

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN THỊ BÍCH NGỌC

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ
TÁC DỤNG CHỐNG LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG
THỰC NGHIỆM CỦA VIÊN NANG CỨNG
“DẠ DÀY PHƯƠNG ĐÔNG”**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN THỊ BÍCH NGỌC

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ
TÁC DỤNG CHỐNG LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG
THỰC NGHIỆM CỦA VIÊN NANG CỨNG
“DẠ DÀY PHƯƠNG ĐÔNG”**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 87 20 115

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. TS.BSCKII. Phạm Thủy Phương**
- 2. PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh**

HÀ NỘI - 2025

LỜI CẢM ƠN

Trong suốt thời gian học tập và nghiên cứu tại Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam, tôi đã nhận được nhiều sự giúp đỡ và tạo điều kiện của các tập thể, cá nhân, gia đình và bạn bè. Tôi xin bày tỏ lời cảm ơn sâu sắc tới:

Đảng ủy, Ban Giám đốc, phòng Đào tạo sau đại học Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam, Trung tâm Dược lý lâm sàng, Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội đã quan tâm, tạo điều kiện tốt nhất cho tôi học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.

Với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới TS. BS CKII Phạm Thuỷ Phương - Trưởng khoa Lão - Bệnh viện Tuệ Tĩnh, người thầy đã trực tiếp dạy dỗ, giúp đỡ, chỉ bảo tôi những kinh nghiệm quý báu, luôn tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và thực hiện đề tài.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh - Trường Đại học Y Hà Nội, người thầy đã tạo điều kiện cho tôi trong suốt quá trình nghiên cứu thực nghiệm và thực hiện đề tài.

Cuối cùng, tôi xin được gửi lời cảm ơn sâu sắc đến những người thân trong gia đình và những bạn đồng nghiệp đã luôn giúp đỡ, là nguồn động viên, chia sẻ, cổ vũ tôi trong suốt thời gian học tập, nghiên cứu, và hoàn thiện Luận văn Thạc sĩ y học này.

Trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày 08 tháng 01 năm 2025

Học viên

Nguyễn Thị Bích Ngọc

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Bích Ngọc, Học viên lớp Cao học khóa 15 chuyên ngành Y học cổ truyền tại Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn khoa học của cô TS. BS CKII. Phạm Thủy Phương và cô PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh.

2. Công trình nghiên cứu này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu, kết quả và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày 08 tháng 01 năm 2025

Người viết cam đoan

Nguyễn Thị Bích Ngọc

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

A ₅₀₀ , A ₁₀₀₀	: Liều Amoxicillin 500mg, 1000mg
ALT	: Alanine aminotransferase
AST	: Aspartate aminotransferase
C ₅₀₀	: Liều Clarithromycin 500mg uống
DDPĐ	: Dạ dày Phương Đông
HP	: Vi khuẩn Helicobacter pylori
L500	: Liều Levofloxacin 500mg
M ₂₅₀ , M ₅₀₀	: Liều Metronidazol 250mg, 500mg
NSAIDs	: Thuốc chống viêm, giảm đau không steroid
PPI	: Proton Pump Inhibitor (Thuốc ức chế bơm proton H ⁺)
T ₅₀₀	: Liều Tinidazol 500mg
YHCT	: Y học cổ truyền
YHHĐ	: Y học hiện đại

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI	3
1.1.1. Giải phẫu – Sinh lý dạ dày	3
1.1.2. Giải phẫu bệnh	6
1.1.3. Bệnh loét dạ dày - tá tràng	6
1.2. LOÉT DẠ DÀY – HÀNH TÁ TRÀNG THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN	15
1.2.1. Khái niệm	16
1.2.2. Nguyên nhân gây bệnh.....	16
1.2.3. Cơ chế bệnh sinh	17
1.2.4. Các thể lâm sàng	18
1.3. TỔNG QUAN BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU	23
1.3.1. Nguồn gốc và công dụng của bài thuốc	23
1.3.2. Phân tích bài thuốc	24
1.4. MỘT SỐ MÔ HÌNH GÂY LOÉT DẠ DÀY – TÁ TRÀNG TRÊN THỰC NGHIỆM HIỆN NAY	26
1.4.1. Sử dụng thuốc và hoá chất	26
1.4.2. Gây stress	27
1.4.3. Phẫu thuật.....	28
1.5. TỔNG QUAN VỀ CÁC PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	28
1.5.1. Phương pháp thử nghiệm độc tính cấp	28
1.5.2. Một số mô hình đánh giá tác dụng chống loét trên thực nghiệm .	30
1.6. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ LOÉT DẠ DÀY – HÀNH TÁ TRÀNG TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM.....	31
1.6.1. Trên thế giới	31
1.6.2. Tại Việt Nam	32

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	34
2.1. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	34
2.1.1. Chất liệu nghiên cứu	34
2.1.2. Đối tượng nghiên cứu	35
2.2. DỤNG CỤ, PHƯƠNG TIỆN, TRANG THIẾT BỊ NGHIÊN CỨU ...	36
2.2.1. Thuốc, hoá chất	36
2.2.2. Dụng cụ, trang thiết bị.....	36
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	36
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	36
2.3.2. Cỡ mẫu	37
2.3.3. Quy trình nghiên cứu	37
2.3.4. Các chỉ số theo dõi, đánh giá trong nghiên cứu.....	39
2.4. ĐỊA ĐIỂM, THỜI GIAN NGHIÊN CỨU	41
2.5. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU	41
2.6. XỬ LÝ VÀ PHÂN TÍCH SỐ LIỆU	42
2.6. SAI SỐ VÀ CÁCH KHỔNG CHẾ SAI SỐ	42
2.7. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU.....	42
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	43
3.1. KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ ĐỘ TÍNH CẤP CỦA VIÊN NANG CỨNG “DẠ DÀY PHƯƠNG ĐÔNG”	43
3.2. KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CHỐNG LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG CỦA “DẠ DÀY PHƯƠNG ĐÔNG” TRÊN MÔ HÌNH GÂY LOÉT BẰNG INDOMETHACIN TRÊN CHUỘT CỐNG TRẮNG.....	44
3.2.1. Tác dụng của ”Dạ dày Phương Đông” đến tổn thương đại thể ở dạ dày - tá tràng.....	44
3.2.2. Tác dụng của DDPĐ đến hình ảnh tổn thương vi thể dạ dày	45
3.2.3. Hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột ở mỗi lô	51

3.3. TÁC DỤNG CỦA DDPĐ ĐẾN XÉT NGHIỆM AST, ALT, CREATININ HUYẾT THANH.	56
Chương 4. BÀN LUẬN	57
4.1. ĐỘ TÍNH CẤP CỦA VIÊN NANG CỨNG “ĐẠ DÀY PHƯƠNG ĐÔNG” THEO ĐƯỜNG UỐNG TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG.	57
4.2. TÁC DỤNG CHỐNG LOÉT ĐẠ DÀY - TÁ TRÀNG CỦA “ĐẠ DÀY PHƯƠNG ĐÔNG” TRÊN MÔ HÌNH GÂY LOÉT BẰNG INDOMETHACIN TRÊN CHUỘT CỒNG TRẮNG.	58
4.2.1. Mô hình gây loét dạ dày – tá tràng bằng indomethacin.....	59
4.2.2. Chứng dương được sử dụng trong nghiên cứu.	60
4.2.3. Về hiệu quả của sản phẩm nghiên cứu.....	61
4.2.4. Bàn luận về bài thuốc nghiên cứu.....	61
KẾT LUẬN	69
KHUYẾN NGHỊ	70
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2.1. Bảng điểm đánh giá tổn thương đại thể dạ dày – tá tràng	39
Bảng 2.2. Thang điểm đánh giá tổn thương vi thể dạ dày – tá tràng	40
Bảng 3.1. Kết quả độc tính cấp đường uống của viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” trên chuột nhắt trắng	43
Bảng 3.2. Tác dụng của DDPĐ đến tỉ lệ chuột có loét và số lượng tổn thương trung bình ở dạ dày - tá tràng	44
Bảng 3.3. Tác dụng của DDPĐ đến chỉ số loét dạ dày - tá tràng	44
Bảng 3.4. Tác dụng của DDPĐ đến điểm đánh giá tổn thương vi thể dạ dày	45
Bảng 3.5. Hình ảnh mô bệnh học dạ dày	48
Bảng 3.6. Tác dụng của DDPĐ đến hoạt độ AST, ALT	56
Bảng 3.7. Tác dụng của DDPĐ đến nồng độ creatinin	56

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1.	Giải phẫu dạ dày	3
Hình 1.2.	Giải phẫu tá tràng.....	4
Hình 1.3.	Loét dạ dày – tá tràng	7
Hình 2.1.	Hình ảnh chuột nhắt trắng chủng Swiss	35
Hình 3.1.	Độ sâu tổn thương trượt trên hình ảnh vi thể.....	46
Hình 3.2.	Độ sâu tổn thương loét trên hình ảnh vi thể	46
Hình 3.3.	Mức độ tổn thương xuất huyết trên hình ảnh vi thể	47
Hình 3.4.	Mức độ tổn thương viêm trên hình ảnh vi thể	47
Hình 3.5.	Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột lô chứng sinh học (DD-09).	51
Hình 3.6.	Hình ảnh Đại thể và vi thể dạ dày chuột lô mô hình (mã DD-20)	52
Hình 3.7.	Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột lô misoprostol (mã DD-25)	53
Hình 3.8.	Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột lô DDPĐ liều 0,84 g/kg/ngày (mã DD-42).....	54
Hình 3.9.	Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột lô DDPĐ liều 0,28 g/kg/ngày (mã DD-45).....	55

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh loét dạ dày - hành tá tràng là bệnh khá phổ biến ở trên thế giới và Việt Nam. Ở miền Bắc Việt Nam có đến 5,6% dân số mắc bệnh, tại khoa Nội ở một số bệnh viện có từ 26-30% bệnh nhân vào viện vì bệnh loét dạ dày - hành tá tràng [1]. Bệnh loét hành tá tràng gặp nhiều gấp 4 lần bệnh loét dạ dày nhưng loét hành tá tràng thường là loét lành tính, còn loét dạ dày ở một số trường hợp diễn biến ác tính [1]. Đặc điểm chính của bệnh là một bệnh mạn tính, diễn biến có chu kỳ, xu hướng hay tái phát và dễ gây biến chứng nguy hiểm như chảy máu hay thủng, ung thư dạ dày ... Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, thường kéo dài, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và công việc, làm giảm sút sức lao động của toàn xã hội.

Các biến chứng thường gặp do loét dạ dày - tá tràng: xuất huyết tiêu hoá trên, tỉ lệ tử vong dao động từ 3-14%. Thủng ổ loét dạ dày chiếm khoảng 5-10%, thường gặp ở độ tuổi lao động từ 20 - 50 tuổi, tuổi trung bình theo tác giả Đỗ Đức Vân là 38,85%; theo tác giả Trần Thiện Trung ở nông dân chiếm 55,8% và công nhân là 8,1% [2].

Loét dạ dày – hành tá tràng theo Y học hiện đại (YHHĐ) là do mất cân bằng giữa yếu tố gây loét và yếu tố bảo vệ chống loét dạ dày [3]. Các thuốc y học hiện đại (YHHĐ) chủ yếu là điều trị nội khoa viêm loét dạ dày – hành tá tràng như kháng sinh, thuốc ức chế bơm proton (PPI), thuốc trung hoà dịch vị, thuốc ức chế thụ thể H₂; tuy có hiệu quả tốt nhưng vẫn còn một số tác dụng không mong muốn.

Loét dạ dày - hành tá tràng được quy vào phạm vi chứng vị quản thống của Y học cổ truyền (YHCT) với tình trạng rối loạn công năng của các tạng phủ Can, Tỳ, Vị. Gồm 3 nhóm nguyên nhân chính, bao gồm nội nhân, ngoại nhân, bất nội ngoại nhân. Từ xa xưa, đã có nhiều bài thuốc, vị thuốc đã được ứng dụng trong điều trị và cải thiện được các triệu chứng lâm sàng. Việc

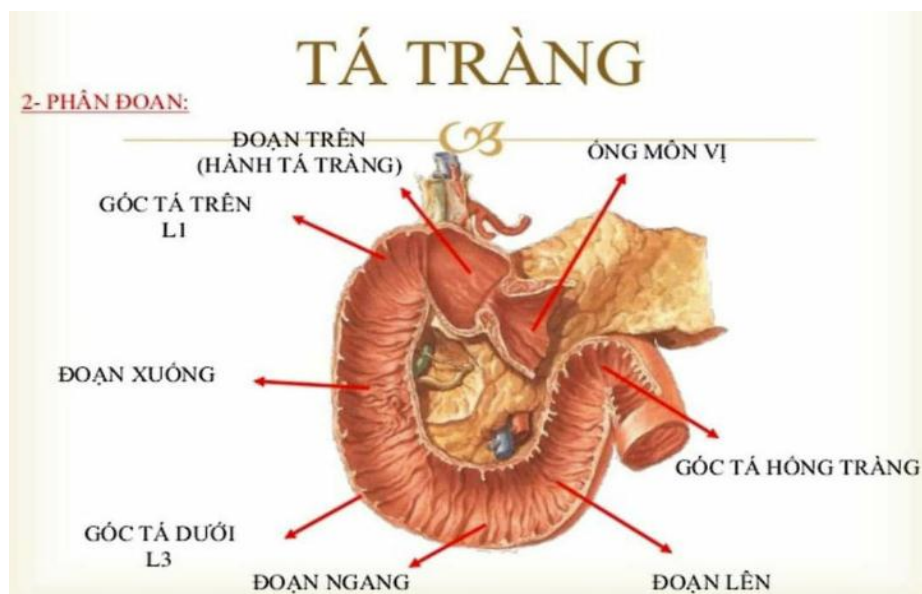
ngiên cứu thuốc mới và từ dược liệu đang dần được các nhà khoa học quan tâm với mục tiêu điều trị an toàn, hiệu quả, ít tác dụng không mong muốn, kinh tế là vấn đề cấp thiết.

Thuốc Dạ Dày Phương Đông (DDPĐ) là chế phẩm kết hợp từ các vị thuốc Y học cổ truyền đã được sử dụng rộng rãi trong dân gian, có tác dụng chống viêm loét dạ dày tá tràng như Chè dây, Mộc hương,... Tuy nhiên chưa có nghiên cứu về tính an toàn khi kết hợp các thành phần này trong cùng một chế phẩm. Vì vậy, đề tài: **“Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng chống loét dạ dày - tá tràng thực nghiệm của viên nang cứng “Dạ Dày Phương Đông”** được tiến hành với 2 mục tiêu sau:

1. Đánh giá độc tính cấp của viên nang cứng “Dạ Dày Phương Đông” trên thực nghiệm.

2. Đánh giá tác dụng chống loét dạ dày - tá tràng của viên nang cứng “Dạ Dày Phương Đông” trên mô hình gây loét bằng indomethacin ở chuột cống trắng.

- Tá tràng là đoạn ruột non đầu tiên với chiều dài khoảng 25cm; đây là phần ngắn nhất, rộng nhất và được phúc mạc bọc ít nhất của ruột non. Tá tràng ở ngang sườn trái đốt thắt lưng II. Tá tràng đặc biệt quan trọng vì là nơi mà ống mật và ống tụy đổ vào.



Hình 1.2. Giải phẫu tá tràng

1.1.1.2. Mô học dạ dày – tá tràng

Thành ống tiêu hoá chính thức có cấu trúc cơ bản như nhau trên suốt chiều dài, bao gồm 4 lớp áo đồng tâm tính từ trong ra ngoài: tầng niêm mạc (chia thành 3 lớp: lớp biểu mô, lớp đệm, lớp cơ niêm), tầng dưới niêm mạc, tầng cơ, tầng thanh mạc. Tuy nhiên, các đoạn của ống tiêu hoá có chức năng khác nhau nên chúng cũng có cấu trúc riêng để phù hợp với chức năng sinh lý [5].

** Mô học dạ dày:*

Biểu mô phủ niêm mạc dạ dày là biểu mô trụ đơn tạo thành từ một loại tế bào có khả năng tiết chất nhày để bảo vệ niêm mạc khỏi tác động của HCl. Các tuyến gồm có 3 loại tương ứng ở 3 vùng khác nhau của dạ dày: tuyến đáy vị, tuyến tâm vị, tuyến môn vị, trong đó, tuyến đáy vị là tuyến quan trọng nhất trong việc tiết ra dịch vị. Thành của tuyến dạ dày được lợp bởi nhiều loại tế bào có chức năng chế tiết khác nhau:

- + Tế bào nhày cổ tuyến tiết chất nhày, bicarbonat
- + Tế bào thành tiết HCl, yếu tố nội
- + Tế bào chính tiết pepsinogen, lipase
- + Tế bào G tiết gastrin
- + Tế bào D tiết somatostatin
- + Tế bào ruột ưa crôm tiết serotonin
- + Tế bào ECL tiết histamin

** Mô học tá tràng:*

Biểu mô phủ niêm mạc tá tràng được tạo thành bởi 3 loại tế bào: tế bào hấp thu, tế bào hình đài và tế bào nội tiết.

+ Tế bào hấp thu có một lớp glycocalyx phủ trên bề mặt vi nhung mao rất bền vững với các yếu tố tiêu protein, có chức năng bảo vệ niêm mạc tá tràng.

+ Tế bào hình đài là một tuyến đơn bào tiết chất nhày có tác dụng bôi trơn và bảo vệ niêm mạc.

+ Tế bào ruột ưa crôm bài tiết histamin làm kích thích tế bào thành tiết HCl.

Ngoài ra, khác với phần còn lại của ống tiêu hoá, ở lớp đệm và tầng dưới niêm mạc của tá tràng có tuyến Brunner tiết dịch nhày kiềm tính đổ vào lòng ruột có tác dụng bảo vệ niêm mạc khỏi ảnh hưởng của HCl trong dịch vị.

1.1.1.3. Sinh lý bài tiết dịch vị

- Dạ dày bài tiết khoảng 1-3 lít dịch vị mỗi ngày, là một chất lỏng không màu, quánh, có nồng độ cao HCl và chứa pepsin, lipase, yếu tố nội, chất nhày [6].

- HCl và pepsin là hai thành phần cơ bản của dịch vị có thể gây tổn thương niêm mạc dạ dày. Sự bài tiết acid được đánh giá ở hai trạng thái: nền và chịu kích thích [7]. Ở trạng thái nền, sự bài tiết acid có tính chất chu kì, cao nhất vào ban đêm và thấp hơn vào buổi sáng, được chi phối tín hiệu kích thích từ dây X và sự tiết histamin tại chỗ. Ở trạng thái kích thích, sự tiết acid xảy ra theo ba pha tùy vào vị trí của thức ăn trong ống tiêu hoá:

+ Pha não: khi nhìn, ngửi, nếm thức ăn, đầu tận cùng của dây X giải phóng acetylcholin tác động lên tế bào thành sẽ làm tăng acid dịch vị.

+ Pha dạ dày: sự căng giãn dạ dày và lượng protein trong thức ăn kích thích tế bào G ở hang vị bài tiết gastrin. Gastrin sẽ trực tiếp gắn lên receptor ở tế bào thành hoặc gián tiếp thông qua giải phóng histamin từ tế bào ECL làm tăng bài tiết acid.

+ Pha ruột: xảy ra các cơ chế feedback âm để cân bằng pH dịch vị. Khi pH thấp, tế bào D ở hang vị sẽ giải phóng somatostatin có tác dụng ức chế bài tiết acid, gastrin và histamin.

1.1.2. 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.

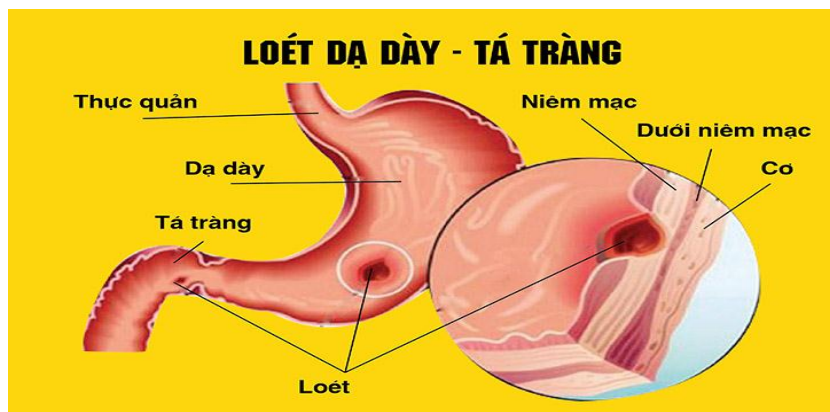
+ Loét sẹo: loét có niêm mạc bao phủ, dưới niêm mạc không có tổ chức xơ khó xác định.

1.1.3. Bệnh loét dạ dày - tá tràng

1.1.3.1. Định nghĩa loét dạ dày – tá tràng

Loét dạ dày - tá tràng 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.

Biểu hiện lâm sàng của bệnh loét dạ dày - tá tràng là đau vùng thượng vị kèm theo ợ hơi, ợ chua, buồn nôn hoặc nôn ra thức ăn, có khi nôn ra máu, đi ngoài phân đen kèm theo người mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, mất ngủ, gầy sút cân,...



Hình 1.3. Loét dạ dày – tá tràng

1.1.3.2. Dịch tễ

- Bệnh loét dạ dày là một vấn đề toàn cầu với nguy cơ phát triển suốt đời từ 5% đến 10%. Năm 2015, tình trạng viêm loét mới phát hiện khoảng 87,4 triệu người trên toàn thế giới. Khoảng 10% dân số có ít nhất 1 lần viêm loét dạ dày trong đời. Khoảng 267.600 trường hợp tử vong do loét dạ dày trong năm 2015, con số này giảm đáng kể so với năm 1990 là 327.000 ca [8].

- Nhìn chung, tỉ lệ mắc loét dạ dày trên toàn thế giới đang giảm do điều kiện vệ sinh và vệ sinh được cải thiện kết hợp với điều trị hiệu quả và sử dụng NSAID hợp lý.

- Loét tá tràng phổ biến gấp bốn lần so với loét dạ dày, nam gặp nhiều hơn nữ [9].

1.1.3.2. Nguyên nhân gây bệnh loét dạ dày - tá tràng [10]

- Nhiễm trùng: *Helicobacter pylori*, Herpes simplex virus-HSV, Cytomegalo virus-CMP, *H. Heilmannii*, các nhiễm trùng khác như lao, syphilis.

- Do thuốc: NSAIDs và aspirin, corticosteroids (khi dùng chung với NSAIDs), Bisphosphonat, Clopidogrel, Potassium chlorid, điều trị hoá chất.

- Loét do tự miễn

- Loét liên quan đến bệnh mạn tính hoặc suy đa tạng: loét do stress, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, xơ gan, suy thận, ghép tạng.

- Các nguyên nhân khác: U bài tiết gastrin, tăng hoạt động của tế bào G ở hang vị, chiếu xạ, Crohn.

Có nhiều nguyên nhân gây loét dạ dày – tá tràng nhưng thực tế lâm sàng cho thấy có 3 nguyên nhân chính:

+ Loét do *Helicobacter pylori*: nguyên nhân chủ yếu gây loét dạ dày - tá tràng, viêm dạ dày cấp và mạn, ung thư dạ dày.

+ Các kháng viêm, giảm đau NSAID, AINS và aspirin: hiện là một trong những nhóm thuốc dùng hết sức phổ biến. Bệnh nhân sử dụng các thuốc này có thể bị ổ loét cấp tính và thường là nhiều ổ.

+ Loét do stress: thường gặp ở các bệnh nhân nằm cấp cứu như: thở máy, bỏng, chấn thương sọ não, nhiễm trùng huyết, viêm tụy cấp, suy gan, suy thận,... với tỷ lệ từ 50-100%. Những bệnh nhân như vậy có tỷ lệ xuất huyết tiêu hoá đại thể dao động từ 10-20% và những biến chứng này làm nặng thêm bệnh chính, làm tăng thêm tỷ lệ tử vong.

1.1.3.3. Cơ chế gây bệnh loét dạ dày - tá tràng [1]

Bệnh loét dạ dày – tá tràng đã biết đến hàng nghìn năm trước đây. Ngày nay, người ta cho rằng bệnh loét dạ dày-tá tràng là do mất cân bằng giữa hai nhóm yếu tố là yếu tố gây loét và yếu tố bảo vệ.

- Yếu tố gây loét:

- + Acid chlohydric và pepsin của dịch vị
- + Vai trò gây bệnh của *Helicobacter pylori*
- + Thuốc chống viêm non-steroid và steroid
- + Vai trò của rượu và thuốc lá

- Yếu tố bảo vệ:

- + Vai trò kháng acid của muối kiềm bicarbonat
- + Vai trò chất nhầy mucin để bảo vệ niêm mạc
- + Mạng lưới mao mạch cầu niêm mạc dạ dày

Sự phá vỡ cân bằng giữa hai nhóm yếu tố xảy ra khi nhóm yếu tố gây loét tăng cường hoạt động mà không củng cố đúng mức hệ thống bảo vệ, hậu quả là lớp tế bào biểu mô bị tổn thương. Nếu quá trình phục hồi và tái tạo tế bào biểu mô không đủ để làm lành thì tổn thương cấp tính sẽ được hình thành và tiếp theo là sự xuất hiện của các ổ loét.

- Ngoài ra còn có những yếu tố thúc đẩy bệnh loét tiến triển như:

+ Sự căng thẳng về thần kinh, tâm lý, chấn thương tình cảm

+ Rối loạn chức năng nội tiết

+ Ăn uống không hợp lý, ăn nhiều đồ cay, chua, rượu,...

+ Yếu tố về thể tạng di truyền

+ Bệnh lý của một số cơ quan khác kèm theo: bệnh nội tiết (Basedow, cường vỏ thượng thận,...), xơ gan, viêm gan mạn tính.

1.1.3.4. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng bệnh loét dạ dày – tá tràng

a/ Triệu chứng lâm sàng:

** Loét dạ dày*

- Lâm sàng: thường gặp ở người trung niên, nam giới gặp nhiều hơn nữ giới. Tổn thương thường gặp là bờ cong nhỏ hoặc hang vị, tâm vị và môn vị

+ Triệu chứng chính: đau bụng, đau có tính chất chu kỳ kèm theo ợ hơi, ợ chua, buồn nôn và nôn

+ Rối loạn dinh dưỡng ở dạ dày biểu hiện: ợ hơi, nấc và buồn nôn.

+ Hội chứng rối loạn thần kinh thực vật: chướng bụng, đầy hơi, đại tiện táo bón, đau dọc theo khung đại tràng.

+ Thăm khám bụng trong cơn đau có thể thấy: co cứng cơ bụng ở vùng thượng vị, ấn vào vùng này cảm giác đau tăng

** Loét hành tá tràng*

- Lâm sàng: có thể gặp ở mọi lứa tuổi nhưng thường gặp ở nam giới trẻ tuổi từ 18-40. Tổn thương khu trú ở hành tá tràng

+ Đau bụng lúc đói (sau khi ăn từ 2-3 giờ) hoặc đau vào ban đêm. Tính chất đau thường có chu kì rõ rệt theo thời gian trong ngày, theo mùa trong năm.

+ Nôn và buồn nôn cả lúc đói

+Ợ chua trong thời kỳ tiến triển, người bệnh thấy cồn cào nếu ăn một chút thấy dễ chịu hơn.

+ Rối loạn thần kinh thực vật: chướng bụng, đầy hơi, đại tiện táo bón...

+ Thăm khám bụng trong cơn đau thấy: co cứng cơ bụng ở vùng thượng vị lệch sang phải, tăng cảm giác đau khi sờ nắn bụng.

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:

+ Ure test (xét nghiệm mô bệnh học) hoặc nuôi cấy được làm từ mảnh sinh thiết.

+ Tìm kháng thể kháng H.P trong máu, thường dùng trong điều tra dịch tễ học.

+ Test thở C13, C14

+ Tìm kháng nguyên của H.P trong phân.

- 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.

1.1.3.5. 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.

1.1.3.6. Chẩn đoán phân biệt

- Chứng chàm tiêu giống loét: triệu chứng khá giống với loét dạ dày tá tràng nhưng nội soi không thấy có tổn thương [10].

- Trào ngược dạ dày thực quản: loét dạ dày tá tràng tính chất nổi bật là đau thượng vị, lan ra xung quanh hoặc phía sau. Trào ngược - tính chất điển hình là cảm giác nóng rát vùng thượng vị, sau xương ức, lan lên ngực, miệng
→ Nội soi rất có giá trị trong chẩn đoán phân biệt [10].

- Viêm dạ dày cấp và mạn
- Ung thư dạ dày
- Sỏi túi mật
- Viêm tụy mạn.

1.1.3.7. Biến chứng hay hậu quả của loét dạ dày – hành tá tràng [10]

- Xuất huyết tiêu hoá trên: là biến chứng thường gặp nhất
- Thủng hoặc dò ổ loét: gây viêm phúc mạc toàn bộ hoặc cục bộ
- Ung thư hoá: hay gặp ở các ổ loét bờ cong nhỏ, môn vị hoặc tiền môn vị.
- Hẹp môn vị: thường gặp với các ổ loét hành tá tràng.

1.1.3.8. Điều trị bệnh loét dạ dày – hành tá tràng

a/ 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 HCI 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 [11], [12], [13].

b/ Chế độ sinh hoạt:

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 lá làm tăng bài tiết acid dịch vị, giảm bài tiết kiềm ở tá tràng và tụy, nó làm các vết loét khó liền và tăng nguy cơ tái phát.
- Hạn chế rượu: cũng làm tăng bài tiết acid và tổn thương hàng rào bảo vệ dạ dày.
- Hạn chế các căng thẳng về tâm lý (stress).
- Hạn chế thức ăn gây kích thích niêm mạc dạ dày (chua, cay) và đồ uống có gas.
- Nên ăn nhiều bữa nhỏ trong ngày, không nên để quá đói hoặc quá no.
- Không ăn bữa cuối cùng gần giấc ngủ.

c/ Các nhóm thuốc điều trị:

- Các thuốc trung hoà acid dịch vị (Antacid):
 - + Ưu điểm: PH dịch vị được nâng lên rất nhanh nên làm giảm đau rất nhanh. Phần lớn, nhóm thuốc này nếu uống thuốc đúng cách còn có tác dụng bảo vệ tế bào.
 - + Nhược điểm chung: Tác dụng ngắn, phải dùng nhiều lần trong ngày (thường là 7 lần), dùng lâu không có lợi. Hiện ít được sử dụng đơn độc trong điều trị loét dạ dày tá tràng.
 - + Cách dùng: dùng liều nhỏ uống ngay sau bữa ăn và cách bữa ăn 2-3 giờ cùng với 1 liều trước khi ngủ.
 - + Các thuốc thường hay dùng: Gastropulgite, Maalox, Phosphalugel, các muối maginesi (hydroxyd, carbonate).
 - Thuốc ức chế H₂:
 - Gồm 4 thuốc thông thường: cimetidin, ranitidin, nizatidin và famotidin. Hiện thông dụng nhất là ranitidin.
 - Ranitidin: 300mg, uống 1 lần buổi sáng hoặc 150mg (sáng), 150mg (tối).

Nizatidin: 300mg (sáng)

Famotidin: 40mg (sáng)

+ Cơ chế: Thuốc tranh chấp với histamin dẫn đến ức chế thụ thể H₂ 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.

+ Ưu điểm: 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.

+ Nhược điểm: 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 [11], [12].

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

- Thuốc ức chế bơm proton:

Gồm các thuốc: omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol.

▪ Omeprazol: 40mg

▪ Pantoprazol: 40mg

▪ Lansoprazol: 30mg

▪ Rabeprazol: 20mg

▪ Esomeprazol: 40mg

+ Cơ chế: 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 H₂, có thể gây nhức đầu hoặc tiêu chảy nhẹ [11], [12].

+ Cách dùng: uống 1 lần trước bữa ăn sáng 1 giờ, có thể dùng liều thứ 2 vào trước bữa ăn chiều.

- Sucralfat:

+ Có tác dụng hấp thu pepsin và dịch mật, tăng bài tiết dịch nhày, và cacbonate, tăng tổng hợp prostaglandin nội sinh, tăng tưới máu niêm mạc dạ dày, giúp hồi phục lớp biểu mô bề mặt. Thuốc có tác dụng nhanh (tạo lớp nhày bọc niêm mạc) nhưng thời gian tác dụng ngắn và gây táo bón.

+ Cách dùng: 1g x 3 lần/ ngày. Uống trước bữa ăn 15-30 phút.

- Các Anticholinergic: do tác dụng yếu nên ít được dùng.

- Prostaglandin: Misoprostol là một prostaglandin E₁- hiện nay ít được dùng để điều trị loét. Liều trung bình 400mcg- 800mcg/ ngày.

- Các thuốc kháng H.P: có nhiều loại hiện nay hay được dùng:

+ Bismuth: tác dụng trực tiếp lên vi khuẩn làm vi khuẩn bị ly giải nên làm giảm mật độ vi khuẩn trong dạ dày.

+ Các kháng sinh: thường được dùng là: amoxicillin, tetracyclin, metronidazol, tinidazol, clarithromycin, fluoroquinolon và rifabutin.

+ Ở Việt Nam, các nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ kháng clarithromycin rất cao, vì vậy cần lựa chọn phác đồ điều trị dành cho nhóm kháng clarithromycin [14].

d/ Phác đồ điều trị tiệt trừ H.pylori:

- Loét do H.P: thường phối hợp thuốc chống loét và kháng sinh.

+ Kháng H₂ hoặc PPI + Metronidazol hoặc Tinidazol + Amoxyllin

+ Kháng H₂ hoặc PPI/Clarithromycin hoặc Azithromycin/Amoxyllin

+ Kháng H₂ hoặc PPI/Metronidazol hoặc Tinidazol/Clarithromycin/
Azithromycin

+ Nếu dùng phác đồ 4 có thể thêm Bismuth

- Công thức điều trị ban đầu:

+ (PPIs + C₅₀₀ + A₁₀₀₀) x 2: 7-14 ngày

+ (PPIs + A₁₀₀₀) x 2: 5 ngày tiếp theo (PPIs + C₅₀₀ + A₁₀₀₀ + M₅₀₀) x 2: 5 ngày

+ (PPIs + A₁₀₀₀) x 2: 7 ngày tiếp theo (PPIs + C₅₀₀ + A₁₀₀₀ + M₅₀₀) x 2: 7 ngày

+ PPIs x 2 + (Bs + T₅₀₀ + M₂₅₀) x 4: 10-14 ngày

- Điều trị ban đầu cho bệnh nhân thất bại, áp dụng công thức điều trị thứ hai:

+ PPIs x 2 + (Bs + T₅₀₀) x 4 + M₅₀₀ x 3: 10-14 ngày

+ (PPIs + A₁₀₀₀) x 2 + L₅₀₀: 10 ngày

Khi công thức điều trị thứ hai thất bại, áp dụng công thức điều trị thứ ba:

+ (PPIs + Bs) x 2 + 2 kháng sinh được chọn từ kháng sinh đồ: 10 ngày

+ (PPIs + Bs + A₅₀₀) x 2 + L₅₀₀: 10 ngày

+ (PPIs + R₅₀₀ + A₁₀₀₀) x 2: 14 ngày

(PPIs: liều thuốc ức chế bơm proton tiêu chuẩn: Esomeprazol/
Pantoprazol 40mg, Lansoprazol 30mg, Rabeprazol/Esomeprazol 20mg)

▪ C₅₀₀: liều Clarithromycin 500mg uống

▪ A₅₀₀, A₁₀₀₀: liều Amoxicillin 500mg, 1000mg

▪ M₂₅₀, M₅₀₀: liều Metronidazol 250mg, 500mg

▪ T₅₀₀: liều Tinidazol 500mg

▪ L₅₀₀: liều Levofloxacin 500mg

- Loét do NSAID, AINS và dự phòng: tốt nhất là sử dụng thuốc ức chế bơm proton.

- Loét do stress: hai thuốc ức chế bơm proton và ức chế H₂ là lựa chọn hàng đầu và hiệu quả ngang nhau.

e/ 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.

1.2. LOÉT DẠ DÀY – HÀNH TÁ TRÀNG THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

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

1.2.1. Khái niệm

Theo y học cổ truyền, các triệu chứng của bệnh loét dạ dày – hành tá tràng được mô tả trong phạm vi vị quản thống; nếu kết hợp có xuất huyết, đại tiện bí kết thì thuộc về phạm vi huyết chứng, phúc thống...

Những luận thuyết trước đây như “Tô Vấn. Lục nguyên chính đại luận” cho rằng: mộc uất thái quá làm cho người bệnh đau tức vùng vị quản và tâm. “Linh khu tà khí tạng phủ bệnh hình” cho rằng: “Vị bệnh giả, phúc chấn trướng. Vị quản đương, tâm nhi thống”. Do vị trí của vị quản ở dưới, cận kề với tâm cho nên khi vị thống dễ làm phát sinh nhằm lẫn tâm thống, nhất là ở những người cao tuổi để phân biệt giữa vị thống và tâm thống rất khó khăn. Về sau này, các thầy thuốc thường căn cứ vào kinh nghiệm lâm sàng để phân biệt chính xác giữa vị thống và tâm thống. [1]

1.2.2. Nguyên nhân gây bệnh

Chứng vị quản thống ở giai đoạn đầu thường thuộc thực chứng, vị trí bệnh ở vị và sau đó sẽ ảnh hưởng đến can. Bệnh lâu ngày thường thuộc hư chứng, vị trí bệnh ở tỳ. Diễn biến bệnh có thể gặp hư thực thác tạp, tỳ vị đồng bệnh, can tỳ đồng bệnh.

1.2.2.1. Lục âm xâm phạm

Bệnh thường khởi phát vào mùa thu đông và đông xuân, thời tiết hay thay đổi là yếu tố thuận lợi cho tà khí của lục âm. Hàn tà tính ngưng trệ, thấp tà tính dính nhờn hoặc lâu ngày uất hoá nhiệt đều có thể gây hàn thấp nhiệt tà uất tích nếu nhẹ thì làm trở trệ khí cơ, nếu nặng thì làm mất khả năng hoà giáng gây cơn đau.

1.2.2.2. Âm thực bất tiết

Vị chủ thu nạp, khai khiếu ra miệng. Nếu sống buông thả, ăn uống không điều độ, nghiện thuốc, nghiện rượu... đều làm cho vị khí bị tổn thương, rối loạn vận hành thăng giáng khí gây nên đau.

1.2.2.3. Tình chí thất điều

Cáu gắt, giận dữ làm cho can khí uất kết, sơ tiết thất thường, đường vận hành khí bị trở trệ dẫn đến hoành nghịch phạm vị làm vị mất hoà giáng gây nên bệnh.

1.2.2.4. Tỳ vị hư nhược

Mệt mỏi quá sức, mất huyết nhiều, hoặc bệnh lâu ngày không khỏi làm tổn thương tỳ vị; hoặc cơ thể vốn dĩ hư nhược, tỳ vị không kiện vận, rối loạn vận hoá, rối loạn thăng giáng, khí cơ trở trệ gây nên bệnh ở vị. Trường hợp trung khí hạ hãm thì bệnh tình nặng hơn. Nếu tỳ vị dương hư, âm hàn nội sinh làm cho vị lạc không được ôn dưỡng sẽ gây cơn đau cấp. Nếu bệnh vị lâu ngày, âm dịch hao tổn, vị mất nhu dưỡng, vận khí bị rối loạn cũng có thể gây nên đau.

1.2.3. Cơ chế bệnh sinh

Vị thống có liên quan chặt chẽ đến vị, can, tỳ. Vị thuộc dương thổ, thích nhuận và sợ táo; chủ thu nạp làm như thuỷ cốc, lấy hoà giáng làm thuận. Khi vị khí bị tổn thương, lúc đầu gây ứ trệ, sau đó sẽ thượng nghịch làm khí trệ sẽ gây nên bệnh. Đầu tiên, thấy biểu hiện của vị khí ứ trệ, sau đó làm cho can vị khí trệ (tức là can khí uất kết hoành nghịch phạm vị) gây nên trở trệ vận hành của khí. Khí là soái của huyết, khí hành thì huyết hành nên khí trệ lâu ngày tất nhiên sẽ gây nên huyết ứ, nghĩa là bệnh lâu ngày sẽ nhập lạc.

Ngoài ra, vận khí không thông thoát và trở trệ lâu ngày sẽ hoá nhiệt khu trú ở vị hoặc là can. Hoả hun đốt làm tổn thương âm dịch hoặc sau khi bị xuất huyết, huyết mạch ứ trệ làm huyết mới không được sinh nên âm dịch càng hao hư. Âm huyết hư thiếu làm thận âm bất túc hoặc tỳ vị âm hư, hoặc gây can vị hay can tỳ âm hư. Bệnh vị lâu ngày sẽ ảnh hưởng đến tỳ. tỳ thuộc âm thổ, thích táo sợ thấp; chủ vận hoá, phân tán chất tinh vi, lấy thăng làm chủ. Nếu tỳ tổn thương gây nên chứng: trung khí bất túc gây rối loạn vận hoá; trung khí hạ hãm làm rối loạn thăng giáng; tỳ vị dương hư, âm hàn nội sinh làm vị lạc mất đi sự ôn dưỡng.

1.2.4. Các thể lâm sàng

Trên lâm sàng thường chia chứng vị quản thống thành 2 thể lớn [15]:

- Can khí phạm vị (can vị bất hoà, can khắc tỳ, can mộc khắc tỳ thổ).
- Tỳ vị hư hàn.

Trong đó, thể can khí phạm vị được chia thành 3 thể nhỏ là: khí trệ, hoá uất và huyết ứ.

1.2.4.1. Thể khí trệ: còn gọi là thể khí uất

- Triệu chứng: đau tức ở vị quản, ấn đau cự án, cảm giác căng chướng ở hai bên mạng sườn, mỗi lần do nguyên nhân tình chí làm bệnh nặng hơn, thích thở dài, chán ăn, tinh thần u uất, mất ngủ, ợ hơi, ợ chua, chất lưỡi hơi đỏ, rêu lưỡi trắng mỏng hoặc hơi vàng mỏng, mạch huyền [15], [16], [17].

- Biện chứng: can chủ sơ tiết, thích điều đạt. Nếu tình chí không thoải mái thì can khí uất kết, thăng giáng mất điều hoà, hoành nghịch phạm vị mà sinh đau. Sườn là vùng thuộc kinh can nên khi khí cơ không thông lợi, can vị khí nghịch gây đầy trướng mà ợ hơi. Nếu tình chí không hoà, can khí càng uất, nên khi giận dữ triệu chứng tăng lên. Bệnh ở phần khí, thấp trọc không nhiều nên rêu lưỡi trắng mỏng. Bệnh ở lý, ở tạng can và chủ về đau nên mạch trầm huyền [17].

- Pháp điều trị: sơ can hoà vị, lý khí chỉ thống.

- Phương dược:

+ Cổ phương: Sài hồ sơ can thang.

Sài hồ	12g	Bạch thực	12g
Xuyên khung	8g	Thanh bì	8g
Chỉ xác	8g	Cam thảo	6g
Hương phụ	8g		

+ Nghiệm phương:

Lá khô	20g	Bồ công anh	20g
--------	-----	-------------	-----

Khổ sâm cho lá	16g	Hương phụ	08g
Hậu phác	08g	Uất kim	08g
Cam thảo nam	16g		

Sắc uống ngày 1 thang, chia 2 lần.

+ Hoặc dùng Cao Dạ cầm: Dạ cầm 300g Đường 900g

Chế thành cao hoặc siro, mỗi ngày uống lượng tương đương 20g Dạ cầm.

- Châm cứu: châm tả thái xung, tam âm giao, túc tam lý, trung quản, thiên khu, can du, tý du, vị du.

- Châm loa tai: vùng dạ dày, giao cảm.

- Thủy châm các huyết trên bằng Atropin, Novocain, B12 để cắt cơn đau.

1.2.4.2. Thử hoả uất

- Triệu chứng: đau rát vùng thượng vị, đau nhiều kèm ợ hơi ợ chua, miệng khô đắng, khát nước thích uống nước mát, dễ cáu giận, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch huyền sắc [15], [17].

- Biện chứng: can khí uất kết lâu ngày hoá nhiệt, nhiệt tà phạm vị nên vị quản nóng rát, đau cự án. Can vị uất nhiệt, hoành nghịch lên gây phiền táo, ợ hơi, ợ chua, cồn cào. Can đờm lại có quan hệ biểu, lý, can nhiệt hợp đờm nên gây miệng khô đắng, thích uống nước mát. Lưỡi đỏ, rêu vàng là hiện tượng lý nhiệt, mạch huyền sắc là chứng can vị uất nhiệt [18].

- Pháp điều trị: sơ can tiết nhiệt.

- Phương dược:

+ Cổ phương: Hoá can tiên hợp với Tả kim hoàn.

Thanh bì	8g	Bạch thược	12g
Chi tử	8g	Đan bì	8g
Trần bì	6g	Hoàng liên	8g
Bối mẫu	8g	Ngô thù	4g
Trạch tả	8g		

+ Nghiệm phương:

Lá khô	500g	Bồ công anh nam	250g
Rễ chút chút	100g	Nhân trần	100g
Lá khổ sâm	50g		

Các vị sấy khô tán bột mịn, ngày uống 24 – 32g, hãm nước sôi lấy nước trong uống.

- Châm cứu: Châm tả các huyết trên thêm Nội Đình, Hợp cốc, Nội quan.
- Châm loa tai: vùng dạ dày, giao cảm

1.2.4.3. Thử huyết ứ

- Triệu chứng: đau dữ dội ở một vị trí nhất định vùng thượng vị, cự án. Gồm 2 loại: thực chứng và hư chứng.

+ Thực chứng: vị quản đau nhói, nôn ra máu, đại tiện phân đen, môi đỏ lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch huyền sắc, hữu lực (bệnh thể cấp) phần nhiều là do huyết ứ ngưng đọng ở vị, khí cơ không thông lợi gây ra.

+ Hư chứng: sắc mặt xanh nhợt, người mệt mỏi, chân tay lạnh, môi nhợt, chất lưỡi bệu, có điểm ứ huyết, rêu lưỡi nhuận, mạch hư đại hoặc tế sáp (bệnh thể hoãn) [15], [17].

- Biện chứng: Vị là phủ đa khí, đa huyết. Khí là soái của huyết, khí hành thì huyết hành, khí trệ thì huyết ứ. Hoặc có thể gặp sau khi thổ huyết dẫn tới huyết ra khỏi đường kinh, ứ trệ ở vị khiến mạch lạc không thông mà gây ra huyết ứ. Vì vậy mà đau chói như kim châm hoặc dao cắt, điểm đau cố định, cự án. Huyết ứ không hết thì huyết mới không được sinh nên sắc mặt xạm kém tươi nhuận, môi tím xạm. Huyết ứ lưỡi ít được vinh nhuận nên màu tím đen, có điểm ứ huyết, mạch sắc.

- Pháp điều trị:

+ Thực chứng: thông lạc hoạt huyết hay lương huyết chỉ huyết.

+ Hư chứng: bổ huyết chỉ huyết.

- Phương dược:

+ Thực chứng:

Cổ phương: Thất tiểu tán hợp Đan sâm ẩm.

Ngũ linh chi, Bồ hoàng lượng bằng nhau.

Hai vị thuốc tán bột mịn, trộn đều. Mỗi ngày uống 8 - 12g, chia 2 lần.

Nghiệm phương:

Sinh địa	40g	Cam thảo	06g
Hoàng cầm	12g	Bồ hoàng sống	12g
Trắc bách diệp	16g	Chi tử	08g

Tất cả làm thang sắc uống cùng A giao (nướng) 8g, ngày 1 thang chia 2 lần.

Riêng vị thuốc A giao hòa vào nước sắc để uống, không cho vào sắc cùng.

+ Hư chứng:

Cổ phương: Hoàng thổ thang gia giảm [15], [16], [17].

Đất lòng bép (Hoàng thổ)	10g	Địa hoàng	12g
A giao	12g	Cam thảo	12g
Phụ tử chế	12g	Hoàng cầm	12g
Bạch truật	12g	Đảng sâm	12g

Sắc uống ngày 1 thang, chia 2 lần. Riêng vị thuốc A giao hòa vào nước sắc để uống, không cho vào sắc cùng.

Nghiệm phương:

Đảng sâm	16g	Kê huyết đằng	12g
Hoài sơn	12g	Rau má	12g
Ý dĩ	12g	Cam thảo dây	12g
Hà thủ ô	12g	Đỗ đen sao	12g
Huyết dụ	12g		

Sắc uống ngày 1 thang, chia 2 lần.

- Châm cứu:

+ Thực chứng: châm tả Can du, tỳ du, thái xung, huyết hải, hợp cốc.

+ Hư chứng: Cứu Can du, Tỳ du, Cao hoàng, cách du, tâm du.

1.2.4.4. *Thể tỳ vị hư hàn*

- Triệu chứng: đau âm ỉ thượng vị, lúc gặp lạnh đau tăng hoặc lúc đói đau nhiều, gặp ẩm hoặc sau khi ăn đỡ đau, đau thiện án, sắc mặt nhợt, người mệt mỏi, tay chân lạnh, ăn ít, đại tiện phân nát có lúc táo, nôn ra nước trong, chất lưỡi bệu nhợt, có hần răng, rêu lưỡi trắng, mỏng, mạch trầm tế vô lực [15], [17].

- Biện chứng: tỳ vị hư hàn, chính khí hư gây đau âm ỉ, hàn được ẩm thì tán, khí được ẩm thì vận hành nên thích xoa, chườm ẩm. Tỳ ở trung tiêu chủ vận hoá thuỷ thấp, tỳ hư hàn thuỷ không được vận hoá mà nghịch lên gây nôn ra nước trong. Tỳ chủ về cơ nhục mà kiện vận ra tứ chi, trung dương không phấn chấn nên không kiện vận được làm cho da thịt, gân mạch mất sự ôn dưỡng cho nên tay chân không ấm. Tỳ hư sinh thấp dồn xuống đại trường gây đại tiện lỏng loãng. Lưỡi nhợt, mạch hư nhược hoặc trì hoãn đều là biểu hiện của tỳ vị hư hàn, trung khí không đủ [17].

- Pháp điều trị: ôn trung kiện tỳ (ôn bổ tỳ vị, ôn vị kiện trung).

- Phương dược:

+ Cổ phương: Hoàng kỳ kiến trung thang [15], [17].

Hoàng kỳ	16g	Qué chi	8g
Sinh khương	6g	Bạch thược	8g
Cam thảo	6g	Đại táo	12g
Hương phụ	8g	Can lương khương	6g

+ Nghiệm phương:

Bổ chính sâm	12g	Bán hạ chế	06g
Lá khô	20g	Sa nhân	10g
Gừng	04g	Trần bì	06g
Vỏ rứt (Nam mộc hương)	10g		

Sắc uống ngày 1 thang, chia 2 lần.

- Châm cứu: cứu trung quản, thiên khu, tỳ du, vị du, quan nguyên, khí hải, túc tam lý.

1.3. TỔNG QUAN BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU

1.3.1. Nguồn gốc và công dụng của bài thuốc

1.3.1.1. Nguồn gốc bài thuốc

Viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” có nguồn gốc là bài thuốc nghiệm phương “Dạ dày Phương Đông”, được sử dụng điều trị chống loét dạ dày – tá tràng trên lâm sàng của tác giả TS.BS Lê Thị Phương. Bài thuốc gồm 10 vị dược liệu:

TT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Khối lượng dược liệu khô (mg)
1	Chè dây	<i>Ampelopsis cantoniensis</i>	750
2	Dạ cẩm	<i>Oldenlandia eapitellata</i>	750
3	Hoài sơn	<i>Dioscorea persimilis</i>	600
4	Bạch truật	<i>Atractylodes macrocephala</i>	500
5	Hoắc hương	<i>Pogostemon cablin</i>	400
6	Lá dung	<i>Symplocos racemose</i>	400
7	Cam thảo Bắc	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	350
8	Sa nhân	<i>Amomum villosum</i>	300
9	Mộc hương	<i>Saussurea lappa</i>	300
10	Hương phụ	<i>Rhizoma Cyperi</i>	300
Phụ liệu: vỏ nang (gelatin), tinh bột mì, cellulose microcrystalline, talc, magnesi stearat.			

1.3.1.2. Tác dụng, công dụng và liều dùng

- Tác dụng bài thuốc: Bổ tỳ vị, tiêu tích chướng, lý khí, hành khí chỉ thống.
- Công dụng, chủ trị: viêm loét dạ dày – tá tràng, chứng đầy bụng, khó tiêu.
- Liều dùng dự kiến trên người lớn (hàm lượng 580mg/1 viên): uống 2 viên/ngày x 2 lần/ngày (4 viên/ngày).

1.3.2. Phân tích bài thuốc

Dựa vào tính vị quy kinh của từng vị thuốc để phân tích theo YHCT:

Chè dây	Vị ngọt, nhạt, tính mát; quy kinh tỳ, vị. Công năng tiêu viêm chỉ thống, giải độc sinh cơ. Chủ trị đau dạ dày, tá tràng; viêm đại tràng; chậm liền sẹo.	Quân
Dạ cẩm	Vị ngọt, hơi đắng, tính bình; quy kinh tỳ, vị. Công năng thanh nhiệt giải độc, chỉ thống tiêu viêm, lợi tiểu. Chủ trị các bệnh viêm loét dạ dày, lở miệng lưỡi, viêm họng, lở loét ngoài da.	
Hoài sơn	Vị ngọt, tính bình; quy vào 4 kinh Tỳ, Vị, Phế, Thận. Công năng bổ tỳ chỉ tả, dưỡng âm sinh tân. Chủ trị: Chữa tả lỵ lâu ngày, di tinh di niệu, khí hư bạch đới	Thần
Bạch truật	Vị ngọt, đắng, tính ôn; quy kinh Tỳ, Vị. Công năng: Kiện tỳ hoá thấp, chỉ hãn, an thai, lợi tiểu. Chủ trị: Chữa tỳ hư gây trướng mãn, tiết tả. Bạch truật cùng hoài sơn bổ tỳ vị, giúp chè dây và dạ cẩm tăng cường công năng kiện vận.	
Hoắc hương	Vị tân, vi ôn. Vào các kinh tỳ, vị, phế. Công năng giải thử, hóa thấp, chỉ nôn. Chủ trị chữa cảm nắng, hoắc loạn, bụng đầy trướng, nôn	Tá

	mửa, ỉa chảy. Công năng hoá thấp giúp thân được kiện vận được tốt hơn.	
Lá dung	Vị ngọt, nhạt, tính mát. Vào các kinh tỳ, vị. Công năng, chủ trị: giúp tiêu com, giảm đầy bụng và tiêu chảy khi dùng lá cây. Công năng tiêu thực giúp thân được kiện vận tốt hơn.	
Sa nhân	Vị cay, tính ôn. Quy kinh Tỳ, Vị, Thận. Công năng: lý khí, trừ thấp, ôn tỳ, tiêu thực. Chủ trị: + Chữa đau bụng, đầy bụng, buồn nôn, đi tả do tỳ vị bị lạnh. + Chữa đau bụng, ỉa chảy do tỳ hư. + Chữa đầy bụng, ăn không tiêu.	
Mộc hương	Vị cay đắng, tính ôn. Quy kinh Phế, Can, Tỳ. Công năng: hành khí, chỉ thống, kiện tỳ. Chủ trị: + Chữa các cơn đau do khí trệ: đau dạ dày, đau co thắt đại tràng, ngực bụng đầy chướng, đi ngoài phân lỏng (phối hợp với sa nhân, đại hồi). + Sơ can giải uất: chữa can khí uất kết gây đau tức mạng sườn, đau bụng. + Cầm ỉa chảy mãn do tỳ hư.	
Hương phụ	Vị hơi cay, hơi đắng, tính bình. Quy kinh can, tỳ, tam tiêu. Công năng: Hành khí giải uất, điều kinh, giảm đau. - Chủ trị: + Hành khí, giảm đau: chữa đau bụng, đau dạ	

	<p>dày, đau co thắt đại tràng, sôi bụng, tiết tả (phối hợp với cao lương khương).</p> <p>+ Hành khí giải uất: chữa chứng đầy tức ngực sườn, đầy bụng, tình chí uất ức do lo nghĩ tức giận.</p> <p>+ Khai vị, tiêu thực: dùng khi ăn không tiêu, đầy bụng, buồn nôn.</p> <p>=> Sa nhân, mộc hương, hương phụ giúp hành khí trệ ở tỳ vị, giải uất kết làm cho tuần hoàn khí huyết thông lợi, giảm đau.</p>	
Cam thảo	Vị cam, tính bình. Quy kinh Tâm, Phế, Tỳ, Vị và thông vào 12 kinh. Công năng, chủ trị: kiện tỳ ích khí, nhuận phế chỉ ho, giải độc, chỉ thống, điều hòa tác dụng các thuốc.	Sứ

1.4. MỘT SỐ MÔ HÌNH GÂY LOÉT DẠ DÀY – TÁ TRÀNG TRÊN THỰC NGHIỆM HIỆN NAY

1.4.1. Sử dụng thuốc và hoá chất

- *Mô hình gây loét dạ dày bằng NSAID:*

+ Đào Thị Vui và cs (2017) tiến hành nghiên cứu tác dụng bảo vệ và hồi phục loét dạ dày của rễ củ sâm báo trên mô hình gây loét dạ dày bằng indomethacin [26]. Kết quả nghiên cứu cho thấy indomethacin liều 30 mg/kg sau 6 giờ gây loét toàn bộ số chuột lô mô hình với chỉ số loét là 9,06 và 6,56 (tương ứng khả năng tự hồi phục loét lần lượt là 23,3% và 44,4%). Sau 72 giờ, trên dạ dày chuột chỉ còn các tổn thương mờ.

+ Sebai và cs (2014) thực hiện nghiên cứu về tác dụng của ngài đắng trên mô hình gây loét dạ dày chuột bằng aspirin [27]. Chuột được uống aspirin 300 mg/kg 1 lần duy nhất, mổ lấy dạ dày sau 2 giờ để đánh giá các chỉ

số về mức độ tổn thương dạ dày và stress oxy hoá. Kết quả cho thấy chuột uống aspirin có mức độ stress oxy hoá, tổn thương trên vi thể và chỉ số loét cao hơn nhóm chứng.

+ Yi-chen Lee và cs (2017) tiến hành nghiên cứu tác dụng bảo vệ dạ dày của polyphenol trong táo trên mô hình gây loét dạ dày bằng indomethacin [28]. Chuột được gây loét bằng cách cho uống indomethacin liều duy nhất 35 mg/kg. Sau khi cho uống indomethacin 4 giờ, giết chuột, lấy dạ dày mở dọc bờ cong lớn, đánh giá mức độ loét. Kết quả cho thấy indomethacin liều 35 mg/kg uống một lần duy nhất sau 4 giờ gây loét dạ dày ở 100% chuột với chỉ số loét tăng rõ rệt.

- Mô hình gây loét dạ dày bằng ethanol:

+ Morufu và cs (2018) đã nghiên cứu tác dụng của đậu bambara trên mô hình gây loét dạ dày chuột cống bằng ethanol [29]. Một giờ sau khi cho chuột uống 1ml cồn tuyệt đối (96%), mổ lấy dạ dày chuột và thu thập dịch vị. Kết quả cho thấy ethanol gây ra các tổn thương niêm mạc dạ dày chuột như xuất huyết, hoại tử, phù nề và thâm nhiễm bạch cầu ở dưới lớp niêm mạc. Có sự tăng rõ rệt về chỉ số loét, lượng dịch vị, nồng độ acid và giảm chất nhầy, pH ở chuột lô mô hình so với nhóm chứng.

- Mô hình gây loét dạ dày bằng cysteamin:

+ Phạm Bá Tuyên và cs (2012) lần đầu tiên thực hiện mô hình gây loét tá tràng chuột bằng cysteamin ở Việt Nam, kết quả cũng cho thấy xuất hiện loét ở tất cả các chuột [30]. Trong mô hình, chuột được uống cysteamin liều 400 mg/kg trong 2 lần cách nhau 4 giờ và mổ bụng lấy dạ dày tá tràng sau 48 giờ kể từ khi uống liều cysteamin đầu tiên.

1.4.2. Gây stress

Sood và cs (2010) tiến hành gây loét dạ dày chuột cống do stress theo 2 mô hình khác nhau [31]. Chuột được bắt động chân, đuôi trong mỗi lồng riêng. Ở mô hình 1, ngâm lồng vào nước có nhiệt độ 23⁰C tới ngang mũi ức

chuột trong 4 giờ. Ở mô hình 2, để lồng vào tủ lạnh 4⁰C trong 3 giờ. Kết quả cho thấy chuột ở 2 lô mô hình có chỉ số loét tăng cao rõ rệt so với nhóm chứng với sự giảm khả năng chống oxy hoá của cơ thể.

1.4.3. Phẫu thuật

L.P. Takem và cs (2014) tiến hành nghiên cứu tác dụng chống loét của tầm gửi bơ trên mô hình gây loét dạ dày bằng thắt môn vị [32]. Chuột được gây mê bằng cách tiêm màng bụng ether và mở bụng bằng một đường nhỏ dưới ức. Thắt phần môn vị của dạ dày rồi khâu đóng thành bụng chuột. Mổ lấy dạ dày đánh giá sau 4 giờ. Kết quả cho thấy, thắt môn vị làm ứ đọng acid dịch vị, phá vỡ hàng rào bảo vệ niêm mạc, gây loét dạ dày ở 100% chuột.

=> Trong các mô hình trên, mô hình gây loét DDTT bằng thuốc và hoá chất được sử dụng rộng rãi nhất vì tính hiệu quả, đơn giản. Các tác nhân gây loét thường dùng là indomethacin và cysteamin. Ở nghiên cứu này sử dụng mô hình gây loét DDTT bằng indomethacin để đánh giá một cách hiệu quả các tác dụng của thuốc thử.

1.5. TỔNG QUAN VỀ CÁC PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1.5.1. 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). [33]

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 [33].

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 [33].

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 LDS0 gần đúng (nếu có). Phép thử phù hợp với tất cả trường hợp cần xác định độc tính cấp [33].

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 [33].

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

a/ 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 [34], [35].

- *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, chấm 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 [35].

b/ 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 [36].

- *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 [36], [37].

c/ 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 [38].

+ 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 [39].

1.6. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ LOÉT DẠ DÀY – HÀNH TÁ TRÀNG TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM

1.6.1. Trên thế giới

- Năm 2011, Lý Kế Sinh tiến hành nghiên cứu hiệu quả điều trị của bài thuốc Gia vị hoàng kỳ kiến trung thang gồm: Bạch thược 15g, Quế chi 10g, Chích cam thảo 05g, Cao lương khương 10g, Đại táo 05 quả, Di đường 30g, Hoàng kỳ 30g, Diên hồ sách 10g, Ô tặc cốt 20g, Kim linh tử 10g, Trần bì 10g trên 75 bệnh nhân viêm loét dạ dày-tá tràng có 91,03% bệnh nhân có hiệu quả tốt [40].

- Năm 2016, Lý Y và cộng sự nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày trên thực nghiệm của dịch chiết hoa Phong lữ cho kết quả: trên mô hình chuột cống gây loét bằng ethanol với liều dược chất là 4,55g/kg, 9,1%g/kg, 19,2g/kg có khả năng ức chế loét lần lượt là 32%, 44% và 52% [41].

1.6.2. Tại Việt Nam

- Năm 2018, Nguyễn Thị Ngọc và cộng sự nghiên cứu tác dụng điều trị viêm loét dạ dày-tá tràng và ức chế HP trên thực nghiệm của bài thuốc Dạ dày-HV thành phần gồm: Hoài sơn 16g, Bạch truật 10g, Tam thất 06g, Bạch linh 06g, Ô tặc cốt 16g, Trần bì 06g, Đẳng sâm 10g, Mạch nha 06g, Cam thảo 02g, Mộc hương 06g cho kết quả: với liều 0,84g cao đặc/kg/ngày có % ức chế loét là 25,62% liều 1,68g cao đặc/kg/ngày có % ức chế loét là 36,11% (giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,01$). Đồng thời giảm thể tích dịch vị có ý nghĩa thống kê, giảm rõ rệt tổn thương trên hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột [42].

- Trần Phương Thủy (2019) nghiên cứu độc tính, tác dụng điều trị của viên Dạ dày HĐ (Lá khô, Ô tặc cốt, Mộc hương, Hương phụ, Sa nhân). Kết quả: không có LD50 với liều 24,75g/kg thể trọng chuột. Tác dụng hết đau sau điều trị bệnh nhân đạt 88% [43].

- Trần Thanh Tùng, Bùi Thị Ngọc Ánh, Đặng Thị Thu Hiền (2021) nghiên cứu tác dụng chống loét DD TT của chế phẩm Dạ dày HP Gia Phát trên mô hình thực nghiệm chuột cống bị gây viêm loét DD TT do cysteamin. Kết quả: Dạ dày HP Gia Phát (Ô tặc cốt, Bạch thực, Sâm bố chính, Cam thảo, Quán chúng, Kim ngân hoa, Trúc điệp sài hồ, Tam thất) liều 6,37g/kg/ngày và liều 19,1g/kg/ngày dùng trong 7 ngày có tác dụng bảo vệ dạ dày tá tràng trên mô hình chuột cống gây loét dạ dày tá tràng bằng cysteamin [44], [45].

- Phạm Thị Vân Anh, Phạm Quốc Bình, Phạm Thủy Phương và cộng sự (2021) nghiên cứu đánh giá tác dụng dự phòng loét dạ dày – tá tràng của bài thuốc “Kiện tỳ chỉ thống HV” trên mô hình động vật thực nghiệm gây viêm loét dạ dày – tá tràng bằng cysteamin. Kết quả: Bài thuốc “Kiện tỳ chỉ thống HV” (Đẳng sâm, Hoài sơn, Bạch truật, Trần bì, Bán hạ, Cam thảo nam, Sa nhân, Bạch linh, Mộc hương, Chi xác, Hậu phác, Sa sâm) liều 30g/kg/ngày và

liều 15g/kg/ngày dùng trong 7 ngày có tác dụng dự phòng loét dạ dày – tá tràng trên mô hình chuột cống trắng gây loét dạ dày – tá tràng bằng cysteamin. “Kiện tỳ chỉ thống HV” liều 30g/kg/ngày có tác dụng dự phòng tốt hơn so với “Kiện tỳ chỉ thống HV” liều 15g/kg/ngày [46].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Chất liệu nghiên cứu

Thành phần trong 1 viên nang cứng (hàm lượng 580mg) Dạ dày Phương Đông (DDPĐ) chứa hỗn hợp 350mg cao khô dược liệu, tương đương thảo mộc khô gồm:

TT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Khối lượng dược liệu khô (mg)
1	Chè dây	<i>Ampelopsis cantoniensis</i>	750
2	Dạ cẩm	<i>Oldenlandia eapitellata</i>	750
3	Hoài sơn	<i>Dioscorea persimilis</i>	600
4	Bạch truật	<i>Atractylodes macrocephala</i>	500
5	Hoắc hương	<i>Pogostemon cablin</i>	400
6	Lá dung	<i>Symplocos racemose</i>	400
7	Cam thảo Bắc	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	350
8	Sa nhân	<i>Amomum villosum</i>	300
9	Mộc hương	<i>Saussurea lappa</i>	300
10	Hương phụ	<i>Rhizoma Cyperi</i>	300
Phụ liệu: vỏ nang (gelatin), tinh bột mì, cellulose microcrystalline, talc, magnesi stearat.			

- Dạng bào chế: viên nang cứng (hàm lượng 580mg/1 viên. Đóng hộp, 30 viên/1 hộp)

- Liều dùng dự kiến trên người lớn: uống 2 viên/ngày x 2 lần/ngày (4 viên/ngày)

- Tác dụng: Hỗ trợ giảm axit dịch vị, giúp bảo vệ niêm mạc dạ dày, hỗ trợ giảm các triệu chứng đầy trướng bụng, ợ hơi, ợ chua, khó tiêu do viêm loét dạ dày, tá tràng.

- Đối tượng sử dụng: người lớn bị viêm loét dạ dày, tá tràng.

- Hạn sử dụng: 36 tháng từ ngày sản xuất

- Thuốc nghiên cứu được bào chế tại Xưởng sản xuất cao đông dược Công ty cổ phần hoá dược Việt Nam.

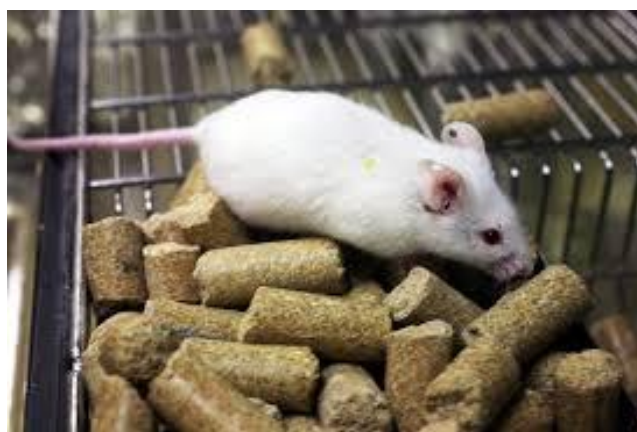
Nguồn thuốc được cung cấp tại Viện dược liệu Trung ương theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V và tiêu chuẩn cơ sở.

- Quy trình bào chế và tiêu chuẩn của mẫu nghiên cứu được trình bày trong mục đính kèm riêng.

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu

2.1.2.1. Nghiên cứu độc tính cấp của viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” trên thực nghiệm.

- Chuột nhắt trắng, chủng *Swiss*, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 18 - 22g. Động vật được nuôi 5-7 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 - Trường Đại học Y Hà Nội.



Hình 2.1. Hình ảnh chuột nhắt trắng chủng Swiss

2.1.2.2. Nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày – tá tràng của viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” trên thực nghiệm.

- Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giống, khỏe mạnh, cân nặng 180 - 220g. Động vật được nuôi 5-7 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 - Trường Đại học Y Hà Nội.

2.2. DỤNG CỤ, PHƯƠNG TIỆN, TRANG THIẾT BỊ NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thuốc, hoá chất

- Kit định lượng các enzym và chất chuyển hóa trong máu: ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), creatinin của hãng Erba (Đức).

- Indomethacin viên nén 25 mg (Công ty TNHH Dược phẩm USA-NIC, Việt Nam)

- Misoprostol STELLA viên nén 200 mcg (STELLA - Việt Nam)

- Dung dịch natri chlorid 0,9% (Braun)

- Chloral hydrate (Shanghai Zhanyun Chemical Co.Ltd - Trung Quốc)

- Formaldehyd, các hóa chất làm giải phẫu bệnh.

2.2.2. Dụng cụ, trang thiết bị

- 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

- Máy chụp hình

- Kính lúp, kính hiển vi

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

- Các máy móc, dụng cụ làm giải phẫu bệnh.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu độc tính cấp theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon.

- Nghiên cứu tác dụng chống loét của “Dạ dày Phương Đông” trên mô hình gây loét dạ dày – tá tràng bằng Indomethacin trên chuột cống trắng [50], [51], [52].

2.3.2. Cỡ mẫu

Chọn chuột có trọng lượng theo mục đích nghiên cứu:

- Nghiên cứu độc tính cấp: 30 con chuột nhắt trắng, chủng *Swiss*, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 18 - 22g.

- Tác dụng chống loét dạ dày – tá tràng trên thực nghiệm: 50 con chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giống, khỏe mạnh, cân nặng 180 - 220g.

2.3.3. Quy trình nghiên cứu

2.3.3.1. Nghiên cứu độc tính cấp

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” theo đường uống trên chuột nhắt trắng bằng đường uống [47], [48], [49].

Chuẩn bị mẫu làm nghiên cứu:

Lấy 40 viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông”, bỏ nang, nghiền trong cối sứ, thêm nước cất thu được 80 ml vừa đủ. Đây là dung dịch đậm đặc có thể cho chuột nhắt trắng uống bằng kim chuyên dụng. Dung dịch đậm đặc này dùng để nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông”.

Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm.

Chuột được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống dịch chiết “Dạ dày Phương Đông” 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 các 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 “Dạ dày Phương Đông”.

2.3.3.2. Nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày – tá tràng của viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” theo đường uống trên chuột cống trắng.

Tác dụng chống viêm loét dạ dày - tá tràng của các thuốc thử Dạ dày Phương Đông được đánh giá trên mô hình gây viêm loét dạ dày - tá tràng bằng uống indomethacin liều 40 mg/kg trên chuột cống trắng [50], [51], [52]. Chuột cống trắng 50 con được chia ngẫu nhiên thành 5 lô nghiên cứu, với tỉ lệ đực/cái như nhau ở mỗi lô.

- Lô 1 (Chứng sinh học): Uống nước cất 10 mL/kg/ngày
- Lô 2 (Mô hình): Uống nước cất 10 mL/kg/ngày
- Lô 3 (Misoprostol): Uống misoprostol 50 µg/kg/ngày
- Lô 4 (DDPĐ liều 1,44 viên/kg/ngày): uống Dạ dày Phương Đông liều 1,44 viên/kg/ngày (tương đương 504 mg cao khô dược liệu/kg/ngày)
- Lô 5 (DDPĐ liều 0,48 viên/kg/ngày): uống Dạ dày Phương Đông liều 0,48 viên/kg/ngày (tương đương 168 mg cao khô dược liệu/kg/ngày)

Chuột ở các lô được uống thuốc thử hoặc nước cất liên tục trong thời gian 7 ngày. Chuột được nhịn ăn 18h trước khi uống indomethacin. Sau khi uống liều thuốc cuối cùng 1 giờ, chuột ở các lô 2 đến 5 được uống indomethacin 40 mg/kg. Sau 6h, gây mê và tiến hành mổ chuột.

- Lấy máu chuột định lượng hoạt độ enzym ALT, AST và nồng độ creatinin huyết thanh.

Đánh giá đại thể dạ dày: 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, cố định dạ dày- tá tràng trên tấm xốp bằng ghim.

2.3.4. Các chỉ số theo dõi, đánh giá trong nghiên cứu

2.3.4.1. Nghiên cứu độc tính cấp của viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” theo đường uống trên chuột nhắt trắng.

Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (nôn, co giật, kích động, rối loạn 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 tuyến tính để xác định LD50 của thuốc thử. Tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống Dạ dày Phương Đông.

2.3.4.2. Nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày – tá tràng của viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” theo đường uống trên chuột cống trắng.

- Quan sát bằng kính lúp độ phóng đại 10 lần, đánh giá mức độ loét theo thang điểm của Raish M và cs (2021) như Bảng 2.1.

Bảng 2.1. Bảng điểm đánh giá tổn thương đại thể dạ dày – tá tràng [53]

Tổn thương	Điểm
Dạ dày bình thường (normal stomach)	0
Sung huyết (red coloration)	0,5
Chấm 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

- Các chỉ số đánh giá:

- + Tỷ lệ chuột có loét ở mỗi lô nghiên cứu.
- + Số lượng tổn thương 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

+ Hình ảnh vi thể dạ dày chuột

+ Điểm mức độ tổn thương vi thể của mỗi lô

+ Nồng độ AST, ALT, creatinin trong máu chuột

Bảng 2.2. Thang điểm đánh giá tổn thương vi thể dạ dày – tá tràng [54]

Tổn thương	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

- Đánh giá vi thể dạ dày: Đánh giá mức độ tổn thương trên hình ảnh vi thể dạ dày theo thang điểm của Simões S và cộng sự như trong Bảng 2.2.

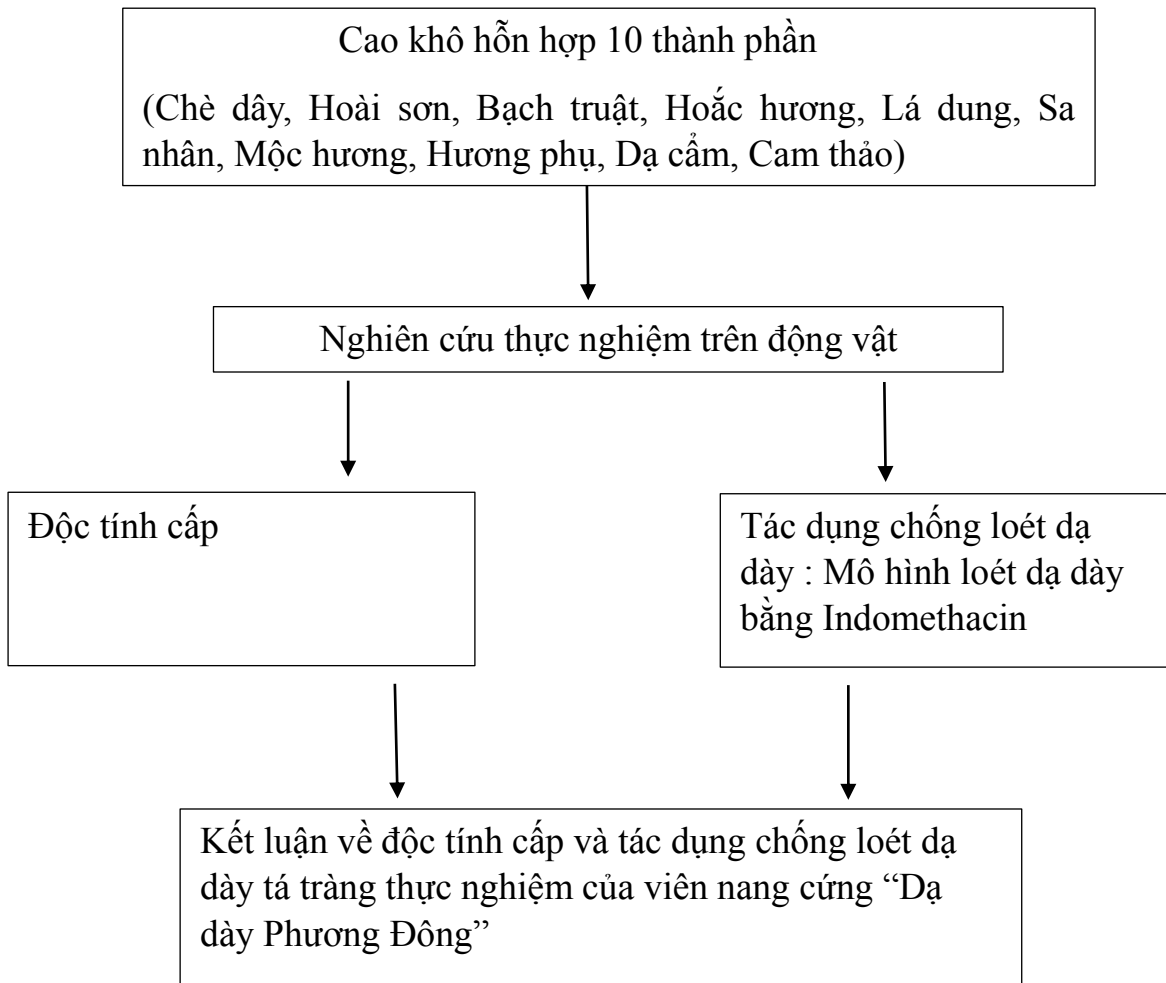
Điểm tổn thương vi thể được tính bằng tổng điểm của các chỉ số đánh giá, với điểm tối đa có thể là 15.

2.4. ĐỊA ĐIỂM, THỜI GIAN NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành tại Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội

Thời gian từ tháng 04 năm 2024 đến tháng 10 năm 2024

2.5. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Mô hình nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng chống loét dạ dày thực nghiệm của viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông”

2.6. XỬ LÝ VÀ PHÂN TÍCH SỐ LIỆU

- Nghiên cứu độc tính cấp: Các số liệu được xử lý thống kê theo thuật toán thống kê T-test Student bằng phần mềm Microsoft Excel.

- Nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày - tá tràng trên thực nghiệm: Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và SPSS 22.0, sử dụng test thống kê thích hợp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$

2.6. SAI SỐ VÀ CÁCH KHỐNG 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, khoẻ 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.

2.7. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu được thực hiện trên chuột nhắt trắng, 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 ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP CỦA VIÊN NANG CỨNG “DẠ DÀY PHƯƠNG ĐÔNG”

Chuột nhắt trắng được uống viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Lô chuột đã uống đến liều 0,25 ml/10 g, 4 lần trong 24 giờ dung dịch đậm đặc, theo dõi thấy các liều viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” không có biểu hiện gì, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông”.

Bảng 3.1. Kết quả độc tính cấp đường uống của viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” trên chuột nhắt trắng.

Lô chuột	Số chuột thí nghiệm	Liều dùng (ml dung dịch đậm đặc/kg thể trọng)	Liều dùng (Viên/kg thể trọng)	Tỷ lệ chuột sống/chết sau 72 giờ	Tỷ lệ chuột sống/chết sau 7 ngày	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	50	25,0	10/0	10/0	Không
Lô 2	10	75	37,5	10/0	10/0	Không
Lô 3	10	100	50,0	10/0	10/0	Không

Nhận xét:

- Kết quả bảng 3.1 cho thấy: các lô chuột uống viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” liều từ 50 ml/kg tương đương 25 viên/kg đến liều tối đa 100ml/kg tương đương 50 viên/kg không có biểu hiện độc tính cấp.

- Từ bảng 3.1 tính được liều dung nạp tối đa (luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của viên nang cứng ”Dạ dày Phương Đông” là: 50 viên/kg.

3.2. KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CHỐNG LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG CỦA “DẠ DÀY PHƯƠNG ĐÔNG” TRÊN MÔ HÌNH GÂY LOÉT BẰNG INDOMETHACIN TRÊN CHUỘT CÔNG TRẮNG.

3.2.1. Tác dụng của ”Dạ dày Phương Đông” đến tổn thương đại thể ở dạ dày - tá tràng

Bảng 3.2. Tác dụng của DDPĐ đến tỉ lệ chuột có loét và số lượng tổn thương trung bình ở dạ dày - tá tràng

Lô nghiên cứu	n	Tỉ lệ chuột có loét	Số lượng tổn thương ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 2: Mô hình	10	70%	12,00 \pm 3,40
Lô 3: Misoprostol	10	30%	10,90 \pm 3,98
Lô 4: DDPĐ liều 0,84 g/kg/ngày	10	60%	11,80 \pm 2,53
Lô 5: DDPĐ liều 0,28 g/kg/ngày	10	40%	10,80 \pm 4,59

Nhận xét:

- Kết quả nghiên cứu ở Bảng 3.2 cho thấy: Misoprostol và DDPĐ 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 ($p > 0,05$).

Bảng 3.3. Tác dụng của DDPĐ đến chỉ số loét dạ dày - tá tràng

Lô nghiên cứu	Chỉ số loét (UI)	% ức chế loét
Lô 2: Mô hình	2,20 \pm 1,03	---
Lô 3: Misoprostol	1,30 \pm 0,48*	40,91
Lô 4: DDPĐ liều 0,84 g/kg/ngày	1,80 \pm 0,92	18,18
Lô 5: DDPĐ liều 0,28 g/kg/ngày	1,40 \pm 0,52*	36,36

* $p < 0,05$ so với lô mô hình

Nhận xét:

Kết quả ở Bảng 3.3 cho thấy:

- Misoprostol làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số loét so với lô mô hình ($p < 0,05$), tỉ lệ ức chế loét là 40,91%.

- DDPĐ liều 0,84 g/kg/ngày có xu hướng làm giảm chỉ số loét so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, tỉ lệ ức chế loét là 18,18%.

- DDPĐ liều 0,28 g/kg/ngày giảm chỉ số loét so với lô mô hình có ý nghĩa thống kê, tỉ lệ ức chế loét là 36,36%.

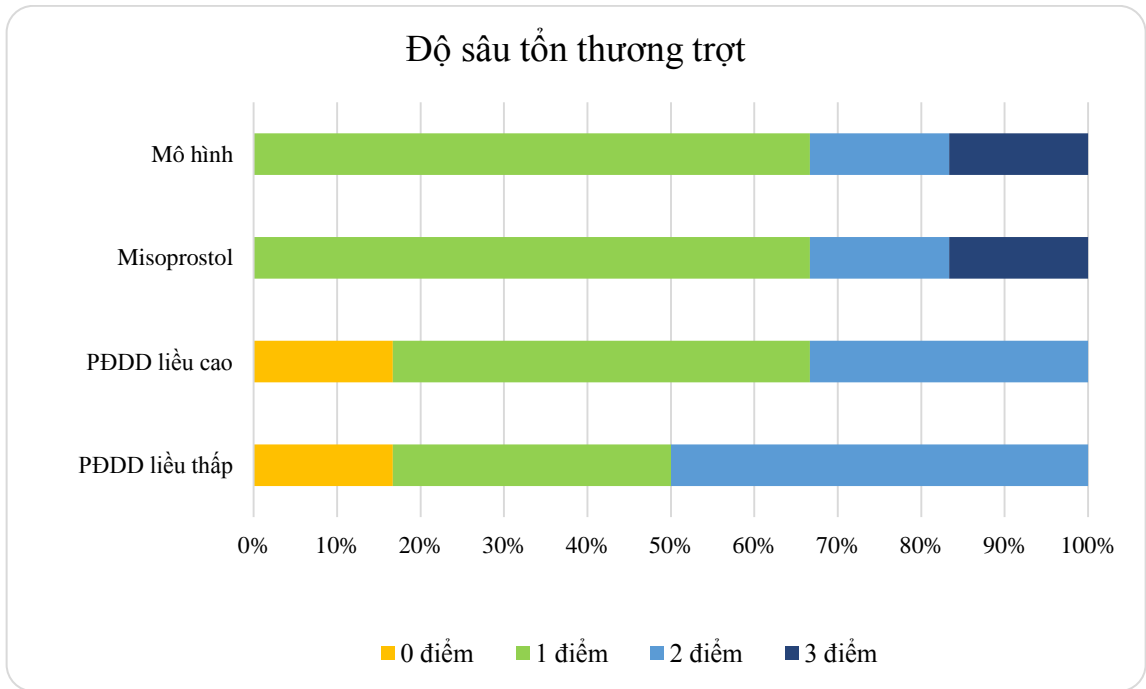
3.2.2. Tác dụng của DDPĐ đến hình ảnh tổn thương vi thể dạ dày

Bảng 3.4. Tác dụng của DDPĐ đến điểm đánh giá tổn thương vi thể dạ dày

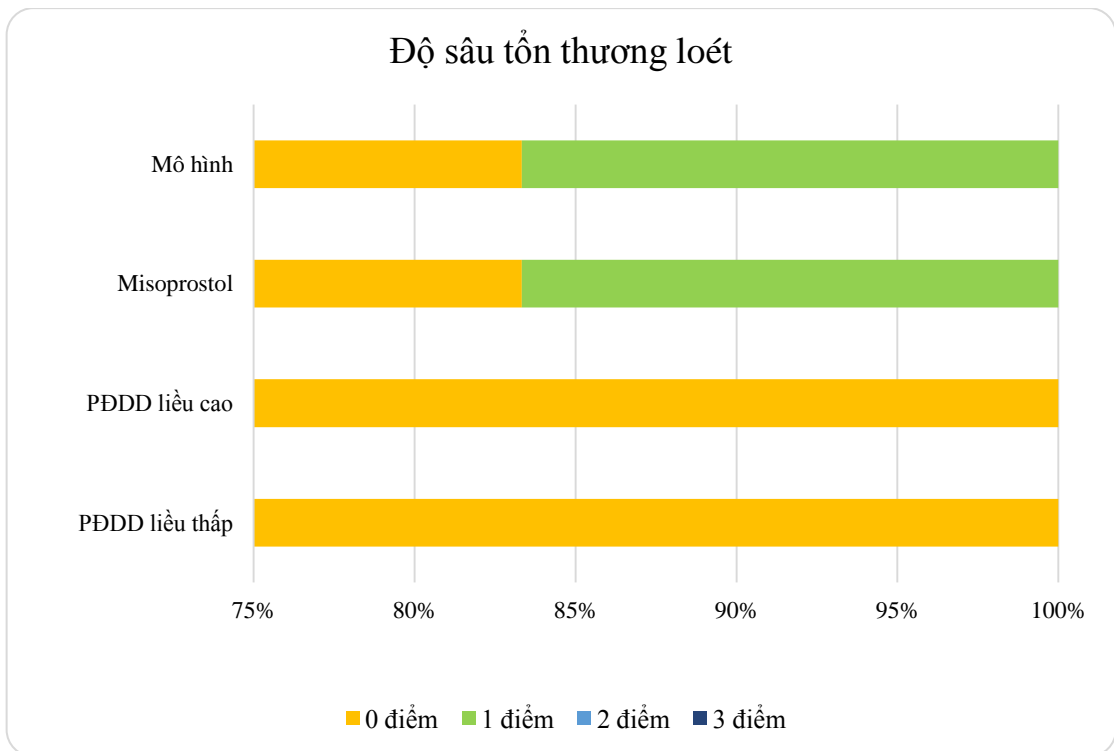
Lô nghiên cứu	n	Điểm đánh giá vi thể ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 2: Mô hình	10	3,2 ± 1,6
Lô 3: Misoprostol	10	3,0 ± 2,0
Lô 4: DDPĐ liều 0,84 g/kg/ngày	10	3,0 ± 1,9
Lô 5: DDPĐ liều 0,28 g/kg/ngày	10	2,8 ± 1,9

Nhận xét:

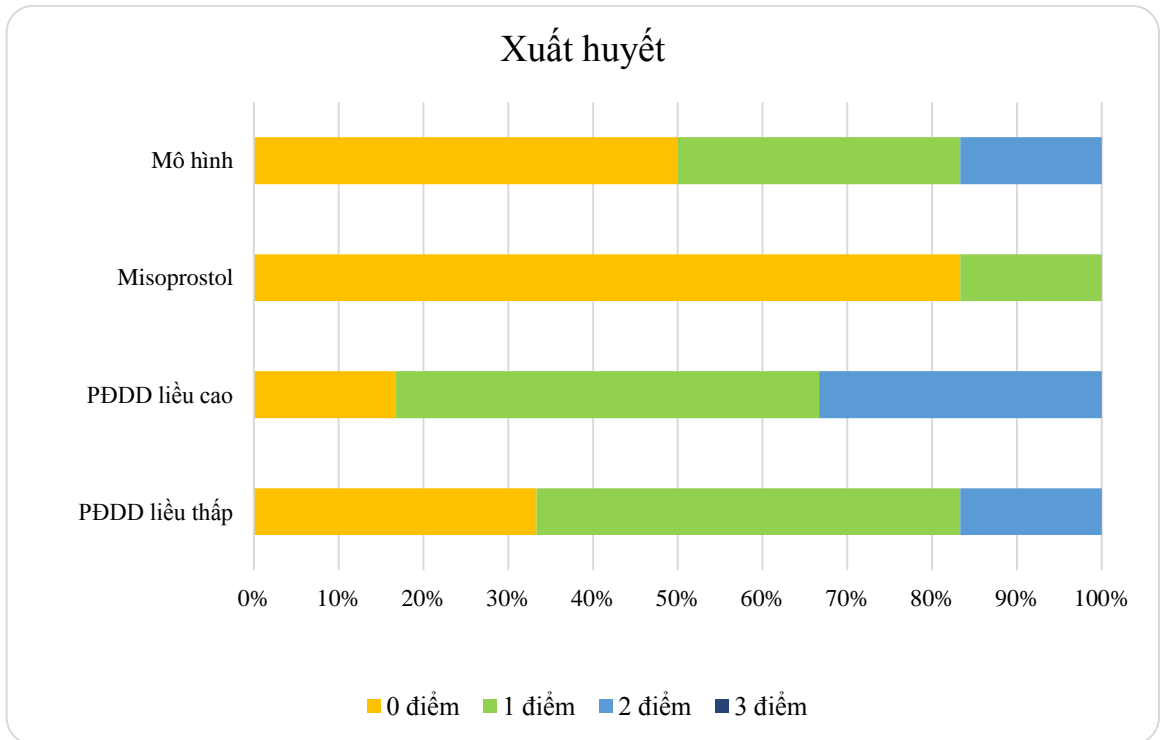
- Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy: điểm đánh giá vi thể dạ dày ở các lô uống misoprostol và DDPĐ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình.



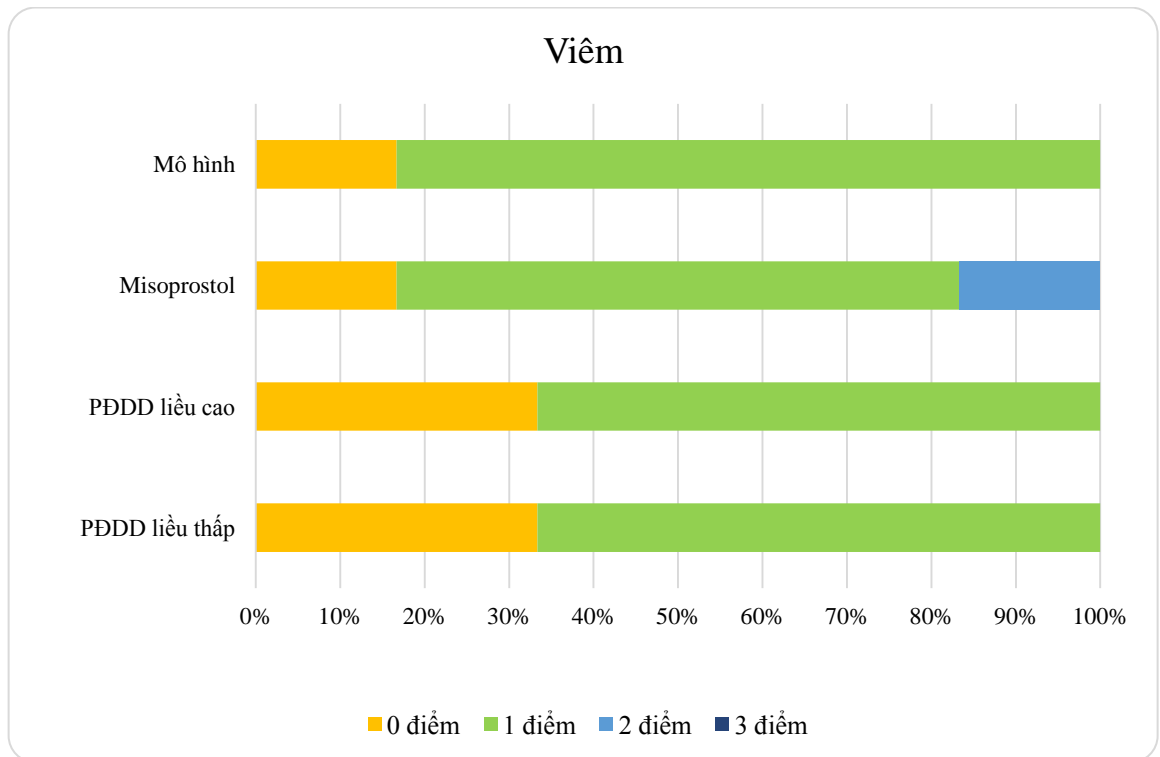
Hình 3.1. Độ sâu tổn thương trượt trên hình ảnh vi thể



Hình 3.2. Độ sâu tổn thương loét trên hình ảnh vi thể



Hình 3.3. Mức độ tổn thương xuất huyết trên hình ảnh vi thể



Hình 3.4. Mức độ tổn thương viêm trên hình ảnh vi thể

Hình 3.1 đến hình 3.4 trình bày cụ thể về điểm tổn thương của từng thông số đánh giá trên quan sát vi thể.

- Không có hình ảnh apoptosis ở tất cả các mẫu dạ dày.
- Độ sâu của tổn thương trượt: Mức độ trượt nặng được quan sát thấy ở lô mô hình với 16,67% số mẫu dạ dày có độ sâu tổn thương ở mức toàn bộ niêm mạc (3 điểm). Mức độ trượt có xu hướng nhẹ hơn ở các lô uống DDPĐ, không có mẫu nào có tổn thương trượt mức độ toàn bộ niêm mạc dạ dày (3 điểm) và có 16,67% số mẫu không có tổn thương trượt (so với lô mô hình 100% số mẫu có tổn thương trượt).
- Độ sâu của tổn thương loét: Tổn thương loét được quan sát thấy ở 16,67% số mẫu dạ dày ở lô mô hình. Trong khi 100% mẫu dạ dày của các lô uống DDPĐ không có tổn thương loét.
- Xuất huyết: Mức độ xuất huyết có xu hướng nhẹ hơn ở lô uống DDPĐ liều 0,28 g/kg/ngày với 33,33% số mẫu dạ dày không có tổn thương xuất huyết, so với tỉ lệ mẫu dạ dày không có tổn thương xuất huyết là 50% ở lô mô hình.
- Viêm: Mức độ viêm có xu hướng nhẹ hơn ở các lô uống DDPĐ với 33,33% số mẫu dạ dày không có tổn thương viêm, so với tỉ lệ mẫu dạ dày không có tổn thương viêm là 16,67% ở lô mô hình.

Bảng 3.5. 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	100% mẫu dạ dày có cấu trúc bình thường: 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	100% mẫu dạ dày có ít nhất 1 tổn thương trượt, viêm, loét, xuất huyết. Trong đó: 16,67% mẫu dạ dày có viêm loét: Tại tầng niêm mạc xuất hiện một ổ loét đến lớp cơ niêm. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu lympho. 16,67% mẫu dạ dày viêm trượt mức độ vừa, xuất huyết mức độ

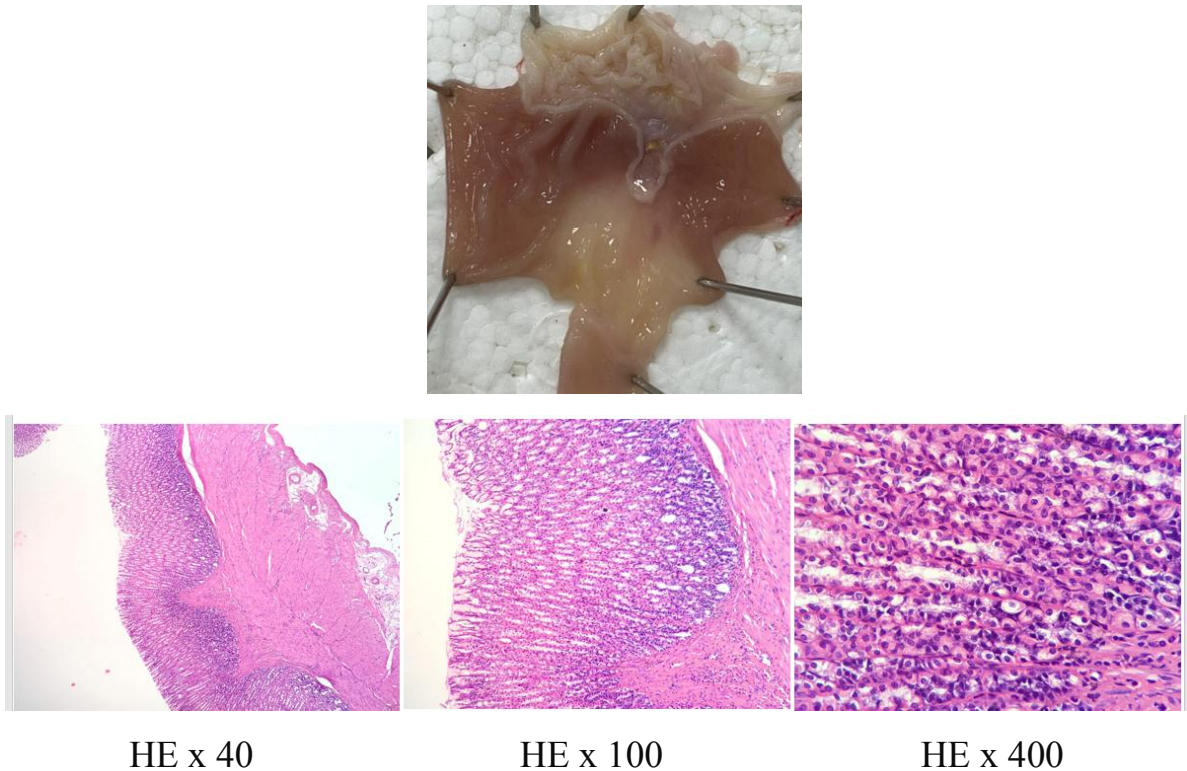
Lô	Hình ảnh vi thể
	<p>nhẹ: Tại tầng niêm mạc xuất hiện một vài điểm xuất huyết nhỏ, niêm mạc bong tróc đến 2/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm sung huyết, xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính.</p> <p>33,33% mẫu dạ dày viêm loét mức độ nhẹ, xuất huyết tại chỗ: Tại tầng niêm mạc xuất hiện một điểm xuất huyết nhỏ, niêm mạc bong tróc nhẹ tại 1/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính.</p> <p>16,67% mẫu dạ dày viêm loét mức độ nhẹ: Rải rác một số vùng niêm mạc bong tróc ở 1/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính.</p> <p>16,67% mẫu dạ dày viêm loét mức độ nhẹ: Tại tầng niêm mạc xuất hiện một vài ổ tổn thương loét trong 1/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm không có hiện tượng xâm nhập viêm.</p>
Misoprostol	<p>33,33% mẫu dạ dày viêm loét mức độ nhẹ: Rải rác một số vùng niêm mạc bong tróc ở 1/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính.</p> <p>33,33% mẫu dạ dày viêm loét mức độ nhẹ: Rải rác một số vùng niêm mạc bong tróc ở 1/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính.</p> <p>16,67% mẫu dạ dày viêm loét mức độ vừa, xuất huyết tại chỗ: Tại tầng niêm mạc xuất hiện một vài ổ tổn thương niêm mạc bong tróc đến 2/3 trên của lớp biểu mô, một điểm xuất huyết nhỏ. Mô đệm sung huyết, xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính. 16,67% mẫu dạ dày loét mức độ nhẹ, viêm mức độ vừa: Tại tầng niêm mạc xuất hiện một ổ loét rộng, sâu đến lớp cơ niêm. Mô đệm xâm nhập nhiều bạch cầu hạt trung tính, bạch cầu hạt ưa acid và bạch cầu lympho.</p>
DDPĐ liều 0,84 g/kg/ngày	16,67% mẫu dạ dày có cấu trúc dạ dày bình thường: Mạch 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

Lô	Hình ảnh vi thể
	<p>phủ bởi một lớp biểu mô trụ đơn phía dưới là mô liên kết thưa. Không xuất hiện tổn thương trên các tầng mô.</p> <p>50% mẫu dạ dày viêm loét mức độ nhẹ, xuất huyết tại chỗ: Tại tầng niêm mạc xuất hiện một điểm xuất huyết nhỏ, niêm mạc bong tróc 1/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm sung huyết, xâm nhập rải rác lympho bào viêm.</p> <p>Các mẫu dạ dày còn lại viêm loét mức độ vừa, xuất huyết mức độ nhẹ: Tại tầng niêm mạc xuất hiện một vài điểm xuất huyết nhỏ, niêm mạc bong tróc đến 2/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm sung huyết, xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính.</p>
<p>DDPĐ liều 0,28 g/kg/ngày</p>	<p>16,67% mẫu dạ dày có cấu trúc dạ dày bình thường: 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.</p> <p>16,67% mẫu dạ dày viêm loét mức độ nhẹ, không có hiện tượng viêm: Rải rác một số vùng niêm mạc bong tróc ở 1/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm không có hiện tượng xâm nhập viêm.</p> <p>16,67% mẫu dạ dày viêm loét mức độ nhẹ, xuất huyết tại chỗ: Tại tầng niêm mạc xuất hiện một điểm xuất huyết nhỏ, niêm mạc bong tróc 1/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác lympho bào và bạch cầu hạt trung tính.</p> <p>Các mẫu dạ dày còn lại viêm loét mức độ vừa, xuất huyết tại chỗ: Tại tầng niêm mạc xuất hiện một điểm xuất huyết nhỏ, niêm mạc bong tróc 2/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm xâm nhập rải rác lympho bào và bạch cầu hạt trung tính.</p>

Nhận xét:

- Kết quả ở bảng 3.5 cho thấy: DDPĐ có xu hướng cải thiện tổn thương vi thể trên dạ dày. Ở 2 lô dùng DDPĐ, có 16,67% mẫu dạ dày có cấu trúc bình thường và không quan sát thấy tổn thương loét trên vi thể (lô mô hình 100% mẫu dạ dày có tổn thương và 16,67% mẫu dạ dày viêm loét).

3.2.3. Hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột ở mỗi lô



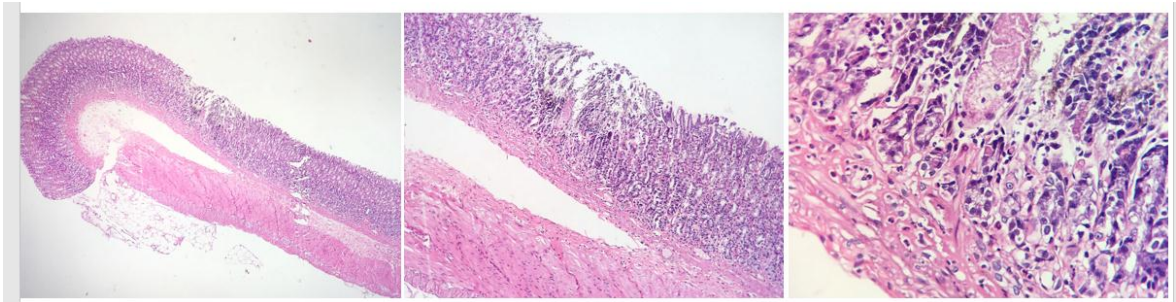
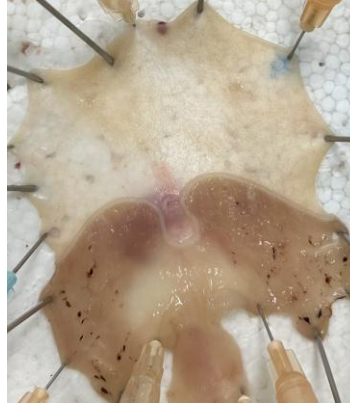
HE x 40

HE x 100

HE x 400

Hình 3.5. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột lô chứng sinh học (DD-09)

- *Hình ảnh dạ dày: 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.*
- *Hình ảnh tá tràng: Mô hình gây loét dạ dày – tá tràng bằng indomethacin không gây loét tá tràng khi quan sát đại thể do vậy không đánh giá tác dụng của sản phẩm trên tá tràng và không làm xét nghiệm vi thể tá tràng.*



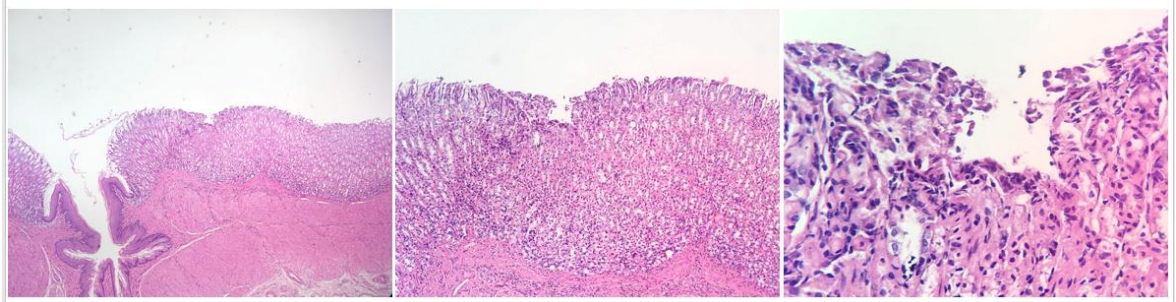
HE x 40

HE x 100

HE x 400

Hình 3.6. Hình ảnh Đại thể và vi thể dạ dày chuột lô mô hình (mã DD-20)

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. Tại tầng niêm mạc xuất hiện một vài điểm xuất huyết nhỏ, niêm mạc bong tróc đến 2/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm sung huyết, xâm nhập rải rác bạch cầu hạt trung tính.



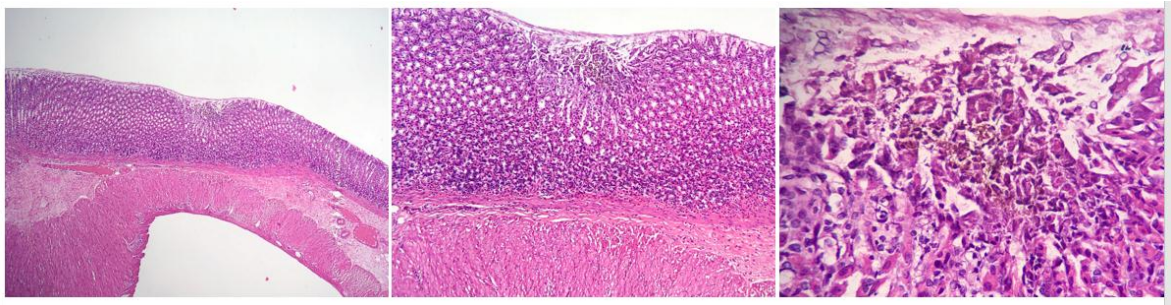
HE x 40

HE x 100

HE x 400

Hình 3.7. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột lô misoprostol (mã DD-25)

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 vùng niêm mạc bong tróc ở 1/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm không có hiện tượng xâm nhập viêm



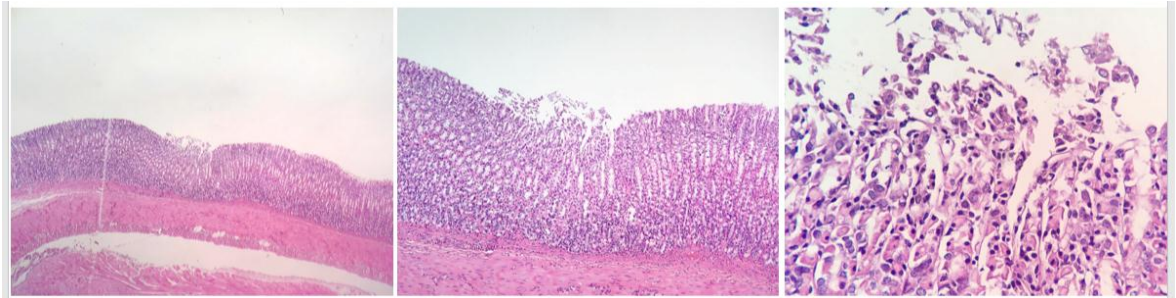
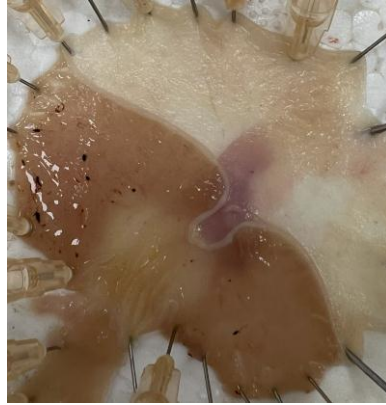
HE x 40

HE x 100

HE x 400

Hình 3.8. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột lô DDPĐ liều 0,84 g/kg/ngày (mã DD-42)

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. Tại tầng niêm mạc xuất hiện một điểm xuất huyết nhỏ, niêm mạc bong tróc 1/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm sung huyết không có hiện tượng xâm nhập viêm



HE x 40

HE x 100

HE x 400

Hình 3.9. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột lô DDPĐ liều 0,28 g/kg/ngày (mã DD-45)

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 vùng niêm mạc bong tróc ở 1/3 trên của lớp biểu mô. Mô đệm không có hiện tượng xâm nhập viêm.

3.3. TÁC DỤNG CỦA DDPĐ ĐẾN XÉT NGHIỆM AST, ALT, CREATININ HUYẾT THANH.

Bảng 3.6. Tác dụng của DDPĐ đến hoạt độ AST, ALT

Lô nghiên cứu	n	Hoạt độ AST (IU/L) ($\bar{X} \pm SD$)	Hoạt độ ALT (UI/L) ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 1: Chứng sinh học	10	85,40 ± 17,29	38,30 ± 9,18
Lô 2: Mô hình	10	84,00 ± 29,25	35,70 ± 10,89
Lô 3: Misoprostol	10	79,00 ± 12,69	32,90 ± 7,32
Lô 4: DDPĐ liều 0,84 g/kg/ngày	10	80,30 ± 13,19	37,50 ± 10,08
Lô 5: DDPĐ liều 0,28 g/kg/ngày	10	79,50 ± 26,24	35,50 ± 16,32

Nhận xét:

- Kết quả ở bảng 3.6 cho thấy: hoạt độ AST, ALT trong máu ở các lô chuột uống misoprostol và DDPĐ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và lô mô hình ($p > 0,05$).

Bảng 3.7. Tác dụng của DDPĐ đến nồng độ creatinin

Lô nghiên cứu	n	Nồng độ creatinin (mg/dL) ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 1: Chứng sinh học	10	64,53 ± 7,12
Lô 2: Mô hình	10	60,64 ± 5,81
Lô 3: Misoprostol	10	59,74 ± 7,37
Lô 4: DDPĐ liều 0,84 g/kg/ngày	10	60,16 ± 5,81
Lô 5: DDPĐ liều 0,28 g/kg/ngày	10	62,74 ± 6,84

Nhận xét:

- Kết quả ở bảng 3.7 cho thấy: nồng độ creatinin ở các lô chuột uống misoprostol và DDPĐ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và lô mô hình ($p > 0,05$).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐỘC TÍNH CẤP CỦA VIÊN NANG CỨNG “DẠ DÀY PHƯƠNG ĐÔNG” THEO ĐƯỜNG UỐNG TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG.

Theo hướng dẫn của Tổ chức y tế Thế giới, ngoại trừ các bài thuốc cổ phương được chiết xuất theo phương pháp truyền thống, tất cả các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu đều phải đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn trên động vật thực nghiệm trước khi đưa vào thử nghiệm trên người. Bài thuốc “Dạ dày Phương Đông” là bài thuốc nghiệm phương, do đó là đối tượng cần được đánh giá về độc tính cấp và bán trường diễn [55], [56].

Trong đó, độc tính cấp là những tác dụng không mong muốn xảy ra sau khi dùng một chất trong vòng 24 giờ [56], [57]. Động vật (thường dùng chuột) được dùng thuốc trong 24 giờ và được quan sát trong 1 tuần để xác định các triệu chứng độc (nếu có) [56], [57]. Động vật được dùng trong nghiên cứu độc tính cấp tốt nhất gồm 2 loài (gặm nhấm và không gặm nhấm), cả 2 giống đực – cái [58]. Đường đưa thuốc là đường uống, đúng theo như đường dự kiến sử dụng trên người. Các thông số cần được đánh giá gồm: 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; liều gần đúng; những triệu chứng ngộ độc điển hình có thể quan sát được trên động vật và khả năng hồi phục [58].

Chế phẩm viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” được thử độc tính cấp và xác định trên chuột nhắt trắng tại Bộ môn Dược lý Trường Đại học Y Hà Nội. Thao tác đưa một lượng lớn thuốc vào dạ dày chuột bằng kim cong đầu tù chuyên dụng cần độ chính xác cao, vì vậy cần được tiến hành bởi một kỹ thuật viên có kinh nghiệm, đảm bảo đưa thuốc vào dạ dày chuột với một lượng chính xác mà không gây tổn thương cho chuột. Ngoài ra, việc theo dõi

đánh giá tình trạng chung của chuột, cũng như số chuột chết ở mỗi lô đòi hỏi các nghiên cứu viên có kinh nghiệm và phải theo dõi thường xuyên liên tục, tránh để sót các dấu hiệu bị độc. Các nguyên nhân gây chết chuột có thể là do độc tính của thuốc như gây kích thích thần kinh làm chuột co giật, suy hô hấp và chết; hoặc gây suy gan, suy thận; nhưng cũng có thể do đi lỏng nhiều gây rối loạn điện giải mà chết; do tắc ruột; do tổn thương gây chảy máu trong... Trong nghiên cứu độc tính cấp của viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông”, không có chuột nào bị chết nên không có nguyên nhân nào kể trên.

Nghiên cứu độc tính cấp đường uống trên chuột nhắt trắng, chuột được cho uống viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” liều tăng dần từ 25 viên/kg thể trọng đến liều cao nhất là 50 viên/kg thể trọng. Mức liều 50 viên/kg thể trọng là liều cao nhất có thể cho chuột nhắt trắng uống được trong 24 giờ, nhưng không có chuột nào chết và không thấy biểu hiện bất thường nào ở chuột. Viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” ở liều gấp 52 lần liều dùng dự kiến trên người nhưng không có độc tính cấp trên chuột nhắt, theo đường uống (Tính người lớn trưởng thành 50 kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt 12, liều tối đa 04 viên/ngày/người); các chuột vẫn khỏe mạnh, lông mượt, mắt trong, ăn uống và hoạt động bình thường, không có chuột nào chết. Việc chưa xác định LD₅₀ của “Dạ dày Phương Đông” theo đường uống trên chuột nhắt trắng với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống trong 24 giờ (gấp 50 lần mức liều dự kiến có hiệu quả), cùng với việc không phát hiện thấy các biểu hiện bất thường của tình trạng bị độc khi dùng thuốc liều cao, chứng tỏ “Dạ dày Phương Đông” có tính an toàn cao, khoảng an toàn điều trị rộng.

4.2. TÁC DỤNG CHỐNG LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG CỦA “DẠ DÀY PHƯƠNG ĐÔNG” TRÊN MÔ HÌNH GÂY LOÉT BẰNG INDOMETHACIN TRÊN CHUỘT CÔNG TRẮNG.

Cho đến nay, viêm loét dạ dày – tá tràng vẫn là tình trạng bệnh lý thường gặp và đáng kể của đường tiêu hoá. Một trong những nguy cơ gây

viêm loét dạ dày – tá tràng là sử dụng thuốc chống viêm không steroid. Tuy nhiên, hiện nay, tỉ lệ lưu hành và mắc mới có giảm, đặc biệt ở các nước phát triển do việc phát hiện và điều trị HP cũng như sự thay đổi nhận thức về vấn đề sử dụng NSAID. Các thuốc thường được sử dụng điều trị hiện nay bao gồm các thuốc ức chế bơm proton, thuốc kháng histamin H₂, thuốc kháng acid, thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày tá tràng, thuốc kháng sinh diệt *Helicobacter pylori* [59]. Các biện pháp điều trị này đã mang lại những lợi ích điều trị nhất định nhưng có thể xảy ra tái phát, và gây ra nhiều tác dụng không mong muốn như quá mẫn, loạn nhịp tim, thay đổi tạo máu, bất lực, chứng vú to ở nam giới [59]. Do đó, việc nghiên cứu, phát triển các sản phẩm từ nguồn dược liệu sẵn có, giá thành hợp lý và ít gây tác dụng không mong muốn là cần thiết và ngày càng được các nhà khoa học quan tâm. Nhiều loại dược liệu đã được chứng minh an toàn, hiệu quả trong phòng và điều trị viêm loét dạ dày tá tràng [59], [60].

Viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” là sản phẩm kết hợp các dược liệu, bao gồm Chè dây, Dạ cẩm, Hoài sơn, Bạch truật, Hoắc hương, Lá dung, Cam thảo bắc, Sa nhân, Mộc hương, Hương phụ. Việc phối hợp nhiều dược liệu trong cùng một sản phẩm đã được sử dụng trong thực hành y học cổ truyền từ lâu nhưng bằng chứng khoa học về lợi ích điều trị vẫn còn thiếu. Cho đến nay, chưa có nghiên cứu chứng minh hiệu quả của sự kết hợp này trong điều trị viêm loét dạ dày tá tràng. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: “Đánh giá tác dụng của viên nang cứng Dạ dày Phương Đông trên mô hình gây viêm loét dạ dày tá tràng do indomethacin trên động vật thực nghiệm”.

4.2.1. Mô hình gây loét dạ dày – tá tràng bằng indomethacin.

Trên thế giới có nhiều mô hình thực nghiệm gây loét dạ dày – tá tràng bằng các tác nhân như NSAID (indomethacin, aspirin), glucocorticoid, ethanol, acid acetic, cysteamin, stress, phẫu thuật thắt môn vị,... Các mô hình

này đều xây dựng trên cơ sở cơ chế bệnh sinh của bệnh: tăng các yếu tố gây loét và giảm các yếu tố bảo vệ niêm mạc [58]. Do có bản chất acid của chúng, thuốc chống viêm không steroid gây kích ứng trực tiếp niêm mạc dạ dày. Ngoài ra, nhóm thuốc này còn gây hại gián tiếp cho niêm mạc dạ dày bằng cách ức chế quá trình tổng hợp prostaglandin bảo vệ dạ dày [61]. Bên cạnh đó, thuốc chống viêm không steroid có thể góp phần hình thành loét thông qua việc sản xuất nhiều loại ROS, làm tăng sự giải phóng một số cytokin gây viêm như NF- κ B, TNF- α [62]. Trong nhóm thuốc chống viêm không steroid, indomethacin có khả năng gây loét mạnh hơn các thuốc khác, do đó, thường được sử dụng để gây viêm loét dạ dày tá tràng trong các mô hình thực nghiệm [63].

Trong nghiên cứu của Gerbril và cộng sự (2020), nhóm tác giả đưa ra giả thuyết rằng quá trình tự huỷ theo chương trình và quá trình tự thực bị rối loạn có liên quan đến tổn thương dạ dày do IND gây ra [58]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy indomethacin liều 40 mg/kg gây viêm loét dạ dày trên chuột cống trắng biểu hiện bằng các tổn thương sung huyết, xuất huyết, viêm, loét khi quan sát đại thể và các tổn thương trợt, loét, xuất huyết, viêm mức độ vừa đến nặng khi quan sát vi thể. Mô hình gây loét dạ dày – tá tràng bằng indomethacin không gây loét tá tràng khi quan sát đại thể do vậy không đánh giá tác dụng của sản phẩm Dạ dày Phương Đông trên tá tràng và không làm xét nghiệm vi thể tá tràng.

4.2.2. Chứng dương được sử dụng trong nghiên cứu.

Lô chuột dùng misoprostol 50 μ g/kg/ngày có tác dụng cải thiện rõ rệt các chỉ số đánh giá đại thể và vi thể dạ dày tá tràng. Điều này có thể dễ dàng giải thích vì misoprostol có cơ chế tác dụng vừa ức chế yếu tố gây hại, vừa tăng cường yếu tố bảo vệ niêm mạc. Do có bản chất là prostaglandin E1 analog, thuốc tác dụng trực tiếp lên các receptor prostaglandin E1 ở tế bào niêm mạc và ức chế bài tiết acid dạ dày. Ngoài ra, misoprostol còn gây ra sự tiết chất nhày và bicarbonate ở niêm mạc dạ dày, cải thiện điều hòa lưu lượng

máu, tăng khả năng sản xuất tế bào mới của niêm mạc dạ dày [64]. Misoprostol có bốn tác dụng chính: bảo vệ tế bào niêm mạc đường tiêu hóa, co hồi tử cung, tiêu chảy và đau bụng (tiêu chảy và đau bụng được coi là tác dụng phụ). Hiện tại, misoprostol chỉ được FDA chấp thuận để phòng ngừa và điều trị loét dạ dày do NSAID gây ra ở những bệnh nhân dùng NSAID và có nguy cơ loét cao. Nó có chỉ định (nhưng không được FDA chấp thuận) trong điều trị ngắn hạn loét dạ dày hoặc tá tràng đang hoạt động với các nguyên nhân khác [65].

Trong nghiên cứu này, kết quả cho thấy đều có xu hướng làm giảm số lượng tổn thương trung bình so với lô mô hình. Misoprostol làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số loét so với lô mô hình ($p < 0,05$), tỉ lệ ức chế loét là 40,91%.

4.2.3. Về hiệu quả của sản phẩm nghiên cứu.

Các lô chuột dùng DDPĐ có tác dụng làm giảm chỉ số loét so với lô mô hình, cải thiện tổn thương vi thể dạ dày. DDPĐ liều 0,84 g/kg/ngày có xu hướng làm giảm chỉ số loét so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, tỉ lệ ức chế loét là 18,18%. DDPĐ liều 0,28 g/kg/ngày giảm chỉ số loét so với lô mô hình có ý nghĩa thống kê, tỉ lệ ức chế loét là 36,36%. Ở 2 lô dùng DDPĐ, có 16,67% mẫu dạ dày có cấu trúc bình thường và không quan sát thấy tổn thương loét trên vi thể (lô mô hình 100% mẫu dạ dày có tổn thương và 16,67% mẫu dạ dày viêm loét). Mức độ tổn thương trợt, viêm, xuất huyết ở các lô dùng viên nang cứng Dạ dày Phương Đông có xu hướng nhẹ hơn so với lô mô hình. 100% mẫu dạ dày ở lô dùng viên nang cứng Dạ dày Phương Đông không quan sát thấy tổn thương loét trên vi thể. Dạ dày Phương Đông liều 0,84 g/kg/ngày và 0,28 g/kg/ngày trong 7 ngày không ảnh hưởng đến hoạt độ AST, ALT và nồng độ creatinin trong máu.

4.2.4. Bàn luận về bài thuốc nghiên cứu.

Trên lâm sàng chia chứng vị quản thống thành 2 thể lớn là: can khí

phạm vị và tỳ vị hư hàn. Trong đó, thể can khí phạm vị được chia làm 3 thể là: khí trệ, hỏa uất và huyết ứ. Theo YHCT chứng Vị quản thống liên quan chủ yếu tới các tạng: can, tỳ, vị. Can chủ sơ tiết, thích điều đạt, nếu tình chí không thoải mái thì can khí uất kết, thăng giáng mất điều hòa, hoành nghịch phạm vị mà sinh đau. Sườn là vùng thuộc kinh can nên khi khí cơ không thông lợi, can vị khí nghịch gây đầy chướng mà ợ hơi. Nếu tình chí không hòa, can khí càng uất, nên khi giận dữ triệu chứng tăng lên. Ngoài ra, khi can khí uất kết lâu ngày hóa nhiệt, nhiệt tà phạm vị nên vị quản nóng rát, đau cự án. Can khí uất nhiệt, hoành nghịch lên gây phiền táo, ợ hơi, ợ chua, còn cào [15].

Bài thuốc “Dạ dày Phương Đông” là bài thuốc nghiệm phương được sử dụng điều trị chống loét dạ dày trên lâm sàng. Bài thuốc gồm 10 vị dược liệu: Chè dây, Dạ cẩm, Hoài sơn, Bạch truật, Hoắc hương, Lá dung, Cam thảo bắc, Sa nhân, Mộc hương, Hương phụ. Một số dược liệu là thành phần trong DDPĐ đã được nghiên cứu và chứng minh các hoạt tính dược lý liên quan đến tác dụng điều trị viêm loét dạ dày tá tràng. Phần lớn các dược liệu trong DDPĐ bao gồm Bạch truật, Hoắc hương, Cam thảo bắc, Mộc hương thể hiện nhiều hoạt tính sinh học khác nhau, đặc biệt tác dụng chống viêm, chống oxy hóa [66],[67],[68],[69],[70],[71]. Như trên đã trình bày, indomethacin có thể góp phần hình thành loét thông qua việc sản xuất nhiều loại ROS, làm tăng sự giải phóng một số cytokin gây viêm. Do đó, các dược liệu có tác dụng chống viêm, chống oxy hóa sẽ thể hiện tác dụng cải thiện tình trạng tổn thương dạ dày tá tràng. Ngoài ra, Lá dung đã được chứng minh có tác dụng làm giảm acid tự do và acid toàn phần cũng như làm tăng pH dịch vị [72]. Việc phối hợp nhiều dược liệu trong viên nang cứng DDPĐ sẽ mang lại những lợi ích trong điều trị. Nhiều dược liệu với nhiều cơ chế tác dụng khác nhau sẽ làm tăng hiệu quả điều trị của sản phẩm.

Theo YHCT, Chè dây có vị cam, khô, lương, quy kinh tỳ - vị, có công năng tiêu viêm chỉ thống, giải độc sinh cơ. Chủ trị: đau dạ dày, tá tràng, viêm

đại tràng, chậm liền sẹo. Trong dân gian lá cây chề dây *Ampelopsis cantoniensis* Planch. được biết đến là một dược liệu quý với tác dụng thanh nhiệt, giải độc, khu phong, lợi thấp, giảm đau, chống viêm, chữa viêm loét dạ dày – tá tràng, chữa viêm họng, mụn nhọt... Các tác dụng này có vai trò rất lớn của các thành phần chính có trong lá chề dây đó là các flavonoid và tannin, trong đó dihydromyricetin là một trong hai flavonoid có nhiều nhất trong lá chề dây. Trên thế giới cũng đã có nhiều nghiên cứu công bố về nghiên cứu chiết xuất các thành phần flavonoid và dihydromyricetin trong lá chề thuộc chi *Ampelopsis*. Việt Nam cũng đã xác định chề dây là một cây dược liệu tiềm năng thế mạnh và đã xây dựng thành vùng trồng cây dược liệu nhằm khai thác và bảo tồn nguồn tài nguyên dược liệu này. Nghiên cứu đã xác định được các yếu tố thời gian chiết xuất, nhiệt độ chiết xuất và tỷ lệ phần trăm của ethanol trong nước dùng làm dung môi chiết xuất có ảnh hưởng đến hàm lượng flavonoid (dihydromyricetin) trong cao chiết từ lá chề dây. Kết quả nghiên cứu cho thấy điều kiện tối ưu chiết xuất dihydromyricetin từ lá chề dây là thời gian chiết xuất 136 phút, nhiệt độ chiết xuất 79 °C, nồng độ ethanol 66%. Tại điều kiện này, hàm lượng dihydromyricetin thu được là 279.3 ± 4.1 (mg/g) [75]. Chề dây trên thực nghiệm có thể hiện làm giảm đau với tác nhân gây đau là acid acetic [73]. Ngoài ra, Chề dây có khả năng ức chế loét cao trên thực nghiệm. Chề dây có khả năng làm giảm độ acid HCl (in vitro) và giảm độ acid dịch vị ở chuột thí nghiệm, có khả năng trung hòa acid, nồng độ dịch chiết Chề dây càng đậm đặc thì khả năng trung hòa acid HCl càng lớn [73]. Nghiên cứu của Vũ Nam (1995) cho thấy cây chề dây có tác dụng tốt trong điều trị loét hành tá tràng [73]. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đức Minh và cộng sự, Chề dây có khả năng bảo vệ dạ dày thông qua tác dụng chống loét đáng kể trên mô hình tổn thương dạ dày do indomethacin ở chuột [74]. Chề dây chứa flavonoid, tanin, glucose. Rễ chứa ampelopsin và myricetin. Theo các nghiên cứu của Phạm Thanh Kỳ và cộng sự, hàm lượng

flavonoid toàn phần là 18.15%. Flavonoid tồn tại dưới 2 dạng aglycon và glycosid. Hỗn hợp flavonoid chứa 2 chất myricetin 5.32% và 2,3 – dihydromyricetin 53.83%. Ngoài ra, flavonoid cũng là chất chống oxy hóa mạnh. Điều này giúp cơ thể chống lại các phân tử có hại có thể đưa vào cơ thể. Cơ thể sản xuất chất chống oxy hóa một cách tự nhiên. Thân và lá được dùng nấu nước uống thay chè. Viện Y học cổ truyền chiết ra dạng cao khô dùng chữa loét dạ dày tá tràng.

Dạ Cẩm hay còn gọi là cây loét mồm. Theo YHCT có vị ngọt, hơi đắng, tính bình với công năng thanh nhiệt, giải độc, làm dịu cơn đau, tiêu viêm, lợi tiểu. 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. Bệnh viện Lạng Sơn là bệnh viện đầu tiên đưa cây dạ cẩm vào điều trị bệnh đau dạ dày từ năm 1962, xuất phát từ kinh nghiệm nhân dân dùng cây này nấu sôi cho có màu tím đẹp và điều trị viêm lưỡi, loét lưỡi và họng. Trẻ con dùng nước vắt của lá uống hoặc ngâm. Kết quả chống loét rất tốt. Trên lâm sàng, dạ cẩm có tác dụng làm giảm đau, trung hoà axit trong dạ dày, bớt ợ chua, vết loét se lại, bệnh nhân có cảm giác khoan khoái nhẹ nhàng. Uống trước khi ăn hay vào lúc đau. Phạm Bá Tuyên nghiên cứu tác dụng của chế phẩm HPmax (Dạ cẩm, Chè dây và lá Khôi) điều trị loét hành tá tràng có HP. Kết quả HPmax có tác dụng cắt cơn đau tốt tỷ lệ 33,3%, trung bình 61,9%, loại kém 4,8%; HP max diệt 59,5% vi khuẩn HP [76]. 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.

Trong đông y, Hoài sơn hay còn gọi là củ mài, sơn dược được coi là một vị thuốc bổ và hơi có tính chất thu sáp, dùng trong những trường hợp ăn uống

khó tiêu, viêm ruột kinh niên, di tinh, đi đái đêm, mồ hôi trộm, đi đái đường. Theo tài liệu cổ hoài sơn vị ngọt tính bình, vào 4 kinh tỳ, vị, phế và thận. Có tác dụng mạnh bổ tỳ vị, chỉ tả, bổ phế thận, sinh tân chỉ khái, bình suyễn, sáp tinh. Dùng chữa tả lỵ lâu ngày. tiêu khát, hư lao sinh ho, di tinh, đái hạ, tiểu tiện nhiều lần. Ngoài tinh bột ra trong hoài sơn của Trung Quốc và Nhật Bản các nhà nghiên cứu Nhật Bản đã lấy ra chất muxin là một loại protit nhớt, allantoin, axit amin, acginin và cholin. Ngoài ra còn có mantaza là men tiêu hóa mantoza. Về mặt thực phẩm, trong củ mài có chừng 63,25% chất bột, 0,45% chất béo, 6,75% chất protit. Gần đây người ta có tìm thấy trong một số giống Dioscorea chất saponin có nhân sterol. Chiết xuất Hoài sơn với liều 900 mg/ngày kiểm soát hiệu quả lượng đường trong máu.

Đông y coi Bạch truật là một vị thuốc bổ bồi dưỡng, chủ yếu bổ tỳ, kiện vị, hóa thấp, chỉ tả (cấm đi ngoài), chữa sốt, an thai, bổ máu, dùng trong các trường hợp sốt, ra mồ hôi, phù thũng viêm ruột mãn tính. Theo tài liệu cổ bạch truật vị ngọt, đắng tính hơi ôn, vào hai kinh tỳ và vị. Có tác dụng kiện vị, hòa trung, táo thấp, hóa đờm, lợi tiểu, làm hết mồ hôi, an thai. Chữa tỳ hư trướng mãn hung cách phiến muộn, tiết tả, thủy thũng, đàm ẩm, trị hãn (mồ hôi trộm), thai khí không yên Phàm âm hư lại táo kết không dùng được.

Trong y học nhân dân, Hoắc hương là một vị thuốc làm mạnh dạ dày, giúp sự tiêu hoá và ruột, dùng trong những trường hợp ăn không ngon, sôi bụng đau bụng đi ngoài, hôi miệng. Còn dùng làm thuốc chữa cảm mạo, nhức đầu, mình mẩy đau đớn, triệu chứng cảm cúm. Tinh dầu hoắc hương chiếm 1.2%, thành phần tinh dầu gồm patchoulen chiếm 50%, alcohol patchoulic chiếm 45% các tinh chất này thường được dùng để điều chế nước hoa, có tác dụng thư giãn, an thần. Nước sắc Hoắc hương có tác dụng ức chế các loại nấm gây bệnh: Leptospirosis, tụ cầu khuẩn, trực khuẩn mủ xanh, E.coli, trực khuẩn lỵ, liên cầu khuẩn tán huyết type A... (Trung Dược Học). Hỗ trợ lành vết thương và trị sẹo mụn: Các tinh chất trong Hoắc hương có tác dụng tăng tốc quá trình chữa lành vết thương, mất dần vết sẹo. Nó cũng có hiệu quả trong việc loại

các nốt sẹo do mụn, mụn trứng cá... Tác dụng chống tiêu chảy: Do chứa thành phần tannin cao, vị thuốc có hiệu quả trong việc chữa bệnh tiêu chảy và các bệnh về miệng, họng.

Nhân dân nhiều vùng dùng lá dung làm chè uống cho tiêu com, chữa đau bụng, chữa ỉa chảy. Tại Ấn Độ người ta dùng vỏ sắc uống chữa cơ tử cung bị dẫn, tiểu tiện ra dưỡng chấp. Mới đây bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng dựa vào kinh nghiệm dân gian đã dùng nước sắc và xiro lá dung chữa đau dạ dày có tăng toan, kết quả tốt. Liều dùng cho người lớn mỗi ngày 15 đến 30g lá khô. Trong lá có tanin và các hợp chất flavonoid, có tác dụng chống oxi hoá.

Cam thảo: vị cam, tính bình, quy vào kinh, tâm, phế, tỳ, vị và thông vào 12 kinh. Công năng: kiện tỳ ích khí, nhuận phế chỉ ho, giải độc, chỉ thống, điều hòa tác dụng các vị thuốc. Trong cam thảo có các terpenoid như scopadulcic acid A,B, scopadiol, scopadulciol, scopadulin, scoparic acids A-C... 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 [77]. Thành phần 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 [78]. Ngoài ra, Licorice (dịch chiết rễ Cam thảo) có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày bằng cách chống oxy hóa, tăng nồng độ prostaglandin ở đường tiêu hóa, tăng tiết chất nhầy, chứa carbenoxolon làm giảm tiết gastrin, acid [79]. Ngoài ra, licorice chứa các flavonoid có tác dụng ức chế HP trong thí nghiệm in vitro, kể cả với vi khuẩn kháng clarithromycin và amoxicillin [80]; licorice trong Cam thảo còn làm tăng nồng độ prostaglandin ở đường tiêu hóa, tăng tiết chất nhầy, chứa carbenoxolone làm giảm tiết gastrin [81]. Một số nghiên cứu khác cho thấy trong cam thảo có các terpenoid như scopadulcic acid A,B, scopadiol, scopadulciol, scopadulin, scoparic acids A-C... 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 [82]. Thành phần 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 [83].

Sa nhân có vị cay, tính ôn, vào các kinh tỳ, thận và vị, có tác dụng hành khí, điều trung, hòa vị, làm cho tiêu hóa được dễ dàng. Dùng trong những trường hợp đau bụng, đầy bụng, ăn không tiêu, tả lỵ. Tinh dầu là một trong những nhóm hoạt chất trao đổi thứ cấp tiêu biểu của các thành viên trong chi Sa nhân. Cho tới nay, người ta đã tìm thấy rất nhiều loại tinh dầu khác nhau và bằng chứng thực nghiệm cho thấy chúng có vai trò quan trọng trong thực tiễn và nghiên cứu khoa học. Tinh dầu chi Sa nhân có hoạt tính sinh học đa dạng như kháng khuẩn, kháng nấm, kháng viêm, chống oxy hóa và gây độc cho tế bào ung thư. Ngoài ra, tinh dầu Sa nhân còn có tác dụng tích cực trên một số bệnh như bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, nhiễm Trichomonosis và bệnh ghẻ. Mỗi loại tinh dầu của các loài trong chi Sa nhân đều có một hay nhiều hoạt tính sinh học khác nhau [84].

Mộc hương vị cay, đắng tính ôn, vào 3 kinh phế, can và tỳ. Có tác dụng kiện tỳ hòa vị, điều khí chỉ thống, an thai, chữa ngực bụng đầy, đau, tả lỵ, nôn mửa, lỵ cấp hậu trọng. mộc hương vị cay, đắng tính ôn, vào 3 kinh phế, can và tỳ. Có tác dụng kiện tỳ hòa vị, điều khí chỉ thống, an thai, chữa ngực bụng đầy, đau, tả lỵ, nôn mửa, lỵ cấp hậu trọng. Vân mộc hương chỉ mới thấy dùng trong đông y làm thuốc giúp sự tiêu hóa, bổ dạ dày, mạnh tim, trừ đờm, lợi tiểu, đặc biệt hay dùng trong trường hợp hơi đầy lên ngực, hay ợ. Còn có tác dụng chữa đau bụng đi lỵ và cho vào quần áo để phòng nhậy khỏi cắn. Thổ mộc hương được dùng trong cả đông y và tây y (tây y dùng với tên Racine d'aunee) làm thuốc giúp sự tiêu hóa, ăn ngon cơm, thông tiểu, chữa ho, bạch đới, thiếu máu. Đối với người lao, thổ mộc hương làm giảm ho, đỡ đau ngực, ăn ngon hơn. Cũng có tác dụng đối với họ gà, trẻ con đi ỉa chảy. Ngoài ra theo

sự nghiên cứu của Chabrol và Charonnat (1935) thì thổ mộc hương và hoạt chất của nó là helenin có tác dụng kích thích tiết mật trực tiếp và rất mạnh, dùng trong những trường hợp kém gan, sung huyết gan, vàng da.

Hương phụ là một vị thuốc kinh nghiệm nhân dân. Tính chất của hương phụ trong các sách cổ: Vị cay, hơi đắng, ngọt, vào hai kinh can và tam tiêu. Có tác dụng lý khí, giải uất, điều kinh, chỉ thống (làm hết đau), chữa khí uất, ung thư, ngực bụng chướng đau. Năm 1959, một số tác giả ở Quý dương y học viện (Trung quốc) báo cáo nghiên cứu và chứng minh tác dụng giảm đau trên chuột nhắt trắng.

Chè dây, Dạ cẩm có tác dụng tiêu viêm chỉ thống. Hoài sơn bổ tỳ chỉ tả, dưỡng âm sinh tân. Bạch truật kiện tỳ hoá thấp, chỉ hãn, an thai, lợi tiểu. Hương phụ, sa nhân, mộc hương, hương phụ có tác dụng hành khí giải uất, làm cho tuần hoàn khí huyết thông lợi, giảm đau, giải uất kết. Khí huyết có quan hệ chặt chẽ với nhau, khí là gốc của huyết, huyết là mẹ của khí và là nơi để khí tàng trữ. Bổ khí lấy bổ tỳ làm chính (con hư bổ mẹ). Vì vậy, để tăng tác dụng phối hợp thuốc bổ tỳ với thuốc hành khí. Lá dung có tác dụng chống oxi hoá. Cam thảo điều hoà các vị thuốc.

Tuy nhiên, để khẳng định cơ chế tác dụng chính xác của DDPĐ cần thêm những nghiên cứu trên các mô hình thực nghiệm khác và các nghiên cứu đánh giá sâu hơn. Bên cạnh đó, DDPĐ còn được sản xuất dưới dạng bào chế viên nang cứng, là dạng bào chế rất dễ sử dụng, dễ bảo quản, thuận tiện cho người sử dụng, từ đó nâng cao khả năng tiếp cận và sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân, hứa hẹn mang đến một sản phẩm điều trị viêm loét dạ dày tá tràng cho bệnh nhân trên lâm sàng.

KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi đưa ra các kết luận về viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” như sau:

1. Độc tính cấp của viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” trên chuột nhắt trắng.

- Chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng của viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” theo đường uống.

- Viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 50 viên/kg (hàm lượng 580mg/1 viên).

- Viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” ở liều gấp 52 lần liều dùng dự kiến trên người nhưng không có độc tính cấp trên chuột nhắt, theo đường uống (Tính người lớn trưởng thành 50 kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt 12, liều tối đa 04 viên/ngày/người) (hàm lượng 580mg/1 viên).

2. Tác dụng chống loét dạ dày - tá tràng của “Dạ dày Phương Đông” trên mô hình gây loét bằng indomethacin ở chuột cống trắng trên thực nghiệm.

- Kết quả đánh giá tác dụng chống viêm loét dạ dày - tá tràng của viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” ở các mức liều 0,84 g/kg/ngày và 0,28 g/kg/ngày uống liên tục trong 7 ngày trên mô hình gây viêm loét dạ dày - tá tràng ở chuột cống trắng bằng indomethacin có làm giảm số ổ loét trung bình, có xu hướng làm giảm số lượng tổn thương, làm giảm chỉ số loét trên hình ảnh đại thể và vi thể so với lô mô hình. 100% mẫu dạ dày ở lô dùng viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” không quan sát thấy tổn thương loét trên vi thể. Mô hình gây loét dạ dày – tá tràng bằng indomethacin không gây loét tá tràng khi quan sát đại thể do vậy không đánh giá tác dụng của sản phẩm Dạ dày Phương Đông trên tá tràng và không làm xét nghiệm vi thể tá tràng.

- Trên xét nghiệm AST, ALT, creatinin huyết thanh: “Dạ dày Phương Đông” liều 0,84 g/kg/ngày và 0,28 g/kg/ngày trong 7 ngày không ảnh hưởng đến hoạt độ AST, ALT và nồng độ creatinin trong máu trên chuột cống trắng.

KHUYẾN NGHỊ

Chế phẩm viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” thể hiện rõ rệt tác dụng chống loét dạ dày – tá tràng trên thực nghiệm. Nhằm tìm ra loại thuốc có tính an toàn và hiệu quả cho bệnh nhân bị viêm loét dạ dày – tá tràng trên lâm sàng, chúng tôi đưa ra khuyến nghị sau:

- Tiến hành nghiên cứu đánh giá độc tính bán trường diễn của viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” trên thực nghiệm.

- Đánh giá tính an toàn và hiệu quả của viên nang cứng “Dạ dày Phương Đông” trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Học viện quân y, Bộ môn y học cổ truyền** (2012). *Bệnh học y học cổ truyền (dùng cho sau đại học)*, Nhà xuất bản quân đội nhân dân, Hà Nội.
2. **Nguyễn Bá Đức** (2001). *Bài giảng Ung thư học*, NXB y học, Hà Nội
3. **Châu Ngọc Hoa** (2012). *Điều trị học nội khoa*, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Điều trị loét dạ dày tá tràng, Nhà xuất bản y học, tr 209 – 232.
4. **Trường đại học y Hà Nội, Bộ môn giải phẫu** (2011). *Giải phẫu người*. Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
5. **Trịnh Bình** (2015). *Mô-Phôi phần Mô học*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
6. **Bộ môn Sinh lý Trường Đại học Y Hà Nội** (2016). *Sinh lý học*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội
7. **Dan L. Longo., Anthony S. Fauci** (2010). *HARRISON'S Gastroenterology and Hepatology*, The McGraw-Hill, New York.
8. **Mark Feldman, MD, et al.** (2016), Sleisenger and Fordtradtran's Gastrointestinal and Liver Disease, eleventh edition, 7th ed. Philadenphia, Saunders, 2002.
9. **Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. Lancet.** (2017). Aug 5;390 (10094):613-624. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7. Epub 2017 Feb 25. PMID: 28242110.
10. **Trường đại học y Hà Nội** (2016). *Bệnh học nội khoa, tập 2*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
11. **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.
12. **Trường đại học Y Hà Nội** (2006), *Nội khoa Y học cổ truyền*, NXB Y học, pp. 154-159.

13. **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.
14. **Khoa Tiêu hoá Bệnh viện Bạch Mai** (2017). Hướng dẫn điều trị một số bệnh lý tiêu hoá thường gặp.
15. **Hoàng Bảo Châu** (2010). “Vị quản thống”, *Nội khoa Y học cổ truyền*, 2, tr 95-100.
16. **Hải Thượng Lãn Ông Lê Hữu Trác** (1997), “Vị quản thống”, *Hải thượng y tông tâm lĩnh*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr92-482
17. **Trần Thuý, Phạm Duy Nhac, Hoàng Bảo Châu** (1994), GERD tá tràng, y học cổ truyền, NXB y học Hà Nội, tr470-475.
18. **Nguyễn Thị Lan Anh** (2009), *Bệnh dạ dày và cách điều trị*, NXB Lao động, tr67-68.
19. **Phùng Thị Vinh** (1995). *Nghiên cứu về thành phần hoá học và tác dụng sinh học của cây chè dây Ampelopsis Cantoniensis Planch*, luận án phó tiến sĩ khoa học y dược, trường Đại học Dược Hà Nội.
20. **N. Van Thu, Cuong T. D., Hung T. M., et al** (2015). Anti-inflammatory compounds from *Ampelopsis cantoniensis*. *Natural product communications*, 10(3), 383-385.
21. **BỘ Y TẾ** (2017), *Dược điển Việt Nam tập V, tập 2*, Nhà xuất bản Y học, tr1080, 1095, 1111, 1127, 1153, 1183, 1292, 1305, 1358.
22. **Đỗ Tất Lợi** (2019). “*Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*”, Nhà xuất bản Hồng Đức.
23. **Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung, Bùi Xuân Chương và cộng sự.** *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, 423 (I), 876 (I), 930 (I).
24. **Học viện y dược học cổ truyền Việt Nam** (2018). *Giáo trình đông dược*.

25. **Viện Dược Liệu** (2006). “*Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo*”, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, tr 44,45.
26. **Đào Thị Vui, Nguyễn Trọng Thông và Nguyễn Thượng Dong** (2007). Tác dụng bảo vệ và hồi phục loét dạ dày trên mô hình gây loét bằng indomethacin của rễ củ Sâm báo Thanh Hoá (*Hibiscus sagittifoliosus* var. *septentrionalis* Gag.). *Dược Học*, 371, 35-37.
27. **Sebai H., Fabri M.-A., Souli A. et al** (2014). Protective effect of *Artemisia campestris* extract against aspirin-induced gastric lesions and oxidative stress in rat. *RSC Adv*, 4(91), 49831-49841.
28. **Lee Y.-C., Cheng C.-W., Lee H.-J. et al** (2017). Apple Polyphenol Suppresses Indomethacin-Induced Gastric Damage in Experimental Animals by Lowering Oxidative Stress Status and Modulating the MAPK Signaling Pathway. *J Med Food*, 20(11), 1113-1120.
29. **Balogun M.E., Besong E.E., Obimma J.N. et al.** Gastroprotective Effect of Ethanolic Extract of *Vigna Subterranea* in Ethanol-induced Gastric Mucosal Ulceration in Rats. *Indian J Physiol Pharmacol*, 62(3), 347-358.
30. **Phạm Bá Tuyên, Nguyễn Trọng Thông và Đỗ Thị Phương và cs** (2012). Nghiên cứu tác dụng kháng *Helicobacter Pylori* và chống loét tá tràng của HPmax. *Tạp Chí Nghiên Cứu Y Học*, 3(80), 109-115.
31. **S S., Muthuraman A., N.S G et al** (2010). Effect of Citrus kama Peel Extract on Stress Induced Peptic Ulcer in Rat. *J Bio Sci*, 10(3), 231-236.
32. **Takem L.** (2014). Anti-secretory, gastroprotective and anti-ulcer activities of aqueous extract of *Phragmanthera capitata* S. Belle in rats. *Int J Pharm Sci Res*, 5, 3560-3565.
33. **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.

34. **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.
35. **C Carrasco-Pozoa, R L Castillo, C Beltranc, et al** (2016), *Molecular mechanisms of gastrointestinal protection by quercetin against indomethacin-induced damage*, Journal of Nutrition Biochemistry. 27, tr.289-298.
36. **J Cabeza** (2002), "Effect of melatonin against gastric injury caused by ischemia- reperfusion", *Biological Rhythm Reseach Published*. 33(3), tr. 319-332
37. **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.
38. **Gerhard Vogel H.** (2006), Drug discovery and evaluation Pharmacological assays. Chapter J: Activity on the gastrointestinal tract, NIDDM- induced rat gastric ulceration and mucosal offensive and defensive factors, *Indian Journal of Pharmacology*(36), tr. 296-302.
39. **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.Ulcer through immobilization, Springer. J.3.7.2, tr. 868-869.
40. **Lý Kế Sinh** (2011). Phân tích hiệu quả điều trị 78 ca lâm sàng viêm loét dạ dày-tá tràng bằng Gia vị hoàng kỳ kiến trung thang. *Nghiên cứu trung y lâm sàng*, 3(12), 34-35.
41. **Lý Y, Lưu Lợi Dân, Lý Siêu và cộng sự** (2016). Nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày trên thực nghiệm của dịch chiết Phong lữ thảo. *Báo đại học Trung y dược Nam Kinh*, 32(1), 54-57.

42. **Nguyễn Thị Ngọc** (2018). *Nghiên cứu tác dụng điều trị viêm loét dạ dày-tá tràng và ức chế vi khuẩn HP trên thực nghiệm của bài thuốc DDHV*, Luận văn thạc sỹ y học, Học viện Y dược học cổ truyền.
43. **Trần Phương Thủy** (2019). *Đánh giá độc tính và tác dụng điều trị của viên “Dạ dày HĐ” trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính Helicobacter Pylori âm tính*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
44. **Trần Thanh Tùng, Bùi Thị Ngọc Ánh và Đặng Thị Thu Hiền** (2021). *Đánh giá tác dụng chống loét dạ dày-tá tràng của chế phẩm Dạ dày HP Gia Phát trên động vật thực nghiệm. Tạp Chí Nghiên Cứu Y Học*, 1382.
45. **Bùi Thị Ngọc Ánh** (2021). *Đánh giá độc tính và tác dụng chống loét dạ dày tá tràng của chế phẩm dạ dày HP Gia Phát trên thực nghiệm*, Khóa luận tốt nghiệp Bác sĩ Y khoa, Đại học Y Hà Nội.
46. **Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Thanh Trung, Vũ Thị Phương Thảo, và cộng sự** (2021). *Tác dụng của bài thuốc “Kiện tỳ chỉ thống HV” trên mô hình viêm loét dạ dày – tá tràng bằng cysteamin trên thực nghiệm. Tạp Chí Nghiên Cứu Y Học*, 143.
47. **Gerhard Vogel H.** (2016), *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer.
48. **World Health Organization** (2013). *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.
49. **Bộ Y Tế** (2000). *Thông tư Hướng dẫn về thử thuốc trên lâm sàng* (03/2012/TT-BYT).
50. **Ozbakiş Dengiz G, Gürsan N** (2008). *Effects of Momordica charantia L. (Cucurbitaceae) on indomethacin-induced ulcer model in rats. Turk J Gastroenterol.* 16(2):85-88.
51. *Indomethacin Induced Ulcers in Rats, Drug discovery and evaluation 2008, J.3.7.2: 1236 – 1237.*

52. **Anurag Mishra, Sandeep Arora, Rajiv Gupta, et al**, (2009). Punia and Ashish Kumar Sharma. Effect of *Feronia elephantum* (Corr) Fruit Pulp Extrac on Indomethacin-induced Gastric Ulcer in Albino Rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 8(6):509-514.
53. **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-κB Signaling and Antiapoptotic Role. *Front Pharmacol*. 12:622815. doi: 10.3389/fphar.2021.622815.
54. **Simões S, Lopes R, Campos MCD, et al** (2019). Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation. *Animal Model Exp Med*. 2(2):121-126.
55. **Trần Thuý, Vũ Nam, Nguyễn Văn Toại** (2002). *Lý luận Y học cổ truyền*, NXB Y học Hà Nội, 70-76.
56. **Nguyễn Thị Bảo An** (2020), *Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng tân tạo mạch máu não của bài thuốc “Thông mạch Vintong” trên động vật thực nghiệm*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Học viện y dược học cổ truyền Việt Nam.
57. **Hoàng Bảo Châu** (2006). *Nội khoa Y học cổ truyền*. NXB Y học.
58. **Cao Hồng Hạnh** (2023), *Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng chống loét dạ dày – tá tràng của viên nang “Trung hoà vị” trên thực nghiệm*, Luận văn chuyên khoa cấp II, Học viện y dược học cổ truyền Việt Nam.
59. **Kuna L, Jakab J, Smolic R, Raguz-Lucic N et al** (2019). Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. *J Clin Med*. 8(2):179.
60. **Roy AJ, Maut C, Gogoi HK, et al** (2023). A Review on Herbal Drugs Used in the Treatment of Peptic Ulcer. *Curr Drug Discov Technol*. 20(3): e121222211869.

61. **Peura DA** (2004). Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal symptoms and ulcer complications. *Am J Med eSupplements*. 117:63–71.
62. **Bandyopadhyay D, Chattopadhyay A** (2006). Reactive oxygen species-induced gastric ulceration: protection by melatonin. *Curr Med Chem*. 13:1187–202.
63. Indomethacin Induced Ulcers in Rats, *Drug discovery and evaluation* 2008, J.3.7.2: 1236 – 1237.
64. **Krugh M, Patel P, Maani CV**. Misoprostol. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
65. **M. Krugh, & Maani, C. V.** (2022). Misoprostol. In StatPearls. StatPearls Publishing,
66. **Luo L, Cai J, Zhou Z, et al.** (2022). Polysaccharides from Rhizoma Atractylodis Macrocephalae: A Review on Their Extraction, Purification, Structure, and Bioactivities. *Evid Based Complement Alternat Med*.
67. **Liu Y, Liang J, Wu J, et al.** (2017). Transformation of patchouli alcohol to β -patchoulene by gastric juice: β -patchoulene is more effective in preventing ethanol-induced gastric injury. *Scientific Reports*. 7(1):5591.
68. **Kim M, Shin Y, Lee J, et al** (2015). Improving Effect of a Combined Extract of Rhei Rhizoma and Glycyrrhizae Rhizoma through Antioxidative Stress in Reflux Esophagitis rats. *The Korea Journal of Herbology*. 30 (4),37-44
69. **Potbhare MS, Barik R** (2022). Appraisal of Antioxidant Potential of Saussurea lappa and Valeriana wallichii Root Extract by In-vitro Techniques. *IJPQA*. 13(03):296-302.
70. **Xiao Gang, Zhou Qionghuo, Huang Suoyi** (2012). Antioxidant Activity in Vitro of Flavonoids in RHIZOMA CYPER. *Medicinal Plants*. 3(12):85-87,92.

71. **Zhang Q, Wu G, Shen S, Li C** (2023). Dioscoreae persimilis polysaccharide ameliorates DSS-induced ulcerative colitis in mice through modulation of microbiota composition. *Journal of Holistic Integrative Pharmacy*. 4(2),157-165.
72. **ChGopala Krishna, MDivya, Ramya et al** (2013). Pharmacological evaluation of Symplocos Racemosa bark extracts on experimentally induced ulceritis in rat model. *Elixir Pharmacy*. 55:12964-12966
73. **Vũ Nam** (1995), *Góp phần nghiên cứu tác dụng của cây chè dây trong điều trị loét hành tá tràng*, Luận án phó TSKH Y dược, Tr.ĐH Y Hà Nội.
74. **Nguyen D, Tran Q, Do M** (2022), *et al. Anti-ulcer activity of spray-dried powders prepared from aerial parts extracts of ampelopsis cantoniensis*. *Pharmacogn J.*;14(2):276-281.
75. **Phạm Thái Hà Văn, Nguyễn Mạnh Tuyên, Nguyễn Văn Hải, Phạm Lê Minh** (2023). *Nghiên cứu tối ưu hóa quy trình chiết xuất dihydromyricetin từ lá chè dây ampelopsis cantoniensis*, tập 527.
76. **Phạm Bá Tuyên** (2014), *Nghiên cứu tác dụng của chế phẩm Hpmax trong điều trị loét hành tá tràng có Helicobacter pylori*, Hà Nội, Luận án Tiến sỹ y học cổ truyền, Trường Đại học Y Hà Nội.
77. **Babincová M, Schronerov K, Sourivong P.** (2008). *Antiulcer activity of water extract of Scoparia dulcis*. *Fitoterapia*. 79(7):587-588.
78. **Tsai J-C, Peng W-H, Chiu T-H, Lai S-C, Lee C-Y.** (2011). *Anti-inflammatory effects of Scoparia dulcis L. and betulinic acid*. *Am I Chin Med*. 39(5):943-956.
79. **Mamedov NA, Egamberdieva D.** *Phytochemical constituents and pharmacological effects of licorice: A review*.
80. **Babincová M, Schronerová K, Sourivong P.** (2008). *Antiulcer activity of water extract of Scoparia dulcis*. *Fitoterapia*. 79(7):587-588.

81. **Tsai J-C, Peng W-H, Chiu T-H, et al.** (2011). *Antiinflammatory effects of Scoparia dulcis L. and betulinic acid*. Am J Chin Med. 39(5):943-956.
82. **Matsumoto T., Sun X., Hanawa T., et al.** (2002). Effect of the antiulcer polysaccharide fraction from Brupleurum falcatum L. on the healing of gastric ulcer induced by acetic acid in rats. Phytother Res PTR, 16, 91-3.
83. **Bae J.-Y., Kim C.Y., Kim H..., et al.** (2014). Differences in the Chemical Profiles and Biological Activities of Paeonia lactiflora and Paeonia obovata. *J Med Food*, 18(2), 224-232.
84. **Trần Thị Minh Tâm, Nguyễn Huy Thuần** (2022). *Hoạt tính sinh học chủ yếu của tinh dầu chi Sa nhân (Amomum), họ Gừng (Zingiberaceae)*. Tạp chí khoa học và công nghệ Đại học Duy Tân 6(55) (2022) 87-96.

PHỤ LỤC

THÔNG TIN CƠ BẢN VỀ CÁC VỊ THUỐC

1. Chè dây

- Tên khoa học: *Ampelopsis cantoniensis*
- Bộ phận dùng: Là phần trên mặt đất của cây chè dây, thuộc họ Nho (Vitaceae) [19], [20].
- Thành phần hóa học: Flavonoid (2 loại chính Dihydroxyricetin, Myricetin); Tanin; Hợp chất uronic; Glucose; Rhamnose ...
- Tính vị: ngọt, nhạt, tính mát. Quy kinh: tỳ, vị [21], [22].
- Công năng: Tiêu viêm chỉ thống, giải độc sinh cơ.
- Chủ trị: Đau dạ dày, tá tràng; viêm đại tràng; chàm liên sọc.
- Liều lượng: dùng toàn cây 15-60g/ngày sắc uống.
- Bài thuốc chữa đau dạ dày theo kinh nghiệm của đồng bào Tày: hàng ngày lấy 30-50g chè dây, hãm hoặc sắc uống làm nhiều lần, 1 đợt điều trị dùng liên tục 15-30 ngày [23].

2. Dạ cẩm

- Tên khoa học: *Oldenlandia eapitellata*
- Bộ phận dùng: lá và ngọn non hoặc dùng toàn cây bỏ rễ.
- Thành phần hoá học: anthraglycosid, alcaloid, saponin, tanin, anthra-glucosit
- Tính vị, quy kinh: Vị ngọt, hơi đắng, tính bình. Quy kinh: Tỳ, vị.
- Công năng: Thanh nhiệt giải độc, chỉ thống tiêu viêm, lợi tiểu.
- Chủ trị: Các bệnh viêm loét dạ dày, lở miệng lưỡi, viêm họng, lở loét ngoài da.
- Liều dùng: 3-4g/ngày

3. Hoài sơn

- Tên khoa học: *Rhizoma Dioscorea persimilis*
- Bộ phận dùng: thân rễ cây củ mài (*Dioscorea persimilis* Prain et Burk) cạo vỏ, sơ bộ chế biến rồi sấy khô, họ Củ nâu.

- Thành phần hoá học: tinh bột, chất muxin (là một loại protit nhỏ, allantoin, acid amin, acginnin và cholin). Ngoài ra còn có mantaza là men tiêu hoá mantoza. Về mặt thực phẩm, trong củ mài có khoảng 63,25% chất bột; 0,45% chất béo; 6,75% chất protid.

- Tính vị, quy kinh: vị ngọt tính bình. Quy vào 4 kinh Tỳ, Vị, Phế, Thận

- Công năng: Bổ tỳ chỉ tả, dưỡng âm sinh tân [24].

- Chủ trị:

+ Chữa tả lỵ lâu ngày, di tinh di niệu, khí hư bạch đới

+ Chữa ho, hen mãn, ho lao

+ Chữa khát nước do âm hư, do đái đường [24].

- Liều dùng: 12-30g/ngày [21], [22], [25].

4. Bạch truật

- Tên khoa học: *Atractylodes macrocephala*

- Bộ phận dùng: thân rễ phơi hay sấy khô của cây bạch truật. Họ Cúc.

- Thành phần hoá học: tinh dầu 1,4% (chủ yếu là atractylola và atractylon), có vitamin A

- Tính vị, quy kinh: vị ngọt, đắng, tính ôn. Quy kinh Tỳ, Vị.

- Công năng: Kiện tỳ hoá thấp, chỉ hãn, an thai, lợi tiểu

- Chủ trị:

+ Chữa tỳ hư gây trướng mãn, tiết tả

+ Chữa tự hãn, đạo hãn

+ Chữa phù do viêm thận mãn hoặc phù suy dinh dưỡng

+ Trị động thai, sảy thai, đẻ non [24]

- Liều dùng: 8-20g/ngày [21], [22], [25].

5. Hoắc hương

- Tên khoa học: *Pogostemon cablin*

- Bộ phận dùng: Bộ phận trên mặt đất, đã phơi khô của cây Hoắc hương, họ Bạc hà (Lamiaceae).

- Thành phần hoá học: Cây chứa tinh dầu (1,2%) mà thành phần chủ yếu là alcohol patchoulic (45%), patchoulen (50%) và một số thành phần khác như benzaldehyd, aldehyd cinnamic, eugenol, cadinen, sesquiterpen và epiguaipyridin.

- Tính vị, quy kinh: Tân, vi ôn. Vào các kinh tỳ, vị, phế.

- Công năng: Giải thử, hóa thấp, chỉ nôn.

- Chủ trị: Chữa cảm nắng, hoắc loạn, bụng đầy trướng, nôn mửa, ỉa chảy.

- Liều dùng: 3-9g/ngày [21], [22].

6. Lá dung

- Tên khoa học: *Symplocos racemose*

- Bộ phận dùng: Lá và vỏ thân hoặc vỏ rễ

- Thành phần hoá học: steroid, tanin và terpen

- Tính vị, quy kinh: Vị ngọt, nhạt. Tính mát. Vào các kinh tỳ, vị

- Công năng, chủ trị: giúp tiêu cơm, giảm đầy bụng và tiêu chảy khi dùng lá cây.

- Liều dùng: 3-4g/ngày [21], [22].

7. Cam thảo Bắc

- Tên khoa học: *Glycyrrhiza uralensis*

- Bộ phận dùng: rễ và thân của cây cam thảo thường được thu hái vào tháng 2 đến tháng 8 hằng năm sau đó sấy hoặc phơi khô để làm dược liệu.

- Thành phần hoá học: Glycyrrhizin, Neo-liquiritin, Isoliquiritigenin, Liquiritin, Licurazid, Liquiritigenin.

- Tính vị, quy kinh: cam, tính bình. Quy kinh Tâm, Phế, Tỳ, Vị và thông vào 12 kinh

- Công năng, chủ trị: kiện tỳ ích khí, nhuận phế chỉ ho, giải độc, chỉ thông, điều hòa tác dụng các thuốc. [24].

- Tác dụng: kiện tỳ ích khí, nhuận phế chỉ ho, giải độc, chỉ thông, điều hoà tác dụng các thuốc.

- Liều dùng: 4-12g/ngày [21], [22].

8. Sa nhân

- Tên khoa học: *Amomum villosum*
- Bộ phận dùng: quả gần chín đã bóc vỏ phơi hay sấy khô của cây Sa nhân. Họ Gừng.
- Thành phần hoá học: 2-3% tinh dầu
- Tính vị, quy kinh: vị cay, tính ôn. Quy kinh Tỳ, Vị, Thận
- Công năng: lý khí, trừ thấp, ôn tỳ, tiêu thực [24].
- Chủ trị:
 - + Chữa đau bụng, đầy bụng, buồn nôn, đi tả do tỳ vị bị lạnh.
 - + Chữa đau bụng, ỉa chảy do tỳ hư.
 - + Chữa đầy bụng, ăn không tiêu.
 - + An thai, chữa động thai do khí trệ.
 - + Dùng ngoài: ngâm rượu cùng với một số vị thuốc khác, để xoa bóp trừ phong thấp, giảm đau xương, cơ bắp, đau thần kinh [24].
- Tác dụng: Hành khí, điều trung, hoà vị, làm cho tiêu hoá được dễ dàng.
- Liều dùng: 3-6g/ngày [21], [22], [25].

9. Mộc hương

- Tên khoa học: *Saussurea lappa*
- Bộ phận dùng: rễ phơi hay sấy khô của cây Mộc hương, Họ Cúc.
- Thành phần hoá học: có chừng 1-1,28% tinh dầu; 6% chất nhựa sausurin (alcaloid) và chừng 18% chất inulin.
- Tính vị, quy kinh: vị cay đắng, tính ôn. Quy kinh Phế, Can, Tỳ
- Công năng: hành khí, chỉ thống, kiện tỳ. [24]
- Chủ trị:
 - + Chữa các cơn đau do khí trệ: đau dạ dày, đau co thắt đại tràng, ngực bụng đầy chướng, đi ngoài phân lỏng (phối hợp với sa nhân, đại hồi).
 - + Sơ can giải uất: chữa can khí uất kết gây đau tức mạng sườn, đau bụng.
 - + Cầm ỉa chảy mãn do tỳ hư. [24]
- Liều dùng: 6-12g/ngày [21], [22], [25].

10. Hương phụ

- Tên khoa học: *Rhizoma Cyperi*

- Bộ phận dùng: Thân rễ đã loại bỏ rễ con và lông, phơi hay sấy khô của cây Hương phụ vườn (*Cyperus rotundus* L), hoặc cây Hương phụ biển (*Cyperus stolonifolius* Retz.), họ Cói (Cyperaceae)

- Thành phần hoá học: tinh dầu, alkaloid, saponin, flavanoid.

- Tính vị, quy kinh: Vị hơi cay, hơi đắng, tính bình. Quy kinh can, tỳ, tam tiêu.

- Công năng: Hành khí giải uất, điều kinh, giảm đau. [24]

- Chủ trị:

+ Hành khí, giảm đau: chữa đau bụng, đau dạ dày, đau co thắt đại tràng, sôi bụng, tiết tả (phối hợp với cao lương khương).

+ Hành khí giải uất: chữa chứng đầy tức ngực sườn, đầy bụng, tình chí uất ức do lo nghĩ tức giận.

+ Điều kinh giải uất: chữa kinh nguyệt không đều do tinh thần căng thẳng, bế kinh, thông kinh, bầu vú đau trướng (phối hợp với ích mẫu, bạch đồng nữ, ngải cứu).

+ Khai vị, tiêu thực: dùng khi ăn không tiêu, đầy bụng, buồn nôn.

+ Chữa cảm mạo phong hàn [24].

- Liều dùng: 6-9g/ngày. [21], [22].

CÔNG TY CỔ PHẦN HÓA DƯỢC VIỆT NAM
Số TCCS 08:2023/HOADUOC

BẢN TIÊU CHUẨN SẢN PHẨM

1. Sản phẩm: Nguyên liệu thực phẩm bảo vệ sức khỏe CAO KHÔ HỖN HỢP 10 THÀNH PHẦN.

2. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất:-

Nhà máy sản xuất - Công ty Cổ phần Hóa dược Việt Nam

Địa chỉ: Số 192 phố Đức Giang, phường Thượng Thanh, quận Long Biên, thành phố Hà Nội, Việt Nam

3. Trạng thái sản phẩm:

- Dạng sản phẩm: Dạng bột cao khô.

- Màu sắc: Màu nâu đen.

- Mùi vị: Mùi thơm dược liệu, không có mùi chua thiu, khê khét.

4. Thành phần cấu tạo:

Cao khô hỗn hợp chiết xuất theo tỷ lệ thảo mộc: [Chè dây (*Ampelopsis cantoniensis*) 16,13%; Dạ cẩm (*Oldenlandia eapitellata/Hedyotis capitellata*) 16,13%; Hoài sơn (*Dioscorea persimilis*) 12,90%; Bạch truật (*Atractylodes macrocephala*) 10,75%; Hoắc hương (*Pogostemon cablin*) 8,60%; Lá dung (*Symplocos racemosa*) 8,60%; Cam thảo bắc (*Glycyrrhiza uralensis*) 7,54%; Sa nhân (*Amomum villosum*) 6,45%; Mộc hương (*Saussurea lappae*) 6,45%; Hương phụ (*Rhizoma Cyperi*) 6,45%]; nước; chất bảo quản (INS 211, INS 202).

5. Chỉ tiêu hóa lý:

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Mức công bố
1	Độ ẩm	%	< 5
2	Chè dây	Định tính	Dương tính
3	Dạ cẩm	Định tính	Dương tính
4	Bạch truật	Định tính	Dương tính
5	Cam thảo bắc	Định tính	Dương tính
6	Sa nhân	Định tính	Dương tính

6. Chỉ tiêu an toàn

Giới hạn về vi sinh vật

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Mức tối đa
1	Tổng số vi sinh vật hiếu khí	CFU/g	10000
2	Tổng số nấm men, nấm mốc	CFU/g	100
3	Coliforms	CFU/g	10
4	Cl.perfringens	CFU/g	10
5	E.Coli(*)	CFU/g	KPH

(*)KPH: Không phát hiện. Giới hạn phát hiện – LOD =10

Giới hạn về kim loại nặng

STT	Tên kim loại nặng	Đơn vị tính	Mức tối đa
1	Pb	ppm	3
2	Cd	ppm	1
3	Hg	ppm	0,1

7. Hướng dẫn sử dụng:

Làm nguyên liệu thực phẩm bảo vệ sức khỏe.

8. Chất liệu bao bì, quy cách đóng gói

- Chất liệu bao bì: Sản phẩm được đóng trong túi PE, túi nhôm, hộp nhựa, bên ngoài có thể có thùng carton đảm bảo đạt yêu cầu về vệ sinh an toàn thực phẩm theo quy định của Bộ Y tế.
 - Quy cách đóng gói: 1kg, 2 kg, 5kg, 10 kg, 15 kg, 20 kg, 25 kg, 30 kg
- Chênh lệch khối lượng cho phép $\pm 10\%$ KL

9. Thời hạn sử dụng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất. Ngày sản xuất (NSX) và hạn dùng (HSD) in trên bao bì của sản phẩm.

10. Hướng dẫn bảo quản: Nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh nắng trực tiếp.

TP. Hà Nội, ngày 20 tháng 07 năm 2023
ĐẠI DIỆN TỔ CHỨC, CÁ NHÂN



TỔNG GIÁM ĐỐC

Nguyễn Văn Quý





CÔNG TY CỔ PHẦN HÓA DƯỢC VIỆT NAM
Địa chỉ: 273 Tây Sơn - Đống Đa - Hà Nội
Nhà máy sản xuất: 192 Đức Giang - Long Biên - Hà Nội
ĐT: (84-4). 38533502 - FAX: (84-4). 36557831



PHIẾU KIỂM NGHIỆM

Số KN: 23.NLG.165

Tên mẫu kiểm nghiệm: CAO KHÔ 10 THÀNH PHẦN

(Chè dây, Hoài sơn, Bạch truật, Hoắc hương, Lá dung, Sa nhân, Mộc hương,
Hương phụ, Dạ cẩm, Cam thảo)

Nơi sản xuất: CTY CP HÓA DƯỢC VN Số lượng: 37,5 kg
Số lô: 010923 Quy cách đóng gói: Thùng 8 kg
Ngày sản xuất: 120923 Nơi lấy mẫu: PX Cao đông dược
Hạn dùng: 120926 Ngày lấy mẫu: 12/09/23
Yêu cầu kiểm nghiệm: Chất lượng Người lấy mẫu: Nguyễn Anh Việt
Phương pháp thử: TCCS Ngày nhận mẫu: 12/09/23
Tình trạng mẫu khi nhận và khi mở niêm phong để kiểm nghiệm: Đựng trong bao bì kín, nhãn
mác đúng quy định.

Kết quả kiểm nghiệm

TT	Chỉ tiêu/tiêu chuẩn kiểm nghiệm	Kết quả
1.	Tính chất: Bột khô, màu nâu, thơm mùi dược liệu.	Đạt
2.	Định tính: Chế phẩm phải thể hiện phép thử định tính của Chè dây, Cam thảo, Mộc hương.	Đúng
3.	Độ ẩm : Không được quá 5,0%.	Đạt (3,1%)
4.	Cán không tan trong nước : Không được quá 9,0% .	Đạt (8,0%)
5.	Tro toàn phần : Không được quá 25,0%.	Đạt (12,5%)
6.	Kim loại nặng : Không được quá 20ppm.	Đạt
7.	Độ nhiễm khuẩn: Phải đạt yêu cầu Phụ lục 13.6 - ĐĐVN V. - Tổng số vi sinh vật hiếu khí không quá 10^4 CFU/g - Tổng số nấm không quá 10^2 CFU/g - Không quá 10^2 CFU vi khuẩn Gram âm dung nạp mật trong 1 g - Không có <i>Salmonella</i> trong 10 g - Không có <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> trong 1 g	Đạt

Kết luận: Đạt tiêu chuẩn

Ngày 12/09/2023 năm 2023

Phòng kiểm nghiệm



TRƯỞNG PHÒNG KIỂM NGHIỆM

DS. Lương Thị Hoa

BM-QC-012.05
01/10/2010

BỘ Y TẾ
CỤC AN TOÀN THỰC PHẨM



CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 06 tháng 06 năm 2023

GIẤY TIẾP NHẬN ĐĂNG KÝ BẢN CÔNG BỐ SẢN PHẨM

Số: 4786/2023/ĐKSP

Cục an toàn thực phẩm xác nhận đã nhận Bản công bố sản phẩm của:
Tổ chức, cá nhân: CÔNG TY TNHH NAM DƯỢC PHƯƠNG ĐÔNG
Địa chỉ: Số 84 Phố Bà Triệu, Phường Hà Cầu, Quận Hà Đông, Thành phố Hà Nội, Việt Nam.

Điện thoại: 0962231146

Fax:

Email: east.phaco@gmail.com

Cho sản phẩm: Thực phẩm bảo vệ sức khỏe Dạ dày Phương Đông;; do:

CÔNG TY CỔ PHẦN PHÁT TRIỂN DƯỢC VESTA

Địa chỉ: Thôn Mỹ Giang, Xã Tam Hiệp, Huyện Phúc Thọ, Thành phố Hà Nội, Việt Nam
sản xuất, phù hợp:

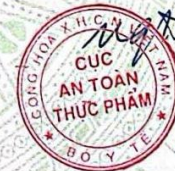
Bản tiêu chuẩn sản phẩm của nhà sản xuất số: 001/2023/TCSP-Đ, ngày 09 tháng 02 năm 2023 (có bản tiêu chuẩn sản phẩm đính kèm).

Doanh nghiệp phải hoàn toàn chịu trách nhiệm về tính phù hợp của sản phẩm đã công bố./.

Nơi nhận:

- Tổ chức, cá nhân;
- Lưu trữ.

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Nguyễn Hùng Long

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

BẢN CÔNG BỐ SẢN PHẨM

Số: 1/2023/0110156056-DKCB

I. Thông tin về tổ chức, cá nhân công bố sản phẩm

Tên tổ chức, cá nhân: CÔNG TY TNHH NAM DƯỢC PHƯƠNG ĐÔNG
Địa chỉ: Số 84 Phố Bà Triệu, Phường Hà Cầu, Quận Hà Đông, Thành phố Hà Nội, Việt Nam.
Điện thoại: 0962231146 Fax:
E-mail: east.phaco@gmail.com
Mã số doanh nghiệp: 0110156056
Số giấy chứng nhận GMP:
Ngày hết hiệu lực/Nơi cấp: /

II. Thông tin về sản phẩm

- Tên sản phẩm: Thực phẩm bảo vệ sức khỏe Dạ dày Phương Đông
- Thành phần:

Trong 2 viên nang cứng (mỗi viên 580mg) chứa:

- Hỗn hợp 700mg cao tương đương thảo mộc thô:

Chè dây (*Ampelopsis cantoniensis*): 1500mg

Dạ cẩm (*Oldenlandia eapitellata*): 1500mg

Hoài sơn (*Dioscorea persimilis*): 1200mg

Bạch truật (*Atractylodes macrocephala*): 1000mg

Hoắc hương (*Pogostemon cablin*): 800mg

Lá dung (*Symplocos racemose*): 800mg

Cam thảo bắc (*Glycyrrhiza uralensis*): 700mg

Sa nhân (*Amomum villosum*): 600mg

Mộc hương (*Saussurea lappa*): 600mg

Hương phụ (*Rhizoma Cyperi*): 600mg

- Phụ liệu: vỏ nang (gelatin), chất độn (tinh bột mì, cellulose microcrystalline), chất chống đông vón (talc, magie stearate).

- Chi tiêu chất lượng chủ yếu tạo nên công dụng của sản phẩm:

STT	Tên chi tiêu	Đơn vị tính	Mức công bố
1	Chè dây (<i>Ampelopsis cantoniensis</i>)	Định tính	Dương tính
2	Dạ cẩm (<i>Oldenlandia eapitellata</i>)	Định tính	Dương tính
3	Bạch truật (<i>Atractylodes macrocephala</i>)	Định tính	Dương tính
4	Cam thảo bắc (<i>Glycyrrhiza uralensis</i>)	Định tính	Dương tính
5	Sa nhân (<i>Amomum villosum</i>)	Định tính	Dương tính

4. Thời hạn sử dụng sản phẩm:

36 tháng kể từ ngày sản xuất. Ngày sản xuất (NSX) và hạn sử dụng (HSD) in trên bao bì.

5. Quy cách đóng gói và chất liệu bao bì:

- Chất liệu bao bì: Sản phẩm đựng trong vỉ ALU/ALU, ALU/PVC, hoặc đựng trong lọ thủy tinh, lọ nhựa PET/HDPE, sau đó đựng trong bao bì hộp giấy đảm bảo vệ sinh an toàn thực phẩm theo quy định của Bộ Y tế

- Quy cách đóng gói: Vỉ 5 viên, 10 viên. Hộp 2 vỉ, 3 vỉ, 4 vỉ, 5 vỉ, 6 vỉ, 7 vỉ, 8 vỉ, 9 vỉ, 10 vỉ. Lọ 30 viên, 40 viên, 50 viên, 60 viên, 90 viên, 100 viên. Hộp 1 lọ.

- Khối lượng trung bình viên: 580mg ± 7,5% (bao gồm cả vỏ nang)

- Dạng bào chế: Viên nang cứng

6. Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất sản phẩm:

CÔNG TY CỔ PHẦN PHÁT TRIỂN DƯỢC VESTA

Địa chỉ: Thôn Mỹ Giang, Xã Tam Hiệp, Huyện Phúc Thọ, Thành phố Hà Nội, Việt Nam

III. Mẫu nhãn sản phẩm (đính kèm mẫu nhãn sản phẩm hoặc mẫu nhãn sản phẩm dự kiến)

IV. Yêu cầu về an toàn thực phẩm

Tổ chức, cá nhân sản xuất, kinh doanh thực phẩm đạt yêu cầu an toàn thực phẩm theo:

Bản tiêu chuẩn sản phẩm của nhà sản xuất số: 001/2023/TCSP-PĐ, ngày 09 tháng 02 năm 2023 (có bản tiêu chuẩn sản phẩm đính kèm).

Chúng tôi xin cam kết thực hiện đầy đủ các quy định của pháp luật về an toàn thực phẩm và hoàn toàn chịu trách nhiệm về tính pháp lý của hồ sơ công bố và chất lượng, an toàn thực phẩm đối với sản phẩm đã công bố và chỉ đưa sản phẩm vào sản xuất, kinh doanh khi đã được cấp Giấy tiếp nhận đăng ký bản công bố sản phẩm./.

Hà Nội, ngày 23 tháng 05 năm 2023

CÔNG TY TNHH NAM DƯỢC PHƯƠNG ĐÔNG



VŨ HƯƠNG TRÀ

MA HO SO: 23.03.02.234594.DKCB

Ky bởi: CÔNG TY TNHH NAM DƯỢC PHƯƠNG ĐÔNG
Thời gian ký: 23/05/2023 13:48:20

CÔNG TY CỔ PHẦN HÓA DƯỢC VIỆT NAM



**QUY TRÌNH SẢN XUẤT CAO KHÔ
HỖN HỢP 10 THÀNH PHẦN
(NLTP: 08/CTCPHDVN/2023)**

1. Chè dây
2. Dạ cẩm
3. Hoài sơn
4. Bạch truyệt
5. Hoắc hương
6. Lá dung
7. Cam thảo bắc
8. Sa nhân
9. Mộc hương
10. Hương phụ

Năm 2023



A/ MỤC ĐÍCH YÊU CẦU:

Đảm bảo tính thống nhất giữa các quy trình sản xuất.

B/ PHẠM VI ÁP DỤNG:

- Áp dụng cho sản xuất NLTP CAO KHÔ HỖN HỢP 10 THÀNH PHẦN.

C/ ĐỐI TƯỢNG THỰC HIỆN:

- Phòng Kỹ thuật nghiên cứu phát triển
- Phân xưởng hóa dược
- Phòng Đảm bảo chất lượng

D/ NỘI DUNG QUY TRÌNH:

11/2017

I. ĐẶC ĐIỂM THÀNH PHẨM

- Tên sản phẩm : CAO KHÔ HỖN HỢP 10 THÀNH PHẦN
- Dạng bào chế : Cao khô
- Tính chất : Chế phẩm dạng bột mịn, đồng nhất, màu nâu vàng. Thơm mùi dược liệu, vị đắng, không có mùi chua thui, khô khét
- Hạn dùng : 36 tháng từ ngày sản xuất
- Quy cách đóng gói : Sản phẩm đóng vào 2 lần túi PE, buộc kín, nhãn đầy đủ, rõ ràng, đúng quy chế.

II. CÔNG THỨC 1 MẸ:

TT	Tên nguyên liệu	Số lượng	Ghi chú
1.	Dược liệu Chè dây	16,13 kg	
2.	Dược liệu dạ cẩm	16,13 kg	
3.	Dược liệu hoài sơn	12,9 kg	
4.	Dược liệu bạch truật	10,75 kg	
5.	Dược liệu Hoắc hương	8,6 kg	
6.	Dược liệu Lá dung	8,6 kg	
7.	Dược liệu Cam thảo bắc	7,54 kg	
8.	Dược liệu Sa nhân	6,45 kg	
9.	Dược liệu mộc hương	6,45 kg	
10.	Dược liệu hương phụ	6,45 kg	
11.	Nước, chất bảo quản	Vừa đủ	

IV. THIẾT BỊ, DỤNG CỤ

- Nơi sản xuất: - Xưởng chiết xuất cao đông dược

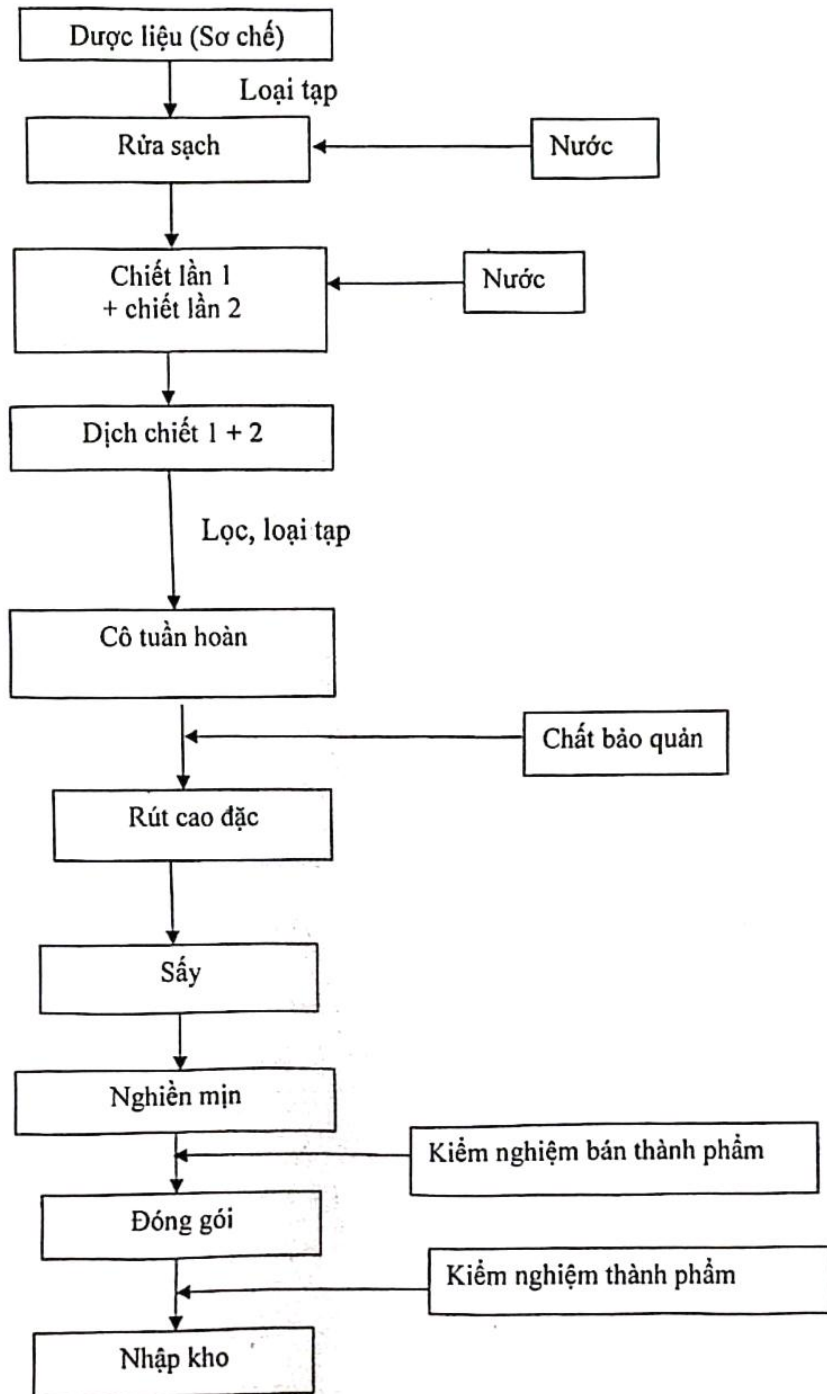
Công ty Cổ phần Hóa Dược Việt Nam.

TT	Tên thiết bị	Mã số TB	Đặc tính kỹ thuật
1	Nồi chiết trụ đứng 1500 L		1500L
2	Tank 5.500L		5.500L
3	Tank chứa		200L, 300L, 500L
4	Hệ cô toàn hoàn chân không		
5	Bơm 1		
6	Bơm 2		
7	Tủ sấy CK		
8	Máy xay		
9	Thiết bị lọc		
10	Cân đồng hồ 30kg		
11	Cân đồng hồ 60kg		
12	Máy đo độ ẩm nhanh		
13	Sọt đựng		
14	Hệ thống lọc		

11 m. 2. 0. 0. 1. 0. 5

V. Quy trình sản xuất:

5.1. Sơ đồ các công đoạn sản xuất:



5.2. Mô tả quy trình sản xuất:

5.2.1. Chuẩn bị:

Chuẩn bị nguyên phụ liệu, dụng cụ máy móc, con người:

1.1. Phụ liệu:

- Túi PE đạt tiêu chuẩn cơ sở
- Nhãn rõ ràng đúng quy chế.

1.2. Dụng cụ máy móc:

- Phòng làm việc, máy móc, dụng cụ cân, pha chế phải sạch, không lẫn mùi lạ, chống nhiễm chéo. Các thiết bị phải an toàn về điện.

1.3. Nguyên liệu:

Lĩnh nguyên liệu theo định mức kỹ thuật. Khi lĩnh nguyên liệu phải có 02 người, trong đó 01 người là cán bộ kỹ thuật, kiểm tra chất lượng và số lượng nguyên liệu, đối chiếu với phiếu xuất kho, phiếu kiểm nghiệm nguyên liệu.

1.4. Con người:

Người pha chế phải thực hiện đúng quy chế về vệ sinh an toàn lao động.

5.2.2 Tiến hành:

* Cân nguyên liệu theo công thức.

1. Rửa dược liệu:

- Cho dược liệu vào hệ thống bể tam cấp để rửa sạch.
- Cho Dược liệu đã rửa sạch vào sọt để róc hết nước rồi chuyển sang công đoạn chiết xuất.

2. Chiết xuất:

- Cho dược liệu đã rửa sạch vào nồi chiết.
- Nước 1: Thêm khoảng 800 lít nước. Đậy nắp nồi, đun sôi. Duy trì trong 3 giờ. Rút dịch chiết lần 1.
- Nước 2: Thêm 6000 lít nước. Duy trì nhiệt độ sôi 100⁰C trong 3 giờ
- Dịch chiết 1 + 2 được lọc thô để loại bã dược liệu, sau đó lắng lọc loại tạp, lọc trong.
- Dịch lọc được chuyển sang hệ thống cô tuần hoàn.

3. Cô tuần hoàn ra sản phẩm:

- Hút dịch chiết vào nồi cô tuần hoàn áp suất giảm.
- Hòa tan chất bảo quản trong nước rồi hút lên hệ tuần hoàn.

4. Rút cao đặc:

- Khi cao đạt thể chất quy định (20-25% thủy phần) thì ngừng quá trình cô.
- Cao đặc được xả vào thùng chứa trung gian, chuyển sang công đoạn sấy.

5. Sấy cao:

- Cao được chia nhỏ thành từng miếng (4-6 cm), dàn mỏng đều trên khay sấy inox. Đưa vào thiết bị sấy
- Sấy đến khi độ ẩm cao khô đạt quy định.

6. Xay:

- Sau khi sấy sản phẩm đạt độ ẩm quy định thì để nguội, chuyển sang công đoạn xay.
- Xay sản phẩm bằng máy xay inox.
- Lấy mẫu kiểm nghiệm bán thành phẩm, đạt tiêu chuẩn thì chuyển sang đóng gói.

7. Đóng gói:

- Sản phẩm được đóng gói theo quy định.
- Kiểm tra thành phẩm đạt tiêu chuẩn chuyển qua giai đoạn nhập kho

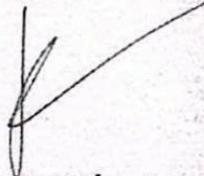
VII. QUY ĐỊNH VỀ BẢO QUẢN, VỆ SINH:

- Vệ sinh cá nhân: người lao động phải đeo khẩu trang áo, mũ, găng tay, ủng cao su
- Vệ sinh cơ sở sản xuất, các dụng cụ máy móc phải khô, sạch.
- Nguyên liệu được bảo quản nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30⁰C, tránh ánh sáng.
- Dụng cụ pha chế phải tiệt trùng, khô, sạch, không có vi sinh vật.
- Cơ sở sản xuất: Khu vực sản xuất, phòng kiểm nghiệm phải đạt yêu cầu quy định.

VIII. KỸ THUẬT AN TOÀN LAO ĐỘNG:

- Vệ sinh cá nhân: Khi làm việc, người lao động phải mặc áo Blue, đội mũ, đeo khẩu trang, mang găng tay đầy đủ.
- Các máy móc tham gia quá trình sản xuất phải kiểm tra an toàn về máy và điện trước khi vận hành.
- Có quy trình sử dụng các thiết bị điện, nội quy vận hành máy.
- Người sử dụng máy là người đó được hướng dẫn sử dụng và được phép sử dụng.
- Khi có sự cố phải ngừng sản xuất, lập tức báo cáo ngay cho quản đốc và người phụ trách kỹ thuật, đề nghị sửa chữa.
- Vệ sinh sạch sẽ nhà xưởng trước và sau khi sản xuất hoặc đóng gói.

PHÒNG KTNC&PT



Đặng Anh Tuấn

Hà Nội, ngày 09 tháng 02 năm 2023

CÔNG TY CỔ PHẦN
HÓA DƯỢC VIỆT NAM



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC

Th.S. Trần Thị Minh Thu

