NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ VIÊM LOÉT DẠ DÀY CỦA CAO CHIẾT LÁ SANCHEZIA NOBILIS HOOK.F TRÊN THỰC NGHIỆM

Bùi Thị Xuân[1,2,✉], Trần Minh Ngọc[3]
Trần Thanh Hà[2], Đặng Thị Thu Hiên[4]
[1]Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội
[2]Viện Dược liệu
[3]Bộ Y tế
[4]Trường Đại học Y Hà Nội

Lá cây Khôi đốm (Sanchezia nobilis Hook.F) đã được sử dụng trong dân gian như một vị thuốc điều trị viêm loét dạ dày. Nghiên cứu sử dụng dịch chiết cồn toàn phần lá Khôi đốm để đánh giá tác dụng điều trị viêm loét dạ dày và giảm đau trên thực nghiệm. Mô hình thắt môn vị được tiến hành theo phương pháp Shay trên chuột cống trắng chủng Wistar ở 3 mức liều 450 mg/kg; 150 mg/kg và 50 mg/kg. Nghiên cứu tác dụng giảm đau trên mâm nóng và máy đo ngưỡng đau ở 2 mức liều 300 mg/kg và 900 mg/kg trên chuột nhắt trắng chủng Swiss. Kết quả cho thấy với mức liều 450 mg/kg/ngày và 150 mg/kg/ngày, dịch chiết toàn phần lá Sanchezia nobilis Hook.F làm giảm số điểm loét, chỉ số loét, độ acid, giảm thể tích dịch vị, làm tăng pH, và cải thiện hình ảnh tổn thương trên đại thể, vi thể so với lô mô hình. Liều 50 mg/kg không làm thay đổi các chỉ số trên so với lô mô hình. Liều 300 mg/kg/ngày và 900 mg/kg/ngày chưa ghi nhận tác dụng giảm đau rõ trên mô hình mâm nóng và ngưỡng đau. Kết luận: Dịch chiết cồn lá Khôi đốm xu hướng có tác dụng điều trị viêm loét dạ dày trên mô hình thực nghiệm. Cả 2 mức liều 300 mg/kg/ngày và 900 mg/kg/ngày đều chưa thấy thể hiện tác dụng giảm đau trên mô hình mâm nóng và máy đo ngưỡng đau.

Từ khóa: Sanchezia nobilis Hook.F, mô hình Shay, mâm nóng, máy đo ngưỡng đau.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm loét dạ dày tá tràng là bệnh lý rất phổ biến trên thế giới cũng như tại Việt Nam. Theo một nghiên cứu gần đây có khoảng 8,4% dân số thế giới bị loét dạ dày tá tràng.[1] Có nhiều nguyên nhân dẫn đến viêm loét dạ dày tá tràng như vi khuẩn *Helicobacter Pylori*, stress, chất kích thích hay sau khi dùng một số loại thuốc chống viêm... Viêm loét dạ dày có thể tái phát nhiều lần và để lại nhiều biến chứng nguy hiểm như thủng dạ dày, viêm teo niêm mạc dạ dày, ung thư dạ dày… Hiện nay, có rất nhiều thuốc điều trị loét dạ dày, tuy nhiên khi điều trị kéo dài có thể có gặp nhiều tác dụng không muốn. Bệnh nhân có xu hướng tìm kiếm những nguồn dược liệu có khả năng điều trị bệnh, an toàn, có thể sử dụng lâu dài.

Sanchezia *nobilis* Hook.F ở Việt Nam có các tên gọi như Xăng xê, Khôi đốm, Sàng xê, lá ngũ sắc. Lá *Sanchezia nobilis* Hook.F từ lâu đã được người dân sử dụng và cho thấy có hiệu quả trong điều trị viêm loét dạ dày. Trên thế giới, *Sanchezia nobilis* được dân gian dùng trong điều trị chống co giật, an thần, ho có đờm, lao và ung thư.[2] Loại cây này được sử dụng rộng rãi ở Ấn Độ và Bangladesh khi bị rắn cắn, sốt rét, kiết lỵ, tiêu chảy, rối loạn chức năng

Tác giả liên hệ: Bùi Thị Xuân
Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội
Email: xuanbt.ump@vnu.edu.vn
Ngày nhận: 19/09/2022
Ngày được chấp nhận: 03/10/2022

gan và hỗ trợ sinh sản ở nam giới.[3] Ngoài ra, ở Thái Lan, Khôi đốm được sử dụng như một loại thức ăn có tác dụng an thai, bổ máu, điều trị đau bụng kinh, rễ cây được dùng để điều trị liệt dương và làm tăng cường ham muốn tình dục. Ở Trung Quốc, *Sanchezia nobilis* được dùng trong diều trị gẫy xương.[4-6] Để có bằng chứng khoa học làm sáng tỏ hơn nữa các kinh nghiệm sử dụng lá Khôi đốm trong dân gian, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu: Đánh giá tác dụng điều trị viêm loét dạ dày và tác dụng giảm đau của *Sanchezia nobilis Hook.F* trên động vật thực nghiệm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Lá *Sanchezia nobilis* Hook.F thu hái ở tỉnh Nam Định, được phơi sấy khô. Lá khô (3,8 kg) được ngâm trong ethanol 80 độ trong 3 ngày, lọc lấy dịch chiết. Ngâm và chiết 3 lần. Gộp dịch chiết cô cất thu hồi dung môi rồi làm khô đến khối lượng không đổi. Cao thu được gọi là cao tổng. Đây là dạng cao được dùng trong nghiên cứu đánh giá tác dụng.

Động vật nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss,* cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 20 ± 2g do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 180 - 250g do trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng - Hà Nội cung cấp. Động vật thí nghiệm được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

2. Phương pháp

Nghiên cứu tác dụng chống viêm loét dạ dày

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp của Shay và cộng sự (1945) bằng cách thắt môn vị trên chuột cống trắng.[7-9]

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành các lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (chứng sinh học, n = 10): uống dung môi pha thuốc, 1 ml/100g.
- Lô 2 (Mô hình, n = 10): uống dung môi pha thuốc, 1 ml/100g.
- Lô 3 (Chứng dương, n = 10): Ranitidin 50 mg/kg/ngày, uống 1 ml/100g.
- Lô 4 (Mẫu cao tổng, n = 10): uống mẫu cao tổng liều 450 mg/kg, uống 1ml/100g.
- Lô 5 (Mẫu cao tổng, n = 10): uống mẫu cao tổng liều 150 mg/kg, uống 1 ml/100g.
- Lô 6 (Mẫu cao tổng, n = 10): uống mẫu cao tổng liều 50 mg/kg, uống 1 ml/100g.

Chuột ở các lô được uống dung môi pha thuốc/mẫu thử liên tục trong thời gian 7 ngày. Chuột để nhịn đói 18 - 24 giờ nhưng vẫn cho uống nước trước khi gây mô hình. Ngày thứ 7 của nghiên cứu, sau uống thuốc 2 giờ các lô chuột từ lô 2 đến lô 6 được tiến hành gây viêm loét dạ dày bằng phương pháp thắt môn vị. Gây mê chuột, mở ổ bụng bộc lộ môn vị dạ dày chuột. Dùng chỉ phẫu thuật thắt môn vị (tránh thắt vào động mạch tạng), khâu đóng thành bụng. Chuột được đặt vào các chuồng sạch, không có thức ăn, được uống nước tự do, 6 giờ sau thắt môn vị, gây mê chuột, mở ổ bụng, bộc lộ dạ dày. Thu dịch vị trong dạ dày chuột từ lô 2 đến lô 6, li tâm 3000 vòng trong 20 phút và đo thể tích, lấy phần dịch trong tiến hành xác định độ acid bằng NaOH 0,1N. Dạ dày được mở dọc theo bờ cong lớn, rửa bằng nước muối sinh lý, thấm bề mặt dạ dày bằng formaldehyd 5%, cố định dạ dày. Niêm mạc dạ dày được soi dưới kính lúp có độ phóng đại gấp 10 lần để đánh giá mức độ tổn thương.

Các chỉ số đánh giá

- Tỉ lệ chuột có loét dạ dày ở mỗi lô

Mức độ tổn thương: **đánh giá mức độ loét theo Szelenyi và Thiemer (1978)**[10,11]:

+ Tổn thương độ I: phù, sung huyết và

chấm xuất huyết dưới niêm mạc.

+ Tổn thương độ II: xuất huyết dưới niêm mạc và các tổn thương bề mặt.

+ Tổn thương độ III: loét sâu và các tổn thương xâm lấn.

- Chỉ số loét Ui (Ulcer Index) được tính theo công thức:

$$Ui = Un + Us + Up \times 0,1$$

(Un: số lượng vết loét trung bình của 1 chuột, Us: số điểm loét trung bình, Up phần trăm chuột bị loét).

- Thể tích dịch vị: Thông số đánh giá là số ml dịch vị toàn phần tính trên 100g động vật thí nghiệm (ml/100g):

$$V = Vtp/m \times 100$$

(V: thể tích dịch vị (ml), Vtp: thể tích dịch vị toàn phần thu được (ml), m: trọng lượng chuột (g)).

- Độ acid dịch vị: Độ acid tự do: Số ml dung dịch NaOH 0,1N trung hòa lượng acid tự do có trong 10ml dịch vị (ml/10ml). Độ acid toàn phần: Số ml dung dịch NaOH 0,1N trung hòa lượng acid HCl toàn phần có trong 10ml dịch vị (ml/10ml).

$$A_1 = n_1/n \times 10$$

$$A_2 = n_2/n \times 10$$

(A_1: độ acid tự do; A_2: độ acid toàn phần, n: thể tích dịch vị đem định lượng, n_1: thể tích dung dịch NaOH 0,1N trung hoà HCl tự do, n_2: thể tích dung dịch NaOH 0,1N trung hoà HCl toàn phần).

- Hình ảnh đại thể dạ dày chuột.

- Hình ảnh vi thể dạ dày của 30% số chuột cống trắng ở mỗi lô.

Xét nghiệm giải phẫu bệnh được đánh giá tại Trung tâm Nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư thuộc Liên hiệp các Hội khoa học và kỹ thuật Việt Nam, kết quả do chuyên gia giải phẫu bệnh đọc.

Nghiên cứu tác dụng giảm đau

Nghiên cứu tác dụng giảm đau trên mô hình mâm nóng (hot plate)[12,13]

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

- Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất 20 ml/kg/ngày.

- Lô 2 (thuốc chứng dương): uống codein phosphat liều 20 mg/kg/ngày.

- Lô 3: uống cao tổng liều 300 mg/kg/ngày.

- Lô 4: uống cao tổng liều 900 mg/kg/ngày.

Chuột các lô được uống nước cất/chứng dương/thuốc thử mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng, với thể tích 20 ml/kg/ngày trong 5 ngày liên tục. Đo thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột trước khi uống thuốc thử và sau khi uống thuốc thử lần cuối cùng 1 giờ. Đặt chuột lên mâm nóng luôn duy trì ở nhiệt độ 56^0C bằng hệ thống ổn nhiệt. Tính thời gian từ lúc đặt chuột lên mâm nóng đến khi chuột liếm chân sau. Loại bỏ những chuột 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.

Nghiên cứu tác dụng giảm đau bằng máy đo ngưỡng đau[14,15]

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 10 lô, tương tự như trên, mỗi lô 10 con. Chuột các lô được uống nước cất/chứng dương/thuốc thử mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng, với thể tích 20 ml/kg/ngày trong 5 ngày liên tục.

Đo thời gian phản ứng với đau của chuột và lực gây đau đối với chuột trước khi uống thuốc thử và sau khi uống thuốc thử lần cuối cùng 1 giờ. So sánh lực gây đau và thời gian phản ứng với kích thích đau trước và sau khi uống thuốc thử.

Xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được thu thập và xử lý bằng phương pháp thống kê y sinh học theo t-test-Student và test trước sau (Avant-après), và phần mềm SPSS 20.0 với test thống kê thích hợp. Biểu diễn dưới dạng $\bar{x} \pm SD$. Sự khác biệt

có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

KẾT QUẢ

1. Kết quả tác dụng chống loét dạ dày của cao tổng lá Sanchezia nobilis Hook.F

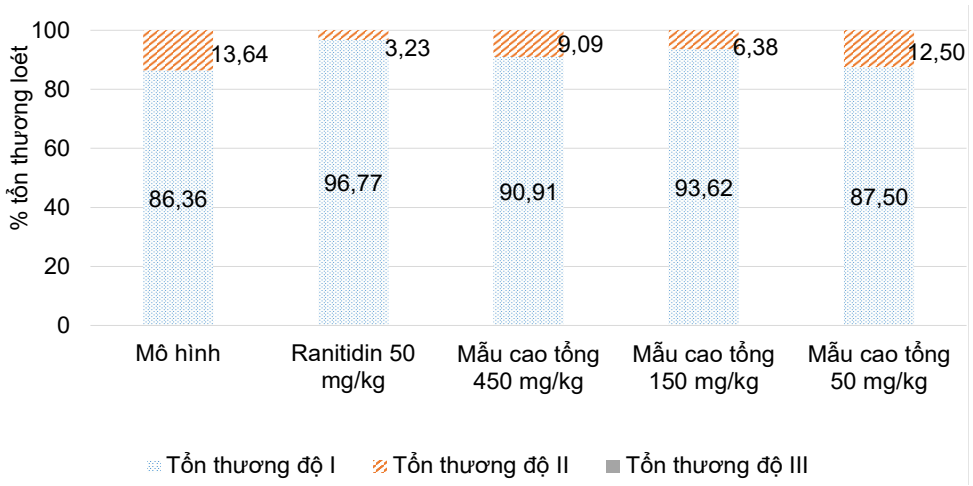
Ảnh hưởng của cao tổng Sanchezia nobilis Hook.F lên đặc điểm tổn thương *loét*

Bảng 1. Tỷ lệ chuột có loét sau thắt môn vị

Lô nghiên cứu	n	Tỷ lệ chuột có loét
Lô 1: Chứng sinh học	10	0/10
Lô 2: Mô hình	10	10/10
Lô 3: Ranitidin	10	9/10
Lô 4: Mẫu cao tổng liều 450 mg/kg	10	10/10
Lô 5: Mẫu cao tổng liều 150 mg/kg	10	9/10
Lô 6: Mẫu cao tổng liều 50 mg/kg	10	10/10

p > 0,05 so với lô mô hình (test khi bình phương)

Kết quả nghiên cứu ở bảng 1 cho thấy không có hình ảnh loét ở chuột lô chứng sinh học. Lô mô hình và lô dùng mẫu cao chiết tổng liều 450 mg/kg và liều 50 mg/kg có tỷ lệ chuột bị loét dạ dày sau thắt môn vị là 100%, lô dùng ranitidin và mẫu cao tổng liều 150 mg/kg tỷ lệ chuột có loét sau thắt môn vị là 90%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ chuột bị loét giữa các lô uống thuốc khi so với lô mô hình (p > 0,05).



**p < 0,05 so với lô mô hình (test khi bình phương)*

Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của mẫu cao tổng đến mức độ nặng của tổn thương loét

Từ biểu đồ 1 cho thấy, ở lô mô hình tỷ lệ tổn thương loét độ II (13,64%) cao nhất trong 4 lô có thắt môn vị dạ dày. Tỷ lệ tổn thương độ I ở lô mô hình là 86,36%. Lô uống ranitidin: mức độ tổn thương loét có sự cải thiện hơn so với lô mô hình với giảm tỷ lệ tổn thương độ II còn 3,23%, tỷ lệ tổn thương độ I là 96,77%. Lô uống mẫu cao tổng ở các mức liều cũng có sự cải thiện

mức độ loét hơn so với lô mô hình: giảm tỷ lệ tổn thương độ II (9,09%; 6,38%; 12,50%) và gia tăng tỷ lệ tổn thương độ I (90,91%; 93,62%; 87,50%).

Bảng 2. Ảnh hưởng của mẫu cao tổng đến số điểm loét trung bình, chỉ số loét

Lô nghiên cứu	n	Số điểm loét trung bình	Chỉ số loét (UI)
Lô 2: Mô hình	10	8,80 ± 1,93	15,10 ± 3,87
Lô 3: Ranitidin	10	4,70 ± 2,06**	7,20 ± 3,77***
Lô 4: Mẫu cao tổng liều 450 mg/kg	10	3,60 ± 1,84***	7,90 ± 3,31***
Lô 5: Mẫu cao tổng liều 150 mg/kg	10	5,00 ± 1,89*	10,60 ± 3,62*
Lô 6: Mẫu cao tổng liều 50 mg/kg	10	7,20 ± 1,99	14,50 ± 3,60

p < 0,05; **p < 0,01;*p < 0,001 so với lô mô hình (one way ANOVA Tukey multiple comparison test)*

Kết quả bảng 2 cho thấy, ranitidin làm giảm số điểm loét trung bình và chỉ số loét so với lô mô hình (p < 0,01, p < 0,001). Mẫu cao tổng liều 150 mg/kg/ngày và 450 mg/kg/ngày làm giảm số điểm loét trung bình và chỉ số loét so với lô mô hình với mức ý nghĩa quan sát được (p < 0,05; p < 0,001). Mẫu cao tổng liều 50 mg/kg/ngày chưa làm giảm số điểm loét trung bình và chỉ số loét so với lô mô hình.

Bảng 3. Ảnh hưởng của mẫu cao tổng đến thể tích dịch vị, độ acid tự do, độ acid toàn phần và pH

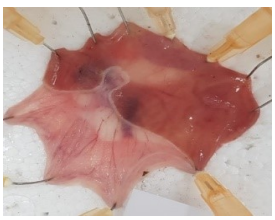
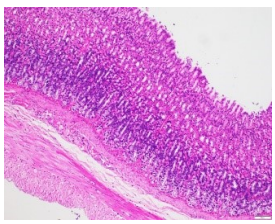
Lô nghiên cứu	Thể tích dịch vị (mL)	Độ acid tự do (meq/l)	Độ acid toàn phần (meq/l)	pH
Lô 2: Mô hình	3,77 ± 0,97	21,53 ± 4,81	50,73 ± 7,25	2,52 ± 0,83
Lô 3: Ranitidin	1,43 ± 0,28***	17,33 ± 3,20*	47,00 ± 12,86	3,25 ± 0,49*
Lô 4: Mẫu cao tổng liều 450 mg/kg	3,01 ± 1,00*	13,72 ± 3,15	28,73 ± 4,82	3,46 ± 0,62**
Lô 5: Mẫu cao tổng liều 150 mg/kg	3,94 ± 0,93	11,03 ± 2,60*	22,93 ± 5,01*	3,93 ± 1,07**
Lô 6: Mẫu cao tổng liều 50 mg/kg	3,32 ± 1,09	20,62 ± 5,43	44,77 ± 8,53	2,91 ± 0,85

**p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 so với lô mô hình*

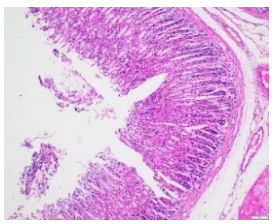
Kết quả nghiên cứu ở bảng 3: Ranitidin liều 50 mg/kg làm giảm thể tích dịch vị, độ acid tự do, làm tăng pH so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,001 và p < 0,05). Mẫu cao tổng liều 450 mg/kg/ngày làm giảm đáng kể thể tích dịch vị, làm tăng pH dịch dạ dày có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình (p < 0,05; p < 0,01). Độ acid toàn phần giảm so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Mẫu cao tổng liều 150 mg/kg/ngày làm giảm độ acid tự do, độ acid toàn phần, đồng thời làm tăng pH so với lô mô hình (p < 0,05 và p < 0,01). Mẫu cao tổng liều 150 mg/kg/ngày có xu hướng làm giảm thể

tích dịch vị so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Mẫu cao tổng liều 50 mg/kg/ngày không làm thay đổi đáng kể thể tích dịch vị, độ acid tự do, độ acid toàn phần, pH dịch dạ dày so với lô mô hình (p > 0,05).

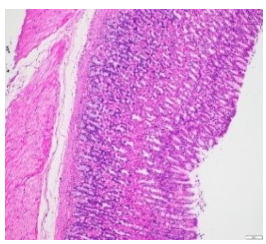
Hình ảnh đại thể, vi thể dạ dày chuột ở mỗi lô

Chuột # 02, nhuộm HEx40



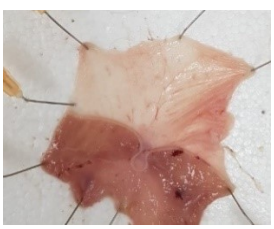
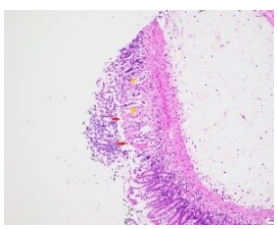
Chuột # 04, nhuộm HE x 40



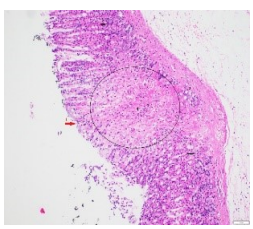
Chuột # 05, nhuộm HEx40

Hình 1. Lô chứng sinh học

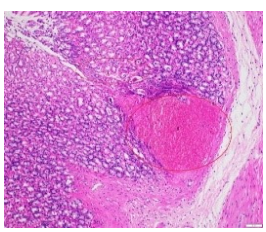
Trên các mảnh cắt thấy niêm mạc dạ dày bao gồm vùng biểu mô không tuyến và biểu mô tuyến có cấu trúc và hình thái trong giới hạn bình thường. Không thấy xâm nhập viêm. Mô dạ dày trong giới hạn bình thường.

Chuột # 14, nhuộm HEx40



Chuột # 18, nhuộm HEx40

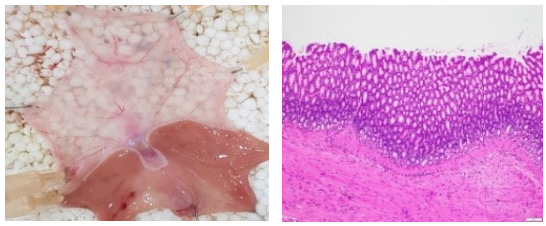


Chuột # 19, nhuộm HE x 40

Hình 2. Lô mô hình

Trên các mảnh cắt thấy niêm mạc dạ dày bao gồm vùng biểu mô không tuyến và biểu mô tuyến. Vùng biểu mô tuyến thấy các tuyến trong mô đệm không rõ cấu trúc. Mô đệm giãn mạch, sung huyết nhẹ. Mô dạ dày sung huyết, giãn mạch.

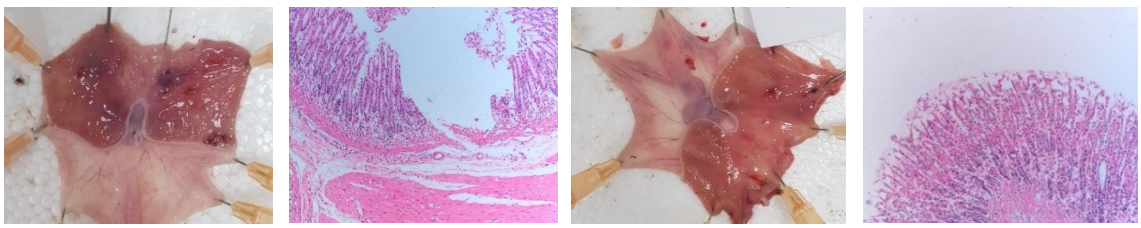
Chuột # 21, nhuộm HEx40 Chuột # 26, nhuộm HEx40



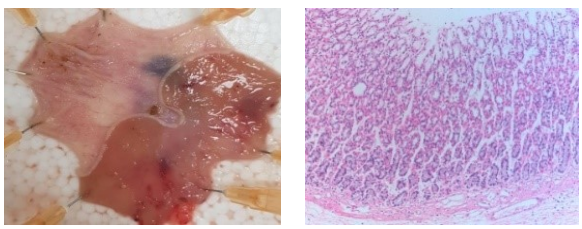
Chuột # 24, nhuộm HE x 40

Hình 3. Lô ranitidin

Trên các mảnh cắt thấy niêm mạc dạ dày bao gồm vùng biểu mô không tuyến và biểu mô tuyến, cấu trúc dạ dày bình thường.



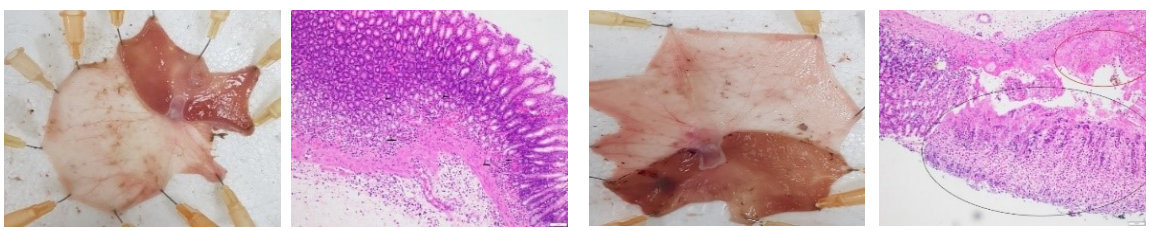
Chuột # 35, nhuộm HEx40 Chuột # 34, nhuộm HEx40



Chuột # 37, nhuộm HE x 40

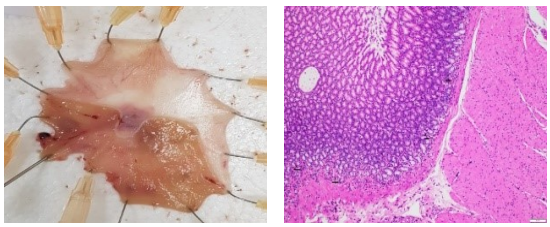
Hình 4. Lô mẫu cao tổng liều 50 mg/kg

Dạ dày có ổ loét sâu gần sát cơ niêm, hạ niêm mạc có vùng lỏng lẻo, nhiều tế bào viêm, nhiều huyết quản.



Chuột # 49, nhuộm HEx40 Chuột # 50, nhuộm HEx40

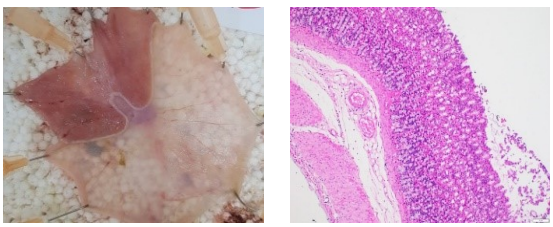
Hình 5. Lô mẫu cao tổng liều 150 mg/kg



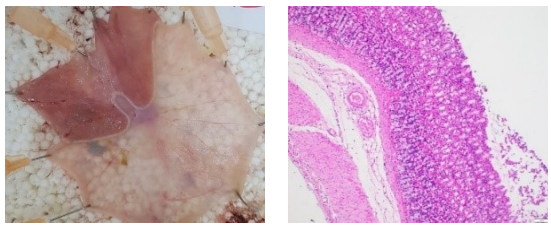
Chuột # 47, nhuộm HE x 40

Hình 5. Lô mẫu cao tổng liều 150 mg/kg (tiếp)

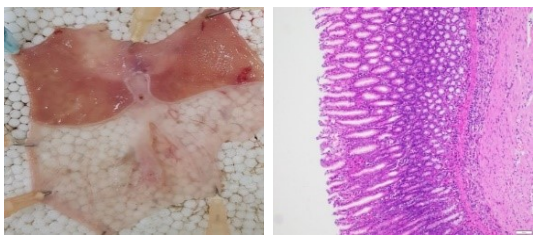
Trên các mảnh cắt thấy: vùng biểu mô không tuyến và biểu mô tuyến có cấu trúc và hình thái trong giới hạn bình thường. Mô dạ dày trong giới hạn bình thường, tăng nhẹ bạch cầu đa nhân trung tính.



Chuột # 59, nhuộm HEx40



Chuột # 52, nhuộm HEx40



Chuột # 57, nhuộm HE x 40

Hình 6. Lô mẫu cao tổng liều 450 mg/kg

Trên các mảnh cắt thấy niêm mạc dạ dày vùng biểu mô không tuyến và biểu mô tuyến có cấu trúc và hình thái trong giới hạn bình thường. Không thấy xâm nhập viêm. Mô dạ dày trong giới hạn bình thường.

2. Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau của các mức liều cao tổng

Kết quả đánh giá tác dụng giảm đau của mẫu cao tổng bằng phương pháp mâm nóng và bằng máy đo ngưỡng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer

Bảng 4. Ảnh hưởng mẫu cao tổng lên thời gian phản ứng với nhiệt độ

Lô chuột	n	Thời gian phản ứng với nhiệt độ (giây)		$p_{trước-sau}$
		Trước	Sau	
Lô 1: Chứng sinh học	10	18,89 ± 2,86	19,64 ± 2,18	> 0,05
Lô 2: Codein phosphat 20mg/kg	10	18,71 ± 3,72	25,98 ± 2,87***	< 0,001

Lô chuột	n	Thời gian phản ứng với nhiệt độ (giây)		$p_{trước-sau}$
		Trước	Sau	
% thay đổi so với chứng			↑ 32,3	
Lô 3: Cao tổng liều 300mg/kg/ ngày	10	19,14 ± 2,99	20,65 ± 4,55	> 0,05
% thay đổi so với chứng			↑ 5,1	
Lô 4: Cao tổng liều 900 mg/kg/ ngày	10	19,75 ± 4,70	21,21 ± 4,04	> 0,05
% thay đổi so với chứng			↑ 8,0	

*Khác biệt so với lô chứng sinh học (lô 1): *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001*

Kết quả ở bảng 4 cho thấy: Codein có tác dụng kéo dài rõ rệt thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột so với lô chứng sinh học (p < 0,001). Mẫu cao tổng liều 300 và 900 mg/kg/ ngày đều không thể hiện tác dụng kéo dài thời gian phản ứng với nhiệt độ (p > 0,05).

Nghiên cứu tác dụng giảm đau của cao tổng bằng máy đo ngưỡng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer

Bảng 5. Ảnh hưởng mẫu cao tổng lên thời gian phản ứng đau trên máy đo ngưỡng đau

Lô chuột (n = 10)	Thời gian phản ứng đau (giây)		$p_{trước-sau}$	Lực gây đau		$p_{trước-sau}$
	Trước	Sau		Trước	Sau	
Lô 1: Chứng sinh học	6,29 ± 1,41	6,53 ± 1,06	> 0,05	6,29 ± 1,41	6,53 ± 1,06	> 0,05
Lô 2: Codein phosphat 20mg/ kg	6,54 ± 1,07	8,79 ±1,38***	< 0,001	6,54 ± 1,07	8,79±1,38***	< 0,001
% thay đổi so với chứng		↑ 34,6			↑ 34,6	
Lô 3: Cao tổng liều 300 mg/kg/ ngày	3,45 ± 0,87	4,00 ± 1,06	> 0,05	6,15 ± 1,44	7,05 ± 1,76	> 0,05
% thay đổi so với chứng		↑ 8,7			↑ 8,0	
Lô 4: Cao tổng liều 900 mg/kg/ ngày	3,53 ± 0,83	3,93 ± 1,16	> 0,05	6,28 ± 1,38	6,95 ± 1,93	> 0,05

Lô chuột (n = 10)	Thời gian phản ứng đau (giây)		$p_{trước-sau}$	Lực gây đau		$p_{trước-sau}$
	Trước	Sau		Trước	Sau	
% thay đổi so với chứng		↑ 6,8			↑ 6,4	

*Khác biệt so với lô chứng sinh học (lô 1): *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001*

Kết quả ở bảng 5: Codein có tác dụng làm kéo dài rõ rệt thời gian đáp ứng với đau và làm tăng rõ rệt lực gây phản xạ đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột so với lô chứng sinh học (p < 0,001). Mẫu cao tổng liều 300 và 900 mg/kg/ngày đều chưa thể hiện tác dụng kéo dài thời gian đáp ứng với đau và lực gây đau với chuột so với lô chứng sinh học (p > 0,05).

IV. BÀN LUẬN

Viêm loét dạ dày là một bệnh đường tiêu hóa phổ biến ảnh hưởng đến dân số trên toàn thế giới.[1] Thuốc có nguồn gốc dược liệu được chứng minh là có triển vọng điều trị loét dạ dày tá tràng với ít các tác dụng không mong muốn. Hiện nay, ở Việt Nam có nhiều loại dược liệu được sử dụng trong dân gian để điều trị loét dạ dày tá tràng tuy nhiên cần có bằng chứng khoa học để làm sáng tỏ và sàng lọc được tác dụng của các thành phần hoạt chất chứa trong các loại thảo dược. Chính vì vậy, cần phải có các mô hình thực nghiệm đáng tin cậy có thể sử dụng để sàng lọc các dược liệu điều trị viêm loét dạ dày tiềm năng. Thắt môn vị là một trong số các phương pháp phổ biến để gây mô hình viêm loét dạ dày ở chuột. Cơ chế gây các tổn thương viêm, loét ở dạ dày thông qua sự kích thích lên các thụ thể histamine-2 (H2R) dẫn đến tăng tiết acid hydrocloric bên trong dạ dày, tăng độ acid của dịch vị và thay đổi pH dạ dày, đồng thời phá vỡ hàng rào bảo vệ gây tổn thương niêm mạc dạ dày và dẫn đến bệnh lý đường tiêu hóa trên bao gồm loét và xuất huyết.[10,16] Kháng histamine-2 được là một trong số các loại thuốc ức chế khả năng bài tiết acid dịch vị dạ dày đang được sử dụng phổ biến hiện nay với hiệu quả đã được chứng minh trên mô hình.[17]

Cao tổng được đem làm khô đến khối lượng không đổi, xác định độ ẩm của cao. Hiệu suất chiết của lá *Sanchezia nobilis* Hook.F là khoảng 8%, liều dùng của lá khô khoảng 12 g/ngày, kết hợp với hệ số ngoại suy sang chuột cống trắng là 6, như vậy mức liều cao sử dụng trên chuột cống để tương đương liều dược liệu khô trên người là khoảng 150 mg/kg/ngày. Do đó, nghiên cứu đã lựa chọn 3 mức liều để đánh giá tác dụng chống loét dạ dày trên mô hình thắt môn vị Shay trên chuột cống trắng là 50 mg/kg/ngày; 150 mg/kg/ngày và 450 mg/kg/ngày. Kết quả trên cao tổng cho thấy với cả 2 mức liều 150 mg/kg/ngày (tương đương với mức liều dùng trên người) và liều gấp 3 là 450 mg/kg/ngày xu hướng có tác dụng chống viêm loét dạ dày thông qua việc giảm số điểm loét, chỉ số loét, độ acid toàn phần, độ acid tự do, pH dịch vị và thể tích dịch vị. Kết quả này góp phần minh chứng cho kết quả sử dụng lá *Sanchezia nobilis* Hook.F trong dân gian.

Triệu chứng đau trong bệnh lý viêm loét dạ dày là triệu chứng xuất hiện sớm, cơ chế đau chưa rõ ràng, có giả thuyết cho rằng nguyên nhân của các cơn đau là do do tác động của acid dịch vị trên niêm mạc và sự rối loạn trong hoạt động co bóp của dạ dày. Mô hình mâm nóng được sử dụng phổ biến để đánh giá tác dụng giảm đau trung ương của thuốc thử. Bàn chân của chuột nhắt rất nhạy cảm với nhiệt độ

mà ở nhiệt độ đó vẫn chưa gây tổn thương da. Trên mô hình nghiên cứu tác dụng giảm đau bằng máy đo ngưỡng đau, một lực tăng dần tác động lên bàn chân phải của chuột. Khi đạt ngưỡng đau, chuột phản ứng bằng cách co rút chân khỏi vị trí gây đau. Với mức liều 300 mg/kg/ngày và 900 mg/kg/ngày là mức liều tương đương liều dùng dự kiến trên lâm sàng và liều gấp 3 lần khi sử dụng hệ số ngoại suy trên chuột nhắt, được đem đánh giá tác dụng giảm đau trên 2 mô hình, tuy nhiên chưa làm thay đổi có ý nghĩa thống kê các chỉ số trong nghiên cứu.

Qua nghiên cứu, có thể thấy cao tổng lá *Sanchezia nobilis* Hook.F ở 2 mức liều có tác dụng cải thiện các chỉ số đánh giá tình trạng viêm loét dạ dày. Tuy tác dụng khi sử dụng đơn lẻ thì chưa cao, nhưng dược liệu hứa hẹn cho hiệu quả trên các trường hợp nhẹ, sau khi điều trị đợt cấp bằng thuốc tân dược hay dùng kết hợp với mục đích giảm tác dụng không mong muốn trên dạ dày của một số thuốc. Các nghiên cứu sâu hơn có thể nghiên cứu các phân đoạn có tác dụng tốt hơn để tăng hiệu quả điều trị của lá *Sanchezia nobilis* Hook.F.

V. KẾT LUẬN

Trên tác dụng chống viêm loét dạ dày của cao tổng lá *Sanchezia nobilis* Hook.F trên mô hình Shay cho thấy ở mức liều từ 150 mg/kg/ngày (tương đương liều dược liệu trên người) và liều 450 mg/kg/ngày làm giảm số điểm loét trung bình, chỉ số loét, độ acid tự do, độ acid toàn phần, giảm thể tích dịch vị, đồng thời làm tăng pH dịch vị và có sự cải thiện trên hình ảnh đại thể và vi thể so với lô mô hình. Liều 50 mg/kg chưa cải thiện các chỉ số trên so với lô mô hình.

Cả 2 mức liều 300 mg/kg/ngày và 900 mg/kg/ngày đều chưa thấy thể hiện tác dụng giảm đau trên mô hình mâm nóng và máy đo ngưỡng đau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Salari N, Darvishi N, Shohaimi S, et al. The global prevalence of peptic ulcer in the world: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Surg*. Published online December 2, 2021.

2. Ellah AEA, Mohamed KM, Backheet EY, Mohamed MH. Matsutake alcohol glycosides from Sanchezia nobilis. *Chem Nat Compd*. 2013;48(6):930-933.

3. Shamsuzzoha M. Antifertility effect in mice of medicinal plant of family acanthaceq. *The Lancet*. 1978;312(8095):900.

4. Srithi K, Trisonthi C, Wangpakapattanawong P, Balslev H. Medicinal plants used in Hmong women's healthcare in northern Thailand. *J Ethnopharmacol*. 2012;139(1):119-135.

5. Da Cheng Hao, Xiao-Jie Gu, Pei Gen Xiao. Phytochemical and biological research of Polygoneae medicinal resources. *Medicinal Plants*. 2015;465-529. doi: 10.1016/B978-0-08-100085-4.00012-8.

6. Zheng XL, Xing FW. Ethnobotanical study on medicinal plants around Mt.Yinggeling, Hainan Island, China. *J Ethnopharmacol*. 2009;124(2):197-210.

7. Szelenyi I, Thiemer K. Distention ulcer as a model for testing of drugs for ulcerogenic side effects. *Arch Toxicol*. 1978;41(1):99-105.

8. Mitra P, Ghosh T, Mitra PK. Anti-peptic ulcer activity of TLC separated fractions of root extract of astilbe rivularis in rats. *Eur J Biotechnol Biosci*. 2013;1(1):47-52.

9. Mitra P, Ghosh D, Ghosh T, Mitra P. Anti peptic ulcer activity of the leaves of amaranthus spinosus L. in rats. *Mintage Journal of Pharmaceutical and Medical Sciences*. 2013;52-53.

10. Adinortey MB, Ansah C, Galyuon I, Nyarko A. In vivo models used for evaluation of potential antigastroduodenal ulcer agents.

Ulcers. 2013;2013:e796405.

11. V sangli Ashokan, Kurane MM, Pillai MM. Effect of ovariectomy and of estrogen administration upon duodenal ulceration induced by cysteamine, IUFS journal of Biology. *IUFS J Biol Turk*. 2010;68:7-16.

12. Vogel HG, Vogel WH, Schölkens BA, Sandow J, Müller G, Vogel WF. Analgesic, anti-inflammatory, and anti-pyretic activity1. In: Vogel HG, Vogel WH, Schölkens BA, Sandow J, Müller G, Vogel WF, eds. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays Second Completely Revised, Updated, and Enlarged Edition*. Springer; 2002:670-773.

13. Patel PK, Sahu J, Chandel SS. A detailed review on nociceptive models for the screening of analgesic activity in experimental animals. *Int J Neurol Phys Ther*. 2017;2(6):44.

14. Funai Y, Pickering AE, Uta D, et al. Systemic dexmedetomidine augments inhibitory synaptic transmission in the superficial dorsal horn through activation of descending noradrenergic control: An in vivo patch-clamp analysis of analgesic mechanisms. *Pain*. 2014;155(3):617-628.

15. Nirogi R, Goura V, Shanmuganathan D, Jayarajan P, Abraham R. Comparison of manual and automated filaments for evaluation of neuropathic pain behavior in rats. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2012;66(1):8-13.

16. Zaghlool SS1, Shehata BA2, Abo-Seif AA, El-Latif HAA. Comparison between the protective effects of famotidine, ginger and marshmallow on pyloric ligation-induced peptic ulcer in rats. *Journal of J Bioequivalence & Bioavailability*. 2015;7(4).

17. Onwudiwe T, Ughachukwu P, Unekwe P, Ogamba J. Evaluation of antiulcer properties of ethanolic and hot aqueous stem extracts of synclisia scabrida on experimentally induced ulcer models in Albino mice. *Ann Med Health Sci Res*. 2012;2(2):134-139.

Summary

STUDY ON ANTI-PEPTIC ULCER EFFECT OF THE EXTRACT FROM THE SANCHEZIA NOBILIS HOOK.F LEAVES

Sanchezia nobilis Hook.F has been used as a traditional precious medicine to cure gastritis. The ethanol extract (total extract) of the *Sanchezia nobilis* Hook.F leaves was evaluated for its effects on peptic ulcers. Pyloric ligation model was conducted by Shay method on *Wistar* rats at 3 doses of 450 mg/kg, 150 mg/kg and 50 mg/kg. Study on analgesic effect on hot plate and pain threshold meter at 2 doses of 300 mg/kg and 900 mg/kg was conducted in *Swiss* mice. The results showed that both dose of 450 mg/kg and 150 mg/kg of the whole leaf extract decreased the mean ulcer score, ulcer index, free acidity, total acidity, the gastric volume; increased the pH and improved in macroscopic and microscopic images were also observed; however, there was no change in these parameters with the 50 mg/kg dose when compared with the model group. With both doses of 300 mg/kg/day and 900 mg/kg/day, no analgesic effect was observed on the hot plate model and the pain threshold meter. In conclusion, *Sanchezia nobilis* Hook.F had potential effect against gastric ulcers in experimental rats, however at both doses of 300 mg/kg/day and 900 mg/kg/day, there was no analgesic effects in the mouse hot-plate and pain threshold test.

Keywords: Sanchezia nobilis Hook.F, Shay model, hot plate, pain threshold meter.