

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm dạ dày mạn tính (VDDMT) là một bệnh khá phổ biến trên thế giới cũng như Việt Nam. Sự phát hiện nguyên nhân gây bệnh do vi khuẩn *Helicobacter pylori* (H.P) đã đưa đến một phương thức điều trị mới đó là phải sử dụng kháng sinh kết hợp. VDDMT có H.P dương tính chiếm tỷ lệ 20-30% dân số ở các nước công nghiệp và 70-90% ở các nước đang phát triển. Ở Pháp tỷ lệ nhiễm H.P chiếm 53% số người đến khám bệnh và được nội soi tiêu hóa. Tỷ lệ nhiễm H.P đang giảm ở vùng Châu Á- Thái Bình Dương, nhưng ở Việt Nam tỷ lệ nhiễm còn cao [1]. Ở Việt Nam chưa có theo dõi trên cộng đồng lớn, chưa có theo dõi dọc, chủ yếu số liệu thống kê dựa trên những nghiên cứu rải rác trong các cộng đồng nhỏ. Tỷ lệ nhiễm H.P ở lứa tuổi từ 15-75 là 56%- 75,2% với xét nghiệm huyết thanh học và tỷ lệ nhiễm trong các thể bệnh qua nội soi ở người lớn vào khoảng 53-89,5% tại một số bệnh viện thành phố lớn. Tỷ lệ nhiễm H.P trong viêm dạ dày mạn ở miền Bắc Việt Nam từ 53-72,8%; ở thành phố Hồ Chí Minh 64,7% [2],[3].

Viêm dạ dày mạn nếu không được điều trị và đặc biệt là VDDMT *Helicobacter pylori* dương tính có thể dẫn đến biến chứng không lường trước. Một trong các yếu tố được coi là tiền ung thư khi VDDMT có dị sản và loạn sản ruột [2],[4]. Hiện nay VDDMT *Helicobacter pylori* dương tính được điều trị nội khoa là chính. Xu hướng chung là loại trừ nguyên nhân gây bệnh, diệt vi khuẩn H.P, bình thường hóa chức năng của dạ dày, nâng cao khả năng miễn dịch sinh học của cơ thể và tăng cường quá trình tái tạo niêm mạc dạ dày. Các thuốc y học hiện đại hiện nay rất nhiều và cho hiệu quả cao nhưng tỷ lệ kháng thuốc của H.P là một vấn đề quan tâm lớn của các nhà nghiên cứu. Vấn đề điều trị diệt trừ H.P không đơn giản là dùng một thuốc kháng sinh mà phác đồ điều trị VDDMT H.P dương tính có hiệu quả cần phải phối hợp 3 thuốc và với những trường hợp thất bại trong điều trị diệt trừ H.P lần đầu phải dùng phác đồ điều trị 4 thuốc.

Viêm dạ dày mạn tính là bệnh danh của y học hiện đại (YHHĐ) là tình trạng tổn thương niêm mạc dạ dày, còn trong y học cổ truyền (YHCT) là tình trạng rối loạn công năng của các tạng phủ Can, Tỳ, Vị và thường mô tả bệnh này trong các phạm trù “Vị quản thống”. Nguyên nhân gây chứng Vị quản thống theo YHCT có rất nhiều tập trung vào 3 nhóm nguyên nhân chính bao gồm nội nhân, ngoại nhân và bất nội ngoại nhân. Trong y học cổ truyền không có tên *Helicobacter pylori* nhưng đối chiếu với chứng bệnh mà nó gây ra thì đây là một loại tà khí gây bệnh- nhiệt tà[5], [6],[7]. Từ khi phát hiện sự có mặt của vi khuẩn *Helicobacter pylori* trong niêm mạc dạ dày đã có sự thay đổi hẳn về quan niệm nguyên nhân gây bệnh, cũng như phương thức điều trị theo y học hiện đại và y học cổ truyền. Y học cổ truyền có nhiều phương pháp để điều trị bệnh này. Các thuốc thảo dược có khả năng diệt vi khuẩn H.P có rất nhiều và đã được chứng minh trên thực nghiệm, lâm sàng có hiệu quả điều trị cao. Bài thuốc Vị quản khang (VQK) đã được bước đầu nghiên cứu đánh giá điều trị cho bệnh nhân Viêm dạ dày mạn tính tại Bệnh viện Đa khoa Y học Cổ truyền Hà Nội có tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng và trong nội soi dạ dày. Tuy nhiên chưa có một nghiên cứu một cách toàn diện, hệ thống để khẳng định hiệu quả của bài thuốc Vị quản khang trên bệnh nhân Viêm dạ dày mạn tính H.P dương tính. Do vậy chúng tôi nghiên cứu đề tài này với 2 mục tiêu sau:

- 1.Nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn và một số tác dụng dược lý của cao lỏng Vị quản khang trên động vật thực nghiệm.***
- 2.Nghiên cứu tác dụng điều trị của cao lỏng Vị quản khang trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính Helicobacter pylori dương tính.***

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1.VIÊM DẠ DÀY MẠN TÍNH THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI

1.1.1. Nguyên nhân

Viêm dạ dày mạn tính là tình trạng tổn thương niêm mạc dạ dày do nhiều nguyên nhân khác nhau và được chia thành 3 typ nguyên nhân:

Typ A (Autoimmune): Do tự miễn

Typ B (Bacteria): Do vi khuẩn. Nguyên nhân gây viêm dạ dày do vi khuẩn *Helicobacter pylori* chiếm đến 70-80% [1],[3],[8].

Typ C (Chemical) : Do các thuốc và hóa chất.

1.1.1.1.Đặc điểm vi khuẩn H.P

Helicobacter pylori (H.P) là một trực khuẩn Gram âm, hình cong hoặc hình chữ S, đường kính từ 0,3- 1µm, dài 1,5-5 µm với 4-6 lông mảnh ở mỗi đầu, chính nhờ các lông này cùng với hình thể của mình mà H.P có thể chuyển động trong môi trường nhớt [8],[9], [10],[11].

H.P thường cư trú ở trong lớp nhày tập trung chủ yếu ở hang vị sau đó là thân vị và có thể thấy H.P ở những vùng có dị sản dạ dày ở tá tràng. Không thấy H.P trên bề mặt niêm mạc ruột và vùng dị sản ruột ở dạ dày. H.P gắn chọn lọc vào một vị trí đặc hiệu của chất nhày và một vị trí glycerolipidic của màng. Nó sản sinh ra một lượng lớn urease, lớn hơn nhiều so với bất kỳ một loại vi khuẩn nào khác, vì thế ở dạ dày sự hiện diện của urease gần như đồng nghĩa với sự có mặt của H.P.

H.P tăng trưởng ở nhiệt độ 30-40 độ, chịu được môi trường pH từ 5- 8,5 và sống ở phần sâu của lớp nhày bao phủ niêm mạc dạ dày, giữa lớp nhày với bề mặt của lớp tế bào biểu mô và ở các vùng nối giữa các tế bào này.

Nhiễm H.P là một trong những nhiễm khuẩn mạn tính thường gặp nhất ở người. Tần suất nhiễm H.P thay đổi tùy theo tuổi, tình trạng kinh tế và chủng tộc. Ước tính có khoảng hơn nửa dân số trên thế giới đã bị nhiễm H.P, chủ yếu ở các nước đang phát triển với tần suất nhiễm rất cao từ 50-90% ở lứa tuổi >20 và hầu hết trẻ em bị nhiễm ở độ tuổi từ 2-8 [1],[3],[12],. Việt Nam cũng thuộc vùng có tỷ lệ nhiễm H.P cao, vào khoảng > 70% ở người lớn. Ở các nước phát triển tuổi bị nhiễm thường >50 tuổi, chiếm 50% dân số[3]. Tỷ lệ nhiễm H.P trong viêm dạ dày mạn ở miền Bắc Việt Nam từ 53-72,8%; ở thành phố Hồ Chí Minh 64,7%[3].

H.P có thể được lây truyền qua nhiều đường như: miệng-miệng, phân-miệng, dạ dày-miệng và dạ dày- dạ dày. Ở những nơi có điều kiện vệ sinh kém, nước và thức ăn bị nhiễm là nguồn lây lan quan trọng ban đầu [1],[13],[14],[15].

1.1.1.2. Cơ chế gây bệnh của H.P

Nhờ hoạt động của các tiêm mao và cấu trúc hình xoắn, vi khuẩn H.P dễ dàng di chuyển qua lớp niêm dịch vào lớp dưới niêm mạc dạ dày để tồn tại trong môi trường acid của dịch vị. Sau khi vận động vào trong lớp nhày dạ dày, H.P bám dính vào biểu mô tiết ra nhiều men urease, phân hủy urea thành ammoniac trong dạ dày, gây kiềm hóa môi trường xung quanh, giúp H.P tránh được sự tấn công của acid-pesin trong dịch vị. Amoniac cùng các độc chất tế bào (cytotoxin) phân hủy các thành phần của chất nhày dạ dày. Mặt khác, sau khi bám vào màng tế bào thông qua các thụ thể, H.P sẽ tiết ra các nội độc tố (endocytotoxin), gây tổn thương trực tiếp các tế bào biểu mô dạ dày, gây thoái hóa, hoại tử, long tróc tế bào, tạo điều kiện để acid – pepsin thâm vào tiêu hủy, gây loét rồi loét [8],[16].

Do H.P gây tổn thương niêm mạc dạ dày sẽ làm giảm tiết somatostatin. Chất này được sản xuất từ tế bào D có mặt ở nhiều nơi trong niêm mạc ống tiêu hóa trong đó có dạ dày. Lượng somatostatin giảm sẽ gây tăng gastrin máu từ tế bào G sản xuất ra, mà chủ yếu tăng gastrin-17(từ hang vị), còn gastrin -34 (từ tá tràng) tăng không đáng kể. Hậu quả trên làm tăng tế bào thành ở thân vị, tăng tiết acid

HCL và kèm theo là tăng hoạt hóa pepsinogen thành pepsin. Đây là 2 yếu tố tấn công chính trong cơ chế bệnh sinh của loét dạ dày tá tràng.

H.P sản xuất ra nhiều yếu tố có tác dụng hoạt hóa bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, giải phóng các yếu tố trung gian hóa học trong viêm (các Interleukin, các gốc oxy tự do), giải phóng ra yếu tố hoạt hóa tiểu cầu- một chất trung gian quan trọng trong viêm, làm cho biểu mô phù nề hoại tử, long tróc, bị acid- pepsin ăn mòn dẫn đến loét. Cơ thể bị nhiễm H.P, sản xuất ra kháng thể chống lại H.P. Các kháng thể này lại gây phản ứng chéo với các thành phần tương tự trên các tế bào biểu mô dạ dày của cơ thể, gây tổn thương niêm mạc dạ dày[8],[13].

Như vậy tổn thương niêm mạc dạ dày do H.P gây viêm loét dạ dày qua 3 cơ chế khác nhau: sự thay đổi sinh lý dạ dày, nhiễm độc trực tiếp từ các sản phẩm của vi khuẩn, các phản ứng viêm với sự giải phóng nhiều sản phẩm phản ứng độc tố khác nhau. Nếu nhiễm trùng không được điều trị thì sau 10-20 năm sẽ teo niêm mạc dạ dày, làm tăng pH dạ dày lên 6-8. Các tuyến bị mất, viêm teo niêm mạc dạ dày và dị sản ruột, điều này có thể khởi đầu cho giai đoạn ác tính [2],[8],[17],[18].

1.1.1.3.Các phương pháp phát hiện H.P

Dựa trên cơ sở của phương pháp có cần nội soi dạ dày tá tràng hay không người ta chia thành hai nhóm chính gồm các phương pháp xâm phạm và phương pháp không xâm phạm [3],[12],[19],[20],[21],[22].

****Các phương pháp xâm phạm***

+ Xét nghiệm urease: Nhằm phát hiện men urease của H.P.

Xét nghiệm dương tính khi có sự hiện diện men urease làm giải phóng NH₃, làm tăng pH và biểu hiện bằng việc đổi màu chỉ thị từ vàng sang đỏ tía.

Đây là một xét nghiệm nhanh chóng, đơn giản, rẻ tiền và hữu hiệu để chẩn đoán H.P. Độ nhạy và độ đặc hiệu > 95% [19],[22].

+ Nuôi cấy

Nuôi cấy là xét nghiệm đặc hiệu nhất, là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán nhiễm H.P. Trong trường hợp điều trị thất bại, nuôi cấy làm kháng sinh đồ là xét nghiệm có ích và gần như duy nhất để đánh giá tình trạng kháng thuốc của H.P. Mặc dù độ đặc hiệu cao, đạt gần 100% nhưng độ nhạy thì rất khác nhau do ảnh hưởng của các yếu tố như mật độ vi khuẩn, điều kiện tiến hành nuôi cấy, môi trường nuôi cấy...[3],[12], [21],[22].

+ Chẩn đoán MBH

Đây là xét nghiệm được sử dụng rộng rãi để chẩn đoán nhiễm H.P, với các phương pháp nhuộm HE, Giemsa, Warthin-Starry... Để tăng độ nhạy, có thể dùng phương pháp nhuộm hoá mô miễn dịch với kháng thể kháng H.P. Độ nhạy và độ đặc hiệu của thử nghiệm này là > 95%. Xét nghiệm này còn cho phép đánh giá các tổn thương của NMDD[3], [20].

+ Kỹ thuật PCR (Polymerase chain reaction): PCR là một kỹ thuật chẩn đoán có trong các phòng thí nghiệm tiên tiến nhưng chưa thông dụng trong chẩn đoán nhiễm H.P. Độ nhạy của phương pháp này > 90% [20].

****Các phương pháp không xâm phạm***

+ Xét nghiệm hơi thở C¹³ hoặc C¹⁴

Nghiệm pháp thở không chỉ là phương pháp chẩn đoán có độ nhạy và độ đặc hiệu cao (> 90%) mà còn là phương pháp đơn giản, dễ chấp nhận hơn các thử nghiệm phụ thuộc vào nội soi. Đây là xét nghiệm thường được sử dụng để đánh giá sau điều trị và cho trẻ em. Tuy nhiên, vì giá khá cao nên còn ít được sử dụng tại Việt Nam [3],[20].

+ Xét nghiệm tìm kháng thể kháng H.P trong huyết thanh

Đây là thử nghiệm bằng phương pháp ELISA, là thử nghiệm được sử dụng để phát hiện kháng thể IgG kháng H. P. Xét nghiệm có độ nhạy trên 90%. Nhưng xét nghiệm huyết thanh ít được sử dụng để chẩn đoán và theo dõi sau khi điều trị

tiệt trừ H.P vì kháng thể vẫn tồn tại từ 6 tháng đến 1 năm kể từ khi bị nhiễm H.P và sau khi tiêu diệt[19].

+ Xét nghiệm tìm kháng thể H.P trong nước tiểu

Đây là phương pháp không xâm lấn nhằm phát hiện kháng thể kháng vi khuẩn H.P trong nước tiểu trong vòng 10 đến 20 phút cho nên phương pháp này thường được sử dụng trong tầm soát nhiễm H. P, độ nhạy đạt 80% và độ đặc hiệu 90%, không có giá trị cho chẩn đoán, theo dõi sau điều trị diệt trừ H.P [3],[19].

+ Xét nghiệm kháng nguyên trong phân

Đây là một thử nghiệm ELISA nhằm phát hiện kháng nguyên của H.P trong phân. Độ nhạy 95% và độ đặc hiệu 94% kể cả sau khi đã tiệt trừ H.P [3].

1.1.1.4.Chẩn đoán nhiễm H.P

Hầu hết các nghiên cứu về H.P và bệnh lý có liên quan tới nhiễm H.P đều thống nhất chẩn đoán nhiễm H.P khi có ít nhất 2 phương pháp chẩn đoán cho kết quả dương tính [3],[21].

1.1.2. Định nghĩa và chẩn đoán viêm dạ dày mạn tính

*** Định nghĩa**

VDDMT là một bệnh tiến triển với những biến đổi tế bào biểu mô và sự mất dần các tuyến ở hang vị, thân vị. Sự biến đổi tế bào biểu mô có thể dẫn tới dị sản ruột, loạn sản. Định nghĩa này không loại trừ những trường hợp bệnh tiến triển qua những đợt tái phát xen kẽ với những giai đoạn ổn định hay kém hoạt động và hoạt động mạnh có nhiều bạch cầu đa nhân trung tính trong mô đệm mà trước đây thường dùng danh từ viêm dạ dày cấp[23].

***Chẩn đoán**

Triệu chứng lâm sàng của VDDMT thường kín đáo, có thể là không có triệu chứng hoặc có nhưng không đặc hiệu.Triệu chứng hay gặp nhất là đau âm ỉ vùng thượng vị không có tính chất chu kỳ và không đặc hiệu. Ngoài đau âm ỉ thượng vị người bệnh còn có một số triệu chứng khác như : đầy bụng, chướng hơi, ợ

chua, tăng tiết nước bọt, buồn nôn, nôn khan, ăn kém, mệt mỏi, đại tiện có thể nát, lỏng hoặc táo bón... Trên thực tế khám lâm sàng ít có giá trị chẩn đoán viêm dạ dày mạn tính [8],[9].

Chẩn đoán viêm dạ dày mạn tính chủ yếu dựa vào nội soi và mô bệnh học. Trong đó mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định VDDMT [23], [24].

Hình ảnh nội soi, mô bệnh học và lâm sàng viêm dạ dày mạn tính không có mối tương quan, nhiều khi triệu chứng lâm sàng rất rầm rộ nhưng tổn thương lại rất nhẹ [8], [10],[11],[12].

Các xét nghiệm dịch vị và chụp dạ dày có uống thuốc cản quang hiện nay ở nước ta ít dùng và ít có giá trị chẩn đoán VDDMT.

1.1.3. Phân loại viêm dạ dày mạn

Chẩn đoán viêm dạ dày mạn tính chính xác nhất là dựa vào kết quả mô bệnh học. Có rất nhiều phân loại dạ dày khác nhau đã được đề xuất và ứng dụng từ trước đến nay như phân loại theo Kimura, Whitehead, Sydney System, OLGA... Mỗi cách phân loại có những ưu nhược điểm riêng điều này đã gây không ít khó khăn trong nghiên cứu, trong trao đổi thông tin giữa những người làm nội soi, những nhà bệnh học tiêu hóa với nhau [17], [25],[26].

Hệ thống đánh giá viêm teo niêm mạc dạ dày trên nội soi theo Kimura ra đời từ năm 1969 [17]. Tuy nhiên giá trị lâm sàng của hệ thống này chỉ mới được khẳng định một cách rõ rệt nhất trong vòng một thập niên qua với những kết quả nghiên cứu cho thấy có tương quan chặt giữa biểu hiện viêm teo niêm mạc trên nội soi đánh giá theo phân loại Kimura và VDDMT được đánh giá theo hệ thống Sydney cải tiến cũng như trong đánh giá nguy cơ ung thư dạ dày sau 5 – 10 năm. Hiện nay các trung tâm nội soi và giải phẫu bệnh Tiêu hóa ở Việt Nam đều đang đánh giá kết quả dựa theo hướng dẫn của hệ thống phân loại Sydney năm 1990 và hoàn thiện năm 1994, đã được áp dụng rộng rãi trên thế giới [25] .

1.1.3.1. Phân loại viêm dạ dày theo hệ thống Sydney System

Hội nghị tiêu hóa thế giới tổ chức tại Sydney năm 1990 đã đưa ra bảng phân loại viêm dạ dày và đến tháng 9/1994 có sửa đổi và bổ xung với mục đích thống nhất các phân loại viêm dạ dày đang sử dụng ở nhiều quốc gia. Hệ thống này có 2 phần gồm hệ thống phân loại dựa trên nội soi và hệ thống phân loại MBH, trong đó hệ thống phân loại MBH được chú trọng hơn [25],[27].

****Tổn thương viêm dạ dày dựa trên hình ảnh nội soi***

Theo phân loại Sydney khi nội soi cần xác định vị trí tổn thương (Hang vị, thân vị, toàn bộ dạ dày), đánh giá các tổn thương cơ bản với các mức độ (nhẹ, vừa, nặng), xác định các dạng tổn thương dựa trên các tổn thương qua sát được trong khi soi trên cơ sở đó người ta phân biệt 7 typ viêm dạ dày sau [27],[28]:

- + Viêm dạ dày xung huyết: niêm mạc dạ dày mất tính nhẵn bóng, hơi lằn sần, có từng mảng xung huyết, dễ chảy máu khi chạm đèn.
- + Viêm dạ dày trợt phẳng: Trên niêm mạc dạ dày có nhiều trợt nông trên có giả mạc bám, hoặc có các trợt nông chạy dài trên các nếp niêm mạc.
- + Viêm dạ dày trợt lõm: khi có các nếp nổi gồ trên bề mặt niêm mạc dạ dày, ở đỉnh hơi lõm xuống hoặc có các nếp niêm mạc phù nề phì đại trên có trợt nông.
- + Viêm dạ dày teo: nhìn thấy các nếp niêm mạc mỏng và các mạch máu khi bơm hơi căng. Có thể nhìn thấy hình ảnh dị sản ruột (DSR) dưới dạng những đốm trắng.
- + Viêm dạ dày xuất huyết: Có những đốm xuất huyết hoặc những đám bầm tím do chảy máu trong niêm mạc, hoặc có thể chảy máu vào lòng dạ dày.
- + Viêm dạ dày phì đại: niêm mạc mất tính nhẵn bóng và các nếp niêm mạc nổi to, không xẹp khi bơm căng hơi (nếp niêm mạc dày > 5mm) trên có các đốm giả mạc bám.
- + Viêm dạ dày trào ngược dịch mật: niêm mạc phù nề xung huyết, các nếp niêm mạc phù nề phì đại và có dịch mật trong dạ dày.

**** Viêm dạ dày dựa trên mô bệnh học***

Cách đánh giá mô bệnh học vẫn dựa chủ yếu vào phân loại của Whitehead. Đây là phân loại hình thái học được sử dụng phổ biến nhất bao gồm hai loại chính [25],[27].

***Viêm mạn nông:** hình ảnh thâm nhiễm nhiều các bào tương đơn nhân và bạch cầu mono chủ yếu ở phần ba trên vùng khe của niêm mạc dạ dày, các tuyến dạ dày phía dưới bình thường.

***Viêm mạn tính teo:** Là thương tổn có sự phối hợp biểu mô tuyến và các tuyến. Tế bào viêm xâm nhập toàn bộ chiều dày niêm mạc làm giảm thể tích và số lượng các tuyến.

✓ Mức độ viêm teo: Dựa vào mức độ giảm của các tuyến mà chia các loại viêm teo nhẹ, vừa, nặng.

+ Viêm teo nhẹ: Có tổn thương tế bào tuyến, giảm thể tích nhưng ít.

+ Viêm teo vừa: Hình ảnh trung gian giữa viêm teo nhẹ và viêm teo nặng. Niêm mạc trở nên mỏng hơn do teo tuyến, do giảm số lượng tuyến, khoảng cách giữa các tuyến trở nên xa nhau, có dị sản ruột xuất hiện.

+Viêm teo nặng: số lượng tuyến giảm nhiều hoặc mất hẳn, các tuyến còn lại phân bố theo nhóm, có nơi tế bào tuyến kém biệt hóa, chiều dày niêm mạc giảm rõ. Dị sản ruột thường gặp và lan rộng.

✓ Mức độ viêm mạn: xác định mức độ viêm mạn dựa vào sự xâm nhập tế bào đơn nhân(lympho, tương bào, mô bào)

+ Viêm mạn tính nhẹ: Số lượng bạch cầu đơn nhân không nhiều lắm rải rác trong mô đệm.

+Viêm mạn tính vừa: Số lượng bạch cầu đơn nhân tương đối nhiều phân bố rộng, quan sát thấy ở trên các vi trường

+ Viêm mạn tính nặng: rất nhiều lympho, mô bào, tương bào, phân bố đều hoặc tập trung thành đám trong mô đệm.

✓ Mức độ viêm hoạt động: Xác định mức độ viêm hoạt động dựa vào sự có mặt với các mức độ khác nhau của bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) trong mô đệm, trong các khe và trong lớp biểu mô phủ bề mặt, biểu mô tuyến.

+Hoạt động nhẹ : Khi BCĐNTT chỉ rải rác ở 1/3 trên của khe và biểu mô phủ.

+Hoạt động vừa : Khi BCĐNTT không nhiều phân bố ở mô đệm, các khe, có ở 1/3 đến 2/3 độ sâu của khe.

+Hoạt động nặng : Khi BCĐNTT nhiều, phân bố ở trong mô đệm trong các khe, xâm nhập vào giữa các tế bào biểu mô hoặc tập trung thành các đám các ổ thâm nhiễm > 2/3 độ sâu của khe.

+ Không hoạt động : khi không có xâm nhập BCĐNTT.

* ***Dị sản ruột (DSR)***: là sự biến đổi một phần hay toàn bộ cấu trúc của biểu mô niêm mạc dạ dày sang biểu mô niêm mạc ruột.

+ DSR typ I (DSR hoàn toàn): Niêm mạc dạ dày biến đổi hoàn toàn sang niêm mạc ruột với các tế bào hấp thu có riềm bàn chải và các tế bào hình đài tiết sialomucin, các khe tuyến tương đối thẳng cấu trúc đều.

+ DSR typ II (DSR không hoàn toàn): Niêm mạc vùng DSR vẫn còn giữ một phần tính chất của niêm mạc dạ dày gồm các tế bào hình đài tiết sialomucin và các tế bào hình trụ (tế bào trung gian) tiết mucin trung tính và mucin acid, có ít hoặc không có tế bào hấp thu. Cấu trúc của tuyến bị biến đổi với mức độ khác nhau.

+ DSR typ III: gần giống DSR typ II nhưng sulfomucin nhiều hơn, có tế bào trung gian tiết sulfomucin và các tế bào hình đài tiết sialomucin hoặc sulfomucin.

Cả 3 typ DSR này đều có thể phối hợp trên cùng một bệnh nhân.

1.1.3.2. Phân loại viêm dạ dày theo hệ thống OLGA

Sau 20 năm áp dụng hệ thống phân loại Sydney System đã bộc lộ những bất cập quan trọng là không giúp thầy thuốc lâm sàng nhận ra đối tượng bệnh nhân có nguy cơ ung thư dạ dày cao để lập kế hoạch theo dõi và điều trị ngăn ngừa. Năm 2008 một nhóm các nhà bệnh lý học thế giới đề nghị một hệ thống phân chia các

giai đoạn của VDD mạn teo đó là Hệ thống phân loại OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) [26].

Hệ thống OLGA chia VDDMT thành 5 giai đoạn từ 0-IV: Không teo (viêm nông), teo nhẹ, teo vừa và teo nặng theo cách cộng điểm đánh giá mức độ viêm teo niêm mạc vùng hang vị và thân vị, theo cách phân loại này các nhà MBH định nghĩa viêm teo niêm mạc là tình trạng mất các tuyến thích hợp (appropriate glands) và dị sản ruột cũng có biểu hiện mất các tuyến thích hợp và được xếp vào nhóm teo niêm mạc có đi kèm dị sản (metaplastic atrophy). Cách đánh giá trên đã đạt được sự thống nhất cao hơn và giúp cho tiên lượng nguy cơ ung thư dạ dày dễ dàng hơn trong thực hành lâm sàng [26].

1.1.4. Điều trị viêm dạ dày *Helicobacter pylori* dương tính

Phương thức điều trị hiện nay dựa trên quan niệm cơ chế bệnh sinh của bệnh là sự mất cân bằng giữa các yếu tố bảo vệ niêm mạc và các yếu tố tấn công (acid và pepsin) với nguyên nhân sinh bệnh là nhiễm H.P. Do vậy điều trị viêm loét dạ dày có nhiễm H.P là sự kết hợp các tiêu chí sau [9],[10],[29]:

- Làm giảm tiết acid HCL và pepsin (giảm yếu tố tấn công)
- Dùng các thuốc có tác dụng bảo vệ niêm mạc (tăng cường yếu tố bảo vệ)
- Dùng thuốc diệt trừ H.P (điều trị nguyên nhân).

1.1.4.1. Nguyên tắc của thuốc điều trị

H.P là một vi khuẩn khó bị tiêu diệt vì nó nằm ở lớp màng nhày bao phủ niêm mạc dạ dày là nơi thuốc không khuếch tán tới được hoặc khuếch tán tới ít với nồng độ thấp không đủ diệt khuẩn. H.P là một loại vi khuẩn phát triển chậm, đòi hỏi phải phối hợp thuốc và dùng kéo dài. Muốn đạt được hiệu quả cao cần sử dụng thuốc có khả năng ức chế toan mạnh thông qua cơ chế thể dịch và thời gian bán hủy chậm để chuyển H.P từ dạng xoắn khuẩn hoạt động sang dạng cầu khuẩn ngừng hoạt động do vậy nhóm thuốc ức chế bơm proton PPI (Proton Pump Inhibitor) thường được lựa chọn. Đối với kháng sinh phải chịu được môi trường

acid, có tác dụng cộng hưởng tăng hiệu lực, lưu kháng sinh ở dạ dày càng lâu càng tốt (chỉ dùng kháng sinh đường uống) và khả năng kháng thuốc với vi trùng ít nhất [30],[31],[32],[33].

1.1.4.2. Các thuốc có khả năng diệt H.P

*** Các thuốc kháng sinh**

Các kháng sinh thường được sử dụng trong điều trị diệt trừ H.P từ trước tới nay gồm: Amoxicillin, Clarithromycin, Metronidazole hoặc Tinidazole, Tetracycline. Những năm gần đây, với sự ra đời của nhiều loại kháng sinh mới được dùng diệt trừ H.P như: Levofloxacin, Furazolidone, Rifabutin [9],[10],[34],[35],[36],[37],[38].

*** Các thuốc ức chế bơm proton (PPI).**

Ngày nay các thế hệ thuốc ức chế bơm proton mới ra đời là những thuốc kháng tiết mạnh và có hiệu quả cao khi kết hợp với thuốc kháng sinh trong các phác đồ điều trị diệt trừ H.P. PPI có tác dụng hiệp đồng đối với các thuốc kháng sinh và tự nó cũng có khả năng ức chế vi khuẩn H.P. PPI làm giảm chế tiết acid và cùng với việc giảm thể tích dịch vị, vì vậy làm cho nồng độ của kháng sinh trong dạ dày tăng lên dẫn đến tác dụng diệt khuẩn cao của các kháng sinh trong phác đồ được dùng để điều trị [39],[40],[41],[42],[43].

*** Thuốc kháng thụ thể H2**

Là những thuốc có tác dụng ức chế tiết acid chọn lọc trên các thụ thể H2 ở màng đáy của tế bào thành. So với nhóm thuốc ức chế bơm proton thì thuốc kháng thụ thể H2 có tác dụng làm giảm chế tiết acid của dạ dày kém hơn [39]. Trong các phác đồ điều trị kết hợp thuốc kháng tiết acid, khuynh hướng chung hiện nay ủng hộ việc dùng PPI hơn là thuốc kháng thụ thể H2 [32],[40].

*** Các muối Bismuth**

Các thuốc hiện nay hay được sử dụng là chế phẩm bismuth dạng keo (colloidal bismuth) như: Tripotassium Dicitrate Bismuth (TDB- biệt dược là Denol),

Bismuth Subsalicylate (BSS), Colloidal Bismuth Subcitrate (CBS- Biệt dược là Trymo) và dạng kết hợp Ranitidin- Bismuth- Citrate (TBC) [43].

1.1.4.3. Các phác đồ phối hợp thuốc trong điều trị

Nếu chỉ dùng một thuốc nêu trên rất ít khả năng tiêu diệt H.P mà còn gây kháng thuốc, để điều trị diệt H.P có hiệu quả người ta thường dùng các biện pháp phối hợp thuốc. Tổng hợp các nghiên cứu của các tác giả, các phác đồ diệt H.P như sau [3],[44],[45],[46]:

a.Phác đồ chuẩn (dual therapy, standard therapy)[3],[44]

- + Phác đồ 3 thuốc chuẩn
- Esomeprazole 20 mg x 2 lần/ngày hoặc Lanzoprazole 30 mg x 2lần/ngày hoặc pantoprazol 40mg x 2 lần/ ngày.
- Metronidazole 500 mg x 2 lần/ngày.
- Amoxicillin 1000 mg x 2 lần/ngày
- + Phác đồ 4 thuốc chuẩn:

PPI + Tetacyclin +Metronidazole + Bismuth.

b.Phác đồ nối tiếp(sequential therapy)

Do tỷ lệ thành công không cao như lúc đầu mới áp dụng nên các tác giả nước ngoài ngày nay hay bàn về phác đồ nối tiếp (sequential therapy) bao gồm[45],[46] [47],[48],[49],[50]:

- 5 ngày đầu PPI + Amoxicilin
- 5 ngày tiếp theo : PPI+ Clarithromycin+ Tinidazole

Kết quả của phác đồ nối tiếp cho thấy thành công cao hơn phác đồ 3 thuốc. Tỷ lệ thành công đạt 86,1% khi bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt [50].

c. Phác đồ cứu vãn (salvage therapy)

Phác đồ cứu vãn khi 2 phác đồ nói trên thất bại. Các tác giả khuyến cáo nên dùng phác đồ cứu vãn với 4 thuốc: PPI + 2 kháng sinh + Bismuth hoặc 2 kháng sinh mới [32], [37],[51]. Kết quả điều trị diệt trừ H.P bằng phác đồ lần 2 với PPI

kết hợp 3 kháng sinh Tetracycline, Metronidazole và Bismuth cho thấy tỷ lệ thành công đạt từ 86,7%-95,7% [30],[51].

Theo Đồng thuận Châu Á- Thái Bình Dương (2009), Maastricht III Consensus Report (2007) và American College of Gastroenterology Guideline (2007) các phác đồ diệt trừ *Helicobacter pylori* như sau [3],[32],[37]:

Bảng 1.1. Phác đồ diệt trừ *Helicobacter pylori*

Tên phác đồ	Thời gian	Cách sử dụng
Phác đồ 3 thuốc	7-14	PPI+A+C
Phác đồ 3 thuốc có Levofloxacin	10	PPI+A+L
Phác đồ nối tiếp	10	5 ngày PPI+A, sau đó 5 ngày PPI+C+Ti
Phác đồ 4 thuốc không có Bismuth	10	PPI+A+C+M/Ti
Phác đồ 4 thuốc có Bismuth	14	PPI+M+Te+B
Liều dùng		
Kháng sinh + A 1000mg x 2 lần/ngày + B 240 mg x 4 lần/ ngày + C 500mg x 2 lần/ ngày + L 250-500mg x 2 lần/ ngày + Te 500mg x 2-3 lần/ ngày + Ti 500mg x 2 lần/ ngày + M 500mg x 2-3 lần/ngày		PPI Rabeprazole 20 mg x 2 lần/ ngày Esomeprazole 20 mg x 2 lần/ngày Omeprazole 20 mg x 2 lần/ ngày Pantoprazole 40mg x 2 lần/ ngày Lanzoprazole 30mg x 2 lần/ ngày
<i>Ghi chú:</i> PPI: Thuốc ức chế bơm proton, A: Amoxicillin, L:Levofloxacin, Te:Tetracycline, Ti:Tinidazole, C: Clarithromycine, M: Metronidazole, B:Bismuth		

Một số yếu tố như không tuân thủ điều trị, hút thuốc lá và uống rượu bia là một trong những nguyên nhân chính dẫn đến điều trị diệt trừ H.P thất bại. Đối với

kháng sinh phải uống ngay sau bữa ăn và thuốc ức chế bơm proton phải uống trước bữa ăn chính 60 phút . Không tuân thủ điều trị có thể giảm tỷ lệ diệt trừ thành công của cùng một phác đồ điều trị đến hơn 20% [3],[42],[52]. Theo khuyến cáo của Đồng thuận Maastricht IV trong trường hợp vẫn diệt trừ thất bại sau 2 lần điều trị cần nuôi cấy vi khuẩn và làm kháng sinh đồ để chọn kháng sinh phù hợp[32].

1.1.5. Tình hình các nghiên cứu điều trị VDDMT theo YHHĐ

Có rất nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới cũng như Việt Nam về hiệu quả của các phác đồ điều trị theo y học hiện đại.

Nghiên cứu về phác đồ bộ ba kinh điển phối hợp thuốc ức chế bơm proton với 2 kháng sinh của Trần Thiện Trung và cs [53] trên 43 bệnh nhân viêm dạ dày có H.P dương tính, được tiết trừ H.P bằng phác đồ EAC (Esomeprazole, Amoxicillin, Clarithromycin) trong thời gian 7 ngày cho thấy tỷ lệ tiết trừ H.P được đánh giá sau 4 tuần đạt 65,1%. Như vậy hiệu quả điều trị tiết trừ H.P bằng phác đồ bộ ba kinh điển EAC, có tỷ lệ tiết trừ H.P thành công thấp dưới 70%.

Đào Hữu Ngôi và cs (2010) [54], nghiên cứu phác đồ OAC (Omeprazole, Amoxicillin, Clarithromycin) và OAL (Omeprazole, Amoxicillin, Levofloxacin) cho thấy tỷ lệ tiết trừ H.P ở nhóm OAC là 68,5% (100/146) theo đề cương (PP-Per protocole) và 57,1% (100/175) theo chủ định điều trị (ITT- intention to treat); Hiệu quả tiết trừ H.P ở nhóm OAL là 88,2% theo PP và 68% theo ITT. Như vậy, phác đồ OAL có hiệu quả tiết trừ H.P cao hơn phác đồ OAC ($p < 0,001$).

Kim B.G và cs [55], nghiên cứu về thời gian điều trị 7 ngày so với 14 ngày của phác đồ PPI-AC (PPI, Amoxicillin và Clarithromycin) trên 598 bệnh nhân được chia 2 nhóm điều trị với PPI-AC thời gian 7 ngày và 14 ngày. Hiệu quả tiết trừ H.P của nhóm PPI-AC 7 ngày là 71,2% so với 75,5% nhóm PPI-AC 14 ngày.

Các phác đồ điều trị diệt H.P khác nhau tạo hiệu quả điều trị khác nhau và phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Sự thất bại trong điều trị có thể là do nhiễm H.P kháng thuốc và sự tuân thủ điều trị không đúng ở bệnh nhân. *Helicobacter pylori* kháng

thuốc đối với Metronidazole ở châu Âu và châu Mỹ 20-40%, châu Á 30-60 %, đối với Clarithromycin ở châu Âu và châu Mỹ 4-22%, châu Á 5-13% do vậy phác đồ 3 thuốc có chứa Metronidazole không nên dùng ở vùng tỷ lệ kháng cao và chỉ định khi dị ứng Amoxicilline hoặc ở vùng kháng Metronidazole thấp [52],[56].

Một số công trình nghiên cứu về các phác đồ 4 thuốc cũng cho thấy hiệu quả diệt H.P cũng đã cao hơn phác đồ điều trị 3 thuốc như nghiên cứu của Trần Thiện Trung và cs [56] dùng phác đồ 4 thuốc điều trị trong 14 ngày, cho các trường hợp thất bại lần đầu với các phác đồ bộ ba EAC và EAL. Hiệu quả diệt trừ H.P thành công rất tốt và cao được phân tích theo ý định điều trị (ITT) là 93,3% so với 95,7% phân tích theo đề cương nghiên cứu (PP).

Nghiên cứu của tác giả Bilardi và cs [35], sử dụng Levofloxacin diệt trừ H.P trên bệnh nhân trước đó đã điều trị thất bại với ít nhất một trong các phác đồ khác. Bệnh nhân được chia 2 nhóm điều trị với phác đồ PLA (Pantoprazole 40 mg, Levofloxacin 250 mg và Amoxicillin 1000 mg), 2 lần ngày, điều trị 10 ngày và nhóm điều trị với phác đồ 4 thuốc. Tỷ lệ diệt trừ H.P thành công ở phác đồ PLA là 70% so với 37% ở phác đồ 4 thuốc.

Nghiên cứu của Giannini và cs [57] dùng phác đồ 3 thuốc RLT (Rabeprazole, Levofloxacin và Tinidazole) cho 85 bệnh nhân trước đó đã được điều trị diệt trừ H.P nhưng thất bại, chia làm 2 nhóm điều trị trong 4 ngày và nhóm điều trị trong 7 ngày. Tỷ lệ diệt trừ H.P với thời gian 7 ngày đạt 86% và 83% với nhóm điều trị 4 ngày. Như vậy kết quả điều trị tương đương nhau mà còn hạn chế bớt tác dụng phụ của thuốc và còn giúp giảm thiểu chi phí điều trị.

Gisbert và cs [58] dùng phác đồ “cứu vãn” được chỉ định diệt trừ H.P sau điều trị lần đầu thất bại như phác đồ 4 thuốc OBMT, RCB (Ranitidine bismuth citrate, phối hợp với metronidazol), OA và OAR . Các phác đồ “cứu vãn” cho kết quả diệt trừ H.P theo phác đồ thứ hai, thứ ba và thứ 4 lần lượt là 70%, 74% và 76%.

Các phác đồ sử dụng kháng sinh mới như Levofloxacin và hoặc là Furazolidone, Rifabutin để thay thế cho các kháng sinh trong phác đồ 3 thuốc nhằm tăng hiệu quả điều trị tiết trừ H.P nhưng theo các tác giả lưu ý các phác đồ khi phối hợp với các kháng sinh mới cần nên hết sức thận trọng trong chỉ định và chỉ nên dùng sau thất bại với các phác đồ bộ ba kinh điển đã dùng trước đó [23],[57].

1.2. BỆNH VIÊM DẠ DÀY MẠN TÍNH VÀ CHỨNG VỊ QUẢN THỐNG TRONG Y HỌC CỔ TRUYỀN

Trong YHCT các bệnh về viêm dạ dày, loét dạ dày tá tràng đều không có bệnh danh riêng và đều được xếp vào phạm vi của chứng “ Vị quản thống” [59],[60],[61],[62],[63].

Vị quản thống là một thuật ngữ YHCT mô tả hội chứng với triệu chứng chủ yếu như : đau ở vùng thượng vị, dưới mũi ức. Liên hệ YHHĐ gồm các bệnh: viêm dạ dày cấp tính hay mạn tính, viêm loét dạ dày hành tá tràng, rối loạn cơ năng dạ dày [63].

Theo YHCT bệnh lý về dạ dày và hành tá tràng mạn tính thường có liên quan với các tạng phủ:Can, Tỳ, Vị là chủ yếu. Các tạng Can, Tỳ, có liên quan chặt chẽ với nhau,Tỳ Vị có liên quan biểu lý với nhau. Can chủ sơ tiết làm cho sự thăng thanh giáng trọc của Tỳ và Vị được điều hòa. Theo YHHĐ, viêm dạ dày mạn tính là tình trạng tổn thương niêm mạc dạ dày, tương ứng YHCT là tình trạng rối loạn công năng của các tạng phủ Can, Tỳ và Vị do nhiều nguyên nhân khác nhau. Riêng viêm dạ dày cấp tính thường xảy ra ở Vị là chính.

1.2.1.Nguyên nhân cơ chế bệnh sinh của Vị quản thống

Có nhiều nguyên nhân gây nên chứng Vị quản thống chủ yếu do các nguyên nhân sau [60],[62],[63] :

- + Ngoại nhân
- + Nội nhân

+ Bất nội ngoại nhân

+Tiên thiên bất túc

*** Nguyên nhân gây bệnh bên ngoài (ngoại nhân)**

Lục khí từ bên ngoài xâm nhập vào cơ thể trở thành tác nhân gây bệnh gọi là Lục dâm, trong đó những yếu tố thường gặp như: hàn, thấp, nhiệt... Những yếu tố gây bệnh bên ngoài này có thể đơn độc hay kết hợp với nhau xâm phạm vào cơ thể gây bệnh và có thể xâm nhập qua con đường miệng mũi xâm nhập vào bên trong Vị quản hoặc có thể qua bì mao, tẩu lý, kinh lạc để vào vùng Vị quản. Bệnh càng dễ tái phát sinh ra khi bản thân người bệnh đã có sẵn sự suy giảm chức năng vận hóa của tỳ, sự suy giảm khả năng dung nạp thức ăn của vị, kết hợp với phần ngoại vệ bất cố cho nên tà khí của lục dâm dễ dàng từ ngoài xâm nhập vào cơ thể. Ngoại tà theo đường kinh mạch, truyền vào bên trong đình ngưng ở trung tiêu, làm cho lưu chuyển của Tỳ khí và Vị khí bị trở ngưng. Khí là động lực cho huyết vận hành, khí ngưng thì huyết trệ, nên khí huyết vận hành bất thông sẽ dẫn đến Vị quản thống [60],[62], [63].

***Nguyên nhân gây bệnh bên trong (nội nhân)**

Trong điều kiện sinh lý bình thường, các cơ quan tạng phủ trong cơ thể có liên quan chặt chẽ với nhau, thúc đẩy nhau để vận động không ngừng bằng cách tương sinh hoặc chế ước lẫn nhau để được thể quân bình bằng cách tương khắc.

Khi lo lắng quá độ, tinh thần không thoải mái, tình chí bị tổn thương khiến cho Tỳ khí bị uất kết lại, Vị khí bất đắc thông. Suy nghĩ tức giận quá độ kéo dài làm tổn thương đến Can, không sơ thông, hoành nghịch phạm Vị. Vị khí mất chức năng hòa giáng, khí cơ trở trệ lâu ngày gây ra bệnh. Can uất hóa hỏa phạm Vị, làm tổn thương Vị âm gây ra miệng khô đắng. Đồng thời hỏa uất có thể làm tổn thương lạc mạch của Vị, nhiệt bức huyết vọng hành gây chảy máu: nôn ra máu, ỉa phân đen. Can uất không giải, ảnh hưởng tới công năng vận hóa của Tỳ Vị, làm cho thấp trọc đình tụ lại gây ợ hơi, ợ chua. Bệnh lâu ngày ảnh hưởng tới Tỳ dương, trung

khí không đủ vận hóa mà thành chứng hư hàn: đau âm ỉ vùng thượng vị, đau tăng khi trời lạnh, chườm nóng dễ chịu, ăn kém, chậm tiêu, chân tay lạnh, người gầy yếu [60], [63].

****Do bất nội ngoại nhân***

Ăn uống không điều độ, lúc no, lúc đói thất thường hoặc ăn nhiều thức ăn đồ uống cay nóng, rắn cứng, cay, chua, nóng, lạnh làm tổn thương tới Tỳ Vị, làm Tỳ mất kiện vận, Vị mất hòa giáng, khí cơ trở trệ đều có thể gây đau thượng vị, bệnh tình lâu dài sẽ gây tổn thương tới dương khí ở trung tiêu mà dẫn đến Tỳ Vị hư hàn [60],[63].

****Do tiên thiên bất túc***

Có 2 loại

- Người bệnh khi sinh ra, thận dương đã không đủ, không nuôi dưỡng được tỳ dương làm tỳ dương hư, gây vị khí ứ trệ và hư, gây bệnh tỳ vị hư hàn[28].
- Bẩm sinh Tỳ Vị người bệnh đã hư nhược, trung khí không đầy đủ, kèm theo bệnh tật lâu ngày hoặc do làm việc khó nhọc vất vả, hoặc dùng thuốc hàn lương kéo dài hàn thấp nội sinh làm cho tỳ vị càng thêm thương tổn mà sinh bệnh[60],[63].

Cơ chế bệnh sinh chứng Vị quản thống do tương quan giữa tà khí và chính khí của cơ thể. Giai đoạn Vị quản thống cấp phần nhiều do lục dâm, ẩm thực, tình chí xâm phạm Vị quản, gây tổn thương chức năng nạp và vận hóa của Tỳ Vị dẫn đến khí cơ bị trở ngại và Vị mất hòa giáng; bệnh thuộc thực, tà khí mạnh và chính khí còn vượng, tổn thương còn ở mức độ nhẹ. Nếu bệnh lâu dài, tổn thương nghiêm trọng chức năng của Tỳ Vị, chính khí hư chuyển thành mạn tính và xuất hiện Tỳ Vị hư nhược, chứng hư hàn hoặc chứng âm hư [63],[64]. Thời kỳ đầu bệnh ở khí, lâu ngày bệnh vào huyết. Bệnh ở khí phạm khí trệ và hư. Trong đó khí trệ đa thường trường đau, đau lan ra hai bên mạng sườn, ợ hơi, nôn mửa; đau và yếu tố tinh thần có mối liên quan rõ rệt. Khí hư là chỉ Tỳ Vị khí hư: đau vùng

thượng vị, ăn kém, sau khi ăn bụng đầy trướng, đại tiện phân nát, lưỡi nhợt, mạch nhược[63],[64].

Vị quản thống hay tái phát, khí cơ đình trệ lâu ngày làm tổn thương đến vận hành bình thường của huyết dịch: vận chuyển chậm, trở ngưng trong lạc mạch Vị quản thành huyết ứ. Thở mạn tính có thể vì khí trệ và khí hư, huyết hành bất thông, ứ lại ở mạch lạc của Vị quản mà hình thành huyết ứ. Do vậy Vị quản thống mạn tính lấy bản hư làm chủ. Đa phần bệnh thường kèm đàm, uất, hàn thấp, thấp nhiệt, huyết ứ hình thành hư chung hiệp thực hàn nhiệt thác tạp. Khi Vị quản thống mạn tính tái phát thuộc bản hư tiêu thực, lấy tiêu thực làm chủ [63].

1.2.2. Chẩn đoán viêm dạ dày theo Y học cổ truyền

- Bệnh thường xuất hiện ở tuổi trung niên, hay tái phát. Có các biểu hiện ở vùng thượng vị đau, đầy chướng, khó tiêu...v.v.
- Những yếu tố liên quan như: tinh thần căng thẳng, ăn uống thất thường, mệt mỏi quá độ, cảm lạnh...
- Chẩn đoán xác định Vị quản thống ngoài tứ chẩn và biện chứng luận trị cần kết hợp với các xét nghiệm như: nội soi dạ dày, mô bệnh học... để phân loại giai đoạn và nguyên nhân gây bệnh theo YHHĐ. Thông qua tứ chẩn và dựa vào biện chứng luận trị để biết được bệnh hư, thực, hàn, nhiệt, âm, dương, bệnh ở biểu, lý... Việc đánh giá tình trạng bệnh tật qua vấn chẩn theo ý kiến chủ quan của người bệnh và qua vọng, văn, thiết chẩn theo đánh giá của người thầy thuốc nên cần kết hợp các máy móc chẩn đoán của YHHĐ để làm sáng tỏ việc chẩn đoán bệnh cũng như diễn biến của việc điều trị.

Trong Y học cổ truyền việc đánh giá sự thay đổi về mạch và lưỡi là việc làm không thể thiếu. Qua vọng chẩn, quan sát sự biến đổi của lưỡi có thể đánh giá tình trạng bệnh lý cũng như sự biến chuyển của bệnh tật [65],[66],[67],[68],[69].

Theo lý luận của YHCT lục phủ ngũ tạng đều liên hệ trực tiếp hoặc gián tiếp với lưỡi. Đặc biệt là sự liên hệ giữa Tâm, Tỳ, Vị với lưỡi càng mật thiết vì “Thiết

vị tâm chi miêu” (lưỡi là mầm của tâm), là ngoại hầu của Tỳ. Lưỡi có vị giác ảnh hưởng đến sự thèm muốn ăn uống, tương quan mật thiết với Tỳ Vị, nên trạng thái cơ năng của Tỳ Vị, cũng như thịnh suy khí huyết toàn thân đều phản ánh trực tiếp trên lưỡi [66],[67].

1.2.3. Phân loại thể bệnh theo Y học cổ truyền.

Chúng Vị quản thống trong YHCT được căn cứ vào chứng trạng biểu hiện và thông qua tứ chẩn để phân ra các thể bệnh. Ở Trung Quốc, Vị quản thống chia thành 7 thể bao gồm [63]:

- +Thể can khí phạm vị
- +Thể hàn tà phạm vị
- +Thể thấp nhiệt trung trở
- +Thể ẩm thực thương vị
- +Thể ứ trở kinh lạc
- +Thể vị âm hư tổn
- +Thể tỳ vị hư hàn

Ở Việt Nam hiện nay vẫn thống nhất Vị quản thống phân thành hai thể lớn Can khí phạm Vị và Tỳ Vị hư hàn. Trong đó Can khí phạm Vị chia thành 3 loại như thể Khí trệ, thể Hỏa uất và Huyết ứ [59],[60].

****Thể Khí trệ***

Biểu hiện lâm sàng như đau vùng thượng vị từng cơn, đau lan ra 2 bên sườn, xuyên ra sau lưng, bụng trướng, ấn nhẹ tay bệnh nhân đau, ấn mạnh tay cảm giác dễ chịu, ợ hơi nhiều, khi ợ hơi được thì đỡ đau, chất lưỡi nhạt, rêu lưỡi trắng hoặc hơi vàng, mạch huyền.

**** Thể Hỏa uất***

Vùng thượng vị đau nhiều, có cảm giác nóng rát trướng căng, ăn vào đau tăng, người cảm giác bứt dứt khó chịu, hay cáu giận, đắng miệng, ợ chua nhiều, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng bẩn, mạch nhu sắc.

****Thể Huyết ứ***

Trong thể này người ta chia thành hai loại thực chứng và hư chứng:

- + Thực chứng: Đau thượng vị dữ dội xoáy vào một chỗ, nôn ra máu, đi ngoài phân đen, môi đỏ, lưỡi tím có ban ứ huyết, rêu lưỡi vàng, mạch huyền sắc hữu lực.
- +Hư chứng: Đau thượng vị, nôn ra máu, đi ngoài phân đen, sắc mặt nhợt, chất lưỡi nhạt, rêu lưỡi trắng, mạch tế sắc.

****Thể Tỳ Vị hư hàn***

Có các biểu hiện như đau vùng thượng vị, gặp lạnh đau tăng, khi đau xoa nắn, chườm nóng và ăn vào dễ chịu, kèm theo người sợ lạnh, chân tay lạnh, ăn uống kém, thích ăn đồ ấm, miệng nhạt, nước dãi trong, người bệnh thường xuyên đau bụng, đại tiện phân nát, rêu lưỡi trắng mỏng, mạch trầm tế huyền.

1.2.4.Điều trị.

1.2.4.1.Nguyên tắc điều trị

Vị quản thống chủ yếu do vị khí không thông giáng do nhiều nguyên nhân khác nhau cho nên nguyên tắc điều trị chính lấy thông giáng hòa Vị làm đại pháp kết hợp với điều trị nguyên nhân: trừ hàn, lí khí, trừ thấp nhiệt, hóa ứ, bổ hư [63].

1.2.4.2.Các vị thuốc điều trị chứng Vị quản thống trong YHCT

Dù do nguyên nhân gây bệnh nào cũng đều gây ra khí trệ và huyết ứ mà sinh ra các chứng đau. Các vị thuốc điều trị chứng Vị quản thống trong YHCT thường được dùng như [70],[71],[72],[73],[74],[75]:

- +Thuốc lý: Trần bì, Ô dược, Hậu phác, Mộc hương, Chỉ thực..
- +Thuốc hoạt huyết: Khương hoàng , Nga truật...
- +Thuốc ức toan và chỉ huyết: Ô tặc cốt, Tam thất, Bò hoàng...
- +Thuốc thanh nhiệt táo thấp và thanh nhiệt giải độc: Hoàng liên, Hoàng cầm, Đại hoàng, Khổ sâm, Chè dây...
- +Thuốc ôn trung trừ hàn: Cao lương khương, Ngô thù,Trầu không
- +Thuốc bổ: Bạch truật, Cam thảo, Sâm bào... [71],[72],[73],[74].

1.2.4.3. Các bài thuốc YHCT điều trị chứng Vị quản thống

+ Các bài thuốc cổ phương

Các bài thuốc điều trị chứng Vị quản thống có rất nhiều và tùy theo thể bệnh có những bài thuốc khác nhau như [59],[60][61]:

- **Thể Khí trệ**

-Pháp điều trị: Hòa Can lý khí (Sơ Can giải uất, sơ Can hòa Vị)

-Bài thuốc: Cổ phương dùng bài “Sài hồ sơ can thang” gia giảm

- **Thể Hỏa uất**

Thể này thường do khí uất lâu ngày hóa hỏa.

-Pháp điều trị: Sơ can tiết nhiệt hay thanh can hòa vị

-Bài thuốc: “Sài hồ sơ can thang” gia thêm khô luyện tử 6g, Ô tặc cốt 16g.

Hay dùng bài “Hỏa can tiễn” và “Tả kim hoàn”

- **Thể huyết ứ**

-Pháp điều trị

+Thực chứng phải thông lạc hoạt huyết, lương huyết chỉ huyết và dùng bài “Cách hạ trực ứ thang hoặc bài “Thất tiểu tán”

+ Hư chứng : Bô huyết chỉ huyết và dùng bài “Hoàng thổ thang gia giảm” hoặc bài “Điều doanh liễm Can âm gia giảm”.

- **Thể Tỳ Vị hư hàn**

-Pháp điều trị: Ôn trung kiện tỳ

- Dùng bài “Hoàng kỳ kiến trung thang”. Sau khi đau hết có thể sử dụng “Hương sa lục quân tử thang” hoặc “Hương sa dưỡng vị hoàn” điều lý.

+ Các bài thuốc nam .

Các bài thuốc nam có rất nhiều và tùy từng thể có những bài thuốc khác nhau. Bài thuốc nam có hiệu quả như “ Bột lá khô”, “ Cao dạ cẩm”...

+ Các phương pháp điều trị khác như châm cứu, nhĩ châm, thủy châm

Các phương pháp này chủ yếu để điều trị cắt cơn đau dạ dày [59].

1.3. TÌNH HÌNH CÁC NGHIÊN CỨU THUỐC Y HỌC CỔ TRUYỀN CÓ KHẢ NĂNG DIỆT *HELICOBACTER PYLORI*

1.3.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm

Điều trị viêm dạ dày mạn tính có nhiễm H.P là mối quan tâm của rất nhiều nhà khoa học. Ở Trung Quốc có rất nhiều công trình nghiên cứu trên thực nghiệm về khả năng diệt H.P của các thuốc YHCT[6],[76],[77],[78],[79],[80],[81].

Các nghiên cứu cho thấy nhóm thuốc thanh nhiệt có nhiều vị có khả năng diệt H.P ở các mức độ khác nhau như Hoàng liên, Hoàng cầm, Đại hoàng, Hoàng bá, Kim ngân hoa, Bản lam căn, Đại thanh diệp, Thanh đại, Bạch hoa xà thiệt thảo, Ngưu tinh thảo, Bồ công anh, Tử hoa địa đĩnh...[76],[77],[82]. Trong đó Hoàng liên có tác dụng ức chế H.P cao nhất, sau đó là Đại hoàng, Hoàng cầm, Đại thanh diệp [76],[79]. Trên kháng sinh đồ Hoàng liên có đường kính kháng khuẩn là 51mm, Đại hoàng là 32mm, Hoàng cầm 18mm cao hơn đường kính kháng khuẩn của Ampicilin 15mm. Hoàng liên có nồng độ ức chế tối thiểu (MIC- Minimum Inhibitory Concentration) là 1/640 [76].

Ngoài ra một số thuốc ở nhóm hoạt huyết khứ ứ (Huyền hồ, Đan sâm, Quy vĩ, Nhũ hương...), nhóm hành khí giải uất (Chỉ thực, Ô dược, Trần bì), nhóm ôn trung kiện tỳ ích khí (Cao lương khương, Trầu không), nhóm thuốc bổ ích (Cam thảo, Đảng sâm, Bạch thực, Hoàng kỳ, Sâm bào...) cũng có tác dụng diệt H.P nhưng tác dụng kém nhóm thuốc thanh nhiệt [76],[79],[83].

1.3.2. Các nghiên cứu trên lâm sàng

Dựa vào biện chứng luận trị xây dựng và thử nghiệm lâm sàng cho thấy nhiều bài thuốc có hiệu quả điều trị cao, các triệu chứng thuyên giảm nhanh, giảm khả năng tái phát là lợi thế của thuốc YHCT[84],[85],[86].

***Nghiên cứu ở nước ngoài**

Zhang Li Ying [1994] dùng bài *Nhị hoàng tam thất thang* (Đại hoàng, Hoàng liên, Tam thất, Bồ công anh) điều trị 130 trường hợp VDDMT H.P dương

tính trong 1 tháng và so sánh với nhóm chứng dùng liệu pháp điều trị 4 thuốc YHHĐ. Kết quả diệt H.P nhóm nghiên cứu đạt tỷ lệ 98 %, nhóm chứng đạt tỷ lệ 73,1%[87].

Wang Jian Ping [1998] dùng *Sơ can lý vị thang* (Sài hồ 6g, Xuyên Hoàng Liên 6g, Uất kim 12g, Bình lang 12g, Đan bì 10g, Hương phụ 10g, Chỉ thực 10g, Bạch thược 20g, Đan sâm 30g, Bồ công anh 30g, Tam thất bột 3g...) điều trị 44 trường hợp VDDMT H.P dương tính so với nhóm điều trị thuốc YHHĐ. Kết quả nhóm nghiên cứu tỷ lệ diệt H.P đạt 97,7%, còn nhóm chứng đạt 79,5% [88].

Sun Qi Wen [2001] điều trị 48 bệnh nhân VDDMT H.P dương tính dùng thuốc *Thanh Vị thang* (Sinh hoàng kỳ, Đảng sâm, Mộc hương, Trư linh, Thương truật, ý dĩ nhân, Trần bì...) so sánh với nhóm chứng 51 bệnh nhân điều trị liệu pháp điều trị 3 thuốc YHHĐ (Amoxilin, metronidazol, omeprazol). Kết quả diệt H.P nhóm nghiên cứu đạt 78,43%, nhóm đối chứng đạt 83,3% [89].

Feng Zhao Cheng [2006] dùng *Bán hạ tả tâm thang gia giảm* (Bán hạ, Hoàng cầm, Hoàng liên, Bồ công anh, Đan sâm, Tam thất, Bạch cập, Đảng sâm, Ô tặc cốt, Bạch thược, Cam thảo, Đại táo) điều trị 107 bệnh nhân VDDMT H.P dương tính chia hai nhóm. Nhóm điều trị kết hợp với liệu pháp điều trị 3 thuốc YHHĐ (Bismuth, Amoxicillin, Azithromycin) và nhóm điều trị kết hợp với liệu pháp điều trị 3 thuốc YHHĐ(omeprazol, Amoxicillin, Metronidarole). Kết quả về tỷ lệ diệt H.P ở hai nhóm không có sự khác biệt [90]

Li Song Lin [2004] dùng *Đại bái ô thất thang* (Đại hoàng 15 g, Bạch cập 15 g, Ô tặc cốt 15g, Cây ba lá 30g, Bồ công anh 20 g) nghiên cứu điều trị cho 120 bệnh nhân VDDMT H.P dương tính dùng ngày 1 thang, so sánh với nhóm đối chứng điều trị YHHĐ (Ranitidin, Domperidone, Amoxicillin). Kết quả diệt H.P đạt 61,7 % ở nhóm nghiên cứu và 52,5% ở nhóm đối chứng [91].

Wang Hong Bing [2002] dùng *Kiến Tỳ thanh hóa thang* (Đảng sâm, Bạch linh, Bạch truật, Hoàng liên, Đại hoàng, Bồ công anh, Đan sâm, Cam thảo) điều trị

cho bệnh nhân VDDMT H.P dương tính và trên thực nghiệm về khả năng kháng khuẩn của thuốc. Kết quả đều cho thấy trên lâm sàng và thực nghiệm thuốc đều có khả năng diệt H.P [92].

Wang Xin Kun[2008] dùng bài thuốc YHCT (Đại hoàng, Bình lang, Hoàng liên, Đan sâm, Hương phụ, Bạch thược) điều trị VDDMT H.P dương tính ở trẻ em qua hơi thở C¹³ DOB có so sánh với nhóm đối chứng kết hợp với thuốc YHHĐ (Clarithromycin và Losec). Kết quả diệt H.P nhóm dùng bài thuốc YHCT đơn thuần tỷ lệ đạt 38,2% và nhóm điều trị kết hợp đạt cao hơn nhóm điều trị thuốc YHCT đơn thuần. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [93].

Ngoài ra có một số công trình nghiên cứu của các tác giả khác nghiên cứu về viêm loét dạ dày có H.P bằng các bài thuốc như: “*Nhân truật kiện vị*”, “*Trừ loét thang*”, “*Hoàng liên ôn đởm thang*” cho hiệu quả diệt H.P với mức độ khác nhau[94],[95],[96],[97].

Tóm lại, các nghiên cứu đánh giá của một số tác giả trên cho thấy kết quả diệt H.P đạt từ 66,7% đến 86%. Các nghiên cứu đều chỉ ra rằng thuốc y học cổ truyền vừa có hiệu quả điều trị bệnh lý dạ dày có nhiễm H.P, so với nhóm chứng điều trị thuốc YHHĐ một số bài thuốc nghiên cứu YHCT có kết quả diệt H.P cao hơn và có sự khác biệt với $p < 0,05$. Các tác dụng phụ của thuốc YHCT lại ít và giá thành lại rẻ dễ dàng được bệnh nhân chấp nhận và thuốc YHCT có một triển vọng ứng dụng rộng rãi.

***Nghiên cứu ở Việt Nam**

Thừa kế và phát huy nền y học cổ truyền, đã có nhiều công trình nghiên cứu điều trị viêm loét dạ dày bằng các vị thuốc bài thuốc kinh nghiệm. Các công trình nghiên cứu về thuốc YHCT trước đây, chủ yếu là nghiên cứu đánh giá trên lâm sàng là chủ yếu. Gần đây các nghiên cứu đã kết hợp YHHĐ và YHCT nghiên cứu sâu trên cả thực nghiệm và lâm sàng chứng minh rõ cơ chế tác dụng của thuốc.

Đã có nhiều công trình nghiên cứu cho kết quả tốt, thuốc đã được sản xuất và ứng dụng rộng rãi trong cộng đồng.

Chè Dây đã được Hoàng Tích Huyền và cs (1991) nghiên cứu đánh giá trên thực nghiệm về độc tính, tác dụng sinh học cho thấy không có độc tính, có tác dụng giảm đau và tác dụng kháng khuẩn với một số vi khuẩn. Vũ Nam và cs (1995) tiếp tục nghiên cứu Chè dây điều trị 30 bệnh nhân loét hành tá tràng có nhiễm H.P cho thấy Chè dây không những có khả năng liền sẹo ổ loét mà còn diệt vi khuẩn H.P. Kết quả diệt H.P đạt 42,5% [98].

Nguyễn Văn Toại (2003) nghiên cứu về hợp chất toàn phần của Lá trầu không (Betelvine) kết hợp với Sucrategel điều trị cho 38 bệnh nhân VDDMTT có nhiễm H.P, có so sánh với 34 bệnh nhân nhóm chứng điều trị thuốc YHHĐ (Amoxicillin và Sucrategel), kết quả diệt H.P nhóm nghiên cứu đạt tỷ lệ 59,45 % cao hơn so với nhóm chứng đạt 51,51%[99].

Bùi Minh Sang (2011) Viện YHCT Quân đội, dùng bài *Bán hạ tả tâm thang* điều trị 36 bệnh nhân VDDMT H.P dương tính có so sánh với nhóm đối chứng 30 trường hợp điều trị phác đồ bộ 3 PPI. Kết quả cho thấy thuốc có tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng, cải thiện hình ảnh trên nội soi, mô bệnh học và có kết quả diệt H.P 45,6%, tương đương với nhóm chứng [100].

Trần Thị Nga (2005), dùng trà tan BVT (Bán hạ, Hậu phác, Bạch linh, Bạch thực, Bạch cập, Đan sâm, Uất kim, Ô tặc cốt, Hoàng cầm, Ý dĩ, Cam thảo, Đương quy, Can Khương, Tiên hạc thảo) điều trị 30 bệnh nhân VDDMT nhiễm H.P và không nhiễm H.P cho thấy thuốc có tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng, nhưng hiệu quả diệt H.P không rõ ràng [101].

Những bài thuốc nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước nêu trên cho thấy các thuốc có hiệu quả diệt H.P trong thành phần của bài thuốc thường có các vị thanh nhiệt táo thấp và giải độc như Hoàng liên, Hoàng cầm, Bồ công anh,

Kim ngân hoa, Đại hoàng. Phần lớn các bài thuốc đều có các vị bổ ích như Đảng sâm, Hoàng kỳ, Cam thảo; Có các vị hoạt huyết như Tam thất, Đan sâm. Như vậy các tác giả đều có quan điểm điều trị viêm dạ dày mạn tính có nhiễm H.P dùng pháp điều trị là thanh nhiệt hoạt huyết ích Vị hay kiện Vị thanh hóa thấp nhiệt.

1.4. TỔNG QUAN VỀ THUỐC NGHIÊN CỨU

1.4.1. Cơ sở lí luận của thuốc nghiên cứu

Chứng Vị quản thống theo y học cổ truyền có nhiều nguyên nhân làm sự thay đổi vận hành của khí và huyết. Giai đoạn cấp của Vị quản thống phần lớn do lực đâm, ẩm thực, tình chí gây rối loạn khí cơ làm chức năng nạp và vận hóa của Tỳ bị trở ngại và Vị mất hòa giáng. Bệnh thuộc thực, tà khí mạnh và chính khí của cơ thể vẫn còn, Tỳ Vị tổn thương ở mức độ nhẹ.

Vị quản thống hay tái phát, khí cơ đình ngưng lâu ngày làm tổn thương sự vận hành bình thường của huyết dịch; nếu không được giải quyết huyết dịch vận chuyển chậm, trở ngưng trong lạc mạch của Vị quản mà thành huyết ứ. Trong điều trị chứng vị quản thống mạn tính có thể vì khí trệ và khí hư dẫn đến huyết hành bất thông, huyết ứ lại ở mạch lạc của Vị quản mà hình thành huyết ứ cho nên Vị quản thống mạn tính lấy bản hư làm chủ. Nhưng bệnh thường kèm đàm, uất, hàn thấp, thấp nhiệt, huyết ứ hình thành hư chung hiệp thực hàn nhiệt thác tạp. Khi Vị quản thống mạn tính tái phát thuộc bản hư tiêu thực, lấy tiêu thực làm chủ [63]. Chính vì vậy tùy theo giai đoạn bệnh mà có bài thuốc và sự gia giảm cho thích hợp. Trong chứng vị quản thống thể Hỏa uất thường là giai đoạn tiếp theo của thể Khí trệ (do khí trệ không được hóa giải huyết không được vận hành lâu ngày hóa hỏa).

Xuất phát từ cơ sở lí luận trên chúng tôi đã xây dựng bài thuốc Vị quản khang từ hai bài thuốc Tả kim hoàn và Nhị trần thang có gia thêm Nga truật, Huyền hồ, Ô tặc cốt nhằm mục đích tăng thêm tác dụng lí khí hoạt huyết của bài thuốc và để điều trị hai thể bệnh Khí trệ và Hỏa uất. Bài thuốc Vị quản khang bước đầu đã được nghiên cứu đánh giá điều trị cho bệnh nhân Viêm dạ dày mạn tính tại

Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội có tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng và hình ảnh nội soi dạ dày. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu một cách toàn diện để khẳng định hiệu quả diệt H.P của bài thuốc Vị quản kháng trên bệnh nhân Viêm dạ dày mạn tính H.P dương tính. Để thuận tiện nghiên cứu và ổn định thành phẩm sử dụng cho bệnh nhân chúng tôi chế biến thuốc thành dạng cao lỏng Vị quản kháng.

1.4.2. Tính năng các vị thuốc

1.4.2.1. Bán hạ (*Rhizoma Typhonii trilobati*)

Là thân rễ phơi khô hay chế biến của cây bán hạ Việt Nam [71],[72].

Tên khoa học: *Typhonium trilobatum* Schott. Thuộc họ Ráy Araceae.

Thành phần hóa học: có chứa Coniine, Protoanemonin, Homogentisic acid, Nicotine, Aspartic acid, Glutamic acid, Arginine, Sitosterol, Cholesterol [71],[72].

Tác dụng dược lý: Tác dụng cầm nôn, giảm ho, giải độc đối với trường hợp nhiễm độc Strychnin và Acetylcholin, Bán hạ sống ngâm kiệt có tác dụng chống rối loạn nhịp tim đối với súc vật thực nghiệm [71],[72].

Tính vị: quy kinh: Vị cay, tính bình, có độc; quy kinh Phế, tỳ, Vị .

Công năng: hóa đàm, giáng nghịch, chỉ thổ.

Chủ trị: Trị ho suyễn, khí nghịch do đàm thấp thủy ẩm, thấp trệ trung tiêu, nôn mửa bụng đầy, đình nhọt, sưng tấy, dùng sống tán bột, đắp ngoài.

Liều dùng: 6-12g/ngày dạng sắc.

1.4.2.2. Bạch linh (*Poriae*).

Còn có tên khác Phục linh. Là loại nấm mọc ký sinh trên rễ cây thông [70],[72].

Tên khoa học: *Poria cocos* wolf. Thuộc họ Nấm lỗ (Polyporaceae)

Thành phần hóa học: Pachyman có trong phục linh tới 75%, Fructoza, glucoza chất khoáng.

Tác dụng dược lý: Có tác dụng lợi tiểu.

Tính vị quy kinh: Vị ngọt tính bình; quy kinh tâm, phế, thận và tỳ vị.

Công năng: thẩm thấp, bổ tỳ, ích khí, sinh tân chỉ khát.

Chủ trị: Thủy thũng kèm theo tiểu ít, đánh trống ngực, mất ngủ, kém ăn, phân lỏng, tiết tả.

Liều dùng 5-12g

1.4.2.3. Cam thảo (*Radix Glycyrrhizae*).

Là rễ và thân rễ phơi của cây Cam thảo bắc [70],[72].

Tên khoa học: *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. Thuộc họ Đậu (Fabaceae).

Thành phần hóa học: Trong Cam thảo có acid Glycyrrhetic Glycyrrhizin, acid Uralenic, Liquiritigenin, Isoliquiritigenin, Liquiritin, Neoliquiritin, Neoisoliquiritin.

Tác dụng dược lý: Trên thực nghiệm súc vật, nước chiết xuất Cam thảo có tác dụng chống loét, ức chế tiết axit dịch vị do có tác dụng ức chế Histamin, làm vết loét chóng lành và tác dụng chống co thắt cơ trơn ống tiêu hóa. Cam thảo còn có tác dụng kháng viêm, thành phần kháng viêm chủ yếu là Glycirisin và Glycuronic acid [70],[71],[72].

Tính vị quy kinh: Vị ngọt, tính bình ; quy kinh Phế, Tỳ .

Công năng: Bổ trung, ích khí, nhuận Phế, chỉ khái, chỉ thống, giải độc.

Chủ trị: Trị ho suyễn, họng sưng đau, giải độc thuốc, thức ăn, hòa hoãn cơn đau, chữa loét dạ dày tá tràng.

Liều dùng: Dùng 4g- 8g.

1.4.2.4. Hoàng liên (*Rhizoma Coptidis*).

Là thân rễ của cây Hoàng liên chân gà [71],[72].

Tên khoa học: *Coptis teeta* Wall. Họ Hoàng liên (Ranunculaceae).

Thành phần hóa học: Berberin (5,56 – 7,25%), Coptisine, Epiberberine.

Tác dụng dược lý: Berberine có trong Hoàng liên có phổ kháng khuẩn rộng trong thí nghiệm, có tác dụng đối với chủng *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus hemolytique*, trực trùng ho gà, thương hàn, phó thương hàn, lao, lỵ. Chất berberin có trong Hoàng liên tăng tạm thời trương lực và sự co bóp của ruột[71],[72].

Tính vị quy kinh: Vị đắng, tính hàn; quy kinh Tâm, Đại trường, Thận, Vị, Tỳ.

Công năng: Tả hỏa, táo thấp, giải độc, sát trùng .

Chủ trị: Trị tâm hỏa thịnh, phiền táo, miệng lở, nôn mửa do vị nhiệt, kiết lỵ do thấp nhiệt, tiêu chảy, mắt đỏ, mắt sưng đau, lở loét do nhiệt độc, thấp chân

Liều dùng: 4 – 12g

1.4.2.5.Huyền hồ (*Tuber Corydalis*)

Còn gọi là Diên hồ sách, Nguyên hồ[71],[72].

Là rễ củ rửa sạch hay sấy khô của cây Huyền hồ

Tên khoa học: *Corydalis ambigua* Champ et Schlecht. Thuộc họ thuốc phiện (Papaveraceae).

Thành phần hóa học: Có các ancaloit như corydalin, protopin, corybulbin.

Tác dụng dược lý: Thuốc có tác dụng giảm đau, an thần, làm tăng lưu lượng máu động mạch vành của tim thỏ cô lập, có tác dụng làm hạ mỡ máu nhẹ đối với mô hình gây xơ vữa động mạch chuột cống trắng. Trên thực nghiệm còn cho thấy thuốc có tác dụng ức chế gây loét khi thất môn vị của chuột, ức chế loét do acid acetic hoặc loét do histamin. Thuốc còn có tác dụng tăng nội tiết tố vỏ tuyến thượng thận [71].

Tính vị qui kinh: Vị cay hơi đắng, tính ôn, không độc; quy kinh Phế, Can, Tỳ.

Công năng: Hoạt huyết, hành khí, chỉ thống.

Chủ trị: Đau ngực sườn, đau thượng vị, vô kinh, bế kinh, ứ huyết sau sinh, sưng đau do sang chấn.

Liều dùng: 6- 12g

1.4.2.6.Nga truật (*Rhizoma Curcumae zedoariae*).

Là thân rễ phơi khô của cây Nga truật, còn gọi là Ngải tím, Nghệ đen [70],[71],[102].

Tên khoa học: *Curcuma zedoaria*. Rosc. Thuộc họ Gừng (Zingiberaceae).

Thành phần hoá học: Curzerenone 44,93%, Borneol 4,28%, Germacrone 6,16%, Pinene, Camphene, Limonene, 1,8-cineol, Terpinene, Isoborneol, Caryophyllene, Curcumene, Caryophyllene epoxide, Turmerone, ar-turmerone.

Tác dụng dược lý: Dầu Nga truật có tác dụng phá và ức chế tế bào ung thư gan, có tác dụng kháng khuẩn [71].

Tính vị quy kinh: Vị đắng cay, tính ôn, không độc vào kinh Phế, Tỳ.

Chủ trị: Trị trung hà, tích tụ, khí trệ, thực tích, đau sưng vùng bụng trên, Ứ huyết, ứ kinh, ứ tích do chấn thương.

Liều dùng: 3 – 9g.

1.4.2.7. Ngõ thù du (*Fructus Evodiae rutaecarpae*).

Là quả chín phơi khô của cây thù du, còn gọi là Thù du, Ngõ vu [70],[71],[102].

Tên khoa học : *Evodia rutaecarpa* (Juss) Benth. Thuộc họ Cam (Rutaceae).

Thành phần hóa học: trong Ngõ thù chứa 0,4 % tinh dầu có evoden, evodin, obakulacton và ancaloit.

Tác dụng dược lý : Ngõ thù có tác dụng giảm đau tương đương với Antipyrine. Thuốc sắc có tác dụng ức chế mạnh phẩy khuẩn tả trên ống nghiệm. Thuốc còn có tác dụng ức chế các loại trực khuẩn mủ xanh, tụ cầu khuẩn, một số nấm ngoài da, một số ký sinh trùng như: giun đũa, đĩa và giun đất [71].

Tính vị quy kinh : Vị cay, đắng, tính ôn, có độc ; quy kinh Vị, Tỳ, Can, Thận

Công năng : Khử hàn, chỉ thống, chỉ ẩu, giáng nghịch, ôn tỳ, chỉ tả, khử đàm thấp.

Chủ trị : Trị mưa, tiêu chảy, bụng trướng đau, cước khí, sán khí, miệng lở loét, răng đau, thấp chân, thủy đậu.

Liều dùng : 4- 6 gr

1.4.2.8. Trần bì (*Pericarpium Citri deliciosae*).

Là vỏ quả quýt phơi khô và càng để lâu năm càng tốt [70],[71],[102].

Tên khoa học : *Citrus deliciosae* Tenore. Thuộc Họ Cam (Rutaceae).

Thành phần hóa học: 3,8 % tinh dầu, có hesperidin, vitamin A, D...

Bào chế: Loại bỏ tạp chất, tắm nước, ủ mềm, thái sợi, phơi âm can đến khô.

Tác dụng dược lý:

+ Tinh dầu Trần bì có tác dụng kích thích nhẹ đối với đường tiêu hóa, có tác dụng làm giãn cơ trơn của dạ dày, ruột và kích thích niêm mạc đường hô hấp, làm tăng dịch tiết, làm loãng đờm, dễ khạc ra.

+ Tác dụng kháng viêm, kháng khuẩn, chống loét: Thành phần Humulene và Humulenol acetat có tác dụng như Vitamin, làm giảm tiết dịch vị trên mô hình gây loét dạ dày bằng cách thất môn vị [71].

Tính vị quy kinh: Vị cay đắng, tính ôn ; quy kinh Tỳ, Phế, Vị.

Công năng : Lý khí, kiện tỳ, táo thấp, hóa đàm.

Chủ trị: ăn không tiêu, ăn không ngon miệng, nôn mửa, sốt rét, ho có đờm.

Liều dùng: 4 – 12g.

1.4.2.9. Ô tặc cốt (*Os Sepiae*)

Ô tặc cốt là mai mực rửa sạch phơi khô. Còn gọi là Hải phiêu tiêu [71],[73],[102].

Tên khoa học: *Sepia esculenta* Hoyle. Thuộc họ Mực nang (Sepiidae).

Thành phần hóa học: Trong mai mực có muối canxi cacbonat, canxi phot phat, muối natri clorua, các chất hữu cơ và các chất keo

Tính vị quy kinh: Vị mặn, tính âm, vào kinh Can, Thận.

Công năng: Liễm huyết, chỉ huyết đồng thời có tác dụng ức chế chất chua trong dịch vị và thẩm thấp.

Chủ trị: Trị đau dạ dày, thừa dịch vị, di tinh, khí hư (đới hạ), rong kinh, tiểu ra máu, nôn ra máu, chảy máu cam, xuất huyết do ngoại thương, tán bột rắc vào.

Liều dùng: 3g - 15g.

CHƯƠNG 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1.CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU

2.1.1.Thuốc nghiên cứu

Cao lỏng VQK để nghiên cứu trên động vật thực nghiệm về độc tính, nghiên cứu một số tác dụng dược lý và đánh giá tác dụng điều trị trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính *Helicobacter Pylori* dương tính.

-Thành phần của VQK như sau :

Hoàng liên (<i>Rhizoma Coptidis</i>)	12g
Ngô thù (<i>Fructus Evodiae rutaecarpae</i>)	4 g
Bán hạ (<i>Rhizoma Typhonii trilobati</i>) (ché)	12g
Trần bì (<i>Pericarpium Citri deliciosae</i>)	8 g
Bạch linh (<i>Poriae</i>)	12g
Cam thảo (<i>Radix Glycyrrhizae</i>)	6 g
Huyền hồ (<i>Tuber Corydalis</i>)	12 g
Nga truật (<i>Rhizoma Curcumae zedoariae</i>)	12g
Ô tặc cốt (<i>Os Sepiae</i>)	12g

- Cao lỏng VQK được bào chế theo tỷ lệ 1:1 đóng chai nhựa 90ml tại khoa Dược của Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội, được kiểm nghiệm và đạt tiêu chuẩn cơ sở.

2.1.2.Phương tiện và trang thiết bị nghiên cứu

2.1.2.1.Các thuốc và hóa chất dùng trong nghiên cứu thực nghiệm

+Thuốc, hóa chất nghiên cứu độc tính

- Kit định lượng các enzym và chất chuyển hóa trong máu: ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), bilirubin toàn phần, albumin,

cholesterol, creatinin và glucose của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo).

-Dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX-Diagnostics

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

+Thuốc, hóa chất nghiên cứu tác dụng dược lý

-Thuốc và hóa chất để đối chứng tác dụng giảm đau gồm: Aspégic (DL-lysine Acetylsalicylate) gói bột 100mg của hãng Sanofi aventis, Pháp, Morphin hydroclorid ống 10mg/ml của Xí nghiệp Dược phẩm Trung ương 2, dung dịch acid acetic 1%

- Thuốc và hóa chất để đối chứng tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày gồm: Misoprostol viên nén 200mcg (Biệt dược Cytotec -Anh), Indomethacin viên nén 25 mg của Xí nghiệp Dược phẩm 120.

- Thuốc và hóa chất để nghiên cứu tác dụng ức chế vi khuẩn H.P gồm: Môi trường nuôi cấy H.P thạch Pylori agar, nước muối sinh lý.

+ Trang thiết bị nghiên cứu thực nghiệm

- Máy Hot plate model – DS37 của hãng Ugo-Basile (Italy).

- Máy định lượng sinh hóa Screen master của hãng Hospitex Diagnostics (Italy)

- Máy định lượng huyết học Vet abcTM Animal Blood Counter.

- Tủ ấm 37⁰C có 10% CO₂ để nuôi cấy H.P.

2.1.2.2.Thuốc, hóa chất, trang thiết bị nghiên cứu đánh giá trên lâm sàng

- Thuốc thử Ure-Indol của hãng Delta- West do viện Vệ sinh Dịch tễ cung cấp để làm test urease.

-Formaldehyd.

-Máy xét nghiệm huyết học ADVIA 60 do hãng Bayer (Hoa Kỳ) sản xuất.

- Máy phân tích hóa sinh tự động Artohumanlyzer 900S^{plus} do hãng Human (Đức) sản xuất

- Máy chụp hình Sony của Nhật bản; kính hiển vi đọc giải phẫu bệnh.

- Máy và dụng cụ nội soi, sinh thiết: sử dụng máy nội soi ống mềm cửa sổ thẳng PENTAX và VIDEOSONY của Nhật Bản, kèm sinh thiết cỡ 7k và 9k.

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.2.1. Động vật thực nghiệm

- 120 con chuột nhắt trắng chủng Swiss thuần chủng cả 2 giống, 6 tuần tuổi, trọng lượng $20 \pm 2g$, do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp.

+ 60 con để nghiên cứu độc tính cấp chia 6 lô, mỗi lô 10 con.

+ 60 con nghiên cứu tác dụng giảm đau.

- Chuột cống trắng cả 2 giống khỏe mạnh, trọng lượng 180-220g, số lượng 45 con (chia 9 lô) để nghiên cứu tác dụng chống viêm bảo vệ niêm mạc dạ dày, do Học viện Quân Y cung cấp.

- Thỏ trưởng thành chủng Newzealand White cả 2 giống khỏe mạnh, lông trắng, trọng lượng $2,0 \pm 2 kg$, số lượng 30 con để nghiên cứu độc tính bán trường diễn, do Viện Kiểm nghiệm Trung ương cung cấp.

Tất cả động vật thực nghiệm trên được nuôi trong điều kiện đầy đủ thức ăn do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp và nước uống tại phòng thí nghiệm Bộ môn Dược lý, trường Đại học Y Hà Nội từ 3-7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu.

- Vi khuẩn thử nghiệm: Vi khuẩn *Helicobacter pylori* chủng CCUG 17874 được phân lập và nuôi cấy tại khoa Vi sinh của bệnh viện Quân Y 103 để nghiên cứu tác dụng ức chế vi khuẩn *Helicobacter pylori*.

2.2.2. Bệnh nhân nghiên cứu

100 bệnh nhân ≥ 18 tuổi không phân biệt giới, được khám và chẩn đoán Viêm dạ dày mạn tính *Helicobacter pylori* dương tính qua khám lâm sàng, nội soi và mô bệnh học với các tiêu chuẩn sau:

➤ **Tiêu chuẩn chọn lựa bệnh nhân**

100 bệnh nhân tình nguyện tham gia nghiên cứu và có các tiêu chuẩn sau:

- + Bệnh nhân có các triệu chứng sau : Đau thượng vị tái diễn, đầy chướng bụng khó tiêu, cảm giác khó chịu hoặc nóng rát vùng thượng vị, ợ hơi, ợ chua...
- + Bệnh nhân được chẩn đoán VDDMT có H.P (+) tính bằng nội soi dạ dày, sinh thiết làm test urease và xét nghiệm mô bệnh. Trong đó mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng.

➤ **Tiêu chuẩn loại trừ**

- Loại trừ những bệnh nhân dưới 18 tuổi.
- VDDMT có H.P (-) trên cả hai phương pháp test urease và MBH.
- VDDMT nghi ngờ có ung thư, có loét dạ dày tá tràng kèm theo, phụ nữ có thai và cho con bú, có tiền sử phẫu thuật dạ dày.
- Những bệnh nhân đang hoặc đã sử dụng các loại thuốc khác điều trị bệnh dạ dày tá tràng 1 tháng và thuốc diệt H.P 3 tháng trước khi vào viện.
- Bệnh nhân đang dùng các thuốc kháng viêm non- steroid và steroid.
- Bệnh nhân nghiện ma túy hoặc có bệnh phối hợp khác như: Bệnh máu, gan (viêm gan, suy gan), thận (viêm thận, suy thận), tim mạch (suy tim), hô hấp, nhiễm trùng, thần kinh...
- Bệnh nhân không thực hiện đúng phác đồ điều trị hoặc bỏ uống thuốc > 3 ngày liên tiếp.
- Bệnh nhân không làm đủ xét nghiệm (không soi kiểm tra lại sau đợt điều trị).

➤ **Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ thể bệnh theo y học cổ truyền**

- Chọn lựa hai thể bệnh Khí trệ và Hỏa uất.

***Thể Khí trệ**

Đau vùng thượng vị từng cơn, đau lan ra 2 bên sườn, xuyên ra sau lưng, bụng trướng, ấn nhẹ tay bệnh nhân đau, ấn mạnh tay cảm giác dễ chịu, ợ hơi nhiều,

khi ợ hơi được thì đỡ đau, chất lưỡi nhạt, rêu lưỡi trắng hoặc hơi vàng, mạch huyền.

*** *Thể Hỏa uất***

Vùng thượng vị đau nhiều, có cảm giác nóng rát trướng căng, ăn vào đau tăng, người cảm giác bứt dứt khó chịu, hay cáu giận, đắng miệng, ợ chua nhiều, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng bẩn, mạch nhu sắc.

- Loại trừ bệnh nhân thể Huyết ứ và Tỳ vị hư hàn vì theo biện chứng luận trị VQK không thích hợp cho điều trị hai thể bệnh này.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Phương pháp nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn

2.3.1.1. Phương pháp nghiên cứu độc tính cấp.

Nghiên cứu độc tính cấp và độc tính bán trường diễn theo hướng

Độc tính cấp của cao lỏng VQK được xác định trên chuột nhắt trắng theo đường uống bằng phương pháp Litchfield- Wilcoxon theo quy định của Bộ Y tế và WHO [103],[104], được thực hiện tại bộ môn Dược lý, trường Đại học Y Hà Nội.

Cô đặc cao lỏng VQK thành cao đặc tỷ lệ 5:1(5 gam dược liệu:1 ml) là thể tích đặc nhất có thể cho chuột uống bằng kim đầu tù chuyên dụng. Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm. Chuột nhắt trắng được chia làm 6 lô (mỗi lô 10 con), được uống mẫu thuốc nghiên cứu theo liều tăng dần. Tìm liều cao nhất không gây chết chuột (0 %), liều thấp nhất gây chết chuột hoàn toàn (100%) và các liều trung gian. Theo dõi tình trạng chung của chuột và số lượng chuột chết ở mỗi lô trong 72 giờ. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD₅₀ của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng chung của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống mẫu nghiên cứu.

2.3.1.2. Phương pháp nghiên cứu độc tính bán trường diễn.

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao lỏng VQK được xác định trên thỏ bằng đường uống theo quy định của Bộ Y tế [103], được thực hiện tại bộ môn

Dược lý, trường Đại học Y Hà Nội.

Thỏ thí nghiệm được chia ngẫu nhiên thành 3 lô, mỗi lô 10 con, mỗi con nhốt riêng một chuồng.

- Lô chứng: uống nước cất .
- Lô trị 1: uống cao VQK 5,4g dược liệu/kg/ngày (*liều có tác dụng tương đương trên người, tính theo hệ số 3*)
- Lô trị 2: uống cao VQK 27g dược liệu/kg/ngày (*gấp 5 lần lô trị 1*).

Thỏ được uống nước hoặc thuốc thử trong 4 tuần liền, mỗi ngày một lần vào buổi sáng. Sau 4 tuần uống thuốc, thỏ được ngừng uống thuốc và nuôi trong 2 tuần để theo dõi, đánh giá sự phục hồi.

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

- Tình trạng chung, thể trọng của thỏ.
- Đánh giá chức phận tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.
- Đánh giá chức năng gan thông qua định lượng một số enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol.
- Đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống thuốc, sau 2 tuần uống thuốc, sau 4 tuần uống thuốc và sau 2 tuần ngừng thuốc.

- Mô bệnh học: Sau 4 tuần uống thuốc, 30% số thỏ ở mỗi lô bị giết để kiểm tra mô bệnh học (đại thể, vi thể). Số còn lại được nuôi thêm 2 tuần nữa (ngừng uống thuốc), sau đó kiểm tra lại mô bệnh học như trên.

2.3.2. Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của Vị quân khang

2.3.2.1. Phương pháp nghiên cứu tác dụng chống viêm bảo vệ niêm mạc dạ dày

Đánh giá tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày của VQK trên mô hình thực nghiệm gây loét dạ dày bằng indomethacin ở chuột cống trắng [105],[106].

*Cách tiến hành

Chuột cống trắng được đánh số thứ tự và được chia thành 5 lô, mỗi lô 9 con với tỷ lệ đực/cái như nhau ở mỗi lô. Các lô chuột được uống thuốc như sau:

Lô 1: Lô chứng(n=9): Uống nước lọc tại tất cả các ngày nghiên cứu bằng với thể tích nhóm uống thuốc(1ml/100g).

Lô 2: Mô hình(n=9) uống nước lọc (1ml/100g) 3 ngày đầu tiên. Ngày thứ 4 của nghiên cứu cho uống nước liều 1ml/100g, 30 phút sau cho uống indomethacin liều 30mg/kg.

Lô 3: Misoprostol (n=9): uống nước lọc (1ml/100g) 3 ngày đầu tiên. Ngày thứ 3 chuột được uống misoprostol liều 100mg/kg. Ngày thứ 4, tại thời điểm trước khi uống indomethacin 30 phút, chuột được uống misoprostol liều 100mg/kg.

Lô 4: Liều thấp (n=9): chuột được uống VQK liều 13g được liều /kg (*liều tương đương với liều điều trị trên người tính theo hệ số 7*) trong 4 ngày. Vào ngày thứ 4, sau khi uống thuốc VQK 30 phút, chuột được uống indomethacin liều 30mg/kg.

Lô 5: liều cao (n=9): chuột được uống VQK liều 26g được liều /kg (*gấp 2 lần liều tương đương với liều điều trị trên người*) trong 4 ngày. Vào ngày thứ 4, sau khi uống VQK 30 phút, chuột được uống indomethacin liều 30mg/kg.

* Đánh giá kết quả

Sau 6 giờ kể từ khi uống indomethacin, tất cả chuột được gây mê bằng thiopental để đánh dấu kết quả. Tất cả chuột được đánh số mã hóa, nghiên cứu viên được làm mù để không biết được chuột ở lô nào khi đánh giá nhằm mục đích hạn chế sai số.

Chuột được mổ bụng, bộc lộ dạ dày. Phần ống tiêu hóa từ thực quản (sát tâm vị) đến ruột non (cách môn vị 1cm) 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 Fomaldehyd 5%, cố định dạ dày tá tràng trên tấm xốp bằng ghim.

Quan sát bằng kính lúp độ phóng đại 10 lần, đánh giá các chỉ số sau:

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

Số ổ loét(Number- N)

- Chỉ số ổ loét của từng con chuột được tính theo công thức sau:

$$UI = UN + US + UP.10^{-1}$$

Trong đó:

UI (Ulcer Index): Chỉ số loét

UN (Ulcer Number): Số ổ loét trung bình của chuột

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

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

So sánh chỉ số loét trung bình giữa các lô chuột để đánh giá kết quả nghiên cứu.

Phần trăm ức chế loét được tính theo công thức:

$$\frac{100 \times (UI \text{ lô mô hình} - UI \text{ lô uống thuốc})}{UI \text{ lô mô hình}}$$

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

- Đánh giá vi thể: Tại mỗi lô chọn ngẫu nhiên 3 con, đánh giá tổn thương vi thể bằng xét nghiệm giải phẫu bệnh học của tất cả các ổ loét trên những chuột được chọn.

2.3.2.2. Phương pháp nghiên cứu tác dụng giảm đau

Trong nghiên cứu này đánh giá tác dụng giảm đau của VQK theo 2 phương pháp.

+ Phương pháp “mâm nóng” hay còn gọi là phương pháp hot plate

+Phương pháp gây quặn đau bằng acid acetic hay còn gọi là phương pháp Koster.

* *Phương pháp mâm nóng*

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô chứng: uống nước cất liều 0,2 ml/10g/ngày trong 5 ngày.
- Lô 2: Tiêm màng bụng morphin hydroclorid liều 10mg/kg 1 lần trước khi đo lần thứ hai 30 phút.
- Lô 3: Uống VQK liều 22g được liệu/kg/(*liều tương đương với liều điều trị trên người theo hệ số 12*) ngày trong 5 ngày.
- Lô 4: Uống VQK liều 44g được liệu/kg/ ngày (*liều gấp hai lần so với liều điều trị trên người*) trong 5 ngày.

Chuột ở các lô 1,3 và 4 được uống nước cất hoặc thuốc thử mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng trong 5 ngày liên tục.

- Đo thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc lần cuối cùng 1 giờ hoặc sau khi tiêm morphin hydroclorid 30 phút.

- Phương pháp đo: Đặt chuột lên mâm nóng (máy hot plate), luôn duy trì ở nhiệt độ 56⁰ C bằng hệ thống ổn nhiệt. Thời gian phản ứng với kích thích nhiệt được tính từ lúc đặt chuột lên mâm nóng đến khi chuột có phản xạ liếm chân sau. Loại bỏ những chuột có phản ứng quá nhanh (trước 8 giây) hoặc quá chậm (sau 30 giây). So sánh thời gian phản ứng với kích thích nhiệt trước và sau khi uống thuốc thử và với tiêm màng bụng Morphin hydroclorid.

** Phương pháp gây quặn đau bằng acid acetic.*

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô chứng: uống nước cất liều 0,2 ml/10g/ngày trong 5 ngày.
- Lô 2: uống aspégic liều 100mg/kg 1 lần trước khi gây đau 1 giờ.
- Lô 3: Uống VQK liều 22g được liệu/kg/ ngày trong 5 ngày.
- Lô 3: Uống VQK liều 44g được liệu/kg/ ngày trong 5 ngày.

Chuột ở các lô 1,3 và 4 được uống nước cất hoặc thuốc thử mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng trong 5 ngày liên tục. Ngày thứ tư sau khi uống thuốc 1 giờ, tiêm vào ổ bụng mỗi chuột 0,2 ml dung dịch acetic 1%. Đếm số cơn quặn đau của từng chuột trong thời gian 5 phút cho đến phút thứ 30 sau khi tiêm acid acetic.

2.3.2.3. Phương pháp nghiên cứu tác dụng ức chế vi khuẩn H.P

*** Phương pháp nuôi cấy**

Vi khuẩn H.P được cấy vào các hộp thạch chứa môi trường thạch máu, được ủ ở nhiệt độ 37⁰C trong điều kiện vi hiếu khí được tạo bởi bao tạo khí Campy- Pak. Đọc kết quả sau 5-7 ngày, khuẩn lạc là những khúm nhỏ, đường kính 1-2 mm, màu xám trong suốt. Thử các phản ứng để định danh vi khuẩn như urease, catalase, oxidase. Chọn khuẩn lạc mọc tốt, nhiều, đem hoạt hoá trong môi trường lỏng để làm thử nghiệm.

*** Phương pháp thử nghiệm tác dụng kháng khuẩn**

Tiến hành theo phương pháp pha loãng trong môi trường lỏng xác định nồng độ tối thiểu của thuốc.

Bước 1: VQK được pha loãng thành các độ loãng 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256, 1/252 so với mẫu nguyên ban đầu.

Bước 2: Vi khuẩn (VK) *Helicobacter pylori* được pha loãng trong nước muối sinh lý thành hỗn dịch 10⁸ vi khuẩn/ml, sau đó lại pha loãng tiếp thành các nồng độ 10⁷, 10⁶, 10⁵, 10⁴, 10³, 10² vi khuẩn/ ml .

Bước 3: Trộn hỗn dịch vi khuẩn 10⁸ VK/ml với các nồng độ thuốc đã pha loãng ở bước 1 theo tỷ lệ 1:1, ủ 37⁰C trong 2 giờ, sau đó lấy ra dùng loop định lượng cấy trên thạch *Pylori* agar.

Các nồng độ vi khuẩn ở bước 2 cũng được cấy trên thạch *Pylori* agar để tạo thành các đĩa thạch nồng độ chuẩn vi khuẩn để đối chiếu với các đĩa thạch có thuốc tác dụng với vi khuẩn. Đọc kết quả sau 2 giờ, 6 giờ và 24 giờ.

2.3.3. Phương pháp nghiên cứu tác dụng điều trị VDDMT H.P dương tính của VQK

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng mở so sánh kết quả trước và sau điều trị.

2.3.3.1. Quy trình nghiên cứu

➤ Khám lựa chọn bệnh nhân.

- + Khai thác thời gian mắc bệnh: được đánh giá bằng thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên
- + Khai thác tiền sử gia đình về bệnh lý ở dạ dày tá tràng: khi có ít nhất một người trong gia đình cùng chung sống được chẩn đoán có viêm hoặc loét dạ dày tá tràng tại cơ sở y tế, bệnh viện và có được làm nội soi. Tiền sử bản thân, khai thác các triệu chứng đã mắc, đang mắc nhất là bệnh lý ở đường tiêu hóa như viêm, loét dạ dày tá tràng, nhiễm trùng ở đường tiêu hóa như nhiễm nấm *Candida albicans*, nhiễm kí sinh trùng khác.
- + Các thuốc đã dùng như thuốc chống viêm, kháng sinh, chất ăn mòn, dị vật, các loại thuốc khác dùng điều trị bệnh lý kèm theo.
- Khám phát hiện các dấu hiệu lâm sàng, các đặc điểm lâm sàng theo tiêu chuẩn lựa chọn, nội soi có sinh thiết, làm test urease và mô bệnh học.
- Tiến hành khám YHCT thông qua tứ chẩn lựa chọn 2 thể Khí trệ và Hỏa uất.

➤ **Điều trị bệnh nhân**

- Bệnh nhân đủ điều kiện nghiên cứu chẩn đoán VDDMT H.P dương tính (YHCT lựa chọn 2 thể Khí trệ và Hỏa uất), được làm hồ sơ bệnh án, được giải thích về quyền lợi và nghĩa vụ khi tham gia nghiên cứu, cam kết thực hiện theo đúng yêu cầu của điều trị.
- Bệnh nhân nằm điều trị nội trú, uống cao lỏng VQK tỷ lệ 1:1, ngày uống 1 chai 90 ml chia hai lần, uống trước bữa ăn trưa và tối trước khi đi ngủ.
- Thời gian điều trị: 30 ngày liên tục
- Kiểm tra đánh giá các chỉ số nghiên cứu sau khi kết thúc dùng thuốc 4 tuần.

2.3.3.2. Phương pháp nghiên cứu nội soi, mô bệnh học

➤ **Nội soi đường tiêu hóa trên**

Nội soi đường tiêu hóa trên trước và sau điều trị do kíp nội soi tiêu hóa của Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội thực hiện, lấy mẫu bệnh phẩm làm urease test tại phòng nội soi, đưa bệnh phẩm làm mô bệnh học. Bệnh nhân được

nội soi và sinh thiết chẩn đoán vào các thời điểm trước điều trị và sau khi kết thúc dùng thuốc 4 tuần. Người nội soi nhận định kết quả độc lập không biết bệnh nhân thuộc nhóm nghiên cứu nào.

- Dụng cụ nội soi, sinh thiết: sử dụng máy nội soi ống mềm cửa sổ thẳng PENTAX và VIDEOSONY của Nhật Bản. Kìm sinh thiết cỡ 7k và 9k (phù hợp với kênh sinh thiết của máy).

- Các bước tiến hành nội soi: Bệnh nhân cần được nhịn ăn ít nhất 6 giờ trước khi soi, giải thích cho bệnh nhân để có sự phối hợp với thầy thuốc trong khi tiến hành soi. Nội soi được thực hiện tuần tự theo phân bố giải phẫu của đường tiêu hóa trên, đánh giá trực quan hình thái giải phẫu và tình trạng niêm mạc của thực quản, thân vị, hang vị, bờ cong của dạ dày, soi ngược đánh giá tâm phình vị, đưa ống nội soi xuống tá tràng qua môn vị để thăm dò tá tràng. Sinh thiết dạ dày được lấy nhất loạt 6 mảnh trong đó hang vị 4 mảnh, cách lỗ môn vị khoảng 3cm (2 mảnh làm mô bệnh học, 2 mảnh làm urease test), ở thân vị lấy 2 mảnh sinh thiết làm mô bệnh học. Nếu qua nội soi phát hiện tổn thương, các mảnh sinh thiết được ưu tiên lấy ở nơi có tổn thương [107],[108]. Tẩy rửa, tiệt trùng dụng cụ nội soi sinh thiết bằng dung dịch Cidex theo quy trình của hãng Jonhson & Jonhson.

- Chẩn đoán H.P bằng test ureasa nhanh:

Thuốc thử được sử dụng Ure- Indol của hãng Delta- West do Viện Vệ sinh dịch tễ cung cấp. Kiểm tra lại hạn dùng, màu sắc của test trước khi dùng (bình thường màu vàng), đặt mẫu sinh thiết vào môi trường của test, dán nhãn, ghi tên bệnh nhân, giờ sinh thiết và đặt mẫu ở nhiệt độ phòng. Đọc kết quả sau 1 phút, 5 phút, 20 phút. Quan sát sự đổi màu nếu dung dịch trong tít 2 chuyển màu hồng cánh sen là thử nghiệm dương tính. Nếu không đổi màu là thử nghiệm âm tính. Trong trường hợp nghi ngờ, sự chuyển màu không rõ rệt có thể đọc kết quả sau 30 phút- 60 phút.

➤ ***Phương pháp mô bệnh học***

Xét nghiệm MBH chẩn đoán nhiễm H.P được thực hiện tại Bộ môn Giải phẫu bệnh trường Đại Học Y Hà Nội.

Bệnh phẩm sinh thiết lấy trong khi soi dạ dày được cố định ngay trong dung dịch formol 10%, chuyển tới phòng xét nghiệm, được vùi nén, làm đông sau đó được cắt mảnh hàng loạt dày 3-5 μm . Nhuộm mảnh cắt bằng ba phương pháp: Giemsa, Hematoxylin Eosin (HE), Periodic Acid Schiff (PAS), xanh Alcian để phát hiện *Helicobacter pylori* và các tổn thương viêm của niêm mạc dạ dày. Đọc kết quả dưới kính hiển vi quang học với các độ phóng đại khác nhau.

Người đọc kết quả giải phẫu bệnh phân tích độc lập, không biết bệnh nhân đã được điều trị hay chưa điều trị và thuộc nhóm điều trị nào.

2.3.4. Phương pháp đánh giá kết quả nghiên cứu

2.3.4.1. Đánh giá kết quả nghiên cứu trên nội soi, mô bệnh học

➤ Chẩn đoán Viêm dạ dày mạn tính *Helicobacter pylori* dương tính

Kết quả được xem như là dương tính khi cả hai phương pháp xét nghiệm test urease và MBH cùng cho kết quả dương tính.

➤ Đánh giá trên nội soi

Tiêu chuẩn đánh giá tổn thương qua nội soi đường tiêu hóa trên dựa trên những tiêu chuẩn của hệ thống phân loại “ Sydney system” năm 1990. Đánh giá định khu tổn thương (thân vị, hang vị, toàn bộ dạ dày) và mô tả tổn thương (phù nề, xung huyết, niêm mạc chảy máu, tăng tiết dịch nhày, trợt lồi, trợt phẳng...).

➤ Đánh giá trên mô bệnh học

Tiêu chuẩn đánh giá các tổn thương MBH áp dụng tiêu chuẩn phân loại mô bệnh học viêm dạ dày của Whitehead và Sydney có chỉnh lý. Đánh giá mức độ nhiễm H.P trên mô bệnh học theo 4 mức độ: Không có, nhẹ, vừa, nặng.

+ *Đánh giá tình trạng viêm mạn tính trước và sau điều trị.*

Niêm mạc dạ dày bình thường không có hoặc có rất ít bạch cầu đơn nhân. Trong đó chủ yếu là tế bào lympho nằm rải rác ở mô liên kết giữa các tuyến. Trên

vật kính 40 bình thường chỉ có dưới 5 tế bào trên một vi trường. Khi số lượng tế bào lympho > 5 tế bào trên một vi trường và ngoài lympho còn có tương bào và có thể có cả bạch cầu đa nhân là biểu hiện có viêm mạn.

+ *Đánh giá mức độ hoạt động của VDDMT trước và sau điều trị.*

Chủ yếu dựa vào mức độ xâm nhiễm của bạch cầu đa nhân trung tính trên nền viêm mạn tính của niêm mạc dạ dày. Đây là một dấu hiệu chỉ điểm quan trọng đối với tình trạng nhiễm H.P. Đánh giá mức độ hoạt động của VDDMT ở 4 mức độ: Hoạt động mạnh, hoạt động vừa, hoạt động nhẹ và không hoạt động.

+ *Đánh giá mức độ viêm teo niêm mạc dạ dày trước và sau điều trị.*

Xác định dựa vào sự giảm số lượng tuyến cũng như thể tích tuyến và đánh giá ở 4 mức độ viêm teo: Viêm nông, viêm teo nhẹ, viêm teo vừa và viêm teo nặng.

+ *Đánh giá mức độ nhiễm H.P trên MBH ở vật kính 400 và 100 trước và sau điều trị.*

Đếm số lượng vi khuẩn trên 5 vi trường có nhiều H.P nhất, chia lấy số trung bình.

+ Mức độ nặng, H.P (+++): Khi hầu hết các vi trường đều phát hiện thấy H.P > 50 vi khuẩn trên một vi trường.

+ Mức độ vừa, H.P (++) : có từ 25- 50 vi khuẩn trên một vi trường.

+ Mức độ nhẹ, H.P (+): < 25 vi khuẩn trên một vi trường.

+ Không nhiễm, H.P (-): Khi không thấy vi khuẩn trên tất cả các vi trường.

2.3.4.2. Đánh giá kết quả điều trị trên bệnh nhân nghiên cứu

➤ Đánh giá các triệu chứng lâm sàng theo YHHĐ và YHCT

- Theo dõi các triệu chứng lâm sàng (đau thượng vị, đầy chướng thượng vị, ợ hơi, ợ chua, ăn kém...) trong quá trình điều trị.

- Đánh giá về sự thay đổi bệnh tật qua tứ chẩn của YHCT và đánh giá sự thay đổi lưỡi sau điều trị qua vọng chẩn và chụp ảnh đánh giá về lưỡi như:

+ *Đánh giá về chất lưỡi: Nhuận, khô, bệu.*

+ *Đánh giá về rêu lưỡi: vàng, trắng, dày, mỏng.*

➤ **Đánh giá tác dụng không mong muốn**

- Lâm sàng dựa vào sự xuất hiện của các triệu chứng như: mày đay, mẩn ngứa, đau đầu, chóng mặt, buồn nôn, đau bụng, đại tiện lỏng, bí đái, vàng da, phù thũng...các triệu chứng mà trước điều trị bệnh nhân không có, chỉ xuất hiện sau khi bệnh nhân dùng thuốc hoặc các triệu chứng nặng lên.
- Tác dụng không mong muốn của thuốc trên cận lâm sàng dựa vào các chỉ tiêu xét nghiệm về sinh hóa chức năng gan (AST và ALT) và thận (ure và creatinin).

2.3.5. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu phân tích được xử lý theo phương pháp thống kê y sinh học trên máy vi tính dưới sự trợ giúp của phần mềm SPSS 13.0 và so sánh χ^2 , sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

2.4. ĐỊA ĐIỂM TIỀN HÀNH NGHIÊN CỨU

- Bộ môn Dược lý và Giải phẫu bệnh - Trường đại học Y Hà Nội
- Bộ môn Y sinh- Học viện Quân y 103 Hà Nội
- Trung tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư Liên hiệp các hội khoa học và kỹ thuật Việt Nam.
- Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội.

2.5.VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Đề tài nghiên cứu chỉ với mục đích điều trị cho bệnh nhân VDDMT H.P dương tính và được hội đồng khoa học Bệnh viện Đa khoa YHCT Hà Nội cũng như hội đồng về đạo đức y tế của Sở Y tế Hà Nội thông qua.

Nghiên cứu phải được sự đồng hợp tác của bệnh nhân và chỉ nhằm mục đích góp phần khẳng định một chế phẩm thuốc YHCT cho bệnh nhân VDDMT có nhiễm H.P.Bệnh nhân đều được giải thích rõ về thành phần, tác dụng của cao lỏng VQK và có thể rút khỏi nghiên cứu bất kỳ khi nào.Trong quá trình nghiên cứu nếu có sự phản ứng bất lợi đến sức khỏe thì dừng ngay thuốc và được theo dõi, xử trí cho phù hợp tùy theo tình trạng bệnh.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1.KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VQK

3.1.1.Kết quả nghiên cứu độc tính cấp

Kết quả thử độc tính cấp được trình bày theo bảng sau:

Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của VQK

Lô chuột	n	Thể tích uống (ml/kg)	Liều uống (Gam dược liệu/kg)	Số chuột chết		
				24 giờ	48 giờ	72 giờ
1	10	Nước cất	0	0	0	0
2	10	20	100	0	0	0
3	10	30	150	0	0	0
4	10	40	200	0	0	0
5	10	50	250	0	0	0
6	10	60	300	0	0	0

Nhận xét: Bảng 3.1 cho thấy sau khi uống cao đặc VQK ở tất cả các lô dùng thuốc chuột không có hiện tượng gì đặc biệt: ăn uống, vận động bình thường, chuột không bị khó thở, đi ngoài phân khô, không thấy xuất hiện chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi được uống thuốc và trong suốt 7 ngày tiếp theo. Chuột được uống với liều tăng dần đến 60ml /kg thể trọng chuột cao đặc VQK tỷ lệ 5:1 tương đương với 300g dược liệu/kg thể trọng chuột không thấy độc tính cấp. Đây là lượng thuốc tối đa mà chuột có thể dung nạp được. Vì không có chuột chết nên không xác định được được LD₅₀ của cao VQK trên chuột nhắt trắng qua đường uống theo phương pháp Litchfield- Wilcoxon.

3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Trong thời gian thí nghiệm, thỏ ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở cả 3 lô thỏ trong suốt thời gian nghiên cứu.

3.1.2.1. Kết quả nghiên cứu tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của thỏ

Trọng lượng thỏ trước và sau khi uống VQK sau 2 tuần, 4 tuần uống thuốc liên tục và sau 2 tuần ngừng thuốc được trình bày trong bảng 3.1.

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của VQK đến thể trọng thỏ

Thời gian	Lô chứng $\bar{X} \pm SD$		Lô trị 1 $\bar{X} \pm SD$		Lô trị 2 $\bar{X} \pm SD$		P
	Trọng lượng (kg)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (kg)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (kg)	% tăng trọng lượng	
Trước uống thuốc	1,84 ± 0,08		1,88 ± 0,16		1,93 ± 0,23		> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	2,03 ± 0,15	10,33 ± 6,55	2,07 ± 0,09	10,55 ± 6,54	2,13 ± 0,16	10,95 ± 6,40	> 0,05
P trước – sau	< 0,05		< 0,05		< 0,05		
Sau 4 tuần uống thuốc	2,15 ± 0,14	16,86 ± 5,28	2,17 ± 0,13	16,00 ± 9,64	2,23 ± 0,20	16,08 ± 8,05	> 0,05
P trước – sau	< 0,05		< 0,05		< 0,05		
Sau 2 tuần ngừng thuốc	2,26 ± 0,17	22,51 ± 7,21	2,30 ± 0,12	23,25 ± 8,25	2,43 ± 0,16	25,57 ± 11,49	> 0,05
P trước – sau	< 0,05		< 0,05		< 0,05		

Nhận xét: Bảng 3.2 cho thấy trọng lượng thỏ ở cả 3 lô đều tăng so với trước khi nghiên cứu nhưng không có sự khác biệt với lô chứng $p > 0,05$.

3.1.2.2. Đánh giá chức năng tạo máu

Ảnh hưởng của VQK đối với chức năng tạo máu được xác định qua các thông số của máu gồm số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng

huyết sắc tố, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu. Kết quả trình bày trong các bảng sau:

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của VQK đến số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố và hematocrit trong máu thỏ

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/l)			P
	Lô chứng $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 1 $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 2 $\bar{X} \pm SD$	
Trước uống thuốc	5,07 $\pm$ 0,36	4,88 $\pm$ 0,38	4,97 $\pm$ 0,38	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	5,01 $\pm$ 0,30	5,00 $\pm$ 0,42	5,01 $\pm$ 0,36	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	5,06 $\pm$ 0,22	5,11 $\pm$ 0,21	5,19 $\pm$ 0,24	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 2 tuần ngừng thuốc	5,22 $\pm$ 0,58	5,24 $\pm$ 0,32	5,28 $\pm$ 0,29	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Thời gian	Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)			P
	Lô chứng $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 1 $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 2 $\bar{X} \pm SD$	
Trước uống thuốc	10,23 $\pm$ 0,71	9,92 $\pm$ 0,66	9,90 $\pm$ 0,96	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	10,02 $\pm$ 0,90	10,07 $\pm$ 0,72	9,82 $\pm$ 0,71	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	10,17 $\pm$ 0,48	10,34 $\pm$ 0,56	10,29 $\pm$ 0,65	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 2 tuần ngừng thuốc	10,39 $\pm$ 1,12	10,39 $\pm$ 0,60	10,25 $\pm$ 0,55	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Thời gian	Hematocrit (%)			P
	Lô chứng $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 1 $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 2 $\bar{X} \pm SD$	
Trước uống thuốc	32,05 $\pm$ 2,16	31,17 $\pm$ 1,57	31,32 $\pm$ 2,07	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	30,90 $\pm$ 2,24	31,58 $\pm$ 2,51	31,14 $\pm$ 1,97	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	32,12 $\pm$ 1,46	32,37 $\pm$ 1,89	32,55 $\pm$ 1,17	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 2 tuần ngừng thuốc	32,21 $\pm$ 3,03	33,04 $\pm$ 2,05	33,48 $\pm$ 1,65	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Bảng 3.4 cho thấy ở các thời điểm, sự khác biệt về số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố và hematocrit trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều chưa có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của VQK đến số lượng bạch cầu trong máu thỏ

Thời gian	Số lượng bạch cầu (G/l)			P
	Lô chứng $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 1 $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 2 $\bar{X} \pm SD$	
Trước uống thuốc	7,23 $\pm$ 1,60	7,18 $\pm$ 2,24	7,50 $\pm$ 1,54	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	7,04 $\pm$ 2,05	6,89 $\pm$ 2,49	7,47 $\pm$ 1,64	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	6,86 $\pm$ 2,08	6,53 $\pm$ 1,42	6,70 $\pm$ 1,73	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 2 tuần ngừng thuốc	7,33 $\pm$ 1,41	6,61 $\pm$ 1,02	6,68 $\pm$ 1,43	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Bảng 3.4 cho thấy sự khác biệt về số lượng bạch cầu trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều chưa có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của VQK đến công thức bạch cầu trong máu thỏ

Thời gian	Công thức bạch cầu					
	Lô chứng $\bar{X} \pm SD$		Lô trị 1 $\bar{X} \pm SD$		Lô trị 2 $\bar{X} \pm SD$	
	Lympho (%)	Trung tính (%)	Lympho (%)	Trung tính (%)	Lympho (%)	Trung tính (%)
Trước Uống thuốc	85,10 $\pm$ 12,22	14,90 $\pm$ 12,22	79,50 $\pm$ 10,77	20,50 $\pm$ 10,77	84,60 $\pm$ 7,00	15,40 $\pm$ 7,00
Sau 2 tuần Uống thuốc	84,70 $\pm$ 5,01	15,30 $\pm$ 5,01	82,70 $\pm$ 4,24	17,30 $\pm$ 4,24	80,30 $\pm$ 5,87	19,70 $\pm$ 5,87
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	80,80 $\pm$ 7,22	19,20 $\pm$ 7,22	77,30 $\pm$ 10,04	22,70 $\pm$ 10,04	79,00 $\pm$ 2,73	20,10 $\pm$ 2,73
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 2 tuần ngừng thuốc	80,0 $\pm$ 7,16	18,00 $\pm$ 7,16	84,57 $\pm$ 6,55	15,43 $\pm$ 6,55	86,00 $\pm$ 5,18	14,00 $\pm$ 5,18
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: Bảng 3.5 cho thấy sự khác biệt về công thức bạch cầu trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều chưa có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của VQK đến số lượng tiểu cầu trong máu thỏ

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/l)			P
	Lô chứng $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 1 $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 2 $\bar{X} \pm SD$	
Trước uống thuốc	295,60 $\pm$ 53,83	281,90 $\pm$ 59,56	313,30 $\pm$ 81,74	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	240,60 $\pm$ 65,69	233,70 $\pm$ 65,94	277,50 $\pm$ 52,16	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	265,10 $\pm$ 51,68	222,40 $\pm$ 41,52	251,60 $\pm$ 65,60	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 2 tuần ngừng thuốc	280,71 $\pm$ 34,37	236,14 $\pm$ 49,60	222,50 $\pm$ 54,39	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Bảng 3.6 cho thấy số lượng tiểu cầu trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và lô trị 2 có sự thay đổi ở các thời điểm nghiên cứu sau 2 tuần, 4 tuần và sau 2 tuần ngừng thuốc nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p > 0,05$).

3.1.2.3. Đánh giá chức năng gan

Đánh giá ảnh hưởng của VQK đối với chức năng gan thông qua định lượng hoạt độ enzyme AST, ALT và nồng độ Protein toàn phần, bilirubin toàn phần và cholesterol trong máu thỏ. Kết quả trình bày trong các bảng 3.7 cho đến bảng 3.10.

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của VQK đến hoạt độ ALT, AST trong máu thử

Thời gian	Hoạt độ ALT (UI/l)			P
	<i>Lô chứng</i> $\bar{X} \pm SD$	<i>Lô trị 1</i> $\bar{X} \pm SD$	<i>Lô trị 2</i> $\bar{X} \pm SD$	
Trước uống thuốc	40,06 $\pm$ 9,84	37,89 $\pm$ 12,02	42,69 $\pm$ 4,31	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	45,56 $\pm$ 6,39	41,89 $\pm$ 8,58	42,12 $\pm$ 9,19	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	49,28 $\pm$ 14,90	44,68 $\pm$ 8,23	49,00 $\pm$ 9,18	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 2 tuần ngừng thuốc	46,83 $\pm$ 8,15	49,90 $\pm$ 8,93	56,87 $\pm$ 17,24	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Thời gian	Hoạt độ AST (UI/l)			P
	<i>Lô chứng</i> $\bar{X} \pm SD$	<i>Lô trị 1</i> $\bar{X} \pm SD$	<i>Lô trị 2</i> $\bar{X} \pm SD$	
Trước uống thuốc	38,25 $\pm$ 10,63	37,30 $\pm$ 6,32	34,97 $\pm$ 7,33	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	46,72 $\pm$ 9,86	40,70 $\pm$ 8,56	41,15 $\pm$ 9,47	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	42,21 $\pm$ 10,57	35,08 $\pm$ 6,88	40,42 $\pm$ 9,94	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 2 tuần ngừng thuốc	37,84 $\pm$ 11,84	42,70 $\pm$ 16,40	49,97 $\pm$ 11,31	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Bảng 3.8 cho thấy sau 2 tuần, 4 tuần uống VQK liên tục và sau 2 tuần ngừng thuốc, hoạt độ AST và ALT trong máu thử ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều có sự thay đổi, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của VQK đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu thỏ

Thời gian	Bilirubin toàn phần(mmol/l)			P
	Lô chứng $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 1 $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 2 $\bar{X} \pm SD$	
Trước uống thuốc	12,15 $\pm$ 0,22	12,04 $\pm$ 0,15	12,18 $\pm$ 0,24	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	12,25 $\pm$ 0,44	12,15 $\pm$ 0,33	12,22 $\pm$ 0,29	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	12,14 $\pm$ 0,30	12,25 $\pm$ 0,34	12,21 $\pm$ 0,21	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 2 tuần ngừng thuốc	12,21 $\pm$ 0,28	12,03 $\pm$ 0,28	12,20 $\pm$ 0,41	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Bảng 3.8 cho thấy sự khác biệt về nồng độ bilirubin toàn phần trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và lô trị 2 sau 2 tuần, 4 tuần và sau 2 tuần ngừng thuốc đều chưa có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của VQK đến nồng độ albumin trong máu thỏ

Thời gian	Albumin (g/dl)			P
	Lô chứng $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 1 $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 2 $\bar{X} \pm SD$	
Trước uống thuốc	5,64 $\pm$ 0,20	5,82 $\pm$ 0,21	5,82 $\pm$ 0,23	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	5,78 $\pm$ 0,33	5,83 $\pm$ 0,21	5,81 $\pm$ 0,23	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	5,86 $\pm$ 0,31	6,08 $\pm$ 0,36	5,93 $\pm$ 0,34	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 2 tuần ngừng thuốc	5,90 $\pm$ 0,36	5,97 $\pm$ 0,14	5,98 $\pm$ 0,19	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Bảng 3.9 cho thấy sự khác biệt về nồng độ Albumin trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều chưa có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của VQK đến nồng độ cholesterol trong máu thỏ

Thời gian	Cholesterol (mmol/l)			P
	Lô chứng $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 1 $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 2 $\bar{X} \pm SD$	
Trước uống thuốc	2,20 $\pm$ 0,17	2,04 $\pm$ 0,19	2,17 $\pm$ 0,24	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	2,01 $\pm$ 0,21	1,95 $\pm$ 0,13	2,10 $\pm$ 0,44	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	2,05 $\pm$ 0,31	2,02 $\pm$ 0,23	2,06 $\pm$ 0,44	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 2 tuần ngừng thuốc	2,40 $\pm$ 0,62	2,27 $\pm$ 0,58	2,13 $\pm$ 0,45	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Bảng 3.10 cho thấy sự khác biệt về nồng độ cholesterol trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và lô trị 2 ở các thời điểm đều chưa có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ($p > 0,05$).

3.1.2.4.Đánh giá chức năng thận

Đánh giá ảnh hưởng của VQK đối với chức năng thận thông qua định lượng creatinin huyết thanh. Kết quả thể hiện ở bảng 3.11.

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của VQK đến nồng độ creatinin trong máu thỏ

Thời gian	Creatinin (mg/dl)			P
	Lô chứng $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 1 $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 2 $\bar{X} \pm SD$	
Trước uống thuốc	1,05 $\pm$ 0,05	1,04 $\pm$ 0,05	1,06 $\pm$ 0,05	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	1,05 $\pm$ 0,05	1,04 $\pm$ 0,05	1,11 $\pm$ 0,18	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	1,06 $\pm$ 0,07	1,07 $\pm$ 0,07	1,06 $\pm$ 0,05	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 2 tuần ngừng thuốc	1,04 $\pm$ 0,05	1,04 $\pm$ 0,05	1,05 $\pm$ 0,05	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Bảng 3.11 cho thấy ở cả lô trị 1 và lô trị 2 nồng độ creatinin trong máu thỏ không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

3.1.2.5. Ảnh hưởng đến mô bệnh học

Sau 4 tuần uống VQK, tất cả thỏ được mổ để quan sát đại thể các cơ quan. Sau đó mỗi lô lấy ngẫu nhiên 3 con để làm tiêu bản vi thể gan và thận, kết quả thu được như sau:

* Sau 4 tuần uống thuốc

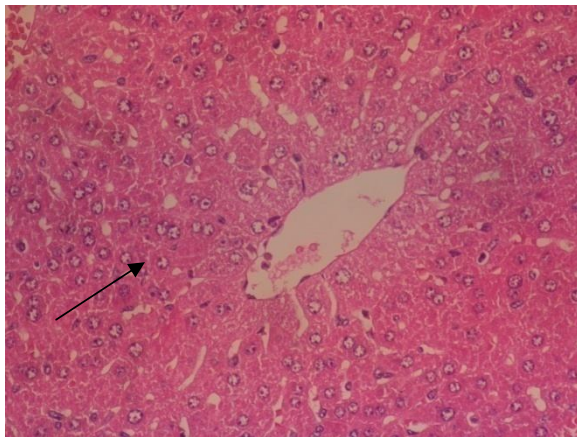
- *Đại thể*: Trên tất cả các thỏ thực nghiệm, không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tuyến, thận và hệ thống tiêu hóa của thỏ.

- *Vi thể*:

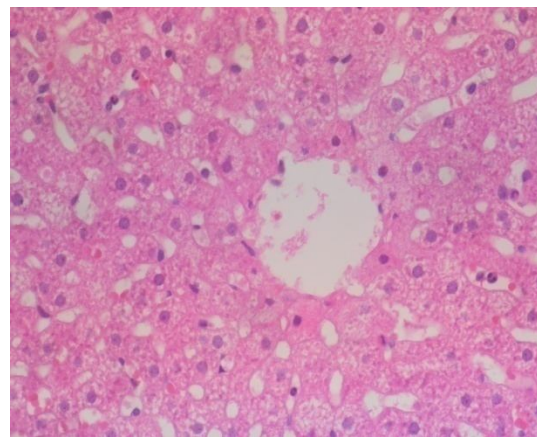
* Hình thái vi thể gan

➤ Lô chứng

Đa số bệnh phẩm tế bào gan ở lô chứng có cấu trúc bình thường, nhân tế bào tròn đều, không thoái hóa, không hoại tử (*ảnh 3.1a*). Riêng mẫu bệnh phẩm thỏ số 64 có thoái hóa nhẹ tế bào gan, bào tương tế bào bắt màu không đồng nhất, trong bào tương có các hốc sáng nhỏ (*ảnh 3.1b*).



a. Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng
(HE x 400)
Tế bào gan bình thường

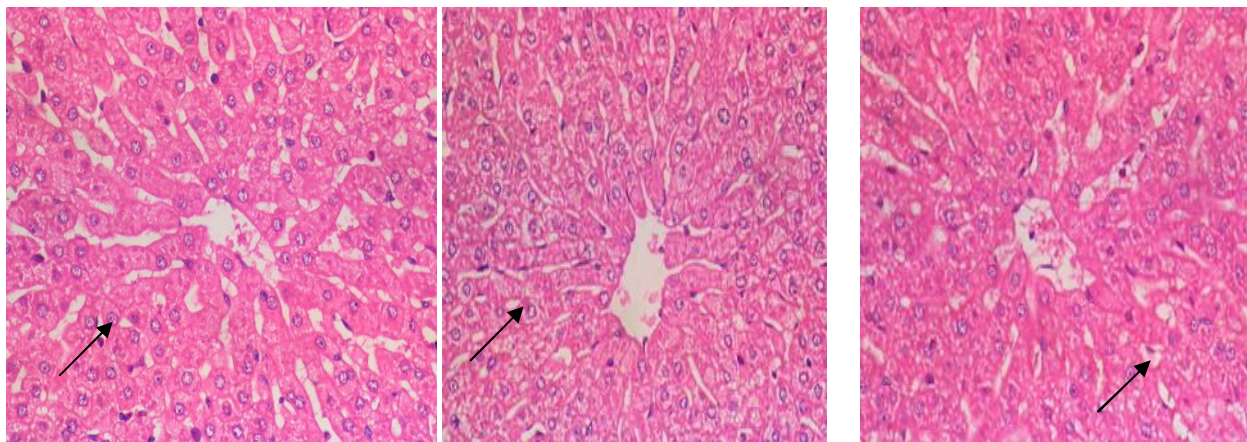


b. Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng số 64 (HE x 400)
Tế bào gan thoái hóa nhẹ

Ảnh 3.1. Hình ảnh vi thể gan lô chứng

➤ Lô trị 1 và 2

Thỏ lô trị 1 uống cao Vị quân khang liều 5,4 g dược liệu /kg/ngày và lô trị 2 uống liều 27g dược liệu /kg/ngày, đa số các mẫu bệnh phẩm tế bào gan có cấu trúc bình thường (ảnh 3.2a). Riêng mẫu bệnh phẩm ở thỏ số 34 lô trị 1 (ảnh 3.2b).và thỏ số 24 lô trị 2 có thoái hóa nhẹ tế bào gan (ảnh 3.2c).



a. Hình vi thể gan thỏ lô trị 1

(HE x 400) (thỏ số 33)

Tế bào gan bình thường

b. Hình vi thể gan thỏ lô trị 1

(HE x 400) (thỏ số 34)

Tế bào gan thoái hóa nhẹ

c. Hình vi thể gan thỏ lô trị 2

(HE x 400)(thỏ số 24)

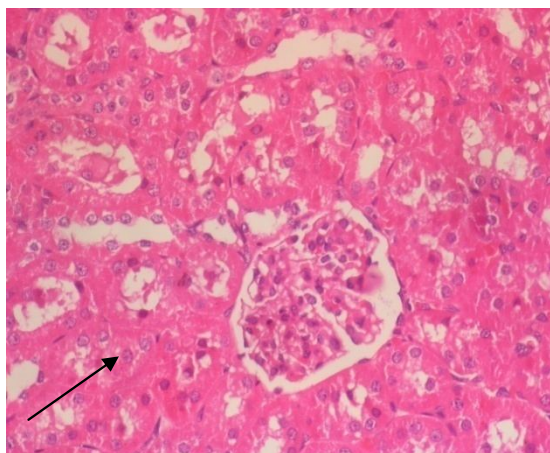
Tế bào gan thoái hóa nhẹ

Ảnh 3.2. Hình ảnh vi thể gan lô trị 1 và 2 sau 4 tuần uống thuốc thử

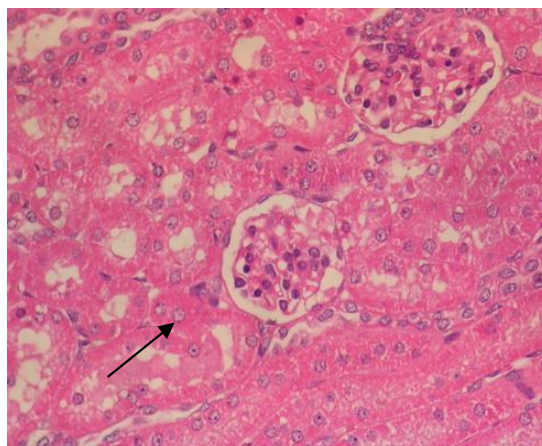
* Hình ảnh vi thể thận

➤ Lô chứng

Thỏ lô chứng đa số mẫu bệnh phẩm có cấu trúc cầu thận, ống thận bình thường (ảnh 3.3 a), riêng mẫu bệnh phẩm thận thỏ chứng số 62 có thoái hóa nhẹ của một số tế bào ống lượn gần, bào tương tế bào bắt màu không đồng nhất, có vùng sáng (ảnh 3.3 b)



a. Hình thái vi thể thận lô chứng
(HE x 400) (thỏ số 63)
→ Thận bình thường

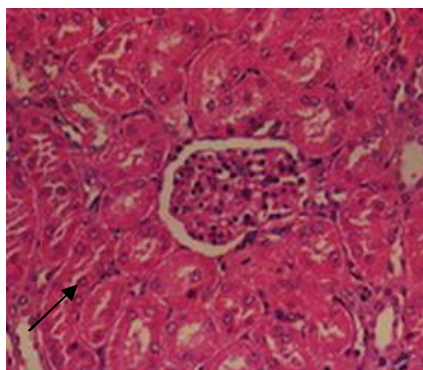


b. Hình thái vi thể thận lô chứng
(HE x 400) (thỏ số 62)
→ Thận thoái hóa nhẹ ống lượn gần

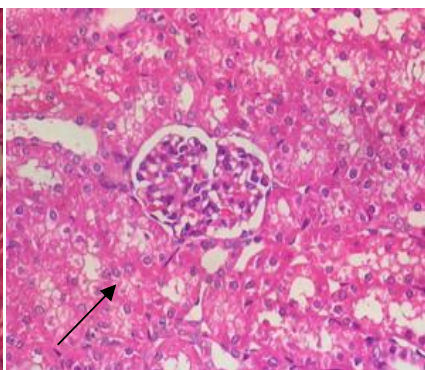
Ảnh 3.3. Hình ảnh vi thể thận thỏ lô chứng sau 4 tuần uống thuốc thử

Lô trị 1 và 2

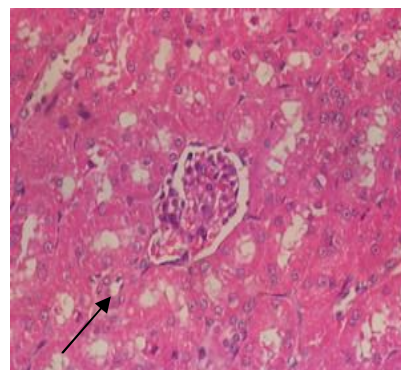
Thỏ lô trị 1 đa số các mẫu bệnh phẩm có cấu trúc cầu thận, ống thận bình thường (ảnh 3.4.a), riêng mẫu bệnh phẩm thận thỏ số 32 lô trị 1 (ảnh 3.4.b) và thỏ số 23 lô trị 2 (ảnh 3.4.c) có thoái hóa nhẹ của một số tế bào ống lượn gần.



a. Hình vi thể thận thỏ lô trị 1
(HE x 400) (thỏ số 34)
→ Thận bình thường



b. Hình vi thể thận thỏ lô trị 1
(HE x 400) (thỏ số 32)
→ thoái hóa nhẹ ống lượn gần



c. Hình vi thể thận thỏ lô trị 2
(HE x 400) (thỏ số 23)
→ thoái hóa nhẹ ống lượn gần

Ảnh 3.4. Hình ảnh vi thể thận thỏ lô trị 1 và 2 sau 4 tuần uống thuốc thử

*** Sau 2 tuần ngừng uống thuốc**

- *Đại thể:* Trên tất cả các thử thực nghiệm, không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hóa của thỏ.
- *Vi thể:* Hình thái vi thể gan ở tất cả các lô chứng, lô trị 1 và lô trị 2 các mẫu bệnh phẩm tế bào gan đều có cấu trúc bình thường.

3.2.KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU MỘT SỐ TÁC DỤNG DƯỢC LÝ CỦA VỊ QUẢN KHANG

3.2.1.Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau

Đau là một triệu chứng thường gặp của viêm loét dạ dày. Do đó, một mục tiêu trong điều trị là phải giảm được cơn đau. Vì vậy chúng tôi đã nghiên cứu tác dụng giảm đau của VQK theo hai phương pháp mâm nóng và phương pháp gây quận đau bằng acid acetic.

3.2.1.1.Tác dụng giảm đau của VQK theo phương pháp mâm nóng

Kết quả nghiên cứu về tác dụng giảm đau theo phương pháp mâm nóng (Hot plate) được thể hiện trong bảng 3.12.

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của VQK lên thời gian phản ứng với nhiệt của chuột nhắt trắng

Lô chuột	n	Thời gian phản ứng với nhiệt (giây)		P
		<i>Trước</i> $\bar{X} \pm SD$	<i>Sau</i> $\bar{X} \pm SD$	
Lô 1(chứng)	10	23,61 $\pm$ 6,57	23,95 $\pm$ 7,63	> 0,05
Lô 2: (tiêm Morphin hydroclorid 10mg/kg)	10	23,67 $\pm$ 4,35	33,03 $\pm$ 7,59	<u>< 0,01</u>
P ₂₋₁		> 0,05	<u>< 0,05</u>	
Lô 3: Vị quản khang liều thấp	10	23,23 $\pm$ 4,19	32,85 $\pm$ 8,74	<u>< 0,01</u>
P ₃₋₁		> 0,05	<u>< 0,05</u>	
P ₃₋₂		> 0,05	> 0,05	
Lô 4: Vị quản khang liều	10	23,75 $\pm$ 4,89	31,23 $\pm$ 6,94	<u>< 0,05</u>
P ₄₋₁		> 0,05	<u>< 0,05</u>	
P ₄₋₂		> 0,05	> 0,05	
P ₄₋₃		> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: theo bảng 3.12 chuột ở lô 2 thời gian phản ứng với nhiệt có tác dụng kéo dài rõ rệt so với lô chứng ($p_{2-1} < 0,05$). Chuột ở lô 3 uống VQK liều thấp (22g được liệu/kg/ngày) và lô 4 (44g được liệu/kg/ngày) thời gian phản ứng với nhiệt của chuột có tác dụng kéo dài rõ rệt so với trước khi uống thuốc ($p < 0,01$ và $p < 0,05$) và so với lô chứng ($p < 0,05$).

3.2.1.2. Tác dụng giảm đau của VQK theo phương pháp gây đau bằng acid acetic.

Một giờ sau khi cho chuột uống dung dịch NaCl 0,9% hoặc thuốc nghiên cứu, gây quặn đau bằng cách tiêm vào màng bụng của chuột dung dịch acid acetic 2% rồi đếm số cơn quặn đau trong 25 phút đầu. Kết quả trình bày trong bảng 3.13.

Bảng 3.13. Ảnh hưởng của VQK lên số cơn quặn đau của chuột nhắt trắng

Lô chuột	n	Số cơn quặn đau (số cơn/ 5 phút)					
		$\bar{X} \pm SD$					
		0 – 5 phút	> 5 - 10 phút	> 10 - 15 phút	> 15- 20phút	> 20-25 phút	> 25 – 30 phút
Lô 1 (chứng)	10	5,60 $\pm 2,46$	15,60 $\pm$ 5,04	16,30 $\pm$ 5,91	14,40 $\pm$ 5,83	10,80 $\pm$ 4,37	8,00 $\pm$ 3,83
Lô 2 (aspégic 100mg/kg)	10	2,50 $\pm 1,51$	9,90 $\pm$ 2,23	11,00 $\pm$ 2,83	9,40 $\pm$ 2,37	6,70 $\pm$ 2,36	4,80 $\pm$ 2,39
P_{2-1}		< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Lô 3	10	2,80 $\pm$ 1,81	12,10 $\pm$ 3,84	12,20 $\pm$ 2,97	9,70 $\pm$ 2,36	7,10 $\pm$ 1,91	4,10 $\pm$ 1,85
Lô 4	10	3,09 $\pm$ 1,76	11,36 $\pm$ 2,01	12,00 $\pm$ 4,07	9,00 $\pm$ 3,44	6,73 $\pm$ 3,07	4,09 $\pm$ 2,95
P 3-1		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01
P3-2		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
P4-1		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
P4-2		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
P4-3		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: theo bảng 3.13 cho thấy Aspégic liều 100mg/kg có tác dụng làm giảm số cơn quặn đau ở tất cả các thời điểm nghiên cứu. Chuột ở lô 3 uống VQK liều thấp (22g dược liệu/kg/ngày) và lô 4 uống VQK liều cao (44g dược liệu/kg/ngày) đều có tác dụng làm giảm số cơn quặn đau rõ rệt ở tất cả các thời điểm nghiên cứu so với lô chứng ($p < 0,05$ hoặc $p < 0,01$); tác dụng giảm đau này tương đương với aspégic (p_{3-2} và $p_{4-2} > 0,05$). Sự khác biệt về tác dụng giảm đau ở 2 lô uống VQK liều thấp và VQK liều cao chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm bảo vệ niêm mạc dạ dày

Kết quả về tác dụng chống viêm bảo vệ dạ dày của thuốc VQK được tiến hành trên mô hình gây viêm loét dạ dày chuột cống bằng indomethacin. Kết quả được trình bày trong bảng 3.14.

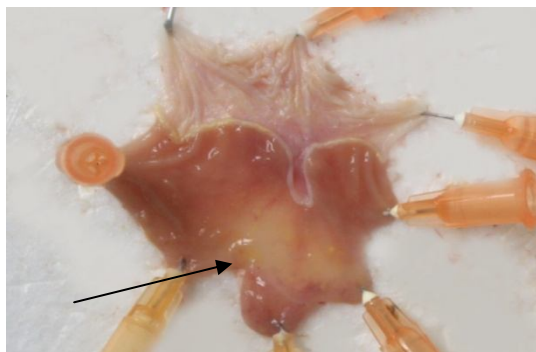
Bảng 3.14. Kết quả tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày trên chuột cống

Lô nghiên cứu	n	Chỉ số loét UI $\bar{X} \pm SD$	Ức chế loét (%)	P So với lô mô hình
Lô 1: Chứng	9	Không có vết loét	0	
Lô 2: Mô hình	9	$17,53 \pm 0,80$	0	
Lô 3: Misoprostol	9	$14,31 \pm 1,21$	18	$P < 0,001$
Lô 4: VQK liều thấp	9	$18,11 \pm 1,11$	0	$P > 0,05$
Lô 5: VQK liều cao	9	$11,78 \pm 1,58$	33	$P < 0,001$

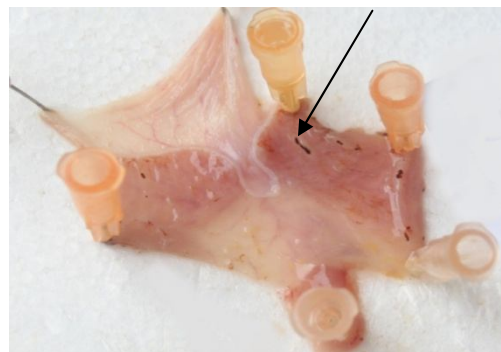
Nhận xét: theo bảng 3.14 sự khác biệt về chỉ số loét ở chuột lô 4 (uống VQK liều 13g dược liệu /kg) so với lô mô hình chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chuột ở lô 5 (liều 26g dược liệu/ kg) so với lô mô hình, chỉ số loét khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$), phần trăm ức chế loét là 33%.

Kết quả về hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày chuột cống như sau:

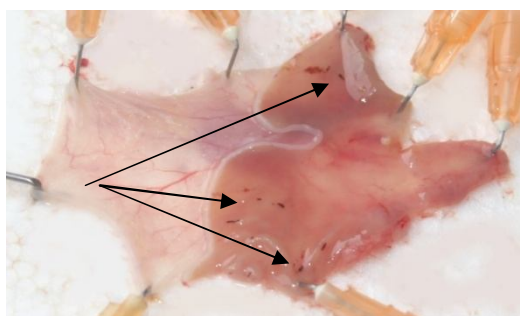
* *Hình ảnh đại thể*



a. Dạ dày lô 1- bình thường



b. Dạ dày chuột lô 2 -Tổn thương loét



c. Dạ dày chuột lô 4 có nhiều tổn thương loét



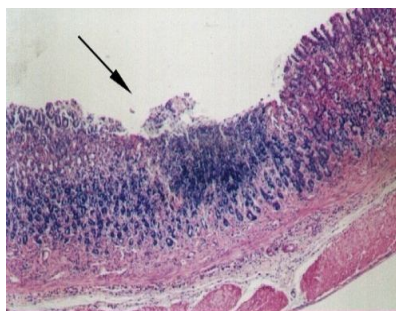
d. Dạ dày chuột lô 5 không có ổ loét

Ảnh 3.5. Hình ảnh đại thể dạ dày chuột

trên mô hình gây loét bằng Indomethacin

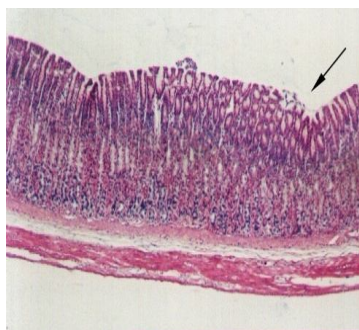
Nhận xét: Phần lớn dạ dày chuột ở lô dùng indomethacin và VQK liều thấp có hình ảnh xung huyết và tổn thương loét (ảnh 3.5 b & 3.5c) và dạ dày chuột ở lô 5 (ảnh 3.5d) dùng VQK liều cao dạ dày chuột không có tổn thương loét.

**Hình ảnh vi thể*



a. Vi thể dạ dày chuột lô 2
(HE x 40)

Mô hình gây loét



b. Vi thể dạ dày chuột lô 3
(HE x 40)

Mô hình dùng Misoprostol



c. Vi thể dạ dày chuột lô 5
(HE x 40)

Mô hình dùng VQK liều cao

Ảnh 3.6. Hình ảnh vi thể dạ dày chuột trên mô hình gây loét bằng Indomethacin

Nhận xét: Hình ảnh vi thể dạ dày chuột ở lô 2 (mô hình gây loét) dạ dày chuột có những tổn thương loét rõ (ảnh 3.6.a), còn hình ảnh chuột ở lô 3 dùng Misoprostol (ảnh 3.6.b) và lô 5 dùng VQK liều cao (ảnh 3.6c) tổn thương loét không rõ.

3.2.3. Tác dụng ức chế vi khuẩn *Helicobacter pylori* của VQK in vitro

Các đĩa thạch có VQK trộn với vi khuẩn H.P và được so sánh với các đĩa thạch cấy vi khuẩn H.P nồng độ chuẩn (10^8 vi khuẩn/ml). Kết quả mức độ ức chế vi khuẩn H.P được thể hiện ở bảng 3.15.

Bảng 3.15. Mức độ ức chế vi khuẩn H.P của VQK

Độ loãng	Mức độ vi khuẩn		
	Sau 2 giờ tiếp xúc	Sau 6 giờ tiếp xúc	Sau 24 giờ tiếp xúc
1/4	-	-	-
1/8	-	-	-
1/16	-	-	-
1/32	10^4	-	-
1/64	10^6	-	-
1/128	10^7	-	-

***Chú thích:** (-) Vi khuẩn bị ức chế hoàn toàn.

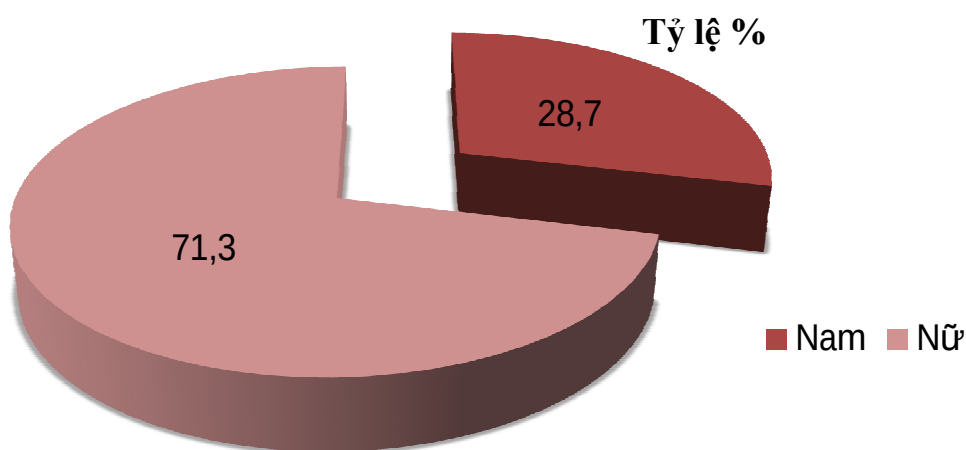
Nhận xét: bảng 3.15 cho thấy VQK nồng độ từ 1/4 đến 1/16 vi khuẩn H.P bị ức chế hoàn toàn ở mọi thời điểm 2 giờ, 6 giờ và 24 giờ tiếp xúc.

Ở nồng độ pha loãng 1/32 đến 1/128 mức độ ức chế vi khuẩn giảm dần sau 2 giờ tiếp xúc nhưng sau 6 giờ và 24 giờ vi khuẩn vẫn bị ức chế hoàn toàn vi khuẩn.

3.3.KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN TÍNH *HELCOBACTER PYLORI* DƯƠNG TÍNH

94 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn và thực hiện đúng quy trình nghiên cứu đã được điều trị nội trú tại bệnh viện Đa khoa YHCT Hà Nội từ tháng 3/2012 đến tháng 7/2013. Kết quả nghiên cứu như sau:

3.3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu trước điều trị



Biểu đồ 3.1. Sự phân bố về giới tính

Nhận xét: biểu đồ 3.1 cho thấy tỷ lệ nữ giới mắc bệnh cao hơn nam giới, nữ giới chiếm 71,3% và nam giới mắc bệnh chiếm 28,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.16. Phân bố bệnh nhân theo tuổi đời

Lứa tuổi	Phân bố bệnh nhân		P
	n=94	%	
<29	18	19,1	>0,05
30-39	14	14,9	
40-49	26	27,7	
50-59	22	23,4	
>60	14	14,9	

Nhận xét: theo bảng 3.16 cho thấy các lứa tuổi mắc bệnh có sự khác nhau không nhiều, lứa tuổi từ 40- 49 cao nhất chiếm 27,7%. Sự khác biệt về lứa tuổi chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.17. Phân bố bệnh nhân theo thời gian mắc bệnh

Thời gian	Phân bố bệnh nhân		P
	n=94	%	
<1 năm	8	8,5	>0,05
1-<5 năm	39	41,5	
5-10 năm	29	30,9	
> 10 năm	18	19,1	

Nhận xét: bảng 3.17 cho thấy thời gian mắc bệnh từ 1-<5 năm và 5-10 năm có tỷ lệ cao và gần tương đương nhau, thời gian mắc bệnh <1 năm chiếm tỷ lệ thấp (8,5%). Sự khác biệt về thời gian mắc bệnh chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.18. Sự liên quan đến tiền sử gia đình

Lứa tuổi	Phân bố bệnh nhân		P
	n=94	%	
Có tiền sử gia đình	58	61,7	<0,05
Không có tiền sử	36	38,3	

Nhận xét: bảng 3.18 cho thấy các trường hợp có tiền sử gia đình mắc bệnh viêm dạ dày cao hơn không có tiền sử gia đình. Sự khác biệt về yếu tố gia đình có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

Bảng 3.19. Định khu tổn thương trên nội soi trước điều trị

Vị trí	Phân bố bệnh nhân		P
	n=94	%	
Thân vị	0	0	<0,05
Hang vị	63	67,1	
Toàn bộ dạ dày	31	32,9	

Nhận xét: theo bảng 3.19 cho thấy tổn thương hang vị (67,1%) gấp 2 lần tổn thương toàn bộ dạ dày (32,9%) và không có trường hợp nào tổn thương thân vị đơn thuần. Sự khác biệt về vị trí tổn thương trên nội soi có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

Bảng 3.20. Phân bố hình thái viêm trên MBH trước điều trị

Hình thái viêm	Phân bố bệnh nhân		p
	n	%	
Viêm nông	32	34,1	>0,05
Viêm teo nhẹ	32	34,1	
Viêm teo vừa	30	31,8	
Viêm teo nặng	0	0	

Nhận xét: theo bảng 3.20 cho thấy hình thái viêm trên mô bệnh học tương đương nhau và không có trường hợp nào tổn thương viêm teo nặng. Sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.3.2. Kết quả điều trị trên bệnh nhân

Bảng 3.21. Sự thay đổi các triệu chứng trước và sau điều trị VQK

Triệu chứng	Trước điều trị n=94		Sau điều trị n=94		P
	n	%	n	%	
Đau thượng vị	56	59,6	10	10,6	<0,01
Đầy chướng khó tiêu	75	79,8	4	4,3	<0,01
Nóng rát thượng vị	16	17,0	0	0	-
Ợ hơi, ợ chua	47	50,0	1	1,1	<0,01
Buồn nôn, nôn	21	22,3	0	0	-
Đắng miệng	17	18,1	2	2,1	<0,01
Ăn kém	79	84,0	10	10,6	<0,01
Đại tiện táo	52	55,3	13	13,8	<0,01
Đại tiện nát	5	5,3	0	0	-
Đại tiện bình thường	37	39,4	78	82,9	<0,01

Nhận xét: bảng 3.2 cho thấy 94 trường hợp nghiên cứu các triệu chứng đều có sự thuyên giảm hoặc hết sau điều trị. Triệu chứng đầy chướng bụng khó tiêu trước điều trị 79,8% thuyên giảm nhiều, sau điều trị còn 4,3%. Sự thay đổi các triệu chứng trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p<0,01$.

Bảng 3.22. Kết quả hình ảnh nội soi trước và sau điều trị

Tổn thương	Trước điều trị n=94		Sau điều trị n=94		P
	n	%	n	%	
Không tổn thương	0	0	64	68,1	<0,01
Nội soi có tổn thương	94	100	30	31,9	
Phù nề xuất tiết dịch	60	63,8	13	13,8	
Trợt phẳng	18	19,2	6	6,4	
Trợt lõm	15	15,9	11	11,7	
Trào ngược dịch mật	1	1,1	0	0	

Nhận xét: bảng 3.22 cho thấy sau điều trị hình ảnh nội soi phù nề xuất tiết dịch có sự thay đổi nhiều nhất, hình ảnh trợt phẳng và trợt lõm ít có sự thay đổi. Sự khác biệt trước và sau điều trị về hình ảnh nội soi có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Bảng 3.23. Mức độ viêm hoạt động trên MBH trước và sau điều trị

Mức độ	Trước điều trị n=94		Sau điều trị n=94		P
	n	%	n	%	
Không hoạt động	0	0	58	61,7	<0,01
Có hoạt động	94	100	36	38,3	
Hoạt động nhẹ	42	44,7	27	28,7	
Hoạt động vừa	40	42,6	8	8,5	
Hoạt động nặng	12	12,7	1	1,1	

Nhận xét: bảng 3.23 cho thấy sau điều trị các mức độ viêm hoạt động đều có sự thay đổi, mức độ viêm không hoạt động đạt 61,7% và mức độ hoạt động nặng còn chiếm tỷ lệ thấp 1,1%. Sự khác biệt về mức độ viêm hoạt động trên mô bệnh học trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Bảng 3.24. Mức độ *Helicobacter pylori* trước và sau điều trị

Mức độ	Trước điều trị n=94		Sau điều trị n=94		P
	n	%	n	%	
H.P âm tính	0	0	68	72,3	<0,01
H.P dương tính	94	100	26	27,6	
H.P (+)	32	34,0	16	17,0	
H.P (++)	45	47,9	10	10,6	
H.P (+++)	17	18,1	0	0	

Nhận xét: bảng 3.24 cho thấy trước và sau điều trị mức độ H.P dương tính đều có sự thay đổi. Sau điều trị mức độ H.P trở về âm tính đạt 72,3% và cũng không còn trường hợp nào H.P ở mức độ nặng (+++). Sự khác biệt về hiệu quả diệt H.P trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Bảng 3.25. Sự thay đổi một số các chỉ số huyết học và sinh hóa trước và sau điều trị

Chỉ số	Trước điều trị $\bar{X} \pm SD$	Sau điều trị $\bar{X} \pm SD$	P
Số lượng hồng cầu(G/l)	4,59± 0,36	4,58±0,52	>0,05
Số lượng bạch cầu(T/l)	6,67± 1,21	6,33±1,08	>0,05
Hemoglobin(g/l)	139,8±16,3	141,2±15,8	>0,05
Hematocrit(%)	41,06±4,34	42,39±3,26	>0,05
Ure (mmol/l)	5,23± 1,12	5,12 ± 1,16	>0,05
Creatinin(μ mol/l)	78,3 ±18,24	79,6±16,38	>0,05
AST(U/l)	27,42±12,3	27,17±11,87	>0,05
ALT(U/l)	24,26±10,81	25,35 ± 9,14	>0,05

Nhận xét: bảng 3.25 cho thấy sự thay đổi các chỉ số huyết học (số lượng hồng cầu, bạch cầu, hemoglobin, hematocrit) và các chỉ số sinh hóa máu (ure, creatinin, AST, ALT) trước và sau điều trị VQK chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.3.3. Kết quả nghiên cứu đối với hai nhóm bệnh của Y học cổ truyền

3.3.3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu trước điều trị của hai thể bệnh

Bảng 3.26. Hình ảnh tổn thương nội soi trước điều trị ở hai nhóm

Tổn thương	Khí trệ n=48		Hỏa uất n=46		P
	n	%	n	%	
Phù nề xuất tiết dịch	43	89,6	17	37,0	<0,01
Trợt phẳng	0	0	18	39,1	
Trợt lõm	5	10,4	10	21,7	
Trào ngược dịch mật	0	0	1	2,2	
Phì đại niêm mạc	0	0	0	0	
Teo niêm mạc	0	0	0	0	

Nhận xét: trong bảng 3.26 cho thấy sự phân bố các hình thái viêm trên nội soi ở hai nhóm có sự khác nhau. Nhóm Khí trệ hình ảnh phù nề xuất tiết dịch chiếm tỷ lệ cao hơn so với nhóm Hỏa uất và không có tổn thương trợt phẳng. Nhóm Hỏa uất hình ảnh tổn thương đa dạng hơn nhóm Khí trệ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Bảng 3.27. Sự phân bố hình thái viêm trên MBH trước điều trị ở hai nhóm

Hình thái viêm	Khí trệ n=48		Hỏa uất n=46		P
	n	%	n	%	
Viêm nông	22	45,8	10	21,7	<0,01
Viêm teo nhẹ	19	39,6	13	28,3	
Viêm teo vừa	7	14,6	23	50,0	
Viêm teo nặng	0	0	0	0	

Nhận xét: bảng 3.27 cho thấy hình thái viêm ở hai nhóm có sự khác nhau. Ở nhóm Hỏa uất Mức độ viêm teo vừa chiếm tỷ lệ cao, trong khi đó nhóm Khí trệ mức độ

viêm nông lại chiếm tỷ lệ cao. Sự khác biệt về hình thái viêm trên MBH ở hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Bảng 3.28. Mức độ viêm hoạt động trên MBH trước điều trị ở hai nhóm

Mức hoạt động	Khí trệ n=48		Hỏa uất n=46		P
	n	%	n	%	
Hoạt động nhẹ	29	60,4	13	28,3	<0,01
Hoạt động vừa	19	39,6	21	45,7	
Hoạt động nặng	0	0	12	26,0	

Nhận xét: bảng 3.28 cho thấy ở nhóm Khí trệ mức độ hoạt động nhẹ chiếm chủ yếu và cao hơn nhóm Hỏa uất. Ở nhóm Hỏa uất mức độ hoạt động nặng chiếm 26,0%, trong khi đó nhóm Khí trệ không có trường hợp nào. Sự khác biệt mức độ viêm hoạt động trên MBH ở hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.29. Mức độ H.P dương tính trên MBH trước điều trị ở hai nhóm

Mức độ H.P	Khí trệ n=48		Hỏa uất n=46		P
	n	%	n	%	
H.P (+)	24	50,0	8	17,4	<0,01
H.P (+ +)	19	39,6	26	56,5	
H.P (+ + +)	5	10,4	12	26,1	

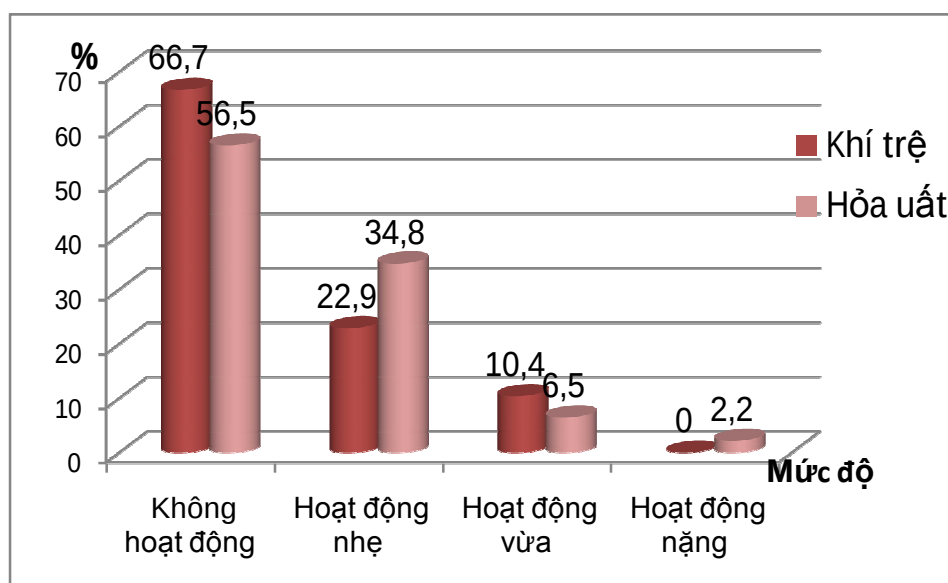
Nhận xét: bảng 3.29 cho thấy nhìn chung hai nhóm mức độ nhiễm H.P (+++) đều chiếm tỷ lệ thấp. Nhiễm H.P (++) ở nhóm Hỏa uất chiếm tỷ lệ cao nhất (56,5%), ngược lại nhóm Khí trệ nhiễm H.P (+) lại chiếm tỷ lệ cao nhất (50,0%). Sự khác biệt về mức độ nhiễm H.P ở hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

3.3.3.2. So sánh kết quả điều trị của VQK đối với hai thể bệnh

Bảng 3.30. Hiệu quả điều trị trên mức độ hoạt động viêm trên MBH ở hai nhóm

Tổn thương	Khí trệ n=48		Hỏa uất n=46	
	Trước ĐT n(%)	Sau ĐT n(%)	Trước ĐT n(%)	Sau ĐT n(%)
Không hoạt động	0	32(66,7)	0	26(56,5)
Hoạt động nhẹ	29(60,4)	11(22,9)	13(28,3)	16(34,8)
Hoạt động vừa	19(39,6)	5(10,4)	21(45,6)	3(6,5)
Hoạt động nặng	0	0	12(26,1)	1(2,2)
<i>P (trước sau)</i>	<0,05		<0,05	
<i>P (hai nhóm)</i>	>0,05			

Nhận xét: theo bảng 3.30 và biểu đồ 3.2, sau điều trị mức độ viêm hoạt động ở hai nhóm đều có sự thay đổi. Mức độ viêm không hoạt động sau điều trị ở nhóm Khí trệ (66,7%) cao hơn nhóm hỏa uất (56,5%), nhưng sự thay đổi về mức độ viêm hoạt động ở hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

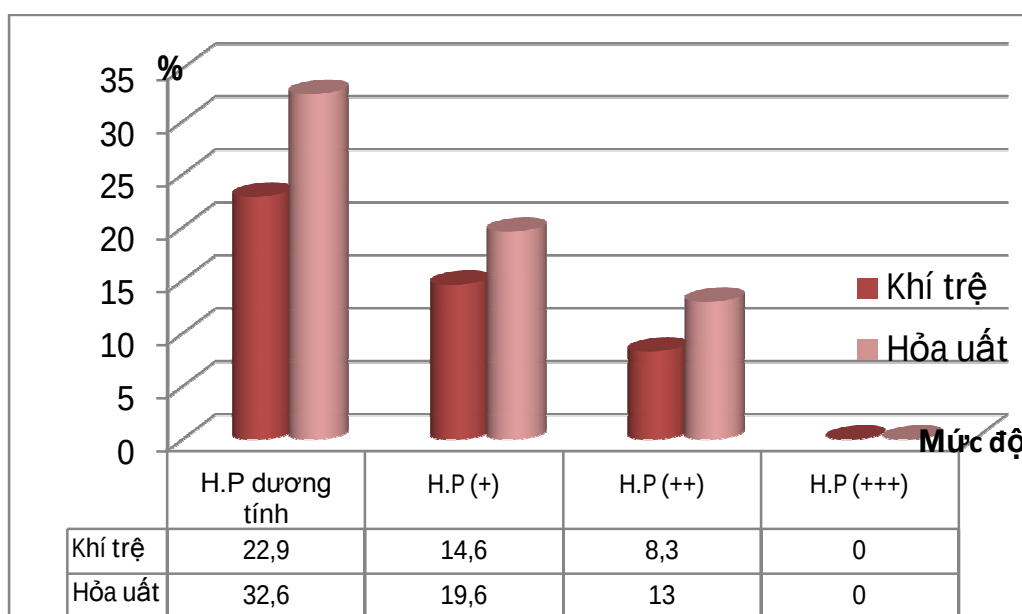


Biểu đồ 3.2. So sánh về mức độ hoạt động viêm ở hai nhóm sau điều trị

Bảng 3.31. Hiệu quả diệt *Helicobacter pylori* ở hai nhóm

Mức độ	Khí trệ n=48		Hỏa uất n=46	
	Trước ĐT n(%)	Sau ĐT n(%)	Trước ĐT n(%)	Sau ĐT N(%)
H.P âm tính	0	37(77,1)	0	31(67,1)
H.P dương tính	48(100)	11(22,9)	46(100)	15(32,6)
H.P (+)	24(50,0)	7(14,6)	8(17,4)	9(19,6)
H.P (++)	19(39,6)	4(8,3)	26(56,5)	6(13,0)
H.P (+++)	5(10,4)	0	12(26,1)	0
<i>P (trước sau)</i>	<0,05		<0,05	
<i>P (hai nhóm)</i>	>0,05			

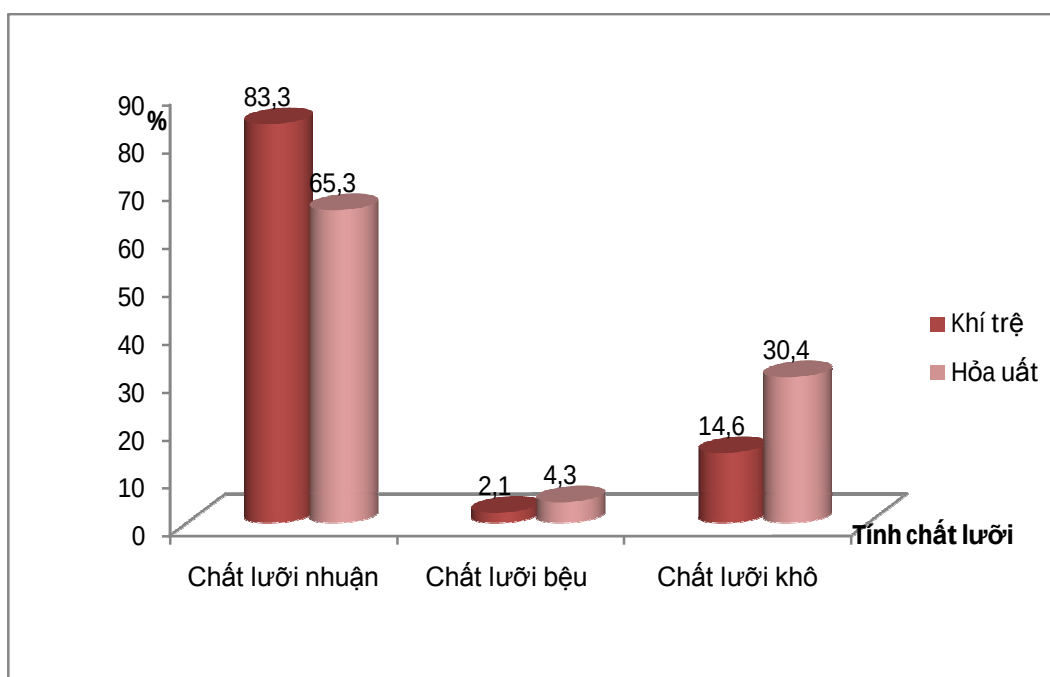
Nhận xét: theo bảng 3.31 và biểu đồ 3.3, sau điều trị mức độ H.P dương tính đều có sự thay đổi. Ở cả hai nhóm đều không còn trường hợp nào H.P (+++) và tỷ lệ H.P âm tính sau điều trị nhóm Khí trệ (77,1%) cao hơn nhóm Hỏa uất (67,1%). Sự khác biệt về kết quả diệt H.P sau điều trị giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

**Biểu đồ 3.3:** So sánh mức độ H.P sau điều trị ở hai nhóm

Bảng 3.32. Sự biến đổi chất lưỡi trước và sau điều trị ở hai nhóm

Chất lưỡi	Khí trệ n=48		Hỏa uất n=46	
	Trước ĐT n(%)	Sau ĐT n(%)	Trước ĐT n(%)	Sau ĐT n(%)
Chất lưỡi nhuận	7(14,6)	40(83,3)	2(4,3)	30(65,3)
Chất lưỡi bệu	28(58,3)	1(2,1)	24(52,2)	2(4,3)
Chất lưỡi khô	13(27,1)	7(14,6)	20(43,5)	14(30,4)
<i>P (trước sau)</i>	<0,01		<0,01	
<i>P (hai nhóm)</i>	>0,05			

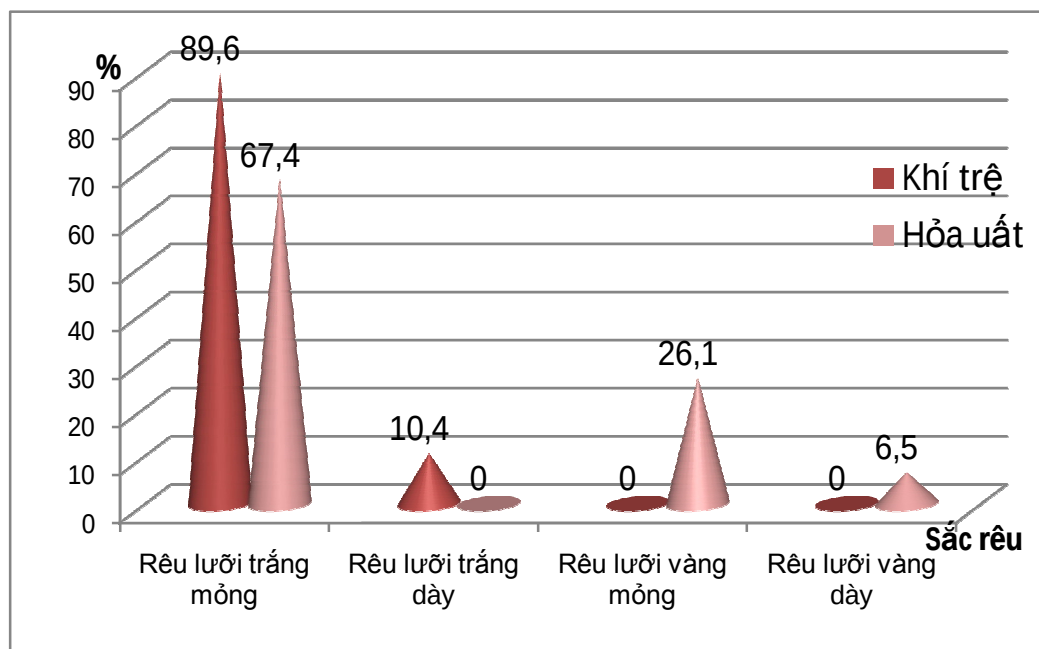
Nhận xét: theo bảng 3.32 và biểu đồ 3.4, sau điều trị ở hai nhóm đều có sự thay đổi về chất lưỡi và chất lưỡi nhuận chiếm tỷ lệ cao. Nhóm Khí trệ có chất lưỡi nhuận cao hơn nhóm Hỏa uất. Sự khác biệt về chất lưỡi ở hai nhóm chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

**Biểu đồ 3.4.** So sánh sự thay đổi chất lưỡi sau điều trị ở hai nhóm

Bảng 3.33. Sự biến đổi màu sắc rêu lưỡi trước và sau điều trị

Màu sắc rêu	Khí trệ n=48		Hỏa uất n=46	
	Trước ĐT n(%)	Sau ĐT n(%)	Trước ĐT n(%)	Sau ĐT n(%)
Rêu lưỡi trắng mỏng	8(16,7)	43(89,6)	0	31(67,4)
Rêu lưỡi trắng dày	21(43,8)	5(10,4)	0	0
Rêu lưỡi vàng mỏng	19(39,5)	0	20(43,5)	12(26,1)
Rêu lưỡi vàng dày	0	0	26(56,5)	3(6,5)
<i>P (trước sau)</i>	<0,01		<0,01	
<i>P (hai nhóm)</i>	>0,05			

Nhận xét: theo bảng 3.33 và biểu đồ 3.5, sau điều trị ở hai nhóm đều có sự biến đổi về màu sắc rêu lưỡi; rêu lưỡi trắng mỏng ở nhóm Khí trệ (89,6%) cao hơn nhóm Hỏa uất (67,4%). Sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$)

**Biểu đồ 3.5.** So sánh sự thay đổi màu sắc rêu lưỡi sau điều trị ở hai nhóm

3.3.4. Kết quả theo dõi tác dụng không mong muốn

Bảng 3.34. Kết quả theo dõi tác dụng không mong muốn ở hai nhóm

Triệu chứng	Thời điểm			
	Ngày 1-7	Ngày 8-14	Ngày 15-21	Ngày 22-30
	n	n	n	n
Mày đay	0	0	0	0
Ngứa	0	0	0	0
Chóng mặt	0	0	0	0
Khó thở	0	0	0	0
Vàng da	0	0	0	0
Phù	0	0	0	0
Tiểu ít	0	0	0	0

Nhận xét: theo bảng 3.24, trong suốt thời gian nghiên cứu không có bệnh nhân nào có những triệu chứng không mong muốn như: mày đay, ngứa, chóng mặt, khó thở, phù hay tiểu ít.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CỦA VỊ QUẢN KHANG

4.1.1. Kết quả độc tính cấp của Vị quản khang

Xuất phát từ con người là vốn quý nhất, tất cả các thuốc trước khi dùng trên người đều phải được đảm bảo an toàn. Vì vậy, thử độc tính của thuốc trên động vật thực nghiệm là việc làm bắt buộc đối với các nghiên cứu thuốc mới. Kết quả nghiên cứu về độc tính còn là cơ sở cho việc tính toán liều dùng và dự phòng các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra [103],[104].

Kết quả nghiên cứu về độc tính cấp ở bảng 3.1. cho thấy chuột nhắt trắng uống VQK với liều tăng dần đến 60 ml/ kg thể trọng chuột tương đương với liều 300g dược liệu /kg thể trọng (gấp gần 170 lần liều dự kiến dùng trên người) không thấy có sự biến đổi bất thường, không có chuột nào chết trong vòng 72 giờ. Đây là thể tích tối đa chuột có thể dung nạp nhưng không thấy chuột nào chết, do đó chưa xác định được liều gây chết 50% (LD 50) của VQK theo đường uống theo phương pháp Litchfield- Wilcoxon.

Trên thực tế lâm sàng trong thành phần VQK có các vị thuốc đã được sử dụng và kê đơn phối hợp với nhau để điều trị mà không gây độc cho người bệnh. Kết quả trên càng khẳng định tính an toàn của thuốc.

4.1.2 Kết quả độc tính bán trường diễn

Mặc dù thử độc tính cấp thấy VQK dùng cho chuột với liều gấp gần 170 lần liều dự kiến trên người không thấy có biểu hiện của ngộ độc cấp. Dự kiến thuốc điều trị trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính có H.P dương tính trong thời gian 1 tháng do vậy cần phải đánh giá độc tính nhắc lại của bài thuốc.

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của VQK được tiến hành trên thử nghiệm trong 4 tuần và theo dõi sau 2 tuần dùng thuốc với 2 liều thuốc nghiên cứu

liều 5,4g/ kg/ ngày (liều có tác dụng tương đương dùng trên người, tính theo hệ số 3) và liều 27g/kg/ ngày (gấp 5 lần liều nghiên cứu) có so sánh với lô đối chứng sinh học. Kết quả đánh giá độc tính bán trường diễn được thể hiện qua theo dõi các chỉ số về toàn trạng thỏ, chỉ số huyết học, hóa sinh máu đánh giá chức năng gan thận.

** Kết quả về tình trạng chung và trọng lượng thỏ*

Cân nặng của tất cả thỏ đều tăng so với trước khi nghiên cứu và sự tăng trọng lượng của lô thử không khác so với lô chứng ($p > 0,05$). Sau 4 tuần uống thuốc liên tục và theo dõi 2 tuần sau khi ngừng thuốc thỏ ở tất cả các lô đều ăn uống hoạt động bình thường, lông mượt, phân không thay đổi. Như vậy VQK không làm ảnh hưởng xấu đến tình trạng chung và mức độ tăng trưởng của thỏ khi uống thuốc liên tục trong 4 tuần kể cả ở lô thỏ uống liều cao gấp 3 lần liều có tác dụng tương đương trên người.

** Ảnh hưởng của VQK trên cơ quan tạo máu*

Máu phản ánh trạng thái của cơ quan tạo máu, nên thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì trước hết các thành phần của máu sẽ bị thay đổi [109].

Kết quả nghiên cứu bảng 3.3 đến bảng 3.6 cho thấy, sau 2 tuần và 4 tuần uống VQK, cũng như sau 2 tuần ngừng uống thuốc, tất cả các xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu (số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu) ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$). Như vậy, VQK liều 5,4g/ kg/ ngày và 27g/kg/ ngày không ảnh hưởng đến chức năng tạo máu của thỏ.

** Ảnh hưởng của VQK đến chức năng gan*

Khi nghiên cứu tính an toàn của một thuốc rất cần thiết phải nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với chức năng gan. Gan là cơ quan đảm nhận nhiều chức năng

quan trọng. Nhiều thuốc vào cơ thể được chuyển hóa ở gan nên có thể gây độc với gan, làm ảnh hưởng đến chức năng gan. Một trong những phương pháp đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan là định lượng các nồng độ enzyme có nguồn gốc tại gan có trong huyết thanh [109]. Các enzyme có nguồn gốc gan trong huyết thanh thường dùng để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan là AST và ALT. ALT là enzyme có nhiều nhất ở gan, chúng có trong bào tương của tế bào nhu mô gan. Khi tổn thương hủy hoại tế bào gan, thậm chí chỉ cần thay đổi tính thấm của màng tế bào gan, hoạt độ của ALT đã tăng cao. Khác với ALT, 2/3 AST khu trú trong ty thể, chỉ có 1/3 trong bào tương của tế bào. Khi tổn thương tế bào gan ở mức độ dưới tế bào, AST trong ty thể được giải phóng ra. Vì vậy trong viêm gan nói chung hoạt độ ALT luôn tăng cao hơn AST. Trong nghiên cứu này, hoạt độ ALT và AST trong máu thỏ ở hai lô trị không thay đổi sau 2 tuần, 4 tuần uống thuốc thử và sau khi ngừng thuốc 2 tuần so với trước khi uống thuốc và so với lô chứng (bảng 3.7). Điều này chứng tỏ VQK liều 5,4g/ kg/ ngày và 27g/kg/ ngày không ảnh hưởng đến chức năng gan của thỏ.

Chúng tôi cũng nghiên cứu ảnh hưởng của VQK tới chức năng chuyển hóa và tổng hợp các chất của gan. Đánh giá chức năng chuyển hóa và tổng hợp protid thông qua định lượng nồng độ protein toàn phần (bảng 3.9). Đánh giá chức năng chuyển hóa lipid của gan thông qua định lượng cholesterol (bảng 3.10). Đánh giá chức năng bài tiết và chuyển hóa mật của gan thông qua định lượng bilirubin toàn phần (bảng 3.8). Kết quả cho thấy, hàm lượng protein toàn phần, cholesterol và bilirubin toàn phần trong máu thỏ không thay đổi sau 2 tuần, 4 tuần uống thuốc và sau ngừng thuốc 2 tuần. Điều đó chứng tỏ khả năng tổng hợp và chuyển hóa protid, lipid và bài tiết mật của gan không bị ảnh hưởng khi uống VQK liều 5,4g/ kg/ ngày và 27g/kg/ngày trong 4 tuần liên tục.

** Ảnh hưởng VQK đến chức năng thận.*

Thận là cơ quan tiết niệu, có vai trò qua trọng bậc nhất để đảm bảo sự hằng định nội môi. Thận cũng rất dễ bị tổn thương bởi các chất độc nội sinh và ngoại sinh. Khi đưa thuốc vào cơ thể có thể gây tổn thương thận, ảnh hưởng đến chức năng thận. Để đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến chức năng thận, người ta định lượng nồng độ creatinin trong huyết thanh [109]. Creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi cầu thận bị tổn thương, creatinin huyết thanh tăng sớm hơn ure. Vì vậy, hiện nay định lượng creatinin huyết thanh được sử dụng nhiều để đánh giá chức năng thận, là chỉ tiêu tin cậy và quan trọng hơn urê.

Kết quả bảng 3.11 cho thấy nồng độ creatinin trong huyết thanh thỏ sau 2 tuần, 4 tuần uống thuốc và sau ngừng thuốc 2 tuần không có sự thay đổi so với trước khi dùng thuốc, chứng tỏ VQK liều 5,4g/kg/ngày và 27g/kg/ngày không ảnh hưởng đến chức năng lọc của cầu thận. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu về mô bệnh học cấu trúc của vi thể thận. Sau 4 tuần uống thuốc liên tục, về mô bệnh học cho thấy kích thước, màu sắc, mật độ nhu mô hoàn toàn bình thường và cấu trúc vi thể cầu thận và ống thận thỏ hoàn toàn bình thường không xơ hóa, khoảng Bowman không phù nề, không có hồng cầu (ảnh 3.3 và ảnh 3.4) và không khác biệt so với lô chứng.

Tóm lại kết quả nghiên cứu về độc tính bán trường diễn trên thỏ thực nghiệm VQK liều 5,4g/kg/ngày và 27g/kg/ngày sau 2 tuần, 4 tuần uống thuốc liên tục và ngừng thuốc sau 2 tuần không ảnh hưởng tới thể trạng, trọng lượng, chức phận của hệ thống tạo máu, chức năng gan và thận của thỏ thực nghiệm. VQK với thành phần là những vị thuốc y học cổ truyền, với kết quả nghiên cứu về độc tính trên của thuốc ở thực nghiệm trên cho thấy thuốc có thể sử dụng được trên người và có thể sử dụng dài ngày được.

4.2.BÀN LUẬN VỀ MỘT SỐ TÁC DỤNG DƯỢC LÝ CỦA THUỐC VI QUẢN KHANG

Viêm dạ dày có thể do nhiều nguyên nhân gây bệnh khác nhau, cơ chế bệnh sinh của viêm loét dạ dày là do sự mất cân bằng giữa yếu tố tấn công (HCl, pepsin, muối mật, vi khuẩn H.P...) và yếu tố bảo vệ dạ dày (chất nhày, bicarbonate, prostaglandin, hệ thống mạch máu dưới niêm mạc, sự tái tạo niêm mạc...). Sự mất cân bằng xảy ra khi các yếu tố tấn công tăng cường hoạt động trong khi các yếu tố bảo vệ không được củng cố đúng mức hoặc yếu tố bảo vệ bị suy giảm nhưng yếu tố tấn công không giảm tương ứng. Mục tiêu của điều trị viêm loét dạ dày hiện nay là giảm yếu tố tấn công bằng cách trung hòa hoặc ức chế acid dịch vị, tăng cường yếu tố bảo vệ bằng cách bao phủ vết loét, kích thích tiết chất nhày hoặc kích thích tái tạo niêm mạc và diệt vi khuẩn H.P. Do vậy để đánh giá một thuốc mới có tác dụng điều trị viêm loét dạ dày phải xem xét thuốc sẽ đạt được mục đích nào trong số các mục đích nêu trên. Trước hết việc nghiên cứu phải được tiến hành trên các mô hình thực nghiệm.

4.2.1.Tác dụng giảm đau

Có nhiều nguyên nhân và cơ chế gây đau nên trên thực nghiệm có nhiều mô hình nghiên cứu tác dụng giảm đau của thuốc. Mỗi mô hình gây đau sẽ đại diện cho một loại cơ chế đau nhất định và được dùng để đánh giá tác dụng của một loạt cơ chế giảm đau của thuốc. Khi tác nhân gây đau tác động vào cơ thể, cảm giác đau sẽ được mã hóa thành luồng xung động thần kinh. Các xung động này truyền lên đồi thị để khuếch đại cảm giác đau làm cơ thể có thể cảm nhận được rồi tiếp tục truyền lên vỏ não để xác định loại phản ứng đối phó của cơ thể. Nhờ các loại phản ứng đối phó này mà có thể nhận thấy con vật đang bị đau.

Phương pháp gây đau bằng acid acetic (phương pháp Koster) thường được dùng để đánh giá tác dụng giảm đau nội tạng. Sau khi tiêm dung dịch acid acetic

vào màng bụng, acid acetic có độ acid cao gây kích ứng tại chỗ và gây đau. Loại phản ứng đối phó của chuột sau khi tiêm acid acetic vào màng bụng là quặn mình (chuột choãi chân ra và ép bụng xuống). Vì vậy đếm số cơn quặn đau và quan sát cường độ đau của chuột có thể đánh giá được tác dụng giảm đau của thuốc. Các cơn đau dạ dày thường xuất phát từ vùng viêm loét của dạ dày là đau nội tạng, nên mô hình gây đau bằng acid acetic đã được chọn để đánh giá tác dụng giảm đau của VQK [110].

Kết quả ở bảng 3.13 cho thấy VQK liều 22,0g được liệu/kg/ngày và 44,0g được liệu/kg/ngày uống trong 5 ngày có tác dụng giảm đau trên mô hình gây quặn đau bằng acid acetic trên chuột nhắt trắng ở tất cả các thời điểm nghiên cứu. Tác dụng giảm đau của VQK tương đương tác dụng ở lô chuột uống aspégic 100mg/kg. Tác dụng của VQK liều 22,0g được liệu/kg/ngày và liều 44,0g được liệu/kg/ngày không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Như chúng ta đã biết Morphin là thuốc giảm đau mạnh do làm tăng ngưỡng nhận cảm giác đau, thuốc còn làm giảm các đáp ứng phản xạ với đau. Tác dụng giảm đau của morphin là do thuốc kích thích trên receptor mu và kappa. Morphin ức chế tất cả các điểm chốt trên đường dẫn truyền cảm giác đau của hệ thần kinh trung ương như tuỷ sống, hành tuỷ, đồi thị và vỏ não. Như vậy, vị trí tác dụng của morphin và các opioid chủ yếu nằm trong hệ thần kinh trung ương. Khi dùng morphin, các trung tâm ở vỏ não vẫn hoạt động bình thường, nhưng cảm giác đau đã mất, chứng tỏ tác dụng giảm đau của morphin là chọn lọc.

Phương pháp “mâm nóng” (hot plate) là một phương pháp thường để nghiên cứu đánh giá tác dụng giảm đau trung ương. Phương pháp này được tiến hành trên chuột tiêm màng bụng morphin hydroclorid và uống thuốc thử nghiên cứu, đo thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc lần cuối cùng 1 giờ hoặc sau khi tiêm morphin hydroclorid 30 phút, đặt chuột lên mâm nóng (máy hot plate), luôn duy trì ở nhiệt độ 56⁰ C bằng hệ thống

ổn nhiệt. Thời gian phản ứng với kích thích nhiệt được tính từ lúc đặt chuột lên mâm nóng đến khi chuột có phản xạ liếm chân sau. Loại bỏ những chuột có phản ứng quá nhanh (trước 8 giây) hoặc quá chậm (sau 30 giây). So sánh thời gian phản ứng với kích thích nhiệt trước và sau khi uống thuốc thử và với tiêm màng bụng Morphin hydroclorid. Phương pháp này cũng được lựa chọn để đánh giá tác dụng giảm đau của VQK.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.12 cho thấy VQK liều 22,0g được liệu/kg/ngày và 44,0g được liệu/kg/ngày uống trong 5 ngày có tác dụng giảm đau trên mô hình mâm nóng ở chuột nhắt trắng, tác dụng của VQK lên thời gian phản ứng với nhiệt của chuột nhắt trắng sau khi uống thuốc tương đương tác dụng ở lô chuột tiêm một lần morphin hydroclorid 10mg/kg. Tác dụng của VQK liều 22,0g được liệu/kg/ngày và liều 44,0g được liệu/kg/ngày không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Từ kết quả nghiên cứu thu được có thể nhận định VQK có tác dụng giảm đau theo cả hai cơ chế ngoại biên (giảm đau tại chỗ) và giảm đau trung ương.

Bàn về tác dụng giảm đau thuốc, đặc biệt là thuốc thảo dược. Trong YHCT cũng có rất nhiều loại thuốc có tác dụng dược lí giảm đau đường tiêu hóa. Quan niệm Y học cổ truyền đau là do khí huyết không được lưu thông. Trong chứng “Vị quản thông” dù do nguyên nhân nào cũng gây ra khí trệ hoặc huyết ứ ở tỷ vị gây đầy trướng bụng khó tiêu và thuốc để điều trị thường là các vị thuốc có tác dụng lý khí, hoạt huyết. Trong bài thuốc có các vị Trần bì, Huyền hồ, Nga truật có tác dụng lý khí. Huyền hồ vừa có tác dụng lý khí, vừa có tác dụng hoạt huyết; trên thực nghiệm Huyền hồ có tác dụng giảm đau, an thần[71],[72]. Ngô thù trên thực nghiệm được chứng minh có tác dụng giảm đau tương đương Antipyrin[71],[72]. Về tác dụng dược lí của Trần bì cũng đã được chứng minh có tác dụng kích thích nhẹ với đường tiêu hóa, tác dụng giãn cơ trơn của dạ dày, ruột [71].

Với những nghiên cứu về tác dụng giảm đau của từng vị thuốc và kết quả nghiên cứu về tác dụng giảm đau trên của VQK trên thực nghiệm càng minh chứng về tác dụng lý khí (giảm đau) của VQK.

4.2.2. Tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày

Cơ chế bảo vệ niêm mạc dạ dày có nhiều trong đó 2 cơ chế hay được đề cập đến là bao phủ vết loét ngăn cản sự tấn công của acid, pepsin và kích thích tiết chất nhầy thông qua kích thích tổng hợp prostaglandin. Indomethacin nói riêng và các thuốc chống viêm không steroid nói chung ức chế enzym cyclooxygenase do đó làm giảm tổng hợp prostaglandin dẫn đến giảm bài tiết chất nhầy và bicarbonat, tạo điều kiện cho HCl và pepsin tấn công gây tổn thương niêm mạc và hệ thống mạch máu dưới niêm mạc, giảm lưu lượng máu nuôi dưỡng niêm mạc gây viêm loét dạ dày [16]. Do đó, gây loét dạ dày bằng indomethacin là mô hình kinh điển dùng để nghiên cứu tác dụng bảo vệ dạ dày của thuốc theo cơ chế tăng cường yếu tố bảo vệ mà chủ yếu là tăng chất nhầy bảo vệ niêm mạc.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng indomethacin liều 30 mg/kg dùng một lần duy nhất đường uống để gây mô hình loét dạ dày ở chuột cống trắng. Đây là mô hình được sử dụng từ lâu, tuy nhiên hiện nay vẫn rất phổ biến trên thế giới [105],[106],[111].

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.14 cho thấy VQK liều 13g được liệu/ kg không có sự khác biệt ở tất cả các chỉ số: Chỉ số loét, số ổ loét, mức độ loét, số chuột không phát hiện thấy loét so với lô mô hình. Như vậy, VQK liều thấp chưa cho thấy tác dụng trên mô hình loét dạ dày gây ra do indomethacin trên chuột cống trắng. VQK liều 26g được liệu/ kg so với lô mô hình, chỉ số loét khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$), phần trăm ức chế loét là 33%. Số ổ loét trung bình giảm một nửa so với lô mô hình.

Cơ chế gây loét của Indomethacin là làm giảm tiết chất nhầy. Vì vậy, VQK có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày chống loét một phần do kích thích tiết chất

nhày ở niêm mạc dạ dày. Tuy nhiên, giả thiết đặt ra có thể VQK chỉ trung hòa acid tức thì indomethacin mà không phải do tác dụng bảo vệ hoặc tăng tiết nhày? . Nhưng kết quả nghiên cứu của chúng tôi VQK ở liều thấp 13g được liệu/kg chưa thấy tác dụng. Điều đó cũng có nghĩa là tác dụng bảo vệ dạ dày của VQK hoàn toàn không phải trung hòa acid tức thì indomethacin mà có thể tác dụng theo cơ chế đã nói trên.

Tác dụng của VQK liều cao tốt hơn misoprostol liều 100 mcg/kg. Misoprostol là thuốc tương tự prostaglandin E_1 có khả năng chống loét do kích thích tiết nhày và bicarbonate ở dạ dày và tá tràng, duy trì lượng máu đến niêm mạc dạ dày. Từ kết quả nghiên cứu này có thể nhận định VQK liều 26,0 g được liệu/ kg có tác dụng bảo vệ dạ dày theo cơ chế tăng cường bảo vệ niêm mạc, bao phủ và kích thích tiết chất nhày và bicarbonate.

4.2.3.Tác dụng diệt vi khuẩn *Helicobacter pylori*

Cùng với acid dịch vị, vi khuẩn H.P được coi đồng yếu tố chính gây viêm loét dạ dày ở người. Vi khuẩn H.P có khả năng di chuyển luồn sâu xuống dưới lớp nhày của của bề mặt dạ dày, bám vào tế bào biểu mô làm gãy các cầu nối liên tế bào biểu mô, gây viêm và hoại tử tế bào. Vi khuẩn này còn tiết ra enzyme urease có vai trò phân hủy urê trong dạ dày thành ammoniac làm tổn hại lớp chất nhày dạ dày và còn sản sinh ra các độc tố khác làm cho tế bào biểu mô phù nề, hoại tử long tróc tạo điều kiện cho acid và pepsin tấn công gây loét. Do vậy diệt H.P là một mục tiêu quan trọng trong điều trị bệnh lý viêm dạ dày có nhiễm H.P [33],[112].

Hiện nay có nhiều phương pháp nghiên cứu thuốc diệt H.P khác nhau, phương pháp nghiên cứu đơn giản nhất là nghiên cứu *in vitro*. Để đánh giá khả năng kháng khuẩn của một chất kháng khuẩn thường chúng ta sử dụng 2 phương pháp khuếch tán đĩa và xác định nồng độ tối thiểu của thuốc. Ở phương pháp khuếch tán đĩa người ta tẩm hoạt chất thử nghiệm vào một đĩa giấy ở nồng độ nhất định, rồi đặt đĩa có tẩm hoạt chất đó lên mặt môi trường thạch có cấy vi khuẩn thử

nghiệm trước đó. Hoạt chất sẽ nhanh chóng khuếch tán trên môi trường thạch ức chế sự sinh trưởng và phát triển của vi khuẩn, tạo vòng vô khuẩn. Tính kháng khuẩn mạnh hay yếu tùy thuộc vào đường kính vòng vô khuẩn lớn hay nhỏ. Ở phương pháp xác định nồng độ ức chế tối thiểu, người ta trộn hoạt chất đó vào môi trường nuôi cấy thích hợp ở nồng độ loãng dần theo bậc 2. Nồng độ thấp nhất mà vẫn còn khả năng ức chế sự phát triển của vi khuẩn chúng ta gọi là nồng độ ức chế tối thiểu của thuốc (MIC- Minimum Inhibitory Concentration) [52].

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.15 cho thấy cho thấy VQK ở độ pha loãng 1/16 so với dung dịch ban đầu, thuốc có hiệu quả ức chế hoàn toàn vi khuẩn H.P sau 2 giờ, sau 6 giờ và sau 24 giờ tiếp xúc. Khi ở nồng độ 1/32 sau 2 giờ tiếp xúc với thuốc nồng độ vi khuẩn giảm còn 10^4 , nhưng sau 6 giờ vào 24 giờ vi khuẩn H.P cũng bị ức chế hoàn toàn. Ở nồng độ 1/64 và ở nồng độ 1/128 sau 2 giờ tiếp xúc nồng độ vi khuẩn cũng giảm đi và sau 24 giờ vi khuẩn H.P cũng bị ức chế hoàn toàn. Như vậy nồng độ ức chế tối thiểu của thuốc là 1/32.

Kết quả nghiên cứu trên cũng phù hợp với nghiên cứu trên thực nghiệm về khả năng diệt H.P của một số vị thuốc YHCT. Hoàng liên được nhiều nghiên cứu đánh giá có khả năng diệt H.P tốt nhất trong nhóm thuốc thanh nhiệt táo thấp [76],[77]. Nghiên cứu của Chen Zhi Yun trên thực nghiệm của Hoàng liên cho thấy nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) vi khuẩn H.P là 1/640 [76]. Zhang Lin nghiên cứu 53 loại thảo mộc thường dùng để điều trị dạ dày cho thấy đường kính kháng khuẩn của Hoàng liên là 51mm, Đại hoàng là 32mm, Hoàng cầm 18mm cao hơn đường kính kháng khuẩn của Ampicilin 15mm [86].

Ngoài Hoàng liên có khả năng diệt H.P, trong thành phần của VQK còn có Huyền hồ, Trần bì, Cam thảo cũng có khả năng diệt H.P nhưng ở mức độ thấp [80],[86],[113].

Một số nghiên cứu cho thấy thuốc có khả năng diệt H.P có thể là những kháng sinh, cũng có thể có những thuốc tạo môi trường không thích hợp để vi

khuẩn không phát triển được hay là hiệp đồng với các thuốc khác để nâng hiệu quả diệt H.P. Với kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở trên cho thấy VQK có khả năng diệt H.P. Trong thành phần bài thuốc có nhiều vị có khả năng diệt H.P khi phối hợp từng vị đơn lẻ thành bài thuốc nhưng tác dụng diệt H.P của chúng vẫn còn tốt và có tác dụng hiệp đồng để diệt H.P.

4.3.BÀN LUẬN TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ TRÊN BỆNH NHÂN

Sau khi nghiên cứu thử độc tính của thuốc và một số tác dụng dược lý của thuốc VQK chúng tôi tiến hành nghiên cứu tác dụng của thuốc trên bệnh nhân VDDMT H.P dương tính. Thuốc nghiên cứu được sản xuất theo một quy trình chặt chẽ, mẫu nghiên cứu đồng nhất và sản phẩm đã được Hội đồng đạo đức Sở y tế Hà Nội cho phép thử nghiệm lâm sàng, bệnh nhân hoàn toàn tự nguyện tham gia nghiên cứu. Nghiên cứu được tiến hành trên 100 bệnh nhân VDDMT H.P dương tính điều trị VQK trong 30 ngày liên tục. Sau khi ngừng điều trị thuốc 4 tuần bệnh nhân được đánh giá lại về lâm sàng, nội soi và MBH lần thứ hai.

Trong số 100 bệnh nhân có 6 bệnh nhân không đến kiểm tra lại hoặc không tuân thủ đúng liệu trình điều trị còn lại 94 bệnh nhân tham gia đầy đủ liệu trình nghiên cứu.

VQK là bài thuốc được xây dựng trên cơ sở biện chứng luận trị có tác dụng thanh nhiệt táo thấp lí khí hòa vị nhằm mục đích điều trị chứng Vị quản thống thể Khí trệ và Hỏa uất là hai thể thường gặp nhất. Chứng Vị quản thống trong YHCT có thể là viêm dạ dày cấp, viêm dạ dày mạn tính, loét dạ dày tá tràng do vậy việc lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu cho chẩn đoán chính xác cần phải kết hợp với nội soi và mô bệnh học của YHHĐ. Thông qua tứ chẩn chúng tôi lựa chọn bệnh nhân Vị quản thống 2 thể Khí trệ, Hỏa uất và kết hợp chẩn đoán nội soi dạ dày, test H.P, mô bệnh học để chẩn đoán chính xác VDDMT có nhiễm H.P.

Phương pháp nghiên cứu được lựa chọn là nghiên cứu lâm sàng mở, so sánh kết quả trước và sau điều trị giữa hai nhóm bệnh. Việc đánh giá kết quả theo

các chỉ tiêu YHHĐ và theo YHCT có so sánh hiệu quả điều trị giữa hai thể bệnh. Kết quả nghiên cứu đã được chứng minh qua các bảng từ 3.16 đến 3.34.

4.3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

4.3.1.1. Đặc điểm về giới, tuổi và thời gian mắc bệnh

** Đặc điểm về giới*

Sự phân bố về giới ở biểu đồ 3.1. cho thấy tỷ lệ nam giới mắc bệnh là 28,7 % ít hơn nữ giới chiếm 71,3 %. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về tỷ lệ mắc bệnh giữa hai giới có sự khác nhau và nữ mắc bệnh nhiều hơn nam, kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng cho thấy tỷ lệ nữ mắc bệnh nhiều hơn nam [57],[58]. Một số tác giả Việt Nam khi nghiên cứu viêm loét dạ dày tá tràng ở người lớn có liên quan H.P lại đưa ra nhận xét không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mắc bệnh theo giới tính như nghiên cứu của Lê Trung Thọ nghiên cứu 166 bệnh nhân có tỷ lệ nam/nữ là 1,1/1[114]. Tỷ lệ bệnh nhân nữ của chúng tôi cao hơn nam phải chăng do tính chất của bệnh viện chúng tôi là bệnh viện YHCT nên bệnh nhân nữ thường thích uống thuốc YHCT và kiên trì điều trị hơn nam giới.

** Đặc điểm về tuổi*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.16 cho thấy các độ tuổi có tỷ lệ mắc bệnh khác nhau nhưng không nhiều; Lứa tuổi từ 40- 49 chiếm 27,7% và 50-59 chiếm 23,4% chiếm cao nhất. Sự khác biệt về lứa tuổi chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Về lứa tuổi mắc bệnh của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của Lê Trung Thọ [114], Vương tuyết Mai [115], Nguyễn Thị Hòa Bình [116].

** Thời gian mắc bệnh*

Viêm dạ dày mạn tính là một bệnh diễn biến qua nhiều tháng, nhiều năm và bệnh có những giai đoạn tạm ổn định xen kẽ với những giai đoạn tiến triển. Do bệnh hay tái phát và bệnh nhân cũng đã điều trị nhiều đợt thuốc YHHĐ bệnh không dứt điểm và thuốc có những tác dụng không mong muốn, nên tìm đến điều

trị thuốc YHCT hy vọng bệnh ổn định lâu dài và an toàn hơn. Chính vì vậy các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đều có thời gian mắc bệnh khá lâu. Chủ yếu có thời gian mắc bệnh từ 1-< 5 năm (41,5 %); thời gian 5-10 năm chiếm 30,9%; thời gian mắc bệnh < 1 năm chiếm tỷ lệ thấp nhất 8,5%. Tuy vậy, sự khác biệt về thời gian mắc bệnh chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

**Tiền sử gia đình*

Nhiễm H.P là một trong những nhiễm khuẩn mạn tính thường gặp nhất ở người. Vi khuẩn này có một thời kỳ tiềm ẩn lâu dài chưa có biểu hiện lâm sàng nhưng vẫn gây tổn thương niêm mạc dạ dày. Con người là vật chủ quan trọng nhất trong sự lây truyền H.P và có một số đường lây truyền từ người sang người như: g miệng – miệng, phân- miệng và dạ dày- miệng [8],[9].

Các nghiên cứu về dịch tễ học cho thấy cuộc sống gần gũi giữa các thành viên trong gia đình, ở chung phòng, nằm cùng giường ở những gia đình đông con có tỷ lệ nhiễm H.P cao hơn ở những gia đình mà mỗi người có phòng riêng. Tỷ lệ nhiễm H.P cũng khác nhau ở từng nước và cũng phụ thuộc vào điều kiện kinh tế xã hội. Một số nghiên cứu ở Việt Nam cho thấy bệnh lý viêm loét DD-TT có tỷ lệ nhiễm H.P cao từ 63-94,8 % [9],[115]. Tuy nhiên mắc bệnh viêm loét DD-TT còn do nhiều yếu tố khác nữa như cơ địa gia đình, do thuốc và hóa chất, do yếu tố thần kinh...

Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy số trường hợp có tiền sử gia đình như bố mẹ, vợ chồng, con cái cũng mắc bệnh lý về dạ dày tá tràng (chiếm 61,7%) cao hơn không có tiền sử gia đình (chiếm 38,3%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điều này cho thấy thói quen sinh hoạt truyền thống dùng chung mâm hàng ngày, dùng đũa chấm chung và gấp thức ăn khiến cho H.P có thể theo nước bọt qua các dụng cụ muổng đũa rơi vào thức ăn, sau đó theo thức ăn vào hệ tiêu hóa của người khác. Hoặc một số bà mẹ có thói quen mớm thức ăn cho con hoặc

không vệ sinh thật kỹ trước khi ăn có thể bị nhiễm bệnh từ phân làm tăng lên sự lây nhiễm vi khuẩn này.

4.3.1.2. Đặc điểm nội soi, mô bệnh học trước điều trị

***Về hình ảnh nội soi**

Các tác giả cho rằng H.P cư trú chủ yếu và với mật độ cao nhất ở hang vị so với thân vị và các vị trí khác của dạ dày, do vậy tổn thương trên nội soi VDDMT H.P dương tính cũng chủ yếu thấy ở hang vị hơn với hình ảnh niêm mạc phù nề, dễ tổn thương và dễ chảy máu khi nội soi [12], [108],[116]. Sự hiện diện của H.P trong niêm mạc dạ dày là nguyên nhân chính gây viêm niêm mạc dạ dày, hậu quả là tạo nên các tổn thương phản ứng xung huyết trên bề mặt niêm mạc gây nên hình thái viêm xung huyết trên nội soi. Ngoài ra H.P còn tạo ra hình thái viêm trợt do độc tố của H.P gây hoại tử tế bào làm cho các tế bào trên bề mặt niêm mạc bị long tróc gây nên các vết trợt.

Kết quả nghiên cứu bảng 3.19 về định khu tổn thương dạ dày trên nội soi của chúng tôi cho thấy vị trí viêm tổn thương hang vị chiếm phần lớn 67,1%, tổn thương toàn bộ dạ dày chiếm 32,9% và không thấy trường hợp nào tổn thương thân vị đơn thuần. Kết quả này cũng tương tự với nhận xét Nguyễn Ngọc Chúc [117], Trần Thiện Trung [53], Nguyễn Thúy Vinh [118] cho thấy tổn thương hang vị là chủ yếu. Kết quả về vị trí tổn thương dạ dày của chúng tôi cũng như nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Toại nhưng tổn thương toàn bộ dạ dày thấp hơn (73,68%) [119].

Bàn luận về định khu tổn thương trên nội soi trong bệnh lý VDDMT các tác giả đều cho rằng H.P cư trú chủ yếu và mật độ cao nhất ở hang vị so với các vùng khác của dạ dày, do vậy quá trình viêm cũng diễn ra ưu thế ở hang vị rồi lan tỏa tới các phần khác của dạ dày, tùy theo tình trạng nhiễm H.P nặng hay nhẹ, có H.P ở thân vị hay không mà quá trình viêm diễn ra khu trú ở hang vị hay lan rộng ra cả thân vị.

Về hình thái tổn thương trên nội soi chúng tôi thấy hình thái tổn thương rất đa dạng, các tổn thương thường kết hợp với nhau như viêm xung huyết thường đi kèm với phù nề có khi cả viêm trợt. Tuy nhiên, chúng tôi sẽ chọn tổn thương nào là nổi bật thì xếp vào loại chẩn đoán với tổn thương đó. Kết quả bảng 3.22 cho thấy 94 bệnh nhân có hình ảnh nội soi phù nề xuất tiết dịch chiếm tỷ lệ cao nhất 63,8%. Tổn thương viêm trợt chiếm tỷ lệ thấp (trợt phẳng 19,2%, trợt lõm 15,9%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với một số nghiên cứu của các tác giả khác, tổn thương nội soi chủ yếu gặp hình ảnh phù nề xung huyết và sự khác biệt về hình ảnh tổn thương nội soi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ [116],[117],[119].

**Tổn thương trên mô bệnh học*

+ Về mức độ viêm teo

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.20 về phân bố hình thái viêm trên mô bệnh học cho thấy 94 trường hợp nghiên cứu có các tổn thương viêm nông chiếm 34,1%, viêm teo nhẹ cũng chiếm 34,1%, viêm teo vừa chiếm 31,8% và không có trường hợp nào viêm teo nặng. Mức độ viêm có tỷ lệ tương đương và sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Sự viêm teo này chứng tỏ có quá trình tổn thương niêm mạc dạ dày lâu dài.

Các tác giả nghiên cứu cho rằng viêm teo trong VDDMT là sự phối hợp các tổn thương biểu mô, các khe tuyến, các tế bào chính, các tế bào thành và sự xâm nhập các tế bào viêm vào toàn bộ chiều dày của niêm mạc, đặc biệt có sự giảm thể tích và số lượng các tuyến [108],[119] [120],[121]. Trong VDDMT các yếu tố gây bệnh của H.P có tác dụng hoạt hóa bổ thể. Hệ thống này cùng với các Leucotrien có tác dụng thu hút bạch cầu, đặc biệt là các Lympho B có chức năng sản xuất globulin miễn dịch đặc hiệu IgG, IgA. Quá trình đáp ứng miễn dịch thể sinh ra kháng thể chống H.P cũng gây phản ứng chéo với các thành phần kháng nguyên tương tự trên biểu mô dạ dày góp phần gây tổn thương viêm mạn tính teo [116],[120].

Ngoài sự tổn thương viêm teo niêm mạc dạ dày do H.P còn có thể tổn thương dị sản ruột. Dị sản ruột là sự biến đổi tế bào trong niêm mạc dạ dày sang trạng thái biểu mô ruột với sự xuất hiện của tế bào đài chế nhày và tế bào hấp thu có xu hướng hình thành nhung mao với viền bàn chải ở phía ngọn tế bào. Về mặt cơ chế bệnh sinh hình thành nên tổn thương DSR, các tác giả cho rằng bệnh cảnh viêm mạn tính teo của niêm mạc dạ dày có sự giảm thiểu số lượng và thể tích của các tuyến, tế bào tuyến được thay thế bằng những tế bào kém biệt hóa, do vậy gây nên tình trạng thiếu toan do giảm tiết HCl, trong môi trường thiếu toan của dạ dày dẫn đến tình trạng biến đổi tế bào niêm mạc dạ dày sang dạng biểu mô hạt.

Một trong những đặc điểm gây bệnh của H.P là có một thời kỳ tiềm ẩn lâu dài mặc dù chưa có biểu hiện lâm sàng nhưng vẫn gây tổn thương trên niêm mạc dạ dày, gây thúc đẩy quá trình viêm teo niêm mạc dạ dày, làm cho viêm teo ngày càng tăng, trên cơ sở đó thúc đẩy sự phát triển của loạn sản và dị sản và đây là tiền đề của ung thư dạ dày[4],[13]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng không gặp trường hợp nào có hiện tượng dị sản, loạn sản niêm mạc dạ dày.

+ Mức độ hoạt động của viêm

Kết quả nghiên cứu bảng 3.23 về mức độ hoạt động viêm trên MBH cho thấy ở mức độ viêm hoạt động nhẹ và vừa gần tương đương nhau (44,7% và 42,5%), mức độ viêm hoạt động nặng chiếm tỷ lệ thấp 12,8% và không có trường hợp nào viêm không hoạt động. Đánh giá mức độ viêm hoạt động dựa vào sự tập trung của bạch cầu đa nhân trung tính. Mức độ viêm càng mạnh thì bạch cầu đa nhân trung tính càng nhiều và cũng phụ thuộc vào sự nhiễm vi khuẩn và chủng H.P khác nhau, trong đó chủng H.P có CagA (+) có mức độ hoạt động viêm cũng như tổn thương niêm mạc nặng hơn.

Bàn luận về mối tương quan giữa mức độ H.P dương tính và bệnh lý dạ dày, hầu hết các tác giả đều kết luận rằng mức độ H.P càng nặng thì tổn thương viêm càng nặng và mức độ hoạt động viêm càng mạnh.

Kết quả ở bảng 3.24 về mức độ nhiễm H.P cũng cho thấy có sự tương quan giữa mức độ hoạt động viêm. Mức độ H.P dương tính cũng chủ yếu ở mức độ nhẹ H.P (+) chiếm 34,1% và mức độ vừa H.P (++) chiếm 47,8%, còn mức độ nặng H.P (+++) chiếm tỷ lệ thấp 18,1%.

Mức độ nhiễm H.P càng nặng thì mức độ hoạt động viêm càng nặng là một suy luận hợp logic về mặt cơ chế bệnh sinh vì H.P cùng với các yếu tố gây bệnh của nó như men Urease, các chất trung gian hóa học Interleukin, chất bám dính, LPS, CagA, VacA...sẽ phát động một quá trình viêm. Mức độ nhiễm H.P càng nặng thì quá trình viêm diễn ra càng mạnh, tập trung bạch cầu đa nhân trung tính càng nhiều hay mức độ hoạt động viêm càng mạnh. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả Nguyễn Ngọc Chúc [117], Nguyễn Văn Toại [119] về sự nhiễm H.P có mối liên quan với mức độ hoạt động viêm.

4.3.2. Tác dụng điều trị trên bệnh nhân VDDMT H.P dương tính

4.3.2.1. Sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng

Trên 94 bệnh nhân nghiên cứu triệu chứng lâm sàng có rất nhiều, có thể bệnh nhân chỉ thấy đầy chướng khó tiêu, ăn kém; có khi chỉ là đắng miệng ợ chua, có khi là đau thượng vị, buồn nôn.

Triệu chứng đau thượng vị, đầy trướng bụng làm bệnh nhân khó chịu nhất và lo lắng. Đau thượng vị thường âm ỉ, không lan và thường ăn no thấy đau và đầy chướng lên, ăn uống khó tiêu và cảm giác không muốn ăn. Kết quả ở bảng 3.21 cho thấy trước điều trị có 56/94 trường hợp có biểu hiện đau thượng vị (59,6%), sau điều trị có 10/94 trường hợp (10,6%) còn biểu hiện đau thượng vị. Đầy chướng khó tiêu trước điều trị có 75/94 trường hợp (79,8%), sau điều trị còn 4/94 (4,3%) trường hợp còn cảm giác đầy chướng khó tiêu. Sự khác biệt các triệu chứng trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Đau và đầy chướng khó tiêu là do tình trạng niêm mạc dạ dày bị tổn thương viêm do nhiều nguyên nhân khác nhau mà ở đây bệnh nhân viêm dạ dày do nguyên nhân do vi khuẩn *Helicobacter pylori*. Các triệu chứng này sau điều trị đều có thuyên giảm nhiều điều này chứng tỏ Vị quân khang có tác dụng giảm đau và chống viêm. Về tác dụng này của thuốc cũng đã được chúng tôi chứng minh qua hai phương pháp nghiên cứu trên thực nghiệm ở trên.

Chứng ợ hơi theo YHHĐ là khi trong dạ dày tích tụ quá nhiều không khí, để giảm áp lực trong khoang bụng cơ thể buộc phải giải phóng bớt lượng hơi dư thừa bằng cách đẩy chúng ra ngoài theo đường miệng. Chứng ợ chua là do hiện tượng dịch acid ở dạ dày trào ngược lên thực quản và lên miệng khiến bệnh nhân thấy cảm giác nóng rát như lửa đốt sau xương ức lan lên họng và đắng miệng.

Kết quả cũng cho thấy sau điều trị VQK các triệu chứng như ợ hơi, ợ chua cũng được cải thiện. Trước điều trị có 50% (47/94) bệnh nhân có biểu hiện ợ hơi ợ chua, sau điều trị có 1/94 (1,1%) bệnh nhân còn triệu chứng này. Sự khác biệt về triệu chứng ợ hơi ợ chua trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Kết quả cải thiện triệu chứng ăn kém trước và sau điều trị cũng cho thấy sau điều trị có 10/94 (10,6%) bệnh nhân còn biểu hiện ăn kém và ăn bình thường 84/94 trường hợp chiếm 89,4%. Một số triệu chứng khác cũng có sự thuyên giảm như đắng miệng, cảm giác buồn nôn trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Tuy nhiên những thay đổi về triệu chứng lâm sàng chỉ là những cảm giác chủ quan của người bệnh. Hiệu quả điều trị của VQK được chứng minh rõ ràng và khách quan qua các chỉ số theo dõi về nội soi và mô bệnh học.

4.3.2.2. Hiệu quả điều trị trên nội soi và mô bệnh học

*** Trên nội soi**

Kết quả ở bảng 3.22 cho thấy sau điều trị có 64/94 (68,1%) trường hợp có hình ảnh nội soi mức độ viêm niêm mạc dạ dày thuyên giảm và không còn tổn thương. So sánh với kết quả nghiên cứu khác, kết quả nghiên cứu của chúng tôi

cao hơn nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Toại [99] nghiên cứu tác dụng hoạt chất toàn phần của lá trà không kết hợp với Sucrategel cho tỷ lệ nội soi trở về bình thường 47,06%.

Nội soi đường tiêu hóa trên là một kỹ thuật cần thiết và rất quan trọng trong việc đánh giá hiệu quả của phác đồ điều trị loét dạ dày tá tràng vì thông qua nội soi có thể đánh giá được sự liền sẹo của ổ loét dạ dày. Tuy vậy để đánh giá hiệu quả của một phác đồ điều trị viêm dạ dày tá tràng thì kỹ thuật nội soi chủ yếu nhằm mục đích thu thập bệnh phẩm nhằm đánh giá khả năng diệt trừ H.P và sự hồi phục của niêm mạc trên mô hình học. Hình ảnh nội soi ít có giá trị trong đánh giá hiệu quả của phác đồ điều trị VDDMT vì không có sự phù hợp giữa hình ảnh nội soi và những tổn thương trên mô bệnh học.

**Trên mô bệnh học*

Đánh giá những tổn thương trên mô bệnh học được xem là tiêu chuẩn vàng để đánh giá sự hồi phục của quá trình viêm. Vì vậy để đánh giá hiệu quả của VQK trên bệnh nhân VDDMT có H.P dương tính trong nghiên cứu này chúng tôi bàn luận về sự hồi phục của niêm mạc viêm trên mô bệnh học và hiệu quả diệt trừ H.P.

Kết quả về mức độ hoạt động của viêm trên mô bệnh học (bảng 3.23) cho thấy MBH sau điều trị có 61,7% trường hợp ở mức độ viêm không hoạt động và 38,3% có mức tổn thương viêm hoạt động. Hầu hết các mức độ viêm hoạt động có sự thay đổi sau điều trị. Trước điều trị mức độ hoạt động nặng chiếm 12,7%, sau điều trị còn 1,1%; mức độ hoạt động vừa trước điều trị 42,6%, sau điều trị còn 8,5%. Sự khác biệt mức độ hoạt động viêm trên mô bệnh học trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Về hiệu quả diệt H.P cho thấy sau điều trị có 68/94 trường hợp (72,3%) trở về âm tính và 26/94 trường hợp (27,6%) còn dương tính. Mức độ H.P nặng (+++) trước điều trị chiếm 18,1%, sau điều trị không còn trường hợp nào. Mức độ H.P

(++) trước điều trị 47,9 % sau điều trị thuyên giảm còn 10,6 %. Hiệu quả diệt H.P trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Các nghiên cứu đều cho rằng H.P cùng với các yếu tố gây bệnh của nó phát động một quá trình viêm, sự có mặt của của H.P thu hút sự tập trung của bạch cầu, đặc biệt là bạch cầu đa nhân trung tính tới tổ chức viêm tạo nên bệnh cảnh viêm hoạt động. Mức độ H.P càng nặng đặc biệt là những chủng có Cag A(+), Vac (+) thì mức độ hoạt động viêm càng mạnh. Khi diệt trừ được H.P sẽ làm cho quá trình viêm nói chung thuyên giảm hay mức độ viêm hoạt động thuyên giảm. Nghiên cứu trên cho thấy hiệu quả diệt H.P sau điều trị là 72,3% và có mức độ viêm không hoạt động 61,7%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Toại dùng hoạt chất toàn phần của lá trà không về cả tỷ lệ diệt H.P lẫn mức độ viêm không hoạt động. So sánh với nghiên cứu khác về điều trị thuốc YHHĐ với phác đồ dùng thuốc OAC, EAC và EAL thì kết quả của chúng tôi có mức độ MBH viêm không hoạt động lại thấp hơn [53],[118].

4.3.2.3. Kết quả nghiên cứu trên hai nhóm bệnh Khí trệ và Hỏa uất của YHCT

**** Kết quả về tổn thương nội soi giữa hai nhóm***

Căn cứ vào chứng trạng của bệnh và thông qua tứ chẩn chứng Vị quản thống trong YHCT được phân loại thành 2 loại chính Can khí phạm vị và Tỳ vị hư hàn. Loại Can khí phạm vị chia thành 3 loại nhỏ: Khí trệ, Hỏa uất và Huyết ứ. Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ lựa chọn 2 thể bệnh Khí trệ và Hỏa uất, không chọn thể Huyết ứ và Tỳ vị hư hàn vì theo biện chứng luận trị thì VQK có tác dụng sơ can lý khí nên không phù hợp điều trị hai thể bệnh này.

Kết quả nghiên cứu ở các bảng 3.26 và 3.27 cho thấy trên nội soi và mô bệnh học hai nhóm Khí trệ và Hỏa uất có sự khác nhau về hình ảnh tổn thương.

Ở bảng 3.26, hình ảnh tổn thương nội soi thường gặp nhất ở nhóm Khí trệ là xung huyết phù nề chiếm 89,6% cao hơn ở nhóm Hỏa uất chỉ chiếm 37,0%. Nhóm

Khí trệ không có bệnh nhân nào tổn thương trợt phẳng, trong khi đó Hỏa uất chiếm 39,1%. Trợt lồi ở nhóm Khí trệ 10,4% cũng thấp hơn ở nhóm Hỏa uất chiếm 21,7%. Trong nghiên cứu này tổn thương trào ngược dịch mật chỉ gặp 1 trường hợp (2,2%) của nhóm Hỏa uất và không có trường hợp nào teo niêm mạc hay phì đại niêm mạc trên nội soi. Như vậy ở nhóm Hỏa uất tổn thương đa dạng hơn nhóm Khí trệ và tổn thương chủ yếu là viêm trợt 60,8% (trợt phẳng và trợt lồi).

*** Kết quả về tổn thương mô bệnh học giữa hai nhóm**

Kết quả ở bảng 3.27 cho thấy ở cả hai nhóm đều có biểu hiện viêm mạn tính ở các mức độ khác nhau. Viêm nông chiếm 45,8% ở thể Khí trệ và cao hơn ở thể Hỏa uất chiếm 21,7%; viêm teo nhẹ chiếm 39,6% ở nhóm Khí trệ cao hơn Hỏa uất chiếm 28,3%. Ngược lại viêm teo vừa ở thể Hỏa uất lại cao hơn thể Khí trệ (Hỏa uất 50%, Khí trệ 14,6%). Cả hai nhóm không có trường hợp nào viêm teo nặng. Sự phân bố về tỷ lệ viêm trên MBH ở hai nhóm có sự khác biệt với $p < 0,01$.

Kết quả nghiên cứu về mức độ viêm hoạt động trước điều trị ở hai nhóm nghiên cứu cho thấy có sự khác nhau (bảng 3.28). Xác định mức độ viêm hoạt động dựa vào sự có mặt với các mức độ khác nhau của bạch cầu đa nhân trung tính trong mô đệm, trong các khe và trong lớp biểu mô phủ bề mặt, biểu mô tuyến. Ở nhóm Khí trệ mức độ hoạt động nhẹ chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm 60,4% và cao hơn nhóm Hỏa uất chiếm 28,3%. Ở nhóm Hỏa uất chủ yếu tập trung ở mức độ hoạt động vừa và nặng. Mức độ hoạt động vừa chiếm 45,7% cao hơn nhóm Khí trệ 39,6%. Mức độ hoạt động nặng chỉ gặp ở nhóm Hỏa uất và chiếm 26,0%. Như vậy mức độ viêm hoạt động của nhóm Hỏa uất cao hơn nhóm Khí trệ. Sự khác biệt về mức độ viêm hoạt động trước điều trị ở hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Kết quả về mức độ hoạt động viêm trên MBH ở hai nhóm sau điều trị (bảng 3.30) cho thấy mức độ không hoạt động ở nhóm Khí trệ chiếm 66,7% cao hơn nhóm Hỏa uất (56,5%). Các mức độ hoạt động nhẹ và vừa cũng có sự thay đổi sau

điều trị ở cả hai nhóm. Mức độ hoạt động nặng trước điều trị chỉ gặp ở nhóm Hòa uất chiếm 26,1% và sau điều trị còn 2,2%. Sự khác biệt về mức độ viêm hoạt động sau điều trị ở hai nhóm chưa có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

****Kết quả diệt H.P ở hai nhóm***

Trong nghiên cứu này mức độ H.P trước điều trị cũng có sự khác nhau giữa hai nhóm (bảng 3.29). Ở nhóm Khí trệ chủ yếu có mức độ nhiễm H.P mức độ nhẹ (+) chiếm 50,6% và mức độ vừa (++) chiếm 39,6%, trong khi đó nhóm Hòa uất lại chủ yếu ở mức độ vừa (++) chiếm 56,5% và nặng (+++) chiếm 26,1%. Sự khác biệt về mức độ nhiễm H.P trước điều trị ở hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Sau điều trị (bảng 3.31), kết quả diệt H.P ở nhóm Khí trệ đạt 77,1% cao hơn nhóm Hòa uất (67,1%). Mức độ nhiễm H.P nặng (+++) ở cả hai nhóm sau điều trị đều không còn trường hợp nào. Mức độ H.P (++) ở nhóm Khí trệ trước điều trị chiếm 39,6%, sau điều trị còn 8,3%; ở nhóm Hòa uất trước điều trị H.P (++) chiếm 56,5% sau điều trị còn 13%.

Như vậy, kết quả nghiên cứu cho thấy ở nhóm Hòa uất có biểu hiện tổn thương trên nội soi, mô bệnh học và mức độ nhiễm H.P đều cao hơn nhóm Khí trệ. Tuy nhiên sự khác biệt về hiệu quả điều trị diệt H.P của VQK đối với hai nhóm chưa có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

****Kết quả đánh giá theo YHCT thông qua tứ chẩn***

Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh theo YHCT thông qua tứ chẩn vọng, văn, vấn, thiết. Thông qua vấn chẩn đánh giá các triệu chứng bệnh trước và sau điều trị như tình trạng đau, ăn uống, giấc ngủ, đại tiểu tiện. Thông qua thiết chẩn (xúc chẩn, phúc chẩn và mạch chẩn) đánh giá tình trạng của người bệnh nhưng việc đánh giá không được khách quan vì tình trạng thiết chẩn như thế nào là do cảm nhận bàn tay của thầy thuốc, nhất là bắt mạch mỗi thầy thuốc có sự đánh giá khác nhau về sự thay đổi tính chất của mạch. Trong Y học cổ truyền việc đánh giá sự thay đổi về lưỡi qua vọng chẩn là việc làm không thể thiếu. Qua quan sát sự biến

đổi của lưỡi có thể đánh giá tình trạng bệnh lý hư hay thực, hàn hay nhiệt, nông hay sâu cũng như sự biến chuyển của bệnh tật [65],[66],[67],[68],[69].

Ở người bình thường âm dương điều hòa khí huyết đủ lưỡi có sắc hồng, chất lưỡi nhuận, rêu trắng mỏng.

Lưỡi sắc hồng là hiện tượng khí huyết điều hòa ở người bình thường hoặc có thể gặp ở bệnh cảnh ngoại cảm mới mắc giai đoạn đầu, bệnh tình còn nhẹ, chưa tổn thương đến khí huyết và nội tạng lưỡi đỏ thẫm là sự phát triển thêm một bước của sắc đỏ. Nguyên nhân hình thành sắc đỏ thẫm có thể do tà nhiệt thịnh, huyết lạc ở lưỡi đầy đủ mà thành sắc đỏ; hoặc do nhiệt nhập doanh huyết, tổn thương đến doanh âm, huyết dịch đặc, huyết nhiệt quá nhiều ở lưỡi mà có sắc thẫm; Hoặc có thể là do âm hư thủy cố, hư hỏa thượng viêm hiện ở lưỡi mà có màu đỏ[65],[66].

Bàn luận về chất lưỡi theo YHCT của bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.32) cho thấy trước điều trị chất lưỡi nhuận ở nhóm Khí trệ chiếm 14,6% cao hơn nhóm Hỏa uất chiếm 4,3%; Chất lưỡi bệu ở nhóm Khí trệ chiếm 58,3%, cao hơn nhóm Hỏa uất chiếm 52,2%; Chất lưỡi khô ở nhóm Khí trệ chiếm 27,1%, lại thấp hơn so với nhóm Hỏa uất chiếm 43,5%. So sánh kết quả nghiên cứu với tác giả Wang Zhang Hong [122] khi quan sát 1052 trường hợp viêm dạ dày có nhiễm H.P thấy chủ yếu có chất lưỡi bệu chiếm 69,9%, chất lưỡi khô chiếm 23,7% thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ chất lưỡi bệu thấp hơn nhưng không nhiều. Với sự khác biệt về tính chất lưỡi ở hai nhóm cho thấy tính chất bệnh của nhóm Hỏa uất nặng hơn nhóm Khí trệ, nhóm Hỏa uất có tỷ lệ chất lưỡi khô cao nhất và cao hơn nhóm Khí trệ. Như vậy tà khí đã làm tổn thương đến tân dịch đến phần âm của cơ thể nhiều hơn so với nhóm Khí trệ. Đối chiếu với tổn thương mô bệnh học về mức độ hoạt động ở trên và tình trạng nhiễm H.P của nhóm Hỏa uất cũng thấy mức độ nặng hơn nhóm Khí trệ.

Kết quả sự biến đổi chất lưỡi trước và sau điều trị ở hai nhóm ở bảng 3.32 cho thấy sau điều trị ở nhóm Khí trệ có 83,3% trường hợp chất lưỡi nhuận và cũng

cao hơn nhóm Hỏa uất (65,3%). Tỷ lệ chất lưỡi còn khô ở nhóm Hỏa uất (chiếm 34,4%) còn cao hơn nhóm Khí trệ (chiếm 14,6%). Tỷ lệ chất lưỡi nhuận trở về bình thường ở nhóm Khí trệ cao hơn nhóm Hỏa uất nhưng chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Trong YHCT cho rằng rêu lưỡi trắng mỏng mà nhuận là loại rêu lưỡi bình thường hoặc bệnh biểu chứng mới phát hay bệnh lý chứng còn nhẹ. Rêu lưỡi trắng dày gặp ở thấp trọc nội sinh hoặc đàm ẩm nội đình hay chứng thực tích. Rêu vàng chủ về nhiệt chứng, lý chứng. Rêu vàng nhạt là nhiệt ít, rêu vàng thẫm là nhiệt nhiều [65],[66],[67]. Độ dày mỏng của rêu sẽ biểu hiện tình trạng bệnh lý khác nhau. Rêu mỏng là loại rêu có thể nhìn xuyên qua rêu thấy được thấp thoáng chất lưỡi. Đây là tình trạng bệnh mới phát bệnh tình còn nhẹ chưa tổn thương vị khí, rêu lưỡi chưa có sự thay đổi rõ ràng [65].

Kết quả ở bảng 3.33 cho thấy nhóm Khí trệ trước điều trị có 16,7% rêu trắng mỏng, còn thể Hỏa uất không có trường hợp nào. Điều này cho thấy ở nhóm Khí trệ là tình trạng bệnh lý nhẹ hơn nhóm Hỏa uất, tà khí xâm phạm vào cơ thể nhưng chính khí cơ thể còn tốt. Hơn nữa theo YHCT rêu lưỡi dày hoặc nổi rõ ở giữa và gốc lưỡi thường biểu hiện của tỳ vị thương thực hoặc có đàm thấp ngưng trệ, chủ bệnh ở lý [65],[69],[123]. Ở hai nhóm đều có biểu hiện rêu lưỡi dày, nhưng ở nhóm Khí trệ là trắng dày, còn Hỏa uất là vàng dày. Ở cả hai nhóm đều có chung một loại nguyên nhân gây bệnh là vi khuẩn H.P, nhưng loại vi khuẩn này không thấy có bệnh danh của YHCT, với tính chất của rêu lưỡi trên chứng tỏ H.P thuộc loại thấp tà của YHCT. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của tác giả Zhang Jian Ying (Trung Quốc)[124] nghiên cứu 80 trường hợp viêm dạ dày có nhiễm H.P chủ yếu có rêu lưỡi vàng; cũng tương tự như nghiên cứu của tác giả Wang Zhang Hong [125] khi nghiên cứu 1052 trường hợp bệnh lý dạ dày có nhiễm H.P rêu lưỡi vàng chiếm 58,4%.

Kết quả ở bảng 3.33 về sự biến đổi màu sắc rêu lưỡi cho thấy sau điều trị nhóm Khí trệ có 89,6% trường hợp rêu lưỡi trắng mỏng cao hơn nhóm Hỏa uất (67,4%). Nhóm Khí trệ trước điều trị chỉ có loại rêu trắng mỏng chiếm 16,7%, rêu trắng dày chiếm 43,8%, nhưng sau điều trị tỷ lệ rêu trắng mỏng tăng lên 89,6%, rêu trắng dày chỉ còn 10,4%. Nhóm Hỏa uất cũng có sự thay đổi rõ rệt, trước điều trị chỉ có loại rêu vàng mỏng và vàng dày, không có tình trạng rêu trắng và trắng mỏng nhưng sau điều trị có 67,4% trường hợp rêu lưỡi trở về trắng mỏng và tỷ lệ vàng mỏng chỉ còn 26,1%, vàng dày còn 6,5%. Sự khác biệt về màu sắc rêu ở hai nhóm sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Về tính chất rêu lưỡi ở hai nhóm phản ánh sự thịnh suy của tà khí và chính khí của cơ thể. Rêu lưỡi là do vị khí, vị âm chưng hóa lên mặt lưỡi mà thành. Rêu lưỡi khô tảo là biểu hiện của tân dịch trong cơ thể đã bị thương tổn. Tà khí xâm phạm trong cơ thể lâu ngày làm sự lưu thông khí huyết trong cơ thể, hơn nữa H.P là một loại nhiệt tà gây bệnh nên càng làm tổn thương tân dịch nên tân dịch hư kém không đủ nuôi dưỡng cơ thể gây nên lưỡi khô, rêu lưỡi khô. Rêu lưỡi nhuận là biểu hiện của rêu bình thường phản ánh sự thiếu đủ và tình hình lưu thông của tân dịch trong cơ thể. Rêu lưỡi tảo chuyển sang nhuận cho thấy tà khí đã lui, người bệnh ăn uống ngon miệng, hấp thu tốt, tân dịch được hồi phục[65],[66].

Ở hai nhóm chúng tôi cũng không thấy bệnh nhân nào rêu lưỡi nhuận chuyển sang tảo và cũng không có bệnh nhân nào có biểu hiện rêu tróc. Loại rêu này thường chủ về vị khí thiếu kém, vị âm khô cạn hoặc vị khí lưỡng hư [65]. Kết quả này phần nào phản ánh VQK không làm tổn thương tân dịch mặc dù trong bài thuốc có nhiều vị có tính chất lý khí.

Bàn luận về sự cải thiện các triệu chứng theo YHCT của cao lỏng Vị quản khang trên 94 bệnh nhân nghiên cứu và được chia thành hai nhóm bệnh Khí trệ và Hỏa uất của YHCT. Triệu chứng lâm sàng có rất nhiều, có thể bệnh nhân chỉ thấy đầy chướng khó tiêu, ăn kém; có khi chỉ là đắng miệng ợ chua, có khi là đau

thượng vị, buồn nôn, nóng rát thượng vị. Ở Hai nhóm các triệu chứng có sự khác nhau nhưng đều có nguyên nhân chung là do vi khuẩn H.P. Vi khuẩn H.P không có bệnh danh trong YHCT nhưng đối chiếu với các chứng trạng mà nó gây ra thì nó thuộc loại nhiệt tà gây bệnh [5], [6],[7],[126]. Khi vào cơ thể nó làm rối loạn công năng vận hóa của Can,Tỳ và Vị. Can không chủ được sơ tiết phạm Vị làm cho Tỳ Vị mất kiện vận, công năng hấp thu và tiêu hóa bị thất thường gây các triệu chứng trên.

Kết quả bảng 3.21 đã cho thấy các triệu chứng đau thượng vị, đầy chướng bụng, ợ hơi ợ chua trước và sau điều trị đều có sự cải thiện rõ và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Triệu chứng ăn kém được cải thiện rõ trước điều trị có 84,0% trường hợp có biểu hiện ăn kém, không ngon miệng, sau điều trị triệu chứng này chỉ còn 10,6%. Trong Y học cổ truyền việc tiêu hóa thức ăn và hấp thu chuyển vận vật chất là một hoạt động phức tạp dưới sự cộng tác của các tạng phủ như Tỳ, Vị, Can, Đờm, Đại tiểu tràng...Trong đó Tỳ đóng vai trò chủ đạo. Khi chức năng kiện vận của Tỳ tốt thì ăn uống sẽ ngon miệng và cơ thể mới có thể hóa sinh khí huyết, tân dịch khiến cho các tổ chức toàn thân được đầy đủ dinh dưỡng. Kết quả về sự thay đổi các triệu chứng trên chứng tỏ công năng kiện vận tiêu hóa của Tỳ Vị đã được cải thiện rõ và các biểu hiện của rêu lưỡi, chất lưỡi cũng có sự thay đổi.

4.4.BÀN LUẬN VỀ TÁC DỤNG DIỆT HELICOBACTER PYLORI

Từ khi phát hiện sự có mặt của vi khuẩn *Helicobacter Pylori* trong niêm mạc dạ dày đã làm thay đổi hẳn quan niệm cũng như phương thức điều trị bệnh này của các thầy thuốc YHHĐ cũng như YHCT[7],[126]. YHCT đã có nhiều nghiên cứu về mối tương quan giữa vi khuẩn này với các thể bệnh của Vị quản thống. Phần lớn các nghiên cứu của các tác giả Trung quốc đều có chung quan điểm Vị quản thống loại thực chứng nhiễm H.P cao hơn thể hư chứng [5]. Zhang Cun Jun cho rằng thể Can Vị bất hòa là thời kỳ sớm của VDDMT, lúc này chính khí chưa hư,

tà khí xâm phạm vào cơ thể không sâu nên tổn thương niêm mạc dạ dày ở mức độ nhẹ. Thể Tỳ Vị lưỡng hư và Vị âm bất túc đều do chính khí hư. Đây là thời kỳ cuối của bệnh[81]. Tác giả Han Li Min [5] nghiên cứu 740 trường hợp bệnh lý viêm dạ dày, trong đó có 508 trường hợp Viêm dạ dày mạn tính có nhiễm H.P và chia thành 3 loại thể bệnh Can uất Khí trệ, Tỳ Vị hư hàn và Vị âm bất túc. Tác giả cũng nhận thấy ở thể Can uất Khí trệ tỷ lệ nhiễm H.P cao hơn thể Tỳ Vị lưỡng hư. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Trong nghiên cứu của chúng tôi trên thực tế lâm sàng khi lựa chọn bệnh nhân cũng cho thấy thể Can khí phạm vị gặp nhiều hơn thể Tỳ vị hư hàn. Tuy nhiên chúng tôi chưa có đánh giá cụ thể, đây là hướng nghiên cứu tiếp theo vì ở Việt nam cũng có một số tác giả nghiên cứu về thuốc YHCT điều trị VDDMT H.P dương tính nhưng chưa có một công trình nào nghiên cứu đánh giá mối tương quan về VDDMT H.P dương tính với phân loại các thể bệnh của YHCT.

Sau 30 ngày điều trị VQK liên tục kết quả nghiên cứu cho thấy 94 bệnh nhân đều có sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng, thay đổi hình ảnh viêm trên nội soi và mô bệnh học và có kết quả diệt H.P đạt 72,3%. So sánh kết quả diệt H.P của chúng tôi với một số nghiên cứu về thuốc y học cổ truyền khác điều trị VDDMT H.P dương tính cũng có thời gian điều trị 1 tháng (bảng 4.1), kết quả nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ diệt thấp hơn nghiên cứu của tác giả nước ngoài như Zhang Li Ying [87] dùng bài *Nhị Hoàng tam thất thang* cho hiệu quả diệt H.P 98% và Wang Jian Ping [88] dùng bài *Sơ can lý vị thang* hiệu quả diệt H.P 97,7%. *Nhị Hoàng tam thất thang* và *Sơ can lý vị thang* là hai bài thuốc có nhiều vị thanh nhiệt như Hoàng Liên, Đại Hoàng, Bồ công anh là những vị thuốc trên thực nghiệm có khả năng diệt H.P cao, phải chăng vì vậy hiệu quả diệt H.P cao hơn của chúng tôi ?. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn nghiên cứu của tác giả trong nước như Nguyễn Văn Toại [99] chỉ dùng đơn thuần hoạt chất toàn phần của lá Trầu không

và Bùi Minh Sang [100] dùng bài *Bán hạ tả tâm thang* là bài thuốc cổ phương và không có vị nào có tác dụng thanh nhiệt táo thấp.

Bảng 4.1.Tham khảo kết quả diệt H.P với một số nghiên cứu thuốc YHCT

TT	Tên tác giả, năm, nước, tài liệu tham khảo	Thuốc nghiên cứu	Số bệnh nhân	Tỷ lệ diệt H.P
1	Zhang Li Ying (1994), Trung Quốc [87]	Nhị hoàng tam thất thang	130	98%
3	Wang Jian Ping (1998), Trung Quốc[88]	Sơ can lý vị thang	44	97,7%
4	Vũ Nam (2002), Việt Nam [98]	Betelvine+Hoàng liên+Ngô thù...	19	63,16
5	Sun Qi Wen (2001), Trung Quốc,[89]	Tràng vị thanh	48	78,43%
6	Nguyễn Văn Toại (2003), Việt Nam [99]	Betelvine+ Sucrategel	38	59,45%
7	Li Song Lin (2004), Trung Quốc [91]	Đại bái ô thất thang	120	61,7%
8	Bùi Minh Sang (2011), Việt Nam [100]	Bán hạ tả tâm thang	36	45,6%
9	Vũ Minh Hoàn, 2013	Vị quản khang	94	72,3%

Với kết quả diệt H.P của Vị quản khang trên là do sự phối hợp của 9 vị thuốc có trong Vị quản khang mà trên thực nghiệm cũng đã chứng minh thuốc có khả năng diệt H.P, trong đó Hoàng liên là vị thuốc chủ dược có tác dụng thanh nhiệt táo thấp trong thành phần có becberin- kháng sinh thảo dược. Một số thuốc có tác dụng lý khí (giảm đau) như Trần bì, Nga truật, Huyền hồ. Một số thuốc có tác dụng hòa vị giáng khí chỉ nôn như Bán hạ chế, ức toan (trung hòa acid) của Ô tặc cốt.

Các nghiên cứu về YHHĐ phác đồ điều trị VDDMT H.P dương tính có hiệu quả hiện nay là sự phối hợp của các thuốc kháng sinh và giảm tiết acid với các phác đồ điều trị từ 3 đến 4 thuốc. Tham khảo các nghiên cứu về phác đồ điều trị YHHĐ qua bảng 4.2:

Bảng 4.2.Tham khảo kết quả diệt H.P với một số nghiên cứu thuốc YHHĐ

TT	Tên tác giả, năm, nước, tài liệu tham khảo	Thuốc nghiên cứu	Số bệnh nhân	Thời gian điều trị	Tỷ lệ diệt H.P(%)
1	Kim B.G và cs (2007), Hàn Quốc[55]	OAC	337	7	83,6
2	Kim B.G và cs (2007), Hàn Quốc [55]	OAC	261	14	86,6
3	Đào Hữu Ngôi (2010), Việt Nam [54]	OAC	175	14	68,5
4	Đào Hữu Ngôi (2010), Việt Nam [54]	OAL	175	14	82,2
5	Trần Thiện Trung (2008), Việt Nam [53]	EAC	43	7	65,1%

Các phác đồ điều trị có hai thuốc kháng sinh kết hợp với một thuốc kháng H2 (OAC, OAL) của các tác giả với liệu trình điều trị khác nhau cho tỷ lệ diệt H.P khác nhau. Mặc dù cùng một phác đồ điều trị với thời gian giống nhau nhưng kết quả tỷ lệ diệt trừ không giống nhau như nghiên cứu của Kim B.G và cs [55] với phác đồ OAC cho tỷ lệ diệt trừ H.P 86,6% cao hơn của tác giả Đào Hữu Ngôi (68,5%) [54]. Điều này cho thấy hiệu quả điều trị của phác đồ còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố như vùng miền, sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân và sự kháng thuốc kháng sinh. Một số nghiên cứu cho thấy hút thuốc lá trong thời gian đang điều trị phác đồ diệt trừ H.P có thể làm giảm hiệu quả diệt trừ của cùng một phác đồ đến 8,4% mặc dù cơ chế chưa được hiểu rõ chính xác[127], việc uống rượu bia có thể dẫn đến quên liều thuốc, gián tiếp ảnh hưởng xấu kết quả điều trị diệt trừ H.P[41].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi là một chế phẩm YHCT nhưng cũng cho tỷ lệ cao hơn một số nghiên cứu thuốc YHHĐ ở trong nước như của Đào Hữu Ngôi [54] khi dùng phác đồ OAC cho hiệu quả diệt H.P 68,5% , Trần Thiện Trung [53] dùng phác đồ EAC hiệu quả diệt H.P 65,1%. Kết quả của chúng tôi thấp hơn

với phác đồ nghiên cứu OAL của Đào Hữu Ngôi [54] diệt H.P 82,2% và Kim B.G (86,6%).

So sánh kết quả nghiên cứu của VQK với các công trình nghiên cứu trong và ngoài nước chúng tôi thấy VQK thực sự có hiệu quả điều trị viêm dạ dày mạn tính có H.P dương tính. Với các thành phần là các dược liệu dễ kiếm ở trong nước và giá thành lại không cao VQK có thể phổ biến điều trị trong cộng đồng. Tuy nhiên VQK cũng cần được tinh chế hơn, cải dạng thành viên nang để thuận tiện cho việc sử dụng và cũng cần nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị với các thể bệnh khác của YHCT.

4.5.TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA VỊ QUẢN KHANG

Các thuốc YHHĐ cũng như YHCT đều có tác dụng phụ của nó và cũng là mối quan tâm của nhiều nhà nghiên cứu trên lâm sàng. Vì vậy đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc trước khi được sử dụng trên lâm sàng là cần thiết. Trên thực tế một số thuốc nghiên cứu trên thực nghiệm không có tác dụng không mong muốn nhưng khi sử dụng trên lâm sàng lại có biểu hiện gây hại cho con người.

Khi một thuốc được đưa vào cơ thể bằng các con đường khác nhau (đường tiêm truyền, đường uống, bôi, đắp....) đều có thể có những phản ứng dị ứng và những tác dụng phụ không mong muốn. Các phản ứng tức thì gây sốc phản vệ hay gặp ở đường tiêm truyền với các biểu hiện khó thở, mạch nhanh, huyết áp tụt... đe dọa tới tính mạng con người. Thuốc sử dụng theo đường uống cũng có những phản ứng, nhưng thường là phản ứng chậm với các biểu hiện mảy đay, mẩn ngứa, nổi ban...Ngoài những phản ứng dị ứng thuốc còn có thể có những tác dụng không mong muốn như khi dùng một số kháng sinh đường uống sẽ gây hiện tượng loạn khuẩn gây đi ngoài phân lỏng. Một số thuốc huyết áp có thể có tác dụng phụ gây ho(Renitex), gây phù (Amlodipin), gây nhịp tim nhanh (Nifedipin)... Ngoài ra

các thuốc khi sử dụng còn ảnh hưởng đến cơ quan khác trong cơ thể nhất là gan và thận là những cơ quan trực tiếp tiếp nhận và thải trừ thuốc.

Các thuốc YHCT cũng có những phản ứng và tác dụng không mong muốn của nó tuy nhiên các biểu hiện của nó không rầm rộ như thuốc YHHĐ. Một trong những đặc điểm của thuốc YHCT là bào chế thuốc. Nếu bào chế không tốt, thuốc không có tác dụng mà còn gây những tác dụng không mong muốn.

Cao lỏng Vị quản kháng do khoa Dược bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội sản xuất, các vị thuốc đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV được bào chế đạt tiêu chuẩn cơ sở. VQK cũng được đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn trên thực nghiệm tại bộ môn Dược lý trường Đại học Y Hà Nội cho thấy thuốc chưa xác định được liều LD50 và không ảnh hưởng đến chức năng gan thận thử nghiệm cứu sau 2 tuần, 4 tuần và sau 2 tuần ngừng thuốc.

Tất cả bệnh nhân nghiên cứu được chúng tôi theo dõi sát các triệu chứng lâm sàng. Trong VDDMT có các triệu chứng như đau bụng, nôn, đi ngoài phân lỏng... là những triệu chứng cũng có thể do tác dụng không mong muốn của thuốc trong quá trình điều trị. Trong thành phần của VQK có vị thuốc Bán hạ nếu bào chế không tốt gây nôn và buồn nôn. Ngoài ra trong VQK có một số vị lý khí hành khí như Trần bì, Nga Truật, Huyền hồ. Nếu dùng các thuốc lý khí kéo dài gây tổn thương tân dịch trong cơ thể, chính vì vậy cần phải phối hợp với các vị thuốc khác để giảm tác dụng không mong muốn của nó.

Đặc trưng của thuốc YHCT là dùng thuốc theo biện chứng luận trị với từng thể bệnh, người bệnh và khác với thuốc YHHĐ có thể dùng chung một phác đồ cho nhiều bệnh nhân.

Qua điều trị 94 bệnh nhân VDDMT H.P dương tính bằng cao lỏng VQK với hai thể bệnh Khí trệ và Hỏa uất chúng tôi thấy trên lâm sàng không có bệnh nhân nào có biểu hiện của phản ứng dị ứng thuốc như: phát ban, mẩn ngứa. Các biểu hiện tác dụng không mong muốn ở đường tiêu hóa như xuất hiện các triệu

chứng nôn, đi ngoài phân lỏng, đau bụng... đối với những bệnh nhân trước điều trị không có triệu chứng này hoặc các triệu chứng nặng lên khi trước điều trị có biểu hiện triệu chứng này. Đối với bệnh nhân có biểu hiện táo bón sau điều trị đều được cải thiện đi ngoài phân trở về bình thường (bảng 3.21 và 3.34).

Trên 94 bệnh nhân chúng tôi cũng không thấy biểu hiện khác thường về tiết niệu như đi tiểu ít, bí đái và cũng không có bệnh nhân nào biểu hiện phù thũng, vàng mắt, vàng da. Các chỉ số như huyết áp, mạch, nhiệt độ của 94 bệnh nhân trước và sau điều trị cũng không có sự thay đổi nhiều.

Trên cận lâm sàng thông qua theo dõi các xét nghiệm chỉ số huyết học cũng như sinh hóa máu (AST, ALT, Ure, Creatinin) trước và sau điều trị qua bảng 3.25 có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Đánh giá về tác dụng phụ của thuốc trong YHCT cũng cho thấy VQK cũng không có tác dụng quá tả hay quá hữu. Không có bệnh nhân nào sau dùng thuốc có biểu hiện của tân dịch bị hao hư hay quá táo nhiệt như miệng khô, họng khát, tiểu vàng, mạch sắc..., cũng không bệnh nhân nào biểu hiện sự nề trệ ăn uống đầy trướng lên hay đi ngoài phân lỏng.

KẾT LUẬN

1. Về độc tính và một số tác dụng dược lý của thuốc Vị quản khang.

* Về độc tính của thuốc

Vị quản khang chưa thấy độc tính cấp. Chuột nhắt trắng được uống Vị quản khang liều 300g được liệu/kg thể trọng chuột không xác định được liều chết 50% (LD_{50}).

Thỏ được uống Vị quản khang với liều 5,4g và 27g được liệu/kg/ngày sau 2 tuần, 4 tuần uống thuốc liên tục và ngừng thuốc sau 2 tuần chưa thấy độc tính bán trường diễn.

* Về một số tác dụng dược lý của thuốc

Vị quản khang có tác dụng giảm đau trên hai mô hình nghiên cứu. Vị quản khang với liều 22,0g và 44,0g được liệu/kg/ngày uống trong 5 ngày liên tục có tác dụng giảm đau tương đương lô chuột uống Aspégic 100mg/kg và ở lô chuột tiêm một lần Morphin hydroclorid 10mg/kg. Sự khác biệt giữa hai liều nghiên cứu chưa có ý nghĩa thống kê.

Vị quản khang có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày trên mô hình gây loét dạ dày chuột bằng indomethacin, với liều 26g được liệu/kg có tác dụng ức chế loét 33% so với lô mô hình, sự khác biệt chỉ số loét có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Vị quản khang có tác dụng diệt vi khuẩn H.P trên in Vitro, nồng độ ức chế tối thiểu là 1/32.

2. Về hiệu quả điều trị trên bệnh nhân VDDMT H.P dương tính

* Trên lâm sàng

Vị quản khang có tác dụng cải thiện các triệu chứng trên lâm sàng như: đau thượng vị, ợ hơi ợ chua, cải thiện triệu chứng ăn kém. Sự khác biệt về hiệu quả trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

* Trên nội soi và mô bệnh học

Sau điều trị hình ảnh nội soi trở về bình thường 68,1% bệnh nhân, trên mô bệnh học mức độ viêm không hoạt động 61,7 % và kết quả diệt H.P đạt 72,3%.

* Kết quả với hai nhóm bệnh của YHCT

Vị quản kháng có tác dụng điều trị với cả hai thể bệnh Khí trệ và Hỏa uất của YHCT. Kết quả diệt H.P ở nhóm Khí trệ (77,1%) cao hơn nhóm Hỏa uất (67,1%). Sự khác biệt về hiệu quả điều trị giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

*Vị quản kháng không thấy tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng.

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu tác dụng của Vị quản khang trên thực nghiệm và lâm sàng trên chúng tôi có một số kiến nghị sau:

1. Ứng dụng điều trị thuốc Vị quản khang để điều trị bệnh nhân VDDMT do H.P trong Y học hiện đại và trong Y học cổ truyền điều trị thể Khí trệ và Hỏa uất.
2. Nghiên cứu chuyển dạng VQK thành viên nang để bệnh nhân dễ dàng sử dụng.
3. Nghiên cứu trên diện rộng hơn, trên các lứa tuổi khác nhau và trên các thể bệnh khác của YHCT.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1.Vũ Minh Hoàn, Nguyễn Trọng Thông, Vũ Thị Ngọc Thanh (2012), Nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng của cao Vị quân kang đối với thể trạng và hệ thống tạo máu ở động vật thực nghiệm, tạp chí Y học thực hành, Bộ Y tế xuất bản, số 838(8), tr 10.

2.Vũ Minh Hoàn, Nguyễn Nhược Kim, Đặng Thị Kim Oanh, Bùi Văn Khôi (2012), Nghiên cứu ảnh hưởng của cao Vị quân kang đối với chức năng gan, thận trên động vật thực nghiệm và tác dụng kháng khuẩn *Helicobacter pylori* trên in vitro, tạp chí Y học thực hành, Bộ Y tế xuất bản, số 838(8), tr 81.

3.Vũ Minh Hoàn, Nguyễn Nhược Kim, Vũ Thị Ngọc Thanh, Mai Phương Thanh(2013), Đánh giá tác dụng của thuốc Vị quân kang trên mô hình loét dạ dày bằng indomethacin ở chuột cống trắng, tạp chí Y học thực hành, Bộ Y tế xuất bản, số 875(7), tr 60.

4.Vũ Minh Hoàn, Nguyễn Trọng Thông, Nguyễn Nhược Kim, Vũ Thị Ngọc Thanh(2013), Đánh giá tác dụng giảm đau và trung hòa acid của thuốc Vị quân kang trên thực nghiệm, tạp chí Dược học, Bộ Y tế xuất bản, số 448, tr 6.

5.Vũ Minh Hoàn, Nguyễn Nhược Kim, Bùi Văn Khôi, Đặng Thị Kim Oanh (2013), Đánh giá hiệu quả điều trị viêm dạ dày mạn tính có nhiễm *Helicobacter pylori* của thuốc Vị quân kang, Tạp chí Y học thực hành, Bộ Y tế xuất bản, số 884, tr 116-119.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lam S.K., Talley N.J. (1998)**, “Helicobacter pylori consensus: Report of the 1997 Asia Pasific consesus conference on management of Helicobacter pylori infection”, *Gastroenterol Hepatol*, 13, pp.1-12.
2. **Tạ Long et al (2010)**, Helicobacter pylori infection, peptic ulcer and gastric cancer in Vietnam, *Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam* 5(20), 1317-1334.
3. **Hội khoa học tiêu hóa Việt Nam (2013)**, *Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị Helicobacter pylori tại Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, tr 6- 22
4. **Bùi Xuân Trường (2008)**, Nhiễm H.P và tình hình ung thư dạ dày ở miền bắc, miền nam Việt Nam, *Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam*, 3(13), tr 822.
5. **韩立民(2008)**, 胃脘痛中医辨证分型与H.P感染的关系分析, *中华中医药学刊*, 1(26):90.
Han Li Min(2008), Phân tích mối tương quan các thể bệnh Vị quản thống của y học cổ truyền với vi khuẩn Helicobacter pylori, *Tạp chí Y dược học cổ truyền Trung Quốc*, 1 (26), tr 90.
6. **王春花 (2011)**, 中药抗幽门螺旋杆菌研究进展, *陕西中医*, 32 (6): 763-764.
Wang Chun Hua (2011), Những tiến bộ nghiên cứu Trung dược đối kháng Helicobacter pylori, *Tạp chí Trung y Thiêm Tây*, 32(6), tr. 763-764.
7. **吴友山, 陶志强, 潘丽娟,等 (2007)**, 幽门螺旋杆菌致病机制及其相关疾病研究进展, *内科*, 2(4): 619.
Wu You Shan, Tao Zhi Qiang, Pan Li Juan, cs (2007), Những tiến bộ nghiên cứu cơ chế gây bệnh của Helicobacter pylori, *Nội khoa* , 2(4), tr. 619.
8. **Phạm Quang Cử (2008)**, *Helicobacter pylori, Vi khuẩn gây bệnh dạ dày-tá tràng*, Nhà xuất bản Y Học Hà Nội.
9. **Bùi Hữu Hoàng (2009)**, “Cập nhật thông tin về Helicobacter pylori”, *Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam*, 4(17), tr.1109-1112.

10. **Anderson J., Gonzalez J. (2000)**, “H. Pylori infection: review of the guideline for diagnosis and treatment geriatrics”, *Cur Gastroenterol*, 55(6), pp.44-48.
11. **Cave D.R. (1999)**, “Helicobacter pylori : Epidemilory and pathogenesis, clinical practice of gastroenterology”, *Curr medicine*, 36(1), pp. 249-254.
12. **Nguyễn Văn Thịnh (2009)**, “Tỷ lệ nhiễm Helicobacter pylori trong viêm dạ dày mạn tính qua kết hợp nhiều phương pháp pháp hiện”, *Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam*, 4(17), tr. 1113-1119.
13. **Hoàng Trọng Thắng (2007)**, “Helicobacter pylori và bệnh lý liên quan đến dạ dày tá tràng”, *Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam*, 2(6), tr 362-369.
14. Lambert J.R., Lin S.K., Sievert W., Nicholson L., Schembri M. (1995), “High prevalence of Helicobacter pylori antibodies in an institutionalized population: evidence for person-to-person transmission”, *Am J Gastroenterol*, 1 90 (71) , pp. 2167.
15. **Mitchell H.M., Hu P.J., et al (1992)**, “Epidemiology of Helicobacter pylori in Southern China - identification of early childhood as critical period for acquisition”, *J Infect Dis*, 166(53), pp.149.
16. **Nguyễn Ngọc Lanh (1999)**, “ Cơ chế bệnh sinh loét dạ dày tá tràng”, *Bài giảng sau đại học*, Bộ môn miễn dịch- Sinh lý bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội.
17. **Quách Trọng Đức (2011)**, Mối liên quan giữa teo niêm mạc dạ dày nội soi theo phân loại Kimura - Takemoto với các tổn thương tiền ung thư trong bệnh viêm dạ dày mạn, *Luận án Tiến sĩ Y học*, Trường Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh.
18. **Tạ Long (2003)**, *Bệnh lý dạ dày tá tràng và vi khuẩn H.P*, NXB Y học Hà Nội.
19. **Võ Thị Mỹ Dung, P.H.P. (1997)**, “Đánh giá thử nghiệm huyết thanh chẩn đoán nhiễm Helicobacter pylori”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*,1, tr. 35-40.
20. **Nguyễn Thái Sơn (2002)**, “Nghiên cứu xây dựng, hoàn thiện và ứng dụng kỹ thuật huỳnh quang gián tiếp chẩn đoán H.P trong bệnh lý dạ dày tá tràng”, *Luận án tiến sĩ y học*, Học viện quân y.

21. **Andreas L., Megraud F. (2001)**, “Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection”, *Cur Gastroenterol*, Aug, 17 (1), pp.19-24.
22. **Koido S., Odahara S., Mitsunaga M., Aizawa M., Itoh S., Uchiyama K., et al (2008)**, *Diagnosis of Helicobacter pylori infection: Comparison with gold standard Rinsho Byori*, 56 (11), pp.1007-1013.
23. **Đặng Thị Kim Oanh, Nguyễn Khánh Trạch (1996)**, “Bệnh viêm dạ dày mạn tính, hình thái lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học”, *Nội khoa*, 3, tr. 29-32.
24. **Nguyễn Thúy Vinh và CS(2002)**, “ Chẩn đoán nội soi viêm dạ dày nhiễm H.P so sánh với chẩn đoán mô bệnh học”, *Tóm tắt hội nghị tiêu hóa các nước Đông Nam Á lần thứ 4*, Nhà xuất bản Y học, tr. 16-23.
25. **Price A.B. (1991)**, “The Sydney system: Histological division”, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 6, pp. 209-22.
26. **Rugge M., Correa P., Di Mario F.,et al (2008)**, “OLGA staging for gastritis: A tutorial”, *Digestive and Liver Disease*, 40, pp. 650-8.
27. **Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. (1994)**, “Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system, International workshop on the histopathology of gastritis, Houston”, *Am J surg pathol*, 10, pp.116-81.
28. **Nguyễn Quang Chung, Tạ Long, Dương Minh Thắng (1997)**, “Giá trị của nội soi, sinh thiết trong chẩn đoán định khu VDDMT”, *Nội khoa*, 1, tr. 54-56.
29. **Phạm Minh Hương, Hoàng Trọng Thắng (2007)**, “ Nghiên cứu hiệu quả liệu pháp kết hợp Esomeprazol- Clarithromycine và Amoxicilline trong điều trị loét dạ dày tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori*”, *tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam* 2(5), Nhà xuất bản Y học, tr 279-283.
30. **Nguyễn Thúy Vinh và CS(2011)**, “Nghiên cứu hiệu quả điều trị diệt *Helicobacter pylori* lần hai của phác đồ EAC và EBTM”, *Tạp chí Y học thực hành* 4(760), tr 23-25.

31. **Fischbach L.A., Goodman K.J., Feldman M., Aragaki .C (2002)**, “Sources of variation of *Helicobacter pylori* treatment success in adults worldwide: a meta-analysis”, *Int J Epidemiol*, 31, pp.128.
32. **Malfertheiner P., Megraud F., O Morain C., et al (2012)**, “ Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV Consensus Report”, *Gut*, 61(5), pp.646-664.
33. **Vakil N.(2005)**, “*Helicobacter pylori*: factors affecting eradication and recurrence”, *Am J Gastroenterol* , 100, pp.2393.
34. **Đinh Đức Long (2001)**, “Nghiên cứu kết quả điều trị loét dạ dày tá tràng có H.P bằng Omeprazole + Amoxicillin+ Metronidazole”, *Luận án tiến sĩ Y học*, Học viện Quân Y.
35. **Bilardi C., Dulbecco P., Zentilin P., et al (2004)**, “A 10-day levofloxacin-based therapy in patients with resistant *Helicobacter pylori* infection: a controlled trial”, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2, pp. 997-1002.
36. **Chey W.D., Wong B.C (2007)**, “ American College of Gastroenterology guideline on the mannagement of *Helicobacter pylori* infection”, *Am J Gastroenterol* 102(8), pp.1808-1825.
37. **Fock K.M., Katelaris P., Sugano K., et al (2009)**, “ Second Asia- Pacific Consensus Guideline for *Helicobacter pylori* infection”, *J Gastroenterol Hepatol* 24(10), pp.1587-1600.
38. **Qasim A., Sebastian S., Thornton O., et al (2005)**, “Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients”, *Aliment Pharmacol Ther*, pp.21- 91.
39. **Gisbert G.P., Gonzalez L., Calvet X. (2005)**, “Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitor and ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication”, *Helicobacter* 10. pp.157.

40. **Graham D.Y., Hammoud F., El-Zimaity H.M., et al (2003),** “Meta-analysis: proton pump inhibitor or H₂-receptor antagonist for *Helicobacter pylori* eradication”, *Aliment Pharmacol Ther*, 17, pp 1229.
41. **Hsu P.I., Lai K.H., Lin C.K., et al.(2005),** “A prospective randomized trial of esomeprazole- versus pantoprazole- based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication”, *Am J Gastroenterol*, 100(11), pp2387-2392.
42. **Kuo C.H., Wang S.S, Hsu W.H., et al(2010),** “Rabeprazole can overcome the impact of CYP2C19 polymorphism on quadruple therapy”, *Helicobacter* 15(4), pp.265-272.
43. **Lê Thanh Lý và CS (2002),** “Hiệu quả của chế độ điều trị 1 tuần 4 thuốc chứa Triptasium dicitrate bismuth ở bệnh nhân loét hành tá tràng”, *Tóm tắt hội nghị tiêu hóa lần thứ 4*, tr. 52-58.
44. **Fischbach L.A., Van Zanten S., Dickason J. (2004),** “Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies”, *Aliment Pharmacol Ther*, 20, pp.1071.
45. **Wu D.C., Hsu P.I., Wu J.Y., et al (2010),** “Sequential and Concomitant Therapy With Four Drugs Is Equally Effective for Eradication of *H. pylori* Infection”, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8, pp.36.
46. **Zullo A., Francesco V., Hassan C, et al (2007),** “The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis”, *Gut*, 56, pp.1353.
47. **Jafri N.S., Hornung C.A, Howden C.W (2008),** “Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment”, *Ann Intern Med*, pp.148, 923.
48. **Vakil N., Vaira D. (2008),** Sequential Therapy for *Helicobacter pylori*: Time to Consider Making the Switch *JAMA*, 300, pp.1346.

49. **Vaira D., Zullo A., Vakil N., et al (2007)**, “Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial”, *Ann Intern Med*, 55, pp. 146.
50. **Bùi Hữu Hoàng (2011)**, “ Hiệu quả của phác đồ nối tiếp trong diệt trừ *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm loét dạ dày- tá tràng”, *tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh* (phụ bản số 1 chuyên đề nội khoa), tr 128-123.
51. **Vakil N. (2005)**, “Primary and secondary treatment for *Helicobacter pylori* in the United States”, *Rev Gastroenterol Disord*, 5, pp.67.
52. **Lục Thị Vân Bích (2002)**, Đánh giá một số phương pháp chẩn đoán và khảo sát tính kháng thuốc kháng sinh của H.P, *Luận án tiến sỹ Y học*, Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh.
53. **Trần Thiện Trung, Quách Trọng Đức, Lý Kim Hương (2008)**, “Hiệu quả của phác đồ đầu tay EAC và EAL trong diệt trừ *Helicobacter pylori*”. *Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam*, (13), tr. 828-829.
54. **Đào Hữu Ngôi, Nguyễn Công Kiểm, Nguyễn Thị Thanh Tâm, Nguyễn Hữu Tiếng (2010)**, “Hiệu quả của phác đồ Omeprazole + Amoxicillin+ Levofloxacin so với Omeprazole +Amoxicillin+Clarithromycin trong diệt trừ *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 14 (1), tr. 184 – 189.
55. **Kim B.G., Lee D.H., Ye B.D., et al (2007)**, ”Comparison of 7-day and 14-day proton pump inhibitor containing triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: neither treatment duration provides acceptable eradication rate in Korea” , *Helicobacter*, 12, pp.31-35.
56. **Trần Thiện Trung, Quách Trọng Đức, Lý Kim Hương (2008)**, “ Hiệu quả của phác đồ EAL và EBMT trong diệt trừ *Helicobacter pylori* sau điều trị thất bại lần đầu”, *Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam* 3(12), tr 730-735.

57. **Giannini E.G, Bilardi C., Dulbecco P., et al (2006)**, “A study of 4 and 7 day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin and tinidazole rescue treatment for *Helicobacter pylori* eradication”, *Aliment Pharmacol Ther*, 23, pp. 281-287.
58. **Gisbert G.P., Gisbert G.L., Marcos S., et al (2008)**, “Empirical rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: a 10-year single-centre study of 500 patients”, *Aliment Pharmacol Ther*, 27, p. 346-354.
59. **Bài giảng Y học cổ truyền tập 2 (2005)**, “Viêm loét dạ dày tá tràng”, Nhà xuất bản y học Hà Nội, tr. 87.
60. **Hoàng Bảo Châu (1994)**, “Vị quản thống”, *Nội khoa Y học cổ truyền*, 2, tr 95-100.
61. **Trần Thúy, Phạm Duy Nhac, Hoàng Bảo Châu (1994)**, *Viêm loét dạ dày tá tràng*, y học cổ truyền, NXB y học Hà Nội, tr. 470-475.
62. **Hải Thượng Lãn ông Lê Hữu Trác (1997)**, “Vị quản thống”, *Hải thượng y tông tâm lĩnh*, Nhà xuất bản y học Hà Nội, tr. 92-482
63. **中医内科学 (2001)**, 胃 脘 病, 人 民 卫 生 出 版 社: 375-384.
Nội khoa học Trung y (2001), Bệnh Vị quản, Nhà xuất bản Y tế nhân dân, tr 375-384.
64. **黄 汶 儒 (1995)**, 脾 胃 病, 广 西 民 族 医 药 经 验 方, 西 民 族 出 版 社: 132.
Huang Wen Ru (1995), Bệnh Tỳ Vị, Y dược nghiệm phương dân tộc Quảng Tây, Nhà xuất bản Dân tộc, tr 32.
65. **Phạm Vũ Khánh (2006)**, *Thiệt chẩn*, tài liệu dùng cho sau đại học y học cổ truyền, Nhà xuất bản y học Hà Nội
66. **Trần Văn Kỳ (2000)**, “Thiệt chẩn”, *tạp chí Y học cổ truyền Việt Nam*, 313, tr. 6-10.

67. **Trần Thúy, Vũ Nam (2006), Chẩn đoán bằng mạch chẩn và thiết chẩn**, nhà xuất bản Y học Hà Nội.
68. **王长洪, 陆宇平, 陈山泉, 等 (2002), 10216 例胃病患者消化内镜与舌诊观察, 中国中西医结合消化杂志, 10(4): 233.**
Wang Zhang Hong, Lu Yu Ping, Chen Shan Quan (2002), Quan sát 10216 trường hợp bệnh dạ dày và tiêu hóa với hình ảnh lưỡi, Tạp chí tiêu hóa đông tây y kết hợp Trung quốc , 10(4), tr.233.
69. **姚保泰, 刘瑞高, 孔少明 (1996), 中医舌象与胃镜象对照图谱, 南山东科学技术出版社, 6.**
Yao Bao Tai, Liu Rui Gao, Kong Shao Min (1996), Đối chiếu hình ảnh lưỡi trong y học cổ truyền với nội soi dạ dày, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật Tế nam Sơn Đông, 6.
70. **Bài giảng Y học cổ truyền tập 1 (2005), Nhà xuất bản y học Hà Nội, tr 164, 243, 250, 268.**
71. **Đỗ tất Lợi (1999), Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam, Nhà xuất bản y học Hà Nội.**
72. **Viện dược liệu(2004), Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam, nhà xuất bản khoa học kỹ thuật Hà Nội, tập 1, Tr. 85-425.**
73. **Viện dược liệu(2004), Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam, nhà xuất bản khoa học kỹ thuật Hà Nội, tập 2, tr. 94-1075.**
74. **Phùng Thị Vinh (1995), Nghiên cứu thành phần hóa học và tác dụng sinh học của cây Chè Dây, Luận án tiến sỹ Dược học, tr 69.**
75. **张越林(1998), 单味青木香颗粒治疗幽门螺旋杆菌感染胃炎的临床对比研究, 安徽中医临床杂志, 10(6): 352.**

Zhang Yue Lin (1998), Nghiên cứu lâm sàng vị thuốc Thanh mộc hương điều trị viêm dạ dày có nhiễm *Helicobacter pylori*, Tạp chí lâm sàng Trung y tỉnh An Huy, 10 (6), tr 352.

76. 陈芝芸,项柏康,朱林喜,等(1996),100味中药对幽门螺旋杆菌抑制作用的实验研究,时珍国药研究,7(1): 25-26.

Chen Chi Yun, Xiang Bo Kang, Zhu Lin Xi và cộng sự (1996), Nghiên cứu thực nghiệm 100 loại thảo dược ức chế *Helicobacter pylori*, Nghiên cứu Dược thời trân, 7 (1), tr 25-26.

77. 陈波华,邢洪君,张影,等(1996),浅述黄连等中药抑制幽门螺旋杆菌生长的实验研究,黑龙江医药, 9(2):115-116.

Chen Bo Hua, Xing Hong Jun, Zhang Ying và cs (1996), Tóm tắt nghiên cứu sự ức chế sinh trưởng vi khuẩn *Helicobacter pylori* của Hoàng liên trên thực nghiệm, Y dược học Hắc Long Giang , 9 (2), tr 115-116.

78. 蒋振明,徐国纓(2001),中药复方对幽门螺旋菌作用的体外实验,中国中西医结合消化杂志,9(2):101-102.

Jiang Zhen Ming, Xu Ying (2001), Hiệu quả của bài thuốc Trung dược với *Helicobacter pylori* trên thực nghiệm, Tạp chí Trung Quốc tiêu hóa đông tây y kết hợp, 9 (2), tr 101-102.

79. 王绪霖, 缴稳玲, 吕宗舜, 等(1994), 抑制幽门螺旋杆菌中药 的 初 步 筛选,中国中西医结合杂志,14(9): 534-536.

Wang Xu Lin và các cộng sự (1994), Bước đầu sàng lọc các thuốc Trung dược ức chế vi khuẩn *H. Pylori*, Tạp chí Đông tây y kết hợp Trung quốc, 14 (9),tr 534-536.

80. 张存钧,蒋振明,张镜人(1997),中药对幽门螺杆菌抑菌作用的体外研究,中国中西医结合脾胃杂志, 5(3):168-16.

Zhang Cun Jun, Jiang Zhenming, Zhang Jing (1997), Nghiên cứu Trung dược ức chế trên *Helicobacter pylori* trong ống nghiệm, Tạp chí Tỳ Vị đông tây y kết hợp Trung Quốc, 5 (3), tr 168-169.

81. 张存钧, 周 萍, 蒋振明, 等(2001), 中药复方根除幽门螺杆菌的疗效观察, 上海中医药杂志,(10): 24-25.

Zhang Cun Jun, Zhou Ping, Jiang Zhen Ming, và cộng sự (2001), Đánh giá hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori* của bài thuốc Trung dược, Tạp chí Trung y dược Thượng Hải (10), tr 24-25.

82. 刘浩端(2010), 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎肠腺化生的临床研, 中国民族民间医药:130-131.

Liu Hao Duan (2010), nghiên cứu lâm sàng Đông Tây y kết hợp điều trị viêm dạ dày mạn tính teo, chuyển sản ruột, Tạp chí y dược học dân gian dân tộc Trung quốc, tr 130-131.

83. **Đào Thị Vui (2007)**, “ Nghiên cứu thành phần hóa học và tác dụng dược lý theo hướng điều trị loét dạ dày của rễ củ Sâm Bào”, *Luận án tiến sỹ dược học*, tr. 12.

84. 徐艺,叶柏,单兆伟,等(2008), 中草药单味与复方对门菌抑制作用研究, 中国中西医结合脾胃杂志, 8(5): 292-293.

Xu Yi, Ye Bo, Shan Zhao Wei, và cộng sự (2008), Nghiên cứu các vị thuốc và bài thuốc thảo dược Trung Quốc ức chế *Helicobacter*, Tạp chí Tỳ Vị đông tây y kết hợp Trung Quốc, 8 (5), tr. 292-293.

85. 殷安娜(2000), 中药治疗幽门螺旋杆菌相关胃病临床观察, 湖北中医杂志, 22(5): 14.

Yan An Na (2000), Nghiên cứu lâm sàng thuốc y học cổ truyền Trung Quốc điều trị bệnh dạ dày liên quan đến *H. pylori*, Tạp chí Trung y Hồ Bắc, 22 (5), tr. 14.

- 86. 张琳,杨连文,郑晓光,等(1994),**中药对空腹弯曲菌与幽门螺旋杆菌的抑菌作用,中国中西医结合脾胃杂志, 2 (1): 32-33.
- Zhang Lin, Yang Lian Wen, Zheng Xiao Guang, và cộng sự (1994), Trung dược ức chế *Campylobacter* và *Helicobacter pylori*, Tạp chí Tỳ Vị đông tây y kết hợp Trung quốc, 2 (1), tr 32-33.
- 87. 张立营, 王静宇 (1994),** 二黄三七汤治疗幽门螺杆菌相关胃病130例, 新中医, 26(10):19-20.
- Zhang Li Ying, Wang Jing Yu (1994), “ Nhị hoàng tam thất thang” điều trị 130 trường hợp bệnh dạ dày liên quan *Helicobacter pylori*, Tạp chí Tân Trung y, 26(10), tr19-20.
- 88. 王建平,胡顺金(1998),**疏肝理胃汤治疗幽门螺杆菌相关性慢性胃炎44例,安徽中医学院学报, 2(17):13-15.
- Wang Jian Ping, Hu Shun Jin (1998), “ Sơ Can lý Vị thang điều trị 44 trường hợp viêm dạ dày mãn tính *Helicobacter pylori*, Tạp chí học viện Trung Y An Huy, 2 (17), tr. 13-15.
- 89. 孙绮文,孙珏,陈惠娟(2001),**肠胃清口服液根除幽门螺旋杆菌的疗效观察和实验研究,上海中医药大学学报,15(13):21-23.
- Sun Qi Wen, Sun Jue, Chen Hui Juan (2001), Nghiên cứu lâm sàng và thực nghiệm khả năng diệt trừ *Helicobacter pylori* của thuốc “ Tràng Vị thanh”, Tạp chí Đại học Trung Y dược Thượng hải, 15 (13), tr. 21-23.
- 90. 冯早成(2006),**中西医结合治疗幽门 杆菌阳性慢性胃炎 54 例临床观察, 中医药导报, 12(4): 25.
- Feng Zhao Cheng (2006), Đánh giá lâm sàng điều trị đông tây y kết hợp 50 trường hợp viêm dạ dày mạn tính có H.P dương tính, Báo Trung y dược 12 (4), tr 25.

91. 李松林,张合群(2004),大白乌枳汤加减治疗慢性胃炎120例,陕西中医, 25(9): 789-790.

Li Song Lin, Zhang Ke Ji (2004), “ Đại bái ô thất thang” điều trị 120 trường hợp viêm dạ dày mạn, Tạp chí Trung y Thiểm Tây, 25 (9), tr 789-790.

92. 汪红兵,周晶(2002),健脾清化汤体外对H.P抑杀作用的实验研究,北京中医, 21(3): 180-181.

Wang Hong Bing, Zhou Jing (2002), Nghiên cứu khả năng diệt H.P trên in vitro của thuốc “ Kiện Vị thanh hóa thang”, Tạp chí Trung y Bắc Kinh, 21 (3), tr. 180-181.

93. 王秀坤,刘殿玉,王云珍(2008),三种方案治疗小儿幽门螺杆菌相关胃病中焦积热证前后C-13 呼气试验 DOB, 值变化,辽宁中医杂志, 35(8):1126 -1128.

Wang Xiu Kun, Liu Dian Yu, Wang Yun Zhen (2008), Đánh giá hiệu quả điều trị viêm dạ dày trẻ em bằng phương pháp điều trị kết hợp 3 loại thuốc qua nghiệm pháp thở C¹³, Tạp chí Trung y Liêu Ninh, 35 (8), tr.1126-1128.

94. 陆为民,单兆伟,杨学文,等(2003),仁术健胃颗粒对慢性萎缩性胃炎患者幽门螺杆菌及其CagA基因的影响,天津中医药,20(1):26-28.

Lu Wei Min, Shan Zhao Wei, Yang Xue Wen và cộng sự (2003), Hiệu quả của thuốc “ Nhân thuật kiện Vị viên” trên bệnh nhân viêm dạ dày teo có nhiễm H.P, Tạp chí Trung y dược Thiên Tân, 20 (1), tr 26-28.

95. 龙瑛(2007),灭幽愈疡汤治疗H.P阳性消化性溃疡50例临床观察,中华临床医学研究杂志,13 (16): 2319-2320.

Long Ying (2007), Đánh giá hiệu quả lâm sàng của thuốc thang “ Trừ loét thang “ trên 50 bệnh nhân loét dạ dày có nhiễm H.P, Tạp chí Nghiên cứu lâm sàng Trung Quốc, 13 (16), tr.2319-2320.

96. **孙靖若(2007)**, 黄连温胆汤治疗脾胃湿热型幽门螺杆菌阳性浅表性胃炎的临床疗效观察, 中华中医药学刊, 25(9):49-52.
Sun Jing Ruo (2007), Nghiên cứu hiệu quả lâm sàng của “Hoàng liên ôn đởm thang” trên bệnh nhân viêm dạ dày có nhiễm H.P thể Tỳ Vị thấp nhiệt, Tạp chí Trung y dược Trung Quốc, 25 (9), tr. 49-52.
97. **杨明森(2009)**, 中药胃疡生肌汤对难治性消化性溃疡疗效的影响, 广州中医药大学学报, 26(3): 231-233.
Yang Ming Sen (2009), Ảnh hưởng của thuốc “Vị loét sinh cơ thang” trên bệnh nhân loét đường tiêu hóa, Tạp chí Đại học Trung y dược Quảng Châu, 26 (3), tr. 231-233.
98. **Vũ Nam (1995)**, “Góp phần nghiên cứu tác dụng của Chè Dây trong điều trị loét hành tá tràng”, *luận án phó tiến sĩ khoa học y dược*, trường Đại học Y Hà Nội
99. **Nguyễn Văn Toại (2003)**, “Nghiên cứu tác dụng diệt H.P bằng hoạt chất toàn phần của lá Trầu không trên thực nghiệm và trong VDDMT”, *Luận án tiến sĩ y học*, Đại học Y Hà Nội.
100. **Bùi Minh Sang(2011)**, Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc “Bán hạ tả tâm thang” trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính, *tạp chí Y dược học cổ truyền Quân sự*, 1, tr 26.
101. **Trần Thị Nga (2005)**, “Đánh giá hiệu quả điều trị VDDMT bằng trà tan BVT gia giảm”, *Luận văn thạc sĩ y học*, Trường đại học Y Hà Nội.
102. **Bộ Y tế (2010)**, *Dược điển Việt nam IV*, Nhà xuất bản y học Hà Nội, tr. 739-922.
103. **WHO (1993)**, “Working group on the safety and efficacy of herbal medicine”, *Report of regional office for the western pacific of the WHO, March, pp.33-51.*

104. **WHO (2000)**, “Working group on the safety and efficacy of herbal medicine”, *Report of regional office for the western pacific of the World Health organization*.
105. **Anurag M., Sandeep A., Rajiv G., Rajesh K., et al (2009)**, “Effect of *Feronia elephantum* (Corr) Fruit Pulp Extrac on Indomethacin-induced Gastric Ulcer in Albino Rats”, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*; 8 (6), pp.509-514.
106. **Dengz G., Nesrin G. (2008)**, “Effects of *Momordica charantia L.* (Cucurbitaceae) on indomethacin-induced ulcer model in rats”, *Turk J Gastroenterol*; 16 (2), pp. 85-88.
107. **Quách Trọng Đức, Trần Kiều Miên(2007)**, “ Vị trí sinh thiết dạ dày thích hợp trong chẩn đoán nhiễm *Helicobacter Pylori* bằng thử nghiệm Urease nhanh”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 11(1) Phụ bản số 1, chuyên đề nội khoa, tr 141-146.
108. **Nguyễn Khánh Trạch, Lê Tuyết Anh, Phạm Thị Bình, Mai Minh Huệ, Đào Văn Long, Đặng Kim Oanh (2005)**, “Soi dạ dày, tá tràng”, *Nội soi tiêu hóa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 29-44.
109. **Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương (2001)**, *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
110. **Zhongzhi W., Junichi H., Xinhui W., Akiko M.A., Takahiro T., et al (2011)**, Protective Effects of Ginger against Aspirin-Induced Gastric Ulcers in Rats, *Yonago Acta medica*, 54, pp.11–19.
111. **Indomethacin Induced Ulcers in Rats (2008)**, *Drug discovery and evaluation*, J.3.7.2, pp. 1236-1237.
112. **Vakil N., Connor J. (2005)**, “ *Helicobacter pylori* eradication: equivalence trials and the optimal duration of therapy”, *Am J Gastroenterol*, 100, pp.1702.

113. 朱生梁,叶洁星,何玉辉,等(1995),中医药治疗慢性胃炎伴幽门螺旋杆菌感染的实验研究与临床观察,上海中医药杂志,(12): p 33-35.
Zhu Sheng Liang, Ye Jie Qi, Ke Yu Hui và cộng sự (1995), Nghiên cứu lâm sàng và thực nghiệm Trung y dược điều trị viêm dạ dày mạn tính có nhiễm *Helicobacter pylori*, Tạp chí Trung y dược Thượng Hải (12), tr 33-35.
114. **Lê Trung Thọ, Trần Văn Hợp, Phạm Bình Nguyên(2007)**, “Nghiên cứu mô bệnh học và tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính”, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 11(3), tr 68-74.
115. **Vương Tuyết Mai, Nguyễn Khánh Trạch, Phùng Đắc Cam (2001)**, “Kết quả nghiên cứu tỷ lệ nhiễm *Helicobacter Pylori* ở 528 người khỏe mạnh”, *Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học*, Hội nghị khoa học tiêu hóa toàn quốc lần thứ 7, (6), tr. 11-14.
116. **Nguyễn Thị Hòa Bình (2001)**, Nghiên cứu chẩn đoán bệnh VDDMT bằng nội soi, mô bệnh học và tỉ lệ nhiễm *H. pylori*, *Luận án tiến sĩ y học*, Trường Đại học Y Hà Nội.
117. **Nguyễn Ngọc Chức (2005)**, “Nghiên cứu tỷ lệ viêm dạ dày, viêm hành tá tràng mạn tính nhiễm *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân loét tá tràng và mối liên quan của chúng”, *Luận án tiến sĩ y học*, Trường đại học Y Hà Nội.
118. **Nguyễn Thúy Vinh (2003)**, “Nghiên cứu hiệu quả điều trị của ba phác đồ OAC, OMC, OAM trong loét dạ dày tá tràng *H. pylori* dương tính và ảnh hưởng của kháng thuốc tới các phác đồ trên”, *Luận án tiến sĩ y học*, Học viện Quân Y.
119. **Nguyễn Văn Toại (2004)**, “Góp phần nghiên cứu sự liên quan giữa mức độ diệt *H. pylori* với tuổi, thời gian mắc bệnh và mức độ nhiễm *H. pylori* trong điều trị bệnh VDDMT nhiễm *H. pylori* của phác đồ Amoxycilline kết hợp với Sucrategel”, *Y học thực hành*, 1, tr. 33.

120. **Nguyễn Quang Chung, Tạ Long, Trịnh Tuấn Dũng (2007)**, “Hình ảnh nội soi, mô bệnh học của VDDMT có nhiễm H. pylori”, *Tạp chí khoa học tiêu hóa Việt Nam*, 7(2), tr. 389-394.
121. **Trần Văn Hợp và CS (2001)**, *Viêm dạ dày mạn tính*, Tài liệu đào tạo sau đại học, Hà Nội, tr. 184- 211.
122. 王长洪, 陆宇平, 王立新, 等(2004), 1052 例胃炎中医证型与胃镜Hp 感染及舌苔炎细胞关系的对比观察, *中医药学刊*, 2(8):1396
Wang Zhang Hong, Lu Yu Ping, Wang Li Xin (2004), Nghiên cứu so sánh mối quan hệ 1052 trường hợp viêm dạ dày có nhiễm Helicobacter pylori với lưỡi, *Tạp chí Y dược Trung quốc*, 2(8), tr. 1396.
123. 周学戎(1996), 慢性胃炎114 例舌象观察总结, *湖南中医杂志*, 12 (3): 54.
Zhou Xue Rong(1996), Quan sát thống kê 114 hình ảnh lưỡi với viêm dạ dày mạn tính, *Tạp chí Trung Y Hồ Nam*, 12(3), tr. 54.
124. 张建英(1998), 幽门螺杆菌阳性胃炎与舌诊关系探讨, *浙江中西医结合杂志*, 8(1): 2
Zhang Jian Ying (1998), Mối tương quan giữa hình ảnh lưỡi với viêm dạ dày có nhiễm Helicobacter pylori , *Tạp chí Y học cổ truyền Chiết Giang Trung Quốc*, 8 (1), tr 2.
125. 王长洪, 陆宇平, 王立新, 等(2004), 1052 例胃炎中医证型与胃镜Hp 感染及舌苔炎细胞关系的对比观察, *中医药学刊*, 2(8):1396
Wang Zhang Hong, Lu Yu Ping, Wang Li Xin (2004), Nghiên cứu so sánh mối quan hệ 1052 trường hợp viêm dạ dày có nhiễm Helicobacter pylori với lưỡi, *Tạp chí Y dược Trung quốc*, 2(8), tr. 1396.
126. **中华医学会消化病分会(2001)**, 幽门螺旋杆菌若干问题的共识意见, *中华消化杂志*, 20(2):117-118.

Chi nhánh bệnh tiêu hóa hiệp hội Y khoa Trung Quốc (2001), Một số vấn đề về *Helicobacter pylori* , Tạp chí Tiêu hóa Trung Quốc, 20 (2), tr 117-118.

127. Suzuki T., Matsuo K., Ito H., et al. (2006), “ Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication”, Am J Med 119(3), pp 217-224.

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA CAO LỎNG
VỊ QUẢN KHANG TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM DẠ
DÀY MẠN TÍNH *HELICOBACTER PYLORI*
DƯƠNG TÍNH**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Hà Nội -2014

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA CAO LÔNG VỊ QUẢN KHANG
TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN TÍNH
HELICOBACTER PYLORI DƯƠNG TÍNH**

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 62720201

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS-TS. NGUYỄN NHƯỘC KIM

TS. ĐẶNG THỊ KIM OANH

Hà Nội -2014

LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án tiến sĩ tôi đã nhận được nhiều sự giúp đỡ của các thầy cô, bạn bè đồng nghiệp cùng các cơ quan.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn tới:

- Đảng ủy, Ban giám hiệu, Phòng đào tạo sau đại học, Khoa Y học cổ truyền, Bộ môn Dược lý- Trường đại học Y Hà Nội.

- Đảng ủy, Ban giám đốc Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội, Sở khoa học và Công nghệ Hà Nội đã tạo điều kiện cho tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu đề tài.

- PGS- TS Nguyễn Nhược Kim, TS Đặng Thị Kim Oanh những thầy cô đã hướng dẫn giúp đỡ tôi hoàn thành luận văn này.

- PGS- TS Đỗ Thị Phương- Trưởng khoa YHCT- Trường đại học Y Hà Nội đã dạy dỗ giúp đỡ tôi trong những năm học tập và đóng góp những kiến quý báu để tôi hoàn thành luận án này.

- PGS-TS Nguyễn Trọng Thông- chủ nhiệm bộ môn Dược Lý- Trường đại học Y Hà Nội; PGS-TS Vũ Thị Ngọc Thanh những người thầy đã giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu trên thực nghiệm và đóng góp những kiến quý báu để tôi hoàn thành luận án này.

- Các thầy cô khoa Y học cổ truyền, Bộ môn giải phẫu bệnh trường đại học Y Hà Nội, tập thể khoa Châm cứu, khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội đã tạo điều kiện giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu đề tài này.

Tôi xin chân thành cảm ơn gia đình, bạn bè, đồng nghiệp đã cùng chia sẻ khó khăn, động viên tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Xin trân trọng cảm ơn!

LỜI CAM ĐOAN

*Tôi xin cam đoan công trình nghiên cứu này là của riêng tôi.
Các số liệu, kết quả trong luận án là trung thực và chưa từng được ai
công bố trong bất kỳ công trình nào khác.*

Tác giả

Vũ Minh Hoàn

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ALT	: Alanin Amino Transferase
AST	: Aspartate Amino Transferase
BCĐNTT	: Bạch cầu đa nhân trung tính
CagA	: Cytotoxin associate gene
CS	: Cộng sự
DSR	: Dịch sản ruột
HE	: Hematoxylin Eosin
H.P	: Helicobacter pylori
MBH	: Mô bệnh học
MIC	: Minimum Inhibitory Concentration (Nồng độ ức chế tối thiểu)
n	: Số lượng
NXB	: Nhà xuất bản
NMDD	: Viêm mạc dạ dày
PPI	: Proton Pump Inhibitor (ức chế bơm proton)
pp	: Page
TV	: Thân vị
Tr	: trang
VDDMT	: Viêm dạ dày mạn tính
VQK	: Vị quân kháng
YHCT	: Y học cổ truyền
YHHĐ	: Y học hiện đại
WHO	: World Health organization

(Tổ chức y tế thế giới)

MỤC LỤC

Trang phụ bìa

Các chữ viết tắt trong đề tài

Mục lục

Danh mục các bảng, sơ đồ

Trang

ĐẶT VẤN ĐỀ

1

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

3

1.1. Viêm dạ dày mạn tính theo y học hiện đại

3

1.1.1 Nguyên nhân

3

1.1.2. Định nghĩa và chẩn đoán viêm dạ dày mạn tính

7

1.1.3. Phân loại viêm dạ dày mạn tính

8

1.1.4. Điều trị VDDMT có H.P dương tính

12

1.1.5. Tình hình các nghiên cứu điều trị VDDMT theo YHHĐ

16

1.2. Bệnh viêm dạ dày mạn tính và chứng Vị quản thống trong YHCT

18

1.2.1. Nguyên nhân cơ chế bệnh sinh của chứng Vị quản thống

18

1.2.2. Chẩn đoán VDDMT theo YHCT

21

1.2.3. Phân loại thể bệnh theo YHCT

22

1.2.6. Điều trị VDDMT theo YHCT

23

1.3. Tình hình các nghiên cứu thuốc YHCT có khả năng diệt H.P

25

1.3.1. Các nghiên cứu trên thực nghiệm

25

1.3.2. Các nghiên cứu trên lâm sàng

26

1.4. Tổng quan về thuốc nghiên cứu Vị quản khang

29

1.4.1. Cơ sở lý luận của thuốc nghiên cứu

29

1.4.2. Tính năng các vị thuốc

30

CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1.Chất liệu nghiên cứu	35
2.1.1.Thuốc nghiên cứu	35
2.1.2. Phương tiện và trang thiết bị nghiên cứu	35
2.2. Đối tượng nghiên cứu	37
2.2.1.Động vật thực nghiệm	37
2.2.2. Bệnh nhân nghiên cứu	37
2.3.Phương pháp nghiên cứu	39
2.3.1. Phương pháp nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn	39
2.3.2.Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của Vĩ quản kháng	40
2.3.3. Phương pháp nghiên cứu tác dụng điều trị VDDMT H.P dương tính	44
2.3.4.Phương pháp đánh giá kết quả nghiên cứu	47
2.3.5. Phương pháp xử lý số liệu	49
2. 4. Địa điểm tiến hành nghiên cứu	49
2.5. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu	49
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	50
3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính của VQK	50
3.1.1.Kết quả nghiên cứu độc tính cấp	50
3.1.2.Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn	51
3.2. Kết quả nghiên cứu một số tác dụng dược lý của thuốc VQK	61
3.2.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau	61
3.2.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm bảo vệ niêm mạc dạ dày	63
3.2.3.Kết quả nghiên cứu tác dụng ức chế vi khuẩn Helicobacter	65
3.3. Kết quả nghiên cứu trên bệnh nhân VDDMT H.P dương tính	65
3.3.1. Đặc điểm bệnh nhân trước điều trị	66
3.3.2. Kết quả điều trị trên bệnh nhân	68
3.3.3. Kết quả nghiên cứu đối với hai nhóm bệnh của YHCT	71

3.3.4.Kết quả theo dõi tác dụng không mong muốn	77
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	78
4.1.Kết quả nghiên cứu độc tính của VQK	78
4.1.1.Kết quả độc tính cấp của thuốc VQK	78
4.1.2.Kết quả độc tính bán trường diễn của thuốc VQK	78
4.2. Bàn luận về tác dụng dược lý của VQK	82
4.2.1.Tác dụng giảm đau	82
4.2.2.Tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày	85
4.2.4.Tác dụng diệt vi khuẩn <i>Helicobacter pylori</i>	86
4.3.Bàn luận về tác dụng điều trị trên bệnh nhân	88
4.3.1.Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu	89
4.3.2.Tác dụng điều trị trên bệnh nhân VDDMT H.P dương tính	94
4.4. Bàn luận về tác dụng diệt <i>Helicobacter pylori</i>	103
4.5.Tác dụng không mong muốn của thuốc VQK	107
KẾT LUẬN	110
KIẾN NGHỊ	112
DANH MỤC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	113
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

	Trang
Bảng 1.1. Phác đồ diệt trừ <i>Helicobacter pylori</i>	15
Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của VQK	50
Bảng 3.2. Ảnh hưởng của VQK đến trọng lượng thỏ	51
Bảng 3.3. Ảnh hưởng của VQK đến số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố và hematocrit trong máu thỏ	52
Bảng 3.4. Ảnh hưởng của VQK đến số lượng bạch cầu trong máu thỏ	53
Bảng 3.5. Ảnh hưởng của VQK đến công thức bạch cầu trong máu thỏ	53
Bảng 3.6. Ảnh hưởng của VQK đến số lượng tiểu cầu trong máu thỏ	54
Bảng 3.7. Ảnh hưởng của VQK đến hoạt độ ALT và AST trong máu thỏ	55
Bảng 3.8. Ảnh hưởng của VQK đến nồng độ Bilirubin toàn phần	56
Bảng 3.9. Ảnh hưởng của VQK đến nồng độ Albumin toàn phần	56
Bảng 3.10. Ảnh hưởng của VQK đến nồng độ Cholesterol	57
Bảng 3.11. Ảnh hưởng của VQK đến nồng độ Creatinin	57
Bảng 3.12. Ảnh hưởng của VQK lên thời gian phản ứng với nhiệt của chuột	61
Bảng 3.13. Ảnh hưởng của VQK lên số cơn quặn đau của chuột nhắt trắng	62
Bảng 3.14. Tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày của VQK trên chuột cống	63

Bảng 3.15. Mức độ ức chế vi khuẩn H.P của VQK	65
Bảng 3.16. Sự phân bố bệnh nhân theo tuổi đời	66
Bảng 3.17. Phân bố bệnh nhân theo thời gian mắc bệnh	67
Bảng 3.18. Sự liên quan đến tiền sử gia đình	67
Bảng 3.19. Định khu tổn thương nội soi trước điều trị	67
Bảng 3.20. Sự phân bố hình thái viêm trên MBH trước điều trị	68
Bảng 3.21. Sự thay đổi các triệu chứng trước và sau điều trị VQK	68
Bảng 3.22. Hình ảnh nội soi trước và sau điều trị VQK	69
Bảng 3.23. Mức độ viêm hoạt động trên MBH trước và sau điều trị VQK	69
Bảng 3.24. Mức độ H.P trước và sau điều trị VQK	70
Bảng 3.25. Sự thay đổi một số chỉ số huyết học và sinh hóa trước và sau điều trị	70
Bảng 3.26. Hình ảnh tổn thương nội soi trước điều trị ở hai nhóm	71
Bảng 3.27. Sự phân bố hình thái viêm trên MBH trước điều trị ở hai nhóm	71
Bảng 3.28. Mức độ viêm hoạt động trên MBH trước điều trị ở hai nhóm	72
Bảng 3.29. Mức độ H.P (+) trên MBH trước điều trị ở hai nhóm	72
Bảng 3. 30. Hiệu quả trên mức độ viêm hoạt động ở hai nhóm	73
Bảng 3.31. Hiệu quả diệt H.P ở hai nhóm	74
Bảng 3.32. Sự biến đổi chất lưỡi trước và sau điều trị ở hai nhóm	75
Bảng 3.33. Sự biến đổi màu sắc rêu lưỡi trước và sau điều trị ở hai nhóm	76
Bảng 3.34. Kết quả theo dõi tác dụng không mong muốn	77
Bảng 4.1. Tham khảo kết quả diệt H.P với một số nghiên cứu thuốc YHCT	105
Bảng 4.2. Tham khảo kết quả diệt H.P với một số nghiên cứu thuốc YHHĐ	106

DANH MỤC CÁC HÌNH ẢNH

	Trang
Ảnh 3.1. Hình ảnh vi thể gan lô chứng	58
Ảnh 3.2. Hình ảnh vi thể gan lô trị 1 và 2	59

Ảnh 3.3.Hình ảnh vi thể thận lô chứng	60
Ảnh 3.4.Hình ảnh vi thể thận thỏ lô trị 1 và 2	60
Ảnh 3.5.Hình ảnh đại thể dạ dày chuột trên mô hình gây loét bằng Indomethacin	64
Ảnh 3.6.Hình ảnh vi thể dạ dày chuột trên mô hình gây loét bằng Indomethacin	64

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

	Trang
Biểu đồ 3.1. Sự phân bố về giới tính	66
Biểu đồ 3.2. So sánh mức độ hoạt động viêm ở hai nhóm sau điều trị	73
Biểu đồ 3.3. So sánh mức độ H.P sau điều trị ở hai nhóm	74
Biểu đồ 3.4. So sánh sự thay đổi chất lưỡi sau điều trị ở hai nhóm	75
Biểu đồ 3.5. So sánh sự thay đổi màu sắc rêu lưỡi ở hai nhóm	76

PHỤ LỤC 3: TIÊU CHUẨN CƠ SỞ CAO LÔNG VỊ QUẢN KHANG

1. Công thức định mức cho 100ml thành phẩm

Hoàng liên (<i>Rhizoma Coptidis</i>)	13,3g
Ngô thù (<i>Fructus Evodiae rutaecarpae</i>)	4,4 g
Bán hạ (<i>Rhizoma Typhonii trilobati</i>) (ché)	13,3g
Trần bì (<i>Pericarpium Citri deliciosae</i>)	8,8 g
Bạch linh (<i>Poriae</i>)	13,3g
Cam thảo (<i>Radix Glycyrrhizae</i>)	6,7 g
Huyền hồ (<i>Tuber Corydalis</i>)	13,3g
Nga truật (<i>Rhizoma Curcumae Zedoariae</i>)	13,3g
Ô tặc cốt (<i>Os Sepiae</i>)	13,3g

2. Bào chế

- Chọn lựa dược liệu đạt ĐĐVN IV và bào chế:

+ Bán hạ chế (Thanh bán hạ): Bán hạ làm sạch phân loại to nhỏ, lấy loại có cùng kích cỡ, ngâm trong dung dịch phèn chua 8% cho đến khi không còn lõi trắng và vị thuốc gây cảm giác tê nhẹ. Lấy ra, rửa sạch, cắt thành lát mỏng và sấy khô.

+ Trần bì bỏ màng trắng, rửa sạch chỉ, sao vàng

+ Ô tặc cốt bỏ vỏ cứng ngoài, rửa sạch thái nhỏ, phơi khô.

+ Ngô thù, rửa sạch phơi khô.

+ Huyền hồ loại bỏ tạp chất, rửa sạch, ủ mềm, giã nhỏ.

+ Bạch linh ngâm, rửa sạch, đồ cho mềm, thái miếng, phơi khô.

+ Nga truật rửa sạch, đồ mềm, thái mỏng phơi khô.

+ Cam thảo rửa sạch, thái lát phơi khô.

+Hoàng liên chải rửa sạch, ủ vừa mềm, thái mỏng phơi trong râm cho khô

- Cho toàn bộ dược liệu đã bào chế ở trên cho vào nồi, đổ ngập nước trên mặt dược liệu 10cm, đun sôi ở nhiệt độ 100°C . Sau đó đun nhỏ lửa âm ỉ trong thời gian 4 giờ đồng hồ được nước 1. Chắt lấy nước, lọc qua vải, để lắng 3- 4 giờ, gạn lấy nước thứ nhất. Cô dần nước này lại. Bã còn lại, đổ ngập nước sôi đun trong 4 giờ sau đó chắt, lọc, để lắng, gạn lấy nước thứ 2 và tiếp tục đun như vậy chắt gạn lấy nước thứ 3. Đổ 3 phần dịch chiết trên cô với nhau gọi là dịch chiết toàn phần ở nhiệt độ 80°C được cao lỏng tỷ lệ 1:1. Thêm chất bảo quản acid bezoic 1%, lọc và đóng chai 90ml đã được tiệt trùng. Kiểm nghiệm thành phẩm và dán nhãn.

3. Chất lượng thành phẩm

- Tính chất: Dung dịch màu vàng sánh, vị đắng, mùi thơm dược liệu.
- Độ trong và đồng nhất: Thuốc sánh đồng nhất, không có váng mốc, bã dược liệu và vật lạ.
- Tỷ trọng (ở 20°C): 1,08 - 1,13.
- Thể tích: 90 ml
- Định tính: phải thể hiện phép thử định tính của Bán hạ, Hoàng liên, Cam thảo.
- Độ nhiễm khuẩn: Đạt yêu cầu quy định trong phụ lục 13.6- DĐVN IV.
- Bảo quản: Đựng trong lọ kín để nơi mát.

PHỤ LỤC 4: Hình ảnh các vị thuốc trong thành phần Vị quân khang

 Huyền hồ (<i>Tuber Corydalis</i>)	 Trần bì (<i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i>)	
 Ngô thù (<i>Fructus Evodiae rutaecarpae</i>)	 Bán hạ (<i>Rhizoma Typhonii trilobati</i>)	
 Hoàng liên (<i>Rhizoma Coptidis</i>)	 Nga truật (<i>Rhizoma Curcumae zedoari</i>)	
 Bạch linh	 Ô tặc cốt (<i>Os Sepiae</i>)	 Cam thảo

<i>(Poriae)</i>		<i>(Radix Glycyrrhizae)</i>
------------------	--	-----------------------------