

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

H.P	: Helicobacter pylori
MBH	: Mô bệnh học
YHHĐ	: Y học hiện đại
YHCT	: Y học cổ truyền
VDDMT	: Viêm dạ dày mạn tính
ĐT	: Điều trị

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. Các thuốc y học hiện đại hiện (YHHĐ) 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. Y học cổ truyền (YHCT) 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 ở nước ngoài có hiệu quả điều trị cao nhưng các nghiên cứu ở Việt Nam còn rất ít. Bài thuốc Vị quản khang (VQK) đã được bước đầu nghiên cứu đánh giá điều trị cho bệnh nhân VDDMT 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 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 mục tiêu nghiên cứu đề tài là:

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1.Nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn và một số tác dụng dược lý của cao lỏng Vị quân khang trên động vật thực nghiệm.

2.Nghiên cứu tác dụng điều trị của cao lỏng Vị quân khang trên bệnh nhânviêm dạ dày mạn tính Helicobacter pylori dương tính.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Công trình khoa học được nghiên cứu một cách hệ thống cả tiền lâm sàng và lâm sàng một bài thuốc YHCT để điều trị VDDMT H.P dương tính.

Kết quả nghiên cứu cho thấy cao lỏng VQK đường uống có tính an toàn cao, có tác dụng giảm đau, bảo vệ niêm mạc dạ dày và diệt vi khuẩn H.P trên thực nghiệm cũng như bệnh nhân VDDMT H.P dương tính và chưa thấy tác dụng không mong muốn trên lâm sàng.

Việc nghiên cứu ứng dụng bài thuốc YHCT trong điều trị VDDMT H.P dương tính góp phần làm sáng tỏ lý luận YHCT và từng bước hiện đại hóa YHCT là việc làm có ý nghĩa khoa học, thực tiễn. Đặc biệt ở nước ta là một nước có bề dày truyền thống trong sử dụng YHCT để chăm sóc sức khoẻ cộng đồng thì kết quả của đề tài luận án là những đóng góp mới và hết sức thiết thực.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án dày 112 trang không kể phụ lục và tài liệu tham khảo, gồm 4 chương, 36 bảng, 5 biểu đồ, 6 hình ảnh minh họa, 127 tài liệu tham khảo (54 tiếng Việt, 39 tiếng Anh, 34 tiếng Trung) và phụ lục.

Bố cục luận án gồm: Đặt vấn đề 2 trang, tổng quan 32 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 15 trang, kết quả nghiên cứu 28 trang, bàn luận 32 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang và 5 bài báo có nội dung liên quan với luận án đã được công bố.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

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

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 chính. Trong đó nguyên nhân gây viêm dạ dày do vi khuẩn *Helicobacter pylori* chiếm đến 70-80%.

Chẩn đoán VDDMT 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. 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 .

VDDMT có H.P dương tính được điều trị nội khoa là chính. *Helicobacter pylori* 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 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 nên chỉ dùng kháng sinh đường uống và khả năng kháng thuốc với vi khuẩn ít nhất. Các thuốc YHHĐ 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. Việc điều trị tiệt trừ H.P không đơn giản là dùng một thuốc kháng sinh mà cần phải phối hợp 3 thuốc và với những trường hợp thất bại trong điều trị tiệt trừ H.P lần đầu phải dùng phác đồ điều trị 4 thuốc.

1.2. VIÊM DẠ DÀY MẠN TÍNH THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

Viêm dạ dày mạn tính thuộc phạm vi chứng Vị quản thống của y học cổ truyền, là tình trạng rối loạn công năng của các tạng phủ Can, Tỳ và Vị do rất nhiều nguyên nhân khác nhau. 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.

Các thuốc thảo dược có khả năng diệt vi khuẩn H.P có rất nhiều và đã được chứng minh trên thực nghiệm qua các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, còn ở Việt Nam còn rất ít.

1.3. TỔNG QUAN VỀ THUỐC NGHIÊN CỨU

Bài thuốc Vị quản khang thành phần có:

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

- Các kết quả nghiên cứu hiện đại đã cho thấy các vị thuốc cấu tạo nên bài thuốc VQK có một số vị có khả năng diệt H.P trên thực nghiệm.

- Bài thuốc đã được ứng dụng điều trị bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính trên lâm sàng bước đầu có tác dụng cải thiện một số triệu chứng lâm sàng như đau thượng vị, đầy chướng bụng, ợ hơi, ợ chua.

CHƯƠNG 2. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU

Thuốc nghiên cứu là Cao lỏng Vị quân khang được bào chế tại khoa Dược của Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội theo tỷ lệ 1:1 đóng chai 90ml, kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn cơ sở.

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.2.1. Đối tượng thực nghiệm

- 120 chuột nhắt trắng chủng Swiss thuần chủng cả 2 giống, 6 tuần tuổi, trọng lượng $20 \pm 2g$ để nghiên cứu độc tính cấp.

- 45 chuột cống trắng cả 2 giống khỏe mạnh, trọng lượng $180 \pm 220g$, để nghiên cứu tác dụng chống viêm bảo vệ niêm mạc dạ dày.

- 30 thỏ trưởng thành chủng Newzealand White cả 2 giống, trọng lượng $2,0 \pm 2 kg$ để nghiên cứu độc tính bán trường diễn.

- Vi khuẩn H.P chủng CCUG 17874

2.2.2. Đối tượng bệnh nhân

✓ *Tiêu chuẩn chọn lựa bệnh nhân*

94 bệnh nhân \geq 18 tuổi không phân biệt giới, tình nguyện tham gia nghiên cứu và có các tiêu chuẩn sau:

+ Có các triệu chứng 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 nội soi dạ dày, sinh thiết làm test urease và xét nghiệm mô bệnh và chẩn đoán VDDMT có H.P (+) tính, trong đó mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng.

+ Theo y học cổ truyền chọn lựa hai thể bệnh Khí trệ và Hỏa uất.

✓ *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.

- Bệnh nhân 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, 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, dùng các thuốc kháng viêm non-steroid và steroid, nghiện ma túy hoặc có bệnh phổi hợp khác (viêm gan, suy gan, viêm thận, suy thận, suy tim)

- 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)

- Loại trừ bệnh nhân thể Huyết ú và Tỳ vị hư hàn của YHCT.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Trên thực nghiệm và lâm sàng nghiên cứu theo phương pháp nghiên cứu mở, so sánh trước và sau điều trị và so sánh đối chứng.

2.3.1. Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn

-Độc tính cấp của cao lỏng VQK được xác định trên chuột nhắt trắng theo đường uống bằng phương pháp Litchfield- Wilcoxon.

-Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao lỏng VQK được xác định trên thỏ bằng đường uống Vị quân khang 5,4g được liều/kg/ngày(*liều có tác dụng tương đương trên người, tính theo hệ số 3*) và liều 27g được liều/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 và sau khi ngừng uống thuốc nuôi thêm trong 2 tuần để theo dõi, đánh giá sự phục hồi.

2.3.2.Nghiên cứu tác dụng dược lý của VQK

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. Chia 5 lô:

Lô 1: Lô chứng uống nước cất.

Lô 2: Uống indomethacin liều 30mg/kg.

Lô 3: Uống misoprostol liều 100mg/kg.

Lô 4: Uống VQK liều 13g/kg/ ngày(*liều tương đương với liều điều trị trên người tính theo hệ số 7*)

Lô 5: Uống VQK liều 26g /kg/ngày (*gấp 2 lầnliều tương đương với liều điều trị trên người*).

2.3.2.2.Nghiên cứu tác dụng giảm đau: Nghiên cứu tác dụng giảm đau của VQK theo 2 phương pháp “mâm nóng” (hot plate) và phương pháp gây quặn đau bằng acid acetic (Koster).

- Lô chứng: uống nước cất liều 0,2 ml/10g/ngày

- Lô 2: Tiêm màng bụng morphin hydroclorid liều 10mg/kg
- Lô 3: Uống VQK liều 22g/kg/ngày (*liều tương đương với liều điều trị trên người theo hệ số 12*)
- Lô 4: Uống VQK liều 44g được liệu/kg/ ngày (*liều gấp hai lần so với liều điều trị trên người*)

2.3.2.3. Nghiên cứu tác dụng ức chế vi khuẩn H.P: theo phương pháp pha loãng trong môi trường lỏng xác định nồng độ ức chế tối thiểu của thuốc.

2.3.3. Nghiên cứu trên bệnh nhân

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng mở so sánh kết quả trước và sau điều trị, có so sánh hai nhóm bệnh của YHCT.

- Bệnh nhân đủ điều kiện nghiên cứu 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 uống cao lỏng Vị quân kang tỷ lệ 1:1, ngày uống 1 chai 90 ml chia hai lần, uống trước ăn trưa và tối trước khi đi ngủ trong 30 ngày liên tục.
- Kiểm tra đánh giá các chỉ số nghiên cứu sau khi kết thúc dùng thuốc 4 tuần.

2.3.4. Đánh giá kết quả nghiên cứu

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

- Chẩn đoán VDDMT H.P dương tính khi cả hai phương pháp xét nghiệm test urease và mô bệnh học (MBH) cùng cho kết quả dương tính.

+Đánh giá tổn thương qua nội soi đường tiêu hóa trên dựa trên hệ thống phân loại “ Sydney system”

+Đánh giá trên mô bệnh học theo Whitehead và Sydney có chỉnh lý đánh giá tình trạng viêm mạn tính, đánh giá mức độ viêm hoạt động, đánh giá mức độ viêm teo niêm mạc dạ dày.

+Đánh giá mức độ nhiễm H.P trên MBH theo 4 mức độ:

-Mức độ nặng H.P (+++), mức độ vừa H.P (++), mức độ nhẹ H.P (+).

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 hàng ngày và đánh giá trước và sau điều trị.

-Đánh giá tác dụng không mong muốn

+Theo dõi 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.

+ 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 khi bình phương χ^2 , sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

2.4. ĐỊA ĐIỂM TIẾN HÀNH NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành tại 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 và Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội.

2.5.VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Đề tài nghiên cứu được Hội đồng về đạo đức y tế của Sở Y tế Hà Nội thông qua.

Bệnh nhân đều được giải thích rõ về thành phần, tác dụng của 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 và tác dụng dược lý của VQK

3.1.1.Kết quả nghiên cứu độc tính cấp

Sau khi uống cao đặc VQK với liều tăng dần từ 20 ml đến 60 ml cao đặc VQK tỷ lệ 5:1 tương ứng với liều 300g dược liệu/kg thể trọng chuột 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.

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 không thấy biểu hiện gì đặc biệt.

Trước và sau 2 tuần, 4 tuần uống thuốc VQK liên tục và sau 2 tuần ngừng thuốc trọng lượng thỏ, các thông số của máu (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) có sự thay đổi nhưng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Hoạt độ enzyme AST, ALT và nồng độ protein toàn phần, bilirubin toàn phần và cholesterol, creatinin trong máu thỏ sau 2 tuần, 4 tuần uống thuốc liên tục và sau 2 tuần ngừng thuốc có sự thay đổi nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trên mô bệnh học không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể và vi thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của thỏ.

3.1.3. Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau

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		p trước-sau
		Trước $\bar{X} \pm SD$	Sau $\bar{X} \pm SD$	
Lô 1 (chứng)	10	23,61 \pm 6,57	23,95 \pm 7,63	> 0,05
Lô 2	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	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	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: chuột lô 3 và lô 4 thời gian phản ứng với nhiệt kéo dài hơn so với lô chứng và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Bảng 3.13.Ảnh hưởng của VQK lên số con quận đầu của chuột nhắt trắng

Lô chuột	n	Số con quận đầu (số con/ 5 phút)					
		$\bar{X} \pm SD$					
		0 - 5 phút	> 5 - 10 phút	> 10 - 15 phút	> 15 - 20 phút	> 20 - 25 phút	> 25 - 30 phút
Lô 1 (chứng)	10	5,60 ± 2,46	15,60 ± 5,04	16,30 ± 5,91	14,40 ± 5,83	10,80 ± 4,37	8,00 ± 3,83
Lô 2	10	2,50 ± 1,51	9,90 ± 2,23	11,00 ± 2,83	9,40 ± 2,37	6,70 ± 2,36	4,80 ± 2,39
p ₂₋₁		< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Lô 3	10	2,80 ± 1,81	12,10 ± 3,84	12,20 ± 2,97	9,70 ± 2,36	7,10 ± 1,91	4,10 ± 1,85
Lô 4	10	3,09 ± 1,76	11,36 ± 2,01	12,00 ± 4,07	9,00 ± 3,44	6,73 ± 3,07	4,09 ± 2,95
p		p ₃₋₁ < 0,05		p ₃₋₂ > 0,05			
		p ₄₋₁ < 0,05		p ₄₋₂ > 0,05		p ₄₋₃ > 0,05	

Nhận xét: chuột lô 3 và lô 4 số con quận đầu giảm hơn so với lô chứng và có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3.1.4. Kết quả tác dụng chống viêm bảo vệ niêm mạc dạ dày

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

Lô	n	Chỉ số loét UI $\bar{X} \pm SD$	(%) ức chế loét	P so với lô mô hình
Lô 1: Chứng	9	Không có 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	9	$18,11 \pm 1,11$	0	P >0,05
Lô 5	9	$11,78 \pm 1,58$	33	P<0,001

Nhận xét: chuột lô 4 so với lô mô hình chỉ số loét không có ý nghĩa thống kê, chuột ở lô 5 so với lô mô hình chỉ số loét giảm rõ rệt và có ý nghĩa thống kê p<0,001.

3.1.2.3. Kết quả nghiên cứu tác dụng ức chế vi khuẩn H.P

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

Độ loãng	Mức độ giảm nồng độ vi khuẩn (so với nồng độ chuẩn 10^8 VK/ml)		
	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	-	-

Nhận xét: Nồng độ VQK từ 1/32-1/128 mức độ ức chế H.P giảm sau 2 giờ tiếp xúc nhưng sau 6 giờ, 24 giờ H.P cũng bị ức chế hoàn toàn.

3.2.Kết quả nghiên cứu trên bệnh nhân

94 bệnh nhân được nghiên cứu đánh giá từ tháng 1/2012 đến tháng 6/2013 tại Bệnh viện Đa khoa YHCT Hà Nội.

3.3.1.Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu trước điều trị

- Tỷ lệ nam giới mắc bệnh 28,7% và nữ giới 71,3%. Lứa tuổi từ 40-49 chiếm 27,7% và 50-59 chiếm 23,4%. Thời gian mắc bệnh từ 1-< 5 năm có tỷ lệ cao nhất 41,5 %; thời gian 5-10 năm 30,9%. Bệnh nhân có tiền sử gia đình 61,7% và không có tiền sử gia đình 38,3%.

- Nội soi không tổn thương thân vị đơn thuần; tổn thương hang vị chiếm 67,1%, tổn thương toàn bộ dạ dày chiếm 32,9%.

- Mô bệnh học tổn thương viêm nông 34,1%, viêm teo nhẹ 34,1%, viêm teo vừa 31,8% và không có tổn thương viêm teo nặng.

3.3.2.Kết quả điều trị trên bệnh nhân

Bảng 3.21. Các triệu chứng trước và sau ĐT

Triệu chứng	Trước ĐT		Sau ĐT		P
	n	%	n	%	
Đau thượng vị	56	59,6	10	10,6	<0,01
Đầy trướng 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

Nhận xét: Các triệu chứng sau điều trị đều có sự thuyên giảm so với trước điều trị và có ý nghĩa thống kê ($p<0,01$)

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

Tổn thương	Trước ĐT		Sau ĐT		p
	n	%	n	%	
Không tổn thương	0	0	64	68,1	<0,01
Có tổn thương	94	100	30	31,9	<0,01
Phù nề xuất tiết	60	63,8	13	13,8	<0,01
Trợt phẳng	18	19,2	6	6,4	<0,01
Trợt lõm	15	15,9	11	11,7	>0,05
Trào ngược dịch mật	1	1,1	0	0	-

Nhận xét: Hình ảnh nội soi phù nề xuất tiết sau điều trị thuyên giảm nhiều và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Hình ảnh trợt lõm ít có sự thay đổi và chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

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

Mức độ	Trước ĐT		Sau ĐT		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: tất cả mức độ viêm hoạt động sau điều trị đều có sự thay đổi và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Bảng 3.24.Mức độ H.P trước và sau điều trị

Mức độ	Trước ĐT		Sau ĐT		P
	n	%	n	%	
H.P (-)	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: sau điều trị mức độ H.P đều có sự thay đổi và không còn mức độ H.P (+++). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Bảng 3.25. Các chỉ số huyết học và sinh hóa trước và sau ĐT

Chỉ số	Trước điều trị	Sau điều trị	p
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
Hồng cầu(G/l)	4,59± 0,36	4,58±0,52	>0,05
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: sau điều trị các chỉ số huyết học, sinh hóa chức năng gan (AST, ALT) và thận (ure, creatinin) có sự thay đổi nhưng chưa có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$).

Bảng 3.30. Mức độ viêm hoạt động trên MBH ở hai nhóm sau điều trị

Nhóm Mức độ	Khí trệ n=48		Hỏa uất n=46	
	Trước n(%)	Sau n(%)	Trước n(%)	Sau 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>	P<0,05		P<0,05	
<i>P (hai nhóm)</i>	>0,05			

Nhận xét: ở cả hai nhóm mức độ viêm hoạt động sau điều trị đều thuyên giảm nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.31. Mức độ diệt H.P ở hai nhóm

Nhóm Mức độ	Khí trệ n=48		Hỏa uất n=46	
	Trước n(%)	Sau n(%)	Trước n(%)	Sau 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: mức độ diệt H.P nhóm khí trệ cao hơn Hỏa uất nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.3.3. Kết quả theo dõi tác dụng không mong muốn

Không có bệnh nhân nào có biểu hiện mày đay, ngứa, chóng mặt, khó thở, phù hay tiêu ít trong quá trình điều trị.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Kết quả độc tính của Vị quân khang

4.1.1. Độc tính cấp

Liều tối đa chuột đã uống và có thể dung nạp được là 60 ml/kg thể trọng chuột cao lông 5:1 tương đương 300 g dược liệu/kg thể trọng, cao gấp gần 170 lần dự kiến trên lâm. Kết quả này phù hợp với thành phần cấu tạo của bài thuốc, các vị thuốc trong bài thuốc đã được công bố trong y văn không độc và trong thực hành YHCT các vị thuốc này vẫn thường xuyên được kê đơn phối ngũ với nhau theo biện chứng luận trị để điều trị mà không gây độc cho người bệnh. Từ kết quả nghiên cứu cho thấy bài thuốc VQK có phạm vi an toàn rộng.

4.1.2. Độc tính bán trường diễn

- Thỏ uống liều 5,4g/kg/ngày (liều tương đương trên người) và liều 27g/kg/ngày (gấp 5 lần liều dùng trên người), uống liên tục trong 4 tuần và sau 2 tuần theo dõi chưa thấy biến đổi các chỉ số huyết học, hóa sinh máu và mô bệnh học gan, thận. Như vậy thuốc phù hợp để điều trị dài ngày trên bệnh nhân VDDMT.

4.2. Kết quả nghiên cứu một số tác dụng dược lý của VQK

4.2.1. Về tác dụng giảm đau

Kết quả ở bảng 3.12 cho thấy VQK liều 22,0g/kg/ngày và 44,0g/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 và ở hai liều nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Bảng 3.13 cho thấy Chuột ở lô 3 và lô 4 trên mô hình gây đau bằng acid acetic số cơn quặn đau giảm 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 $p_{4-2} > 0,05$).

Tác dụng giảm đau ở 2 lô uống VQK liều thấp và VQK liều cao không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

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

4.2.2. Về tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.14 cho thấy VQK liều 13g/kg/ngày 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.

Vị quản kháng 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 nhày. Vì vậy, thuốc 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.

4.2.3. Về tác dụng diệt H.P

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.15 cho thấy, VQK ở nồng độ 1/4-1/16 H.P bị ức chế hoàn toàn ở mọi thời điểm nghiên cứu. Từ nồng độ 1/32-1/128 sau 2 giờ tiếp xúc với thuốc nồng độ vi khuẩn giảm dần nhưng sau 6 giờ và 24 giờ vi khuẩn H.P cũng bị ức chế hoàn toàn. Như vậy nồng độ ức chế tối thiểu của VQK 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 có trong VQK.

Nghiên cứu trên thực nghiệm của Chen Zhi Yun cho thấy nồng độ ức chế tối thiểu vi khuẩn H.P của Hoàng liên là 1/640. Zhang Lin nghiên cứu cho thấy đường kính kháng khuẩn của Hoàng liên là 51mmcao hơn đường kính kháng khuẩn của Ampicilin 15mm.Ngoài Hoàng liên có khả năng diệt H.P, trong thành phần của Vị quân khang còn có Huyền hồ, Trần bì, Cam thảo cũng có khả năng diệt H.P nhưng ở mức độ thấp.

4.3.Kết quả nghiên cứu trên bệnh nhân

4.3.1. Một số đặc điểm chung

Sự phân bố về giới cho thấy tỷ lệ nam giới mắc bệnh là 28,7 % ít hơn nữ giới chiếm 71,3 %. Tỷ lệ mắc bệnh nữ mắc bệnh nhiều hơn nam ($p>0,05$), 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.

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.

Trong nghiên cứu của chúng tôi số bệnh nhân có tiền sử gia đình như bố mẹ, vợ chồng, con cái cũng mắc bệnh lý về dạ dày tá tràng (61,7%) cao hơn không có tiền sử gia đình (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 thìa,đũa rơi vào thức ăn, sau đó theo thức ăn vào hệ tiêu hóa

của người khác làm gia tăng sự lây nhiễm bệnh sang người khác trong gia đình.

Kết quả nghiên cứu về hình ảnh nội soi cho thấy hình ảnh nội soi xung huyết phù nề chiếm 63,8%; trợt phẳng chiếm 19,2% ; trợt lõm chiếm 15,9%. Kết quả nghiên cứu này 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 $p < 0,05$.

4.3.2. Kết quả điều trị

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. 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 H.P.

Các triệu chứng thuyên giảm là do tác dụng tác dụng giảm đau và chống viêm đã được chúng tôi chứng minh qua hai phương pháp nghiên cứu thực nghiệm ở trên.

Kết quả về mức độ hoạt động của viêm trên mô bệnh học 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. 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 (+++) 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 $p < 0,01$. So sánh kết quả diệt H.P với một số nghiên cứu kết quả của chúng tôi tỷ lệ diệt thấp hơn nghiên cứu của tác giả nước ngoài như Zhang Li Ying, Wang Jian Ping và cao hơn nghiên cứu của tác giả trong nước như Nguyễn Văn Toại, Bùi Minh Sang.

Kết quả nghiên cứu đối với hai thể bệnh của YHCT cho thấy thể khí trệ có tỷ lệ diệt H.P 77,1% cao hơn thể Hỏa uất (67,1%). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), điều này cho thấy VQK có thể điều trị cho cả hai thể bệnh Khí trệ và Hỏa uất.

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 dược 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 dược 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 kháng có tác dụng giảm đau trên hai mô hình nghiên cứu. Vị quản kháng 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 kháng 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 kháng 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 kháng 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 Hòa 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 kang không thấy tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng.

KIẾN NGHỊ

1. Có thể ứng dụng bài thuốc Vị quản kang để điều trị bệnh viêm dạ dày mạn tính *Helicobacter pylori* dương tính.
2. Tiếp tục nghiên cứu quy trình sản xuất thuốc chuyển sang dạng phù hợp hơn, để dễ dàng sử dụng, dễ bảo quản và vận chuyển trong thực tế.
3. Nghiên cứu điều trị trên diện rộng hơn, trên các lứa tuổi khác nhau và các thể bệnh của YHCT.

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

BỘ Y TẾ



VŨ MINH HOÀN

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

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 62720201

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Hà Nội - 2014
CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Người hướng dẫn khoa học: 1. PGS.TS. NGUYỄN NHƯỘC KIM
2. TS. ĐẶNG THỊ KIM OANH

Phản biện 1: PGS.TS Lê Lương Đông

Phản biện 2: GS.TS Nguyễn Gia Khánh

Phản biện 3: GS.TS Hoàng Kim Huyền

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án Tiến sỹ cấp Trường họp tại Trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi giờ ngày tháng năm 2014

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội
- Thư viện Thông tin Y học Trung ương

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC
ĐÃ CÔNG BỐ 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 quản kháng 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 quản kháng 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 quản kháng 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 quản kháng 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 quản kháng, Tạp chí Y học thực hành, Bộ Y tế xuất bản, số 884, tr 116-119.

ABBREVIATIONS

H.P	:Helicobacter pylori
MBH	: Histopathology
YHHĐ	: Modern medicine
YHCT	: Traditional Medicine
VDDMT	: Chronic gastritis
ĐT	: Treatment

BACKGROUND

Chronic gastritis is a widespread disease in Vietnam and around the world. Detection of the cause of the disease caused by bacterium *Helicobacter pylori* (H.P) has led to new treatment methods in combination with antibiotics. Chronic gastritis caused by H. P accounts for 20-30% of the population in industrialized countries and 70-90% in developing countries. At present, there are many modern medicines with high treatment efficiency, but the proportion of H.P strains that show drug resistance is a major concern to researchers.

Traditional medicine has many methods to treat this disease. Many herbal medicines can eradicate H.P are available and have been proven to show high therapeutic effects in experimental and clinical settings, but research is very limited in Vietnam.

The Vi quan khang medicine (VQK) was initially assessed, evaluated and used to treat patients with chronic gastritis at the

Hanoi General Traditional Medicine Hospital; such patients showed improved clinical symptoms and in gastroscopy. However, there is no comprehensive research to confirm the effects of Vi quan khang medicine on the patients with chronic gastritis caused by H.P. Therefore, this research was conducted with the following two objectives:

RESEARCH OBJECTIVES

- 1. Research on acute toxicity, semi-chronic toxicity and other pharmacological effects of VQK syrup on experimental animals.*
- 2. Research on the treatment effects of VQK syrup on patients with chronic gastritis caused by H.P.*

NEW CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

Scientific works were systematically reviewed both pre-clinical and clinical on the traditional medical remedy for the treatment on patients with chronic gastritis caused by H.P.

The research results showed that oral VQK syrup is a highly safe analgesic and protects the gastric mucous membrane while eradicating H.P. in experimental settings and on patients. No undesirable clinical effects were detected on patients.

The research on the application of traditional medicine in the treatment of positive *Helicobacter pylori* contributes to clear traditional medicine theory and gradually modernize traditional medicine and it is the work with practical scientific significance.

Notably, Vietnam is a country with a long history of using traditional medicine for public health care, thus the results of the thesis is new and very practical contribution.

THESIS STRUCTURE

The dissertation is 112 pages excluding appendices and references, and consists of 4 chapters, 36 tables, 5 graphs, 6 illustration pictures, 127 references (54 Vietnamese, 39 English, 34 Chinese) and Appendix .

The thesis layout includes: 2 pages of introduction, 32 pages of overview, 15 pages of research subjects and methods, 28 pages of research results, 32 pages of discussion, 2 pages of conclusions, 1 page of recommendations and 5 articles with content relevant to the thesis has been published.

CHAPTER 1. OVERVIEW

1.1. CHRONIC GASTRITIS IN VIEW OF MODERN MEDICINE

Chronic gastritis is defined by gastric mucosal lesions caused by many different reasons, which are divided into 3 main types. *Helicobacter pylori* bacteria accounts for 70% - 80% of all gastritis in developing countries. The most accurate method to diagnose chronic gastritis is based on histopathology. There are many different classifications of stomach that have been proposed and applied so far such as classified by Kimura, Whitehead, Sydney System, OLGA, etc. Each classification has its own advantages and disadvantages. At present, the endoscopic and gastrointestinal surgery centers in Vietnam are assessing the results based on the guidelines of the Sydney classification system introduced in 1990 and completed in 1994 and has been widely applied in the world.

Chronic gastritis caused by H.P has been mainly been treated using internal medicine methods. H.P is hard to eradicate because it is located in the mucous membrane of the gastric mucosa where the drug is not diffused to or diffused in low concentrations and thus unable to eradicate the bacteria.

HP is a slow-growing bacterium, requiring coordination and prolonged use of the medicine. To achieve high effects of treatment, a strong antacid should be used. Thus, proton pump inhibitors PPIs (Proton Pump Inhibitor) are commonly selected. For the antibiotics: Antibiotics should withstand the acidic environment and increase resonant effects effectiveness and stay in the stomach as long as possible. Thus, the oral antibiotics are least resistant to bacteria

At present, there are many modern medicines with high treatment efficiency, but the proportion of H.P strains that show drug resistance is a major concern to researchers.

The HP eradication is not simply taking some antibiotic regimens, the effective treatment regimens for chronic gastritis caused by H.P will be triple antibiotics. For the cases that first regimen on HP eradication failed and then the 4 drug regimens should be used.

1.2. CHRONIC GASTRITIS IN VIEW OF TRADITIONAL MEDICINE

Chronic gastritis belong to phenomenon “Vi quan Thong” of traditional medicine and is functional disorders of the Can, Ty and Vi due to many different reasons. There is no name of

Helicobacter pylori in traditional medicine, but refer to the disease it caused, this is a kind pathogenic miasma.

Many herbal medicines can eradicate H.P are available and have been proven to show high therapeutic effects in experimental and clinical settings, but research is very limited in Vietnam.

1.3.OVERVIEW ON MEDICINE RESEARCH

VQK medicine combines:

<i>Rhizoma Coptidis</i>	12g
<i>Fructus Evodiae rutaecarpae</i>	4 g
<i>Rhizoma Typhonii trilobati</i>	12g
<i>Pericarpium Citri deliciosae</i>	8 g
<i>Poriae</i>	12g
<i>Radix Glycyrrhizae</i>	6 g
<i>Tuber Corydalis</i>	12 g
<i>RhizomaCurcumaezedoariae</i>	12g
<i>Os Sepiae</i>	12g

The modern research results showed that there are some remedies in the VQK are able to eradicate H.P in experiments.

Medicine has been used to treat patients with chronic gastritis in clinical and initially improved some clinical symptoms such as epigastric pain, abdominal distention full, belching, and heartburn.

CHAPTER 2

RESEARCH MATERIALS, SUBJECTS AND METHODS

2.1. RESEARCH MATERIALS

The Research medicine is VQK which was prepared at the Faculty of Pharmacy of the Hanoi General Traditional Medicine Hospital in Hanoi 1:1 bottle 90ml, attaining basic standard.

2.2. RESEARCH SUBJECTS

2.2.1. Experimental subjects

- 120 purebred Swiss white mice, both genders, 6 weeks old, weighing 20 ± 2 g for acute toxicity research.
- 45 healthy white rats, both genders, weighing 180 ± 220 g, to research the protective effect against inflammation of the gastric mucosa
- 30 male and female mature purebred rabbits Newzealand weight $2,0 \pm 2$ kg for research on semi-chronic toxicity.
- H.P bacterial strain CCUG 17874

2.2.2. The patient subjects

- *Patient selection criteria*

94 patients ≥ 18 year old, regardless of sex, volunteer to involve in the research and meet following criteria:

- Patients with symptoms of recurrent epigastric pain, indigestion, discomfort or epigastric burning, belching, heartburn.
- Patients who have been diagnosed chronic gastritis caused by HP by gastroscopy, biopsic urease test and histopathological examination.

- According to the traditional medicine, two disease types “Khi tre” and “Hoa uat” are selected.
- **Exclusion criteria**
- Exclude patients under 18 years old diagnosed chronic gastritis with H.P negative by biopsis urease test and histopathological examination.
- Patients suspected of having cancer with peptic ulcers, pregnant women and breastfeeding, stomach surgery history or using other drugs to treat peptic disease for a month and H. Peradication for 3 months prior admission, using of non-steroidal and steroids anti-inflammatory drugs, drug addicted or other co-infected diseases (hepatitis, liver failure, nephritis, kidney failure, heart failure).
- Patients who failed to comply treatment regimen or quited medication > 3 days continuously.
- Patients who didnot get all required tests (did not screen again after treatment).

2.3. RESEARCH METHODOLOGY

In experimental and clinical, the open research methods is applied, Open clinical research - testing - compare results before and after treatment and compare with the control group.

2.3.1. Research on acute toxicity and semi-chronic toxicity.

- Acute toxicity of VQK determined on white mouse orally by the Litchfield-Wilcoxon method.
- Research on semi-chronic toxicity of VQK determined on white rabbit orally with dose 5,4g medicine/kg/day (*effective dose equivalent to dose used on human being, calculated by 3rd coefficient*) and dose 27g medicine /kg/day (5 times of treatment lot 1).
- Rabbits are drinking water or reagent in 4 weeks, once daily

in the morning. After stop taking drug, rabbits are kept in 2 weeks to monitor and evaluate recovery.

2.3.2. Research on pharmacological effects of VQK

2.3.2.1. *Research on anti-inflammatory and gastric mucosa protective effects.*

Evaluate the gastric mucosa protective effect of VQK on the experimental model of gastric ulcers caused by indomethacin in rats.

Divided into 5 lots:

Lot 1: Control lot takes distilled water.

Lot 2: Oral dose of 30mg/kg indomethacin

Lot 3: Oral dose of 100mg/kg misoprostol.

Lot 4: Oral dose of 13g/kg/day VQK (*this dose equivalent to dose on human being calculated by 7th coefficient*).

Lot 5: Oral dose 26g /kg/day VQK (*double equivalent dose on human being*).

2.3.2.2. *Research on analgesic effects.*

Research on analgesic effects of VQK by 2 methods: “hot plate” and cause writhing by acid acetic (Koster).

- Control lot: Oral dose 0,2 ml/10g/day distilled water.
- Lot 2: Inject dose 10mg/kg morphin hydrochlorid peritoneally.
- Lot 3: Oral dose 22g/kg/day (dose equivalent to dose on human being according to coefficient of 12)
- Lot 4: Oral dose 44g medicine/kg/day (*double compare with treatment dose for human being*)

2.3.2.3. Research on inhibitory effects of HP: dilution method in liquid medium to determine the minimum concentration of the drug.

2.3.3. Research on patients

- Open clinical research - testing - compare results before and after treatment, with comparison with two traditional medical diseases.
- The patient records will be completed for those patients who are eligible for the research. These patients were explained about rights and obligations when participating in the research, they also committed to comply with treatment requirements.
- Patients with oral VQK with proportion of 1:1, drink 1 bottle of 90 ml per day divided twice, before lunch and before bedtime for 30 consecutive days.
- Monitor and evaluate research indicators after 4 weeks of medication.

2.3.4. Evaluate research findings.

2.3.4.1. Evaluate research findings on endoscopy, histopathology

- Diagnose chronic gastritis caused by H.P when both urease test and histopathological test show same positive results.
- +Assess injury caused by gastrointestinal endoscopy based on a classification system "Sydney system"
- +Assessment on histopathology according to Whitehead and Sydney with revised assessment of chronic inflammation, arthritis activities, gastric mucosal atrophy.
- +Assess level of H.P exposure on histopathology by 4 levels: Severe level H.P (+++), Moderate level H.P (++), Mild level H.P (+).

2.3.4.2. Assessment of treatment results on research patients

-Evaluation of clinical symptoms according to modern medicine and traditional medicine

Monitor the clinical symptoms before and after treatment

-Evaluation of the undesirable effects.

+ Monitor symptoms which are only occurred on patients after medication or worsening symptoms.

+The subclinical undesirable effects of medicine based on criteria for biochemical tests of liver function (AST and ALT) and kidney (Ureandcreatinin).

2.3.5. Data processing method

Data are processed by the biomedical statistic method using SPSS 13.0 software and compare the squared χ^2 , differences with statistical significant $p < 0.05$.

2.4. RESEARCH PLACE

The research conducted at Department of Pharmacology and Anatomy, Hanoi Medical University;

Department of Biomedical, Hanoi Military Medical Academy 103;

Center for cancer research and early detection, Vietnam Union of Sciences Technology Associations;

Hanoi General Traditional Medicine Hospital.

2.5. ETHICAL ISSUES IN RESEARCH

The research topic was approved by Council on Medical Ethics, Hanoi Department of Health.

Patients involved in research had been explained about remedy, effects of VQK and they could withdraw from research anytime. During the research, if any adverse reactions to health happened, medication stopped immediately for monitoring and management depended on condition.

CHAPTER 3

RESEARCH RESULTS

3.1. The research result on toxicity and pharmacological effects of VQK.

3.1.1. Research result on acute toxicity

After taking “VQKdose increasing from 20 ml to 60 ml ratio 5:1 equivalent to 300gmedicine/kg body weigh, mice from all lots have no abnormal reaction: normal eating, movement, no shortness of breath and no death mice found within 72 hours taking syrup and during next 7 days.

3.1.2. Research results of semi chronic toxicity

During the experiment, the rabbits in 3 lots live normally, no unexpected expression were found. Before and after 2 weeks, 4 weeks taking VQK syrup continuously and 2 weeks after stopped taking medicine, there is a change in rabbits' weigh, blood test parameters including erythrocyte count, average erythrocyte volume, hemoglobin concentration, hematocrit, leucocytecount, leucocyte formula and platelet counts but no statistical significant ($p>0.05$). After 2 weeks, 4 weeks taking VQK syrup continuously and 2 weeks after stopped taking medicine, there is a change in enzyme AST activity, ALT and fullprotein concentration, full bilirubin and cholesterol, creatinine in rabbit blood but no statistical significant ($p>0.05$). In term of histopathology, no pathological changes seen in macroscopic and microscopic aspects of rabbits' heart, lungs, liver, spleen, pancreas, kidneys and digestive system.

3.1.3. Research results on analgetic effects

Table 3.12. Effects of VQK on reaction time to heat on white mice

Mice lots	n	The reaction timetoheat		p before-after
		Before $\bar{X} \pm SD$	After $\bar{X} \pm SD$	
Lot 1 (control)	10	23,61 ± 6,57	23,95 ± 7,63	> 0,05
Lot 2	10	23,67 ± 4,35	33,03 ± 7,59	<u>< 0,01</u>
p ₂₋₁		> 0,05	<u>< 0,05</u>	
Lot 3	10	23,23 ± 4,19	32,85 ± 8,74	<u>< 0,01</u>
p ₃₋₁		> 0,05	<u>< 0,05</u>	
p ₃₋₂		> 0,05	> 0,05	
Lot 4	10	23,75 ± 4,89	31,23 ± 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	

Table 3.13. The effect of VQK on number of spasms of pain on white mice

Mice lot	n	Number of spasms of pain (No. of spasm/ 5 minutes) $\bar{X} \pm SD$					
		0 - 5 minutes	> 5 - 10 minutes	> 10 - 15 minutes	> 15 - 20 minutes	> 20 - 25 minutes	> 25 - 30 minutes
Lot 1 (control)	10	5,60 ± 2,46	15,60 ± 5,04	16,30 ± 5,91	14,40 ± 5,83	10,80± 4,37	8,00 ± 3,83
Lot 2	10	2,50 ± 1,51	9,90 ± 2,23	11,00 ± 2,83	9,40 ± 2,37	6,70± 2,36	4,80 ± 2,39
p ₂₋₁		<u>< 0,01</u>	<u>< 0,01</u>	<u>< 0,05</u>	<u>< 0,05</u>	<u>< 0,05</u>	<u>< 0,05</u>
Lot 3	10	2,80 ± 1,81	12,10 ± 3,84	12,20 ± 2,97	9,70 ± 2,36	7,10 ± 1,91	4,10 ± 1,85
Lot 4	10	3,09 ± 1,76	11,36 ± 2,01	12,00 ± 4,07	9,00 ± 3,44	6,73 ± 3,07	4,09 ± 2,95
p	p ₃₋₁ p ₄₋₁	<u>< 0,05</u> <u>< 0,05</u>		p ₃₋₂ > 0,05 p ₄₋₂ > 0,05			p ₄₋₃ > 0,05

3.1.4. Result of protective effects on the gastric mucosa

Table 3.14. Result of protective effects on the gastric mucosa on rats

Lot	n	Ulcer index UI $\bar{X} \pm SD$	(%) Ulcer inhibition	P compare with model lot
Lot 1: Control	9	No ulcer	0	
Lot 2: Model	9	17,53 \pm 0,80	0	
Lot 3 Misoprostol	9	14,31 \pm 1,21	18	P<0,001
Lot 4	9	18,11 \pm 1,11	0	P >0,05
Lot 5	9	11,78 \pm 1,58	33	P<0,001

3.1.2.3. Research result on H.P bacteria inhibitory effects

Table 3.4. Level of H.P eradication of VQK.

Dilution level	Decrease level of bacteria concentration (compare with standard concentration)		
	After 2 hours of exposure	After 6 hours of exposure	After 24 hours of exposure
1/4	-	-	-
1/8	-	-	-
1/16	-	-	-
1/32	10 ⁴	-	-
1/64	10 ⁶	-	-
1/128	10 ⁷	-	-

Note: The initial bacterial concentration for all drug samples is 10⁸ bacterial / ml. (-) The bacteria were completely eradicated.

3.2. Research results on patients

Research conducted on 94 patients from January 2012 to June 2013 at Hanoi General Tradition Medicine Hospital.

3.3.1. Characteristics of research patients before treatment.

Proportion of infected males account 28.7% and females account 71.3%. Ages from 40- 49 accounts 27,7% and 50-59 accounts 23,4%. Infected duration of time from 1 to < 5 years accounts for highest proportion of 41,5 %. Patients with infected family history accounts 61,7% and without infected family history accounts 38,3%.

Results of endoscopic Antral lesions accounts 67,1%, entire stomach lesions accounts 32,9%.

Histopathology shallow inflammatory lesions accounts 34,1%, mild inflamed atrophy account 34,1%, moderate inflamed atrophy accounts 31,8% and there were no patients with severe inflamed atrophy.

3.3.2. Treatment results on patients

Table 3.21. Changes in symptoms before and after treatment.

Symptoms	Before treatment		After treatment		P
	n	%	n	%	
Epigastric pain	56	59,6	10	10,6	<0,01
Indigestion	75	79,8	4	4,3	<0,01
Epigastric burning	16	17,0	0	0	-
Belching, heartburn	47	50,0	1	1,1	<0,01
Nausea, vomiting	21	22,3	0	0	-
Bitter mouth	17	18,1	2	2,1	<0,01
Eating less	79	84,0	10	10,6	<0,01

Table 3.22.Results of endoscopic image before and after treatment

Lesions	Before treatment		After treatment		P
	n	%	n	%	
No lesion	0	0	64	68,1	<0,01
With lesion	94	100	30	31,9	
Exudate edema	60	63,8	13	13,8	
Flat ulcer	18	19,2	6	6,4	
Convex ulcer	15	15,9	11	11,7	
Bile reflux	1	1,1	0	0	

Table 3.23.Level of inflammatory activity on histopathology before and after treatment

Level	Before treatment		After treatment		P
	n	%	n	%	
No activity	0	0	58	61,7	<0,01
With activity	94	100	36	38,3	
Mild activity	42	44,7	27	28,7	
Moderate activity	40	42,6	8	8,5	
Severe activity	12	12,7	1	1,1	

Table 3.24. Level of H.P before and after treatment

Level	Before treatment		After treatment		P
	n	%	n	%	
H.P (-)	0	0	68	72,3	<0,01
H.P positive	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	

Table 3.25. Changes in some haematological and biochemical indices before and after treatment

Indices	Before treatment $\bar{X} \pm SD$	After treatment $\bar{X} \pm SD$	p
Erythrocyte counts (G/l)	4,59± 0,36	4,58±0,52	>0,05
Leucocyte counts(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(μmol/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

Table 3.30. Treatment effects on level of inflammatory activity on histopathology in two traditional medicine disease groups

Groups	Khi tre n=48		Hoa uat n=46	
	Before n(%)	After n(%)	Before n(%)	After n(%)
Ulcers				
No activity	0	32(66,7)	0	26(56,5)
Mild activity	29(60,4)	11(22,9)	13(28,3)	16(34,8)
Moderate activity	19(39,6)	5(10,4)	21(45,6)	3(6,5)
Severe activity	0	0	12(26,1)	1(2,2)
<i>P (before after)</i>	P<0,05		P<0,05	
<i>P (two groups)</i>	>0,05			

Table 3.31. Effects on H.P eradication in two groups

Groups	Khi tre n=48		Hoa uat n=46	
	Before n(%)	After n(%)	Before n(%)	After N(%)
H.P negative	0	37(77,1)	0	31(67,1)
H.P positive	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 (before after)</i>	<0,05		<0,05	
<i>P (two groups)</i>	>0,05			

3.3.3. Results of monitoring undesirable effects.

There were no patients with symptoms of urticaria, itching, dizziness, shortness of breath, beriberi or less urination during treatment.

CHAPTER 4 DISCUSSION

4.1. The results of toxicity of VQK

4.1.1. Acute toxicity

The maximum oral dose that mice can tolerate is 60 ml / kg body weight of mouse syrup 5:1 equivalent of 300 g/kg of body weight, nearly 170 times higher than expected on experiment.

This result is consistent with the composition of the medicine; medical composition in the remedy which has been announced non toxic in medical books and traditional medical practices, those medicines are regularly prescribed to coordinate 5 medicines to each other according to treatment theory which does not cause toxic to patients. The study results showed that VQK has wide range of safety.

4.1.2. Semi-chronic toxicity

Rabbit oral dose of 5.4 g / kg / day (*equivalent to human dose*) and dose 27g / kg / day (*5 times higher than human dose*), continuous taking for 4 weeks and after 2 weeks monitored and found no change in haematological, biochemical blood and histopathology of liver and kidney indices. Thus, medicine suitable for long-term treatment on patients with chronic gastritis

4.2. Research results on some pharmacological effects of VQK.

4.2.1. Analgesic effects.

The results in Table 3.12 show that VQK dose 22.0 g/kg /day and 44.0 g/kg/day taking orally for 5 days have analgesic effects on hot plate model on white mice. Effects of VQK on the thermal reaction time of white mice after taking medicine equivalent with effects on lot 2 where the mice injected once

with dose of 10mg/kg morphin hydroclorid peritoneally. And there is no difference between two research doses with statistical significant ($p > 0.05$).

Table 3.13 shows the mice in Lot 3 and Lot 4, on the model of acetic acid caused pain, the number of spasms of pain significantly reduced at all research points of time compared with control lot ($p < 0.05$ or $p < 0.01$). This analgesic effect equivalent to aspegic (p_{3-2} and $p_{4-2} > 0,05$).

Analgesic effect in 2 lots taking low-dose and high-dose of VQK are almost the same with statistical significant ($p > 0.05$).

Based on the research results, it is judged that VQK has analgesic effects in both peripheral and central mechanisms.

4.2.2. Protective effects on the gastric mucosa

Research results in table 3.14 show that there is no difference in all indices at VQK dose 13g/kg/day. The ulcer indices, number of ulcer, severity of ulcers and number of mice did not detect ulcers compared with model lot. Thus, low dose VQK showed no effects on patterns of gastric ulcers induced by Indomethacin on white rats. VQK dose 26g medicine/kg compare with model lot, ulcer indices difference with statistically significant ($p < 0,001$), percentage of inhibition of ulcer is 33%. The average number of ulcers halved compared to model lot.

Ulcerative mechanism of Indomethacin is reducing mucus-secreting. Thus, VQK has protective effect against gastric mucosal ulceration, due to a part of stimulating the production of mucus in the gastric mucosa

4.2.3. Effects on H.P eradication

The research results at table 3.15 show that after 2 hours exposed to VQK at diluted concentration of 1/32, the bacterial concentration decreased to 10^4 and after 6 hours and 24 hours H.P bacteria was completely inhibited. Thus, the minimum inhibitive concentration of VQK is 1/32

The study results also consistent with the experimental researches on possibility of HP eradication of some remedies in VQK medicine components.

The experimental researche Chen Zhi Yun showed that the minimum inhibitive concentration of Rhizoma Coptidis to H.P bacterium is 1/640. Zhang Lin's research showed that antimicrobial diameter of Rhizoma Coptidis is 51mm higher than antimicrobial diameter of Ampicillin 15mm. In addition to the Rhizoma Coptidis which is able to eradicate H.P bacterium, there are other remedies in the VQK medicine component are also eradicate H.P bacterium but at the lower level such as Tuber Corydalis, Pericarpium Citri deliciasae and Radix Glycyrrhizae.

4.3. The research results on patients

4.3.1. Some common characteristics

The gender distribution showed that the percentage of infection among males is 28.7%, less than percentage of infection among females of 71.3%. The percentage of infection of females higher than males ($p > 0.05$), this result is consistent with several studies of foreign authors that also found that the percentage of infection among women higher than men.

Some Vietnamese authors who researched on peptic ulcers in adults related HP commented no differences with statistical significant in infected ratio by sex as the research of Le Trung

Tho who conducted research on 166 patients with male/female ratio is 1.1/1.

In our research, 61,7% of patients with gastric duodenitis also infected family history such as parents, wife/husband and children. This was higher than patients without family history, accounting for 38.3%, the difference with of statistical significance ($p < 0.05$)

This suggests that traditional habits of daily food sharing, using chopsticks to pick up food can cause HP infection through saliva and increase the chance of passing the infection to other family members.

Research results on endoscopic image showed that congestive edema accounts for 63.8%; flat ulcer accounts for 19.2%; convex ulcer accounts for 15.9%. This research result is consistant with other authors' research results. Endoscopic lesions mainly seen by congestive edema image and the differences in endoscopic lesions image were found to be statistically significant ($p < 0,05$).

4.3.2.Results of treatment

The results in table 3.21 show that there were 56/94 cases with epigastric pain expression (59.6%) before treatment, after treatment these cases decreased to 10/94 cases (10.6%). Before treatment, there were 75/94 cases with indigestion expression (79.8%) and this number decreased to 4/94 cases after treatment (4.3%).

The pain and indigestion caused by gastric mucosal inflammatory lesions can due to many different reasons, but in these cases, most patients with gastritis were caused by *Helicobacter pylori*.The symptoms were relieved thanks to theanalgesic and anti-inflammatory effects which have been

proved through above mentioned two experimental research methods.

Results on active levels of inflammation on histopathology showed that after treatment there were only 61.7% cases with non-active inflammation and 38.3% cases with active inflammation.

Before treatment, the severe active levels accounted for 12.7% and decreased to 1.1% after treatment. Moderate active levels before treatment accounted for 42.6% and remained only 8.5% after treatment.

The differences in active levels on inflammation before and after treatment were statistically significant $p < 0.01$.

The H.P eradication effects showed that 68/94 cases (72.3%) became negative and 26/94 cases (27.6%) remained positive. Level of HP (+++) before treatment accounts for 47.9% and was decreased to 10.6% after treatment.

H.P eradication effects before and after treatment was of statistical significance $p < 0.01$. Comparison of HP eradication effects between our research and some other research showed that the effect of our research lower than those of foreign authors Zhang Li Ying, Wang Jian Ping but higher than those of domestic authors Nguyen Van Toai, Bui Minh Sang.

The research results on two traditional medical diseases showed that HP eradication ratio in Khi Tre disease was 77.1% higher than ratio of 67.1% in Hoa Uat disease. However, the difference was of no statistical significance ($p > 0.05$); this concludes that VQK can be used to treat both diseases of Khi Tre and HoaUat.

CONCLUSION

1. VQK syrup has wide margin of safety, shows analgesic effect, gastric mucosa protection and HP eradication in experimental settings

-The maximum tolerated dose 300g/kg on white mice body weight does not show acute toxicity. Dose 5.4g/kg/day (*5 times higher than dose for human*), taking continuously for 1 month showed no changes in haematological, biochemical blood indices and histopathology of liver, kidney on rabbits.

-The experimental results on mice showed that taking VQK dose 22.0g and 44.0g/kg/day for 5 days continuously resulted in pain relief equivalent to the mice lot taking Aspégic 100mg/kg and the mice lot injected with Morphinehydrochlorid 10mg/kg. There is no statistical significance in two research doses.

-On gastric ulcer by indomethacin models in white rat, VQK dose of 26g medicine/kg is effective in ulcer inhibition 33% compare with model lot, ulcer index difference with statistical significance ($p < 0.001$)

-VQK is effective in H.P eradication in Vitro, the minimum inhibitory concentration is 1/32.

2.VQK is effective in treatment of chronic gastritis caused Helicobacter pylori and there is no undesirable effects found.

The endoscopic image showed that 68.1% patients fully recovered, the non-active inflammation on histology accounted for 61.7% and H.P eradication proportion is 72.3%.

VQK is effective in treatment of both Khitre and Hoauat traditional medical diseases. After treatment, proportion of non-active inflammation on histology in KhiTre and HoaUat groups was 66.7% and 56.5%, respectively. The H.P eradication proportion in KhiTre group accounted for 77.1% while in HoaUat was 67.1%. The difference in treatment effects of both groups has no statistical significance with $p > 0.05$

The syrup does not cause any undesirable effect on patients

RECOMMENDATIONS

1. VQK can be used to treat chronic gastritis disease caused by *Helicobacter pylori*.
2. Continued study regarding the production process to produce VQK under more suitable form to facilitate use, storage and delivery.
3. Research on treatment over a larger area, on the varying age scales and the disease forms of traditional medicine.

MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING MINISTRY OF
HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



VU MINH HOAN

**RESEARCH ON EFFECTS OF VI QUAN KHANG
SYRUP ON PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS
CAUSED BY HELICOBACTER PYLORI**

**Major : Traditional medicine
Code : 62720201**

MEDICAL DOCTOR DISSERTATION SUMMARY

Ha Noi – 2014

**THE DISSERTATION IS COMPLETED AT
HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

Scientific guidance: PhD .NGUYEN NHUOC KIM
PhD. ĐANG THI KIM OANH

Reviewer 1: PhD Le Luong Dong

Reviewer 2: PhD Nguyễn Gia Khanh

Reviewer 3: PhD Hoang Kim Huyen

The dissertation will be presented to the Board of Ph.D
dissertation at University level at Hanoi Medical University.

At date month year 2014

The dissertation can be found at:

- National Library of Vietnam
- Library of Hanoi Medical University
- Library of Vietnam Medical Information.

LIST OF PUBLIC SCIENTIFIC WORKS RELATED TO THE DISSERTATION

1. **Vu Minh Hoan, Nguyen Trong Thong, Vu Thi Ngoc Thanh (2012)**, Research on acute toxicity and effects of Vi quan khang to physical condition and hematopoietic system in experimental animals, Practical Journal of Medicine, Ministry of Health published, No 838(8), page 10.
2. **Vu Minh Hoan, Nguyen Nhuoc Kim, Đang Thi Kim Oanh, Bui Van Khoi (2012)**, Research on acute toxicity and effects of Vi quan khang to function of liver and kidney in experimental animals and HP antibacterial effect on in vitro, Practical Journal of Medicine, Ministry of Health published, No 838(8), page 81.
3. **Vu Minh Hoan, Nguyen Nhuoc Kim, Vu Thi Ngoc Thanh, Mai Phuong Thanh (2013)**, Evaluation of VQK effects ingastric ulcer by indomethacin models on white rat, Practical Journal of Medicine, Ministry of Health published, No 875(7), page 60.
4. **Vu Minh Hoan, Nguyen Trong Thong, Nguyen Nhuoc Kim, Vu Thi Ngoc Thanh (2013)**, Evaluation of analgestics and acid neutralized effects of VQK on experimental, Practical Journal of Medicine, Ministry of Health published, No 448, page 6.
5. **Vu Minh Hoan, Nguyen Nhuoc Kim, Bui Van Khoi, Đang Thi Kim Oanh (2013)**, Evaluation of effects in chronic gastritis caused by Helicobacter pylori treatment of VQK, Practical Journal of Medicine, Ministry of Health published, No 884, page 116-119.

