ± 0,25	2,58 ± 0,10	
TC (mmol/l)	Trước uống thuốc	1,26 ± 0,16	1,49 ± 0,33	1,23 ± 0,22	> 0,05
	Sau 2 tuần	1,38 ± 0,17	1,44 ± 0,18	1,33 ± 0,14	
	Sau 4 tuần	1,37 ± 0,13	1,38 ± 0,20	1,27 ± 0,21	
Creatinin (mg/dl)	Trước uống thuốc	0,81 ± 0,14	0,79 ± 0,16	0,87 ± 0,15	> 0,05
	Sau 2 tuần	0,81 ± 0,15	0,80 ± 0,18	0,82 ± 0,15	
	Sau 4 tuần	0,75 ± 0,13	0,82 ± 0,16	0,88 ± 0,18	
p (trước - sau)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Hoạt độ AST, ALT; nồng độ Bilirubin toàn phần, Albumin, Cholesterol toàn phần; Creatinine trong máu chuột ở cả 2 lô trị đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Tác dụng điều trị trào ngược dạ dày thực quản của bột cốt Kiện tỳ chỉ thống-HV trên thực nghiệm

Bảng 3. Ảnh hưởng của Kiện tỳ chỉ thống-HV đến thể tích dịch vị

Lô nghiên cứu	n	Thể tích dịch vị (ml/100g) ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 1: Chứng sinh học	9	0,206 ± 0,06
Lô 2: Mô hình	9	1,810 ± 0,44***
Lô 3: Esomeprazol	9	1,379 ± 0,32 Δ
Lô 4: KTHV 1,8 g/kg/ngày	9	1,724 ± 0,473
Lô 5: KTHV 3,6 g/kg/ngày	9	1,686 ± 0,45

(* so với chứng sinh học: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$; Δ so với mô hình: $p < 0,05$; $\Delta\Delta$: $p < 0,01$; $\Delta\Delta\Delta$: $p < 0,001$)

KTHV ở cả 2 mức liều đều có xu hướng làm giảm thể tích dịch vị so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 4. Ảnh hưởng của Kiện tỳ chỉ thống-HV đến pH, độ acid tự do, độ acid toàn phần

Lô nghiên cứu	n	pH dịch vị	Độ acid tự do (Meq/l/100g)	Độ acid toàn phần (Meq/l/100g)
Lô 1: Chứng sinh học	9	2,68 ± 0,65	16,87 ± 5,01	41,97 ± 13,08
Lô 2: Mô hình	9	2,00 ± 0,39*	23,81 ± 4,77**	54,90 ± 11,03*
Lô 3: Esomeprazol	9	3,76 ± 0,94 $\Delta\Delta\Delta$	13,07 ± 3,35 $\Delta\Delta\Delta$	32,02 ± 9,24 $\Delta\Delta\Delta$
Lô 4: KTHV 1,8g/kg/ngày	9	3,33 ± 1,07 $\Delta\Delta$	20,04 ± 6,05	36,05 ± 9,90 $\Delta\Delta$
p ₄₋₃		>0,05	<0,01	>0,05
Lô 5: KTHV 3,6g/kg/ngày	9	3,22 ± 1,05 $\Delta\Delta$	18,40 ± 6,12	35,96 ± 10,21 $\Delta\Delta$
p ₅₋₃		>0,05	<0,05	>0,05
p ₅₋₄		>0,05	>0,05	>0,05

(* so với chứng sinh học: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$; Δ so với mô hình: $p < 0,05$; $\Delta\Delta$: $p < 0,01$; $\Delta\Delta\Delta$: $p < 0,001$)



Lô chuột uống esomeprazol và KTHV ở cả 2 mức liều đều làm tăng pH dịch vị dạ dày và giảm độ acid toàn phần có ý nghĩa thống kê so

với lô mô hình ($p < 0,05$); đồng thời có xu hướng làm giảm độ acid tự do so với lô mô hình ($p > 0,05$).

Bảng 5. Ảnh hưởng của Kiện tỳ chỉ thống-HV đến tổn thương loét thực quản

Lô nghiên cứu	n	Diện tích ổ loét trung bình (mm ²)	Chỉ số thực quản	Tỷ lệ giảm loét (%)
Lô 1: Chứng sinh học	9	0	0	
Lô 2: Mô hình	9	12,19 ± 14,76***	1,78 ± 0,97***	
Lô 3: Esomeprazol	9	1,14 ± 3,41 ^Δ	0,89 ± 0,60 ^Δ	90,64%
Lô 4: KTHV 1,8 g/kg/ngày	9	11,97 ± 15,79	1,33 ± 1,23	1,80 %
Lô 5: KTHV 3,6 g/kg/ngày	9	9,42 ± 15,02	1,11 ± 1,67	22,72 %

(* so với chứng sinh học: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$

Δ so với mô hình: $p < 0,05$; ΔΔ: $p < 0,01$; ΔΔΔ: $p < 0,001$; Kiểm định Mann-Whitney U test)

KTHV ở cả hai mức liều có xu hướng làm giảm diện tích ổ loét trung bình và giảm chỉ số thực quản so với lô mô hình ($p > 0,05$). Tỷ lệ giảm loét thực quản so với lô mô hình lần lượt là 1,80% và 22,72 %. Không có sự khác biệt về mức độ tác dụng của KTHV giữa 2 mức liều trên các chỉ số diện tích ổ loét, chỉ số thực quản ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của bột cốm Kiện tỳ chỉ thống-HV theo đường uống trên chuột cống trắng

Nghiên cứu độc tính là một bước rất quan trọng trong thử nghiệm thuốc trước khi sử dụng trên lâm sàng nhằm đảm bảo an toàn cho người sử dụng [7].

Kiện tỳ chỉ thống-HV ở cả 2 mức liều, sự thay đổi số lượng hồng cầu, nồng độ huyết sắc tố, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu không có ý nghĩa so với trước nghiên cứu và so sánh với lô chứng sinh học ($p > 0,05$). Như vậy, Kiện tỳ chỉ thống-HV ở 2 mức liều 1,8 g/kg/ngày và 5,4 g/kg/ngày không gây ảnh hưởng xấu đến cơ quan tạo máu của chuột cống trắng.

Trong cơ thể, gan là nơi xảy ra quá trình chuyển hóa, thải trừ thuốc và đảm nhiệm nhiều chức năng quan trọng trong cơ thể. Trong nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt

đáng kể về hoạt độ AST và ALT trong máu chuột giữa hai lô uống KTHV so với lô chứng và giữa các thời điểm trước sau khi uống thuốc thử sau 4 tuần ($p > 0,05$). Các chỉ số chức năng gan như bilirubin, albumin và cholesterol cũng không có sự khác biệt so với lô chứng và trước nghiên cứu ($p > 0,05$). Kiện tỳ chỉ thống-HV không ảnh hưởng đến chức năng gan. Để đánh giá và theo dõi chức năng thận, creatinin máu là chỉ tiêu quan trọng và tin cậy được lựa chọn. Kết quả bảng 2 cho thấy, nồng độ creatinin trong máu chuột cống sau uống KTHV không có sự thay đổi khác biệt giữa trước và sau khi uống thuốc và so với lô chứng tại cùng thời điểm. Như vậy, Kiện tỳ chỉ thống-HV với 2 mức liều đã dùng không làm ảnh hưởng đến chức năng gan, thận của chuột cống trắng sau nghiên cứu.

Nghiên cứu tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản của Kiện tỳ chỉ thống-HV trên mô hình gây Trào ngược dạ dày thực quản trên thực nghiệm

Tổn thương do GERD xảy ra khi acid dạ dày tiếp xúc với niêm mạc thực quản Tăng lượng acid và dịch dạ dày làm tăng nguy cơ GERD. Kết quả bảng 3 cho thấy nhóm uống KTHV ở hai mức liều có xu hướng giảm đáng kể thể tích dịch vị so với lô mô hình pH thực quản trong 24 giờ là tiêu chuẩn chẩn đoán GERD và được tính

gián tiếp qua pH dịch vị. Mức độ tổn thương niêm mạc thực quản phụ thuộc vào thời gian tiếp xúc và độ pH của dịch trào ngược. Kết quả bảng 4 cho thấy nhóm dùng KTHV liều thấp có độ pH tăng đáng kể so với nhóm mô hình GERD. Acid clohydric là yếu tố chính ảnh hưởng đến độ pH dạ dày, nên cần đánh giá nồng độ của acid hữu cơ và acid clohydric thông qua độ acid tự do và toàn phần. Kết quả nghiên cứu cho thấy, cả hai nhóm dùng KTHV cho thấy xu hướng giảm độ acid tự do so với lô hình, độ acid toàn phần cho thấy giảm có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm KTHV ($p < 0,01$).

Chỉ số loét thực quản phản ánh tổn thương loét trên hình ảnh đại thể của thực quản. Ở cả hai liều KTHV đều có xu hướng làm giảm diện tích tổn thương và chỉ số thực quản. Trong đó, KTHV liều thấp có tác dụng trên cả diện tích vết loét thực quản và chỉ số thực quản, tỷ lệ giảm vết loét tương ứng ở liều thấp và liều cao là 1,80% và 22,72%.

Kiện tỳ chỉ thống - HV bao gồm các loại dược liệu sẵn có ở Việt Nam đã được nghiên cứu trên thể giới chứng minh có tác dụng trong việc làm giảm sự tổn thương gây ra do sự tăng tiết acid dịch vị. Sự kết hợp các dược liệu có thể được tăng cường nhờ các cơ chế bảo vệ khác nhau. Flavonoid và acid phenolic trong Trần bì có tác dụng chống oxy hóa và bảo vệ niêm mạc dạ dày, làm giãn cơ trơn của dạ dày, ruột, làm tăng tiết dịch nhầy. Humulene và Humulenol acetat có trong Trần bì làm giảm tiết dịch vị trên mô hình gây loét dạ dày bằng cách thắt môn vị [8].

Hoạt chất costunolide trong dịch chiết của mộc hương có tác dụng chống loét mạnh có tác dụng rút ngắn thời gian làm trống dạ dày, thay đổi sản lượng axit dạ dày, gastrin huyết thanh và nồng độ somatostatin trong huyết tương - các yếu tố đóng vai trò quan trọng trong tiến triển bệnh lý dạ dày, thực quản. Các terpenoid như scopadulcic acid A, B, scopadiol, scopadulciol, scopadulin, scoparic acids A-C... có trong Cam thảo có tác dụng ức chế sự tiết histamin, đồng thời ức chế bơm proton ở tế bào

thành của dạ dày từ đó giúp làm giảm tiết acid dịch vị [9]. Glycirisin và glycuronic acid có trong Cam thảo còn có tác dụng kháng viêm, làm giảm mức độ tổn thương niêm mạc do acid gây ra [10].

KẾT LUẬN

- KIỆN TỶ CHỈ THỐNG-HV LIỀU 1,8 g/kg/ngày và LIỀU 5,4 g/kg/ngày không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng.

- KIỆN TỶ CHỈ THỐNG-HV ở hai mức liều 1,8 g/kg/ngày và 3,6 g/kg/ngày làm tăng pH dịch vị, giảm độ acid toàn phần có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Đồng thời có xu hướng giảm thể tích dịch vị, giảm độ acid tự do và diện tích loét trung bình, chỉ số thực quản so với lô mô hình. Tỷ lệ giảm loét so với lô mô hình tương ứng là 1,80% và 22,72%.

- Không có sự khác biệt về mức độ tác dụng của KTHV vàesomeprazol về độ acid toàn phần, pH dịch vị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trịnh Tuấn Dũng, Tạ Long, Nguyễn Quang Chung.** Đặc điểm lâm sàng, nội soi và mô bệnh học của viêm dạ dày mạn. *Tạp chí Nội khoa*, 1997, tr.58 – 63.
2. **Phạm Khuê và cộng sự.** Thống kê tỷ lệ GERD tá tràng ở Miền Bắc. *Tạp chí thầy thuốc Việt Nam*, 1979, tr.30 – 37.
3. **Nguyễn Đức Đoàn,** *Nam y nghiệm phương*, Nhà xuất bản Y học, 2004, tr.126.
4. **World Health Organization.** *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization, 2013.
5. **Vũ Đình Vinh.** *Hướng dẫn sử dụng các xét nghiệm sinh hóa*, Nhà xuất bản Y học, 2001, tr.115-287.
6. **Joni Sharma, Shyam Sundar Gupta, B Pavan Kumar DU Roshni Khare, et al.** Effect of USNIC acid and Cladonia Furcata



extract on gastroesophageal reflux disease in rat. *International Journal of Experimental Pharmacology*, 2014, 4(1), pp.55-60.

- 7. Cục khoa học Công nghệ và Đào tạo - Bộ Y tế.** *Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu*, 2015.
- 8. S. Sood, A. Muthuraman, N.S. Gill, M. Bali and P.D. Sharma.** Effect of Citrus karna Peel Extract on Stress Induced Peptic Ulcer in Rat.

Journal of Biological Sciences, 2010, 10(3), pp. 231-236.

- 9. Babincová M, Schronerová K, Sourivong P.** Antiulcer activity of water extract of *Scoparia dulcis*. *Fitoterapia*, 2008, 79(7), pp.587-588.
- 10. Tsai J-C, Peng W-H, Chiu T-H, Lai S-C, Lee C-Y.** Anti-inflammatory effects of *Scoparia dulcis* L. and betulinic acid. *Am J Chin Med*, 2011, 39(5), pp.943-956.