

TÁC DỤNG CỦA VIÊN NÉN PHƯƠNG ĐÔNG ĐẠI TRÀNG TRÊN MÔ HÌNH VIÊM ĐẠI TRÀNG Ở ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Trần Thanh Tùng, Phạm Thị Vân Anh và Đậu Thùy Dương[✉]

Trường Đại học Y Hà Nội

Viêm đại tràng là bệnh lý có tỷ lệ mắc ngày càng gia tăng. Hiện nay, các nhà khoa học có xu hướng tìm ra các thuốc từ y học cổ truyền để điều trị bệnh. Viên nén Phương Đông Đại Tràng gồm Ngải tiên, Ý dĩ, Hoài sơn, Bạch thược, Actiso và Bòn bọt. Nghiên cứu được thực hiện để đánh giá tác dụng của Phương Đông Đại Tràng trên mô hình gây viêm đại tràng bằng acid acetic ở động vật thực nghiệm. Chuột được chia thành 5 lô lần lượt cho uống nước cất, mesalazin, Phương Đông Đại Tràng liều 540 mg/kg/ngày và 1620 mg/kg/ngày trong 5 ngày, sau đó chuột các lô 2 đến 5 được gây viêm đại tràng bằng cách đưa 1ml dung dịch acid acetic 4% vào đại tràng. Kết quả nghiên cứu cho thấy Phương Đông Đại Tràng liều 540 mg/kg/ngày giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số đại thể và vi thể trên chuột cống trắng gây viêm đại tràng, trong khi liều 1620 mg/kg/ngày chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Kết luận: Phương Đông Đại Tràng liều 540 mg/kg/ngày (tương đương liều dự kiến trên người) có tác dụng cải thiện tình trạng viêm đại tràng trên mô hình thực nghiệm.

Từ khóa: Viêm đại tràng, Phương Đông Đại Tràng, acid acetic, chuột cống trắng.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm đại tràng là một bệnh lý ngày càng phổ biến trong đó niêm mạc của đại tràng bị viêm cấp hoặc mạn tính. Bệnh nhân bị viêm đại tràng có thể xuất hiện các triệu chứng như tiêu chảy, đau bụng, mót rặn, tiểu gấp, sốt, mệt mỏi, phân có nhầy máu. Ở người trưởng thành, viêm đại tràng có thể là kết quả của nhiễm trùng, bệnh viêm ruột, viêm đại tràng vi thể, thiếu máu cục bộ, viêm đại tràng do dùng thuốc, viêm đại tràng thứ phát do rối loạn suy giảm miễn dịch hoặc bức xạ.¹ Tỷ lệ mắc viêm đại tràng ngày càng gia tăng, đặc biệt ở các nước đang và kém phát triển. Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới, hàng năm trên toàn cầu có khoảng 200 triệu trường hợp mắc viêm đại tràng do căn nguyên nhiễm khuẩn và 650.000 trường hợp tử vong,

90% gặp ở các nước đang phát triển.²

Mục tiêu điều trị bệnh viêm đại tràng là cải thiện triệu chứng, làm chậm tiến triển bệnh và nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Các thuốc hóa dược được sử dụng để điều trị viêm đại tràng như: dẫn xuất của acid 5- aminosalicylic (5- ASA), glucocorticoid, các thuốc điều biến miễn dịch (influximab, azathioprin, cyclosporin)...^{3,4} Tuy nhiên, các thuốc này cũng có một số nhược điểm như nhiều tác dụng không mong muốn, một số thuốc có giá thành cao.

Trong những năm gần đây, các thuốc y học cổ truyền đã được sử dụng trong điều trị nhiều bệnh lý đường tiêu hóa, trong đó có viêm đại tràng và cho thấy có hiệu quả.⁵ Ngày càng nhiều bệnh nhân tìm kiếm các phương pháp điều trị từ dược liệu để điều trị bệnh, nhất là ở những nước có nền y học cổ truyền phát triển từ rất lâu đời như ở Việt Nam.⁶ Các nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả của các dược liệu trong điều trị các triệu chứng viêm đại tràng như đau

Tác giả liên hệ: Đậu Thùy Dương

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dauthuyduong@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 31/05/2024

Ngày được chấp nhận: 25/06/2024

bụng, tiêu chảy và viêm.⁷

Theo y học cổ truyền, việc phối hợp các dược liệu trong một sản phẩm để điều trị viêm đại tràng có thể nâng cao hiệu quả điều trị do cơ chế bệnh sinh của viêm đại tràng gồm nhiều yếu tố, nhiều giai đoạn, mỗi dược liệu có thể có cơ chế tác dụng và hiệu quả điều trị ở các giai đoạn khác nhau của bệnh.⁷

Viên nén Phương Đông Đại Tràng là sự kết hợp giữa các dược liệu Ngải tiên (*Hedychium coronarium*), Ý dĩ (*Coix lacryma-jobi*), Hoài sơn (*Dioscorea persimilis*), Actiso (*Cynara Scolymus L*), Bạch thược (*Paeonia lactiflora*), Bòn bọ (*Glochidion eriocarpum*) với mục đích sử dụng dự kiến là điều trị viêm đại tràng. Công thức và thành phần của viên nén Phương Đông đại tràng được dựa theo “Bài thuốc đại tràng” gia truyền tại thôn Phìn Hồ, xã Tân Thành, huyện Bắc Quang, tỉnh Hà Giang đã được Sở Y tế tỉnh Hà Giang cấp Giấy chứng nhận bài thuốc gia truyền. Cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào được thực hiện để đánh giá sự kết hợp của các dược liệu này trong điều trị viêm đại tràng. Để có cơ sở khoa học về tác dụng của Phương Đông Đại Tràng, làm cơ sở cho các nghiên cứu lâm sàng, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá tác dụng của viên nén Phương Đông Đại Tràng trên mô hình gây viêm đại tràng bằng acid acetic ở động vật thực nghiệm.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Sản phẩm nghiên cứu

Viên nén Phương Đông đại tràng do công ty Dược phẩm và Thương mại Phương Đông sản xuất.

Mỗi viên chứa 750mg cao hỗn hợp được chiết xuất từ 6,5g dược liệu bao gồm:

Ngải tiên (*Hedychium coronarium*) 1500mg
Ý dĩ (*Coix lacryma-jobi*) 1500mg

Hoài sơn (*Dioscorea persimilis*) 1000mg
Actiso (*Cynara Scolymus L*) 1000mg
Bạch thược (*Paeonia lactiflora*) 1000mg
Bòn bọ (*Glochidion eriocarpum*) 500mg

Liều dự kiến trên người: 2 viên/lần, 3 lần mỗi ngày.

Cơ sở chọn liều cho động vật thực nghiệm: Liều Phương Đông Đại Tràng khuyến cáo hỗ trợ điều trị bệnh viêm đại tràng ở người là 6 viên/ngày, tính cho một người có cân nặng trung bình 50kg, tương đương với liều 0,12 viên/kg/ngày. Hệ số quy đổi liều từ người sang chuột cống 6.⁸ Như vậy, liều tương đương trên chuột cống là 0,72 viên/kg/ngày. Nghiên cứu sử dụng liều tương đương liều khuyến cáo dùng trên người là 0,72 viên/kg/ngày (540 mg cao/kg/ngày) và liều gấp 3 lần là 2,16 viên/kg/ngày (1620 mg/kg/ngày). Thuốc thử được pha trong nước cất trước khi cho động vật thực nghiệm uống bằng kim chuyên dụng. Chuột cống trắng được uống sản phẩm nghiên cứu/chứng dương ngay sau khi pha với thể tích 1 ml/100 g/ngày.

Thuốc, hóa chất và dụng cụ phục vụ nghiên cứu

- Mesalazin viên nén 500mg (tên biệt dược SaVi Mesalazine của công ty cổ phần Dược phẩm Sa Vi, Việt Nam).

- Acid acetic 4%.

- Nước muối sinh lý, nước cất, gạc sạch, băng dính y tế.

- Bộ dụng cụ phẫu thuật.

- Formalin 10%.

- Catheter 6F, Xylanh 1ml và 3ml.

- Hóa chất và máy móc làm tiêu bản mô bệnh học.

Động vật thực nghiệm

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 180 - 220g. Chuột được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm nhiệt độ duy trì $25 \pm 1^\circ\text{C}$,

độ ẩm không khí và ánh sáng thích hợp với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Phòng thí nghiệm, Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

2. Phương pháp

Nghiên cứu tác dụng của Phương Đông Đại Tràng trên mô hình gây viêm đại tràng bằng acid acetic trên động vật thực nghiệm theo phương pháp của Ali Cetinkaya và cộng sự.⁹

Chuột cống trắng được chia thành 5 lô:

- Lô 1 (Chứng sinh học): Uống nước cất trong 5 ngày liên tục sau đó đưa vào trực tràng chuột 1 ml dung dịch natri clorid 0,9%.

- Lô 2 (Mô hình: uống nước cất + gây mô hình viêm đại tràng): Uống nước cất trong 5 ngày liên tục sau đó đưa vào trực tràng chuột 1ml acid acetic 4%.

- Lô 3 (Chứng dương: uống mesalazin + gây mô hình viêm đại tràng): Uống mesalazin 560 mg/kg/ngày trong 5 ngày liên tục sau đó đưa vào trực tràng chuột 1ml acid acetic 4%.

- Lô 4 (uống Phương Đông Đại Tràng liều thấp + gây mô hình viêm đại tràng): Uống Phương Đông Đại Tràng liều 540 mg/kg/ngày

(tương đương 0,72 viên/kg/ngày) trong 5 ngày liên tục sau đó đưa vào trực tràng chuột 1ml dung dịch acid acetic 4%.

- Lô 5 (uống Phương Đông Đại Tràng liều cao + gây mô hình viêm đại tràng): Uống Phương Đông Đại Tràng liều 1620 mg/kg/ngày (tương đương 2,16 viên/kg/ngày) trong 5 ngày liên tục sau đó đưa vào trực tràng chuột 1ml dung dịch acid acetic 4%.

Chuột ở lô 2, 3 và 4 được gây viêm đại tràng như sau: Dùng catheter 6F đưa 1ml acid acetic 4% vào trực tràng chuột qua lỗ hậu môn, đưa vào sâu 6cm. Sau khi rút catheter ra, bơm 2ml không khí vào để acid acetic trải đều ra.

24 giờ sau khi đưa acid acetic (lô 2 đến lô 5) hoặc dung dịch natri clorid 0,9% (lô 1) vào trực tràng, tiến hành gây mê và mổ chuột. Đoạn đại tràng dài 8cm tính từ hậu môn được cắt ra và phẫu tích theo chiều dọc. Rửa niêm mạc với nước muối sinh lý và đánh giá tổn thương đại thể và vi thể.

Tổn thương đại thể được đánh giá theo thang điểm của Morris và cộng sự trong bảng 1.

Bảng 1. Bảng đánh giá chỉ số đại thể trên mô hình viêm đại tràng¹⁰

STT	Biểu hiện	Điểm
1	Không tổn thương	0
2	Xung huyết tại chỗ nhưng không loét	1
3	Loét tuyến tính không có dấu hiệu viêm	2
4	Loét tuyến tính với viêm ở một vị trí	3
5	2 hay 3 vị trí viêm và loét	4
6	2 hay nhiều vị trí loét và viêm, một vị trí chính có viêm và loét > 1cm dọc theo chiều dài đại tràng	5

Mẫu được bảo quản trong formalin 10% để làm giải phẫu bệnh. Tổn thương vi thể được đánh giá theo thang điểm của Morris và cộng sự trong bảng 2.

Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và SPSS 22.0, sử dụng test thống kê thích hợp. Số liệu được biểu diễn dưới dạng Trung bình \pm SD. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Bảng 2. Bảng đánh giá chỉ số vi thể trên mô hình viêm đại tràng¹¹

STT	Biểu hiện	Điểm
1	Mất cấu trúc màng nhày	0 - 3
2	Thâm nhiễm tế bào	0 - 3
3	Lớp cơ dày lên	0 - 3
4	Hình thành abcess	0 - 1
5	Sự suy giảm tế bào có chân	0 - 1

III. KẾT QUẢ

1. Ảnh hưởng của Phương Đông Đại Tràng trên các chỉ số đánh giá đại thể trên mô hình VĐT

Bảng 3. Ảnh hưởng của Phương Đông Đại Tràng trên các chỉ số đánh giá đại thể

Lô	Chỉ số đánh giá đại thể
Lô 1: Chứng sinh học	0,25 ± 0,46
Lô 2: Mô hình	4,33 ± 0,71***
Lô 3: Chứng dương mesalazin	3,50 ± 0,84**
Lô 4: Phương Đông Đại Tràng liều 540 mg/kg/ngày	2,80 ± 1,48**.#
Lô 5: Phương Đông Đại Tràng liều 1620 mg/kg/ngày	3,30 ± 1,42**

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

Khác biệt so với lô mô hình với #p < 0,05; ##p < 0,01; ###p < 0,0001

Kết quả trình bày ở bảng 3 cho thấy:

Acid acetic gây tổn thương rõ rệt niêm mạc đại tràng trên hình ảnh đại thể, được thể hiện thông qua việc tăng các chỉ số đánh giá đại thể với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Lô chuột uống mesalazin và lô chuột Phương Đông Đại Tràng liều 1620 mg/kg/ngày có xu hướng cải thiện chỉ số đại thể so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa

thống kê ($p > 0,05$).

Lô chuột uống Phương Đông Đại Tràng liều 540 mg/kg/ngày có tác dụng giảm có ý nghĩa thống kê các chỉ số đánh giá đại thể so với lô mô hình ($p < 0,05$).

2. Ảnh hưởng của Phương Đông Đại Tràng trên các chỉ số đánh giá vi thể trên mô hình viêm đại tràng

Bảng 4. Ảnh hưởng của Phương Đông Đại Tràng trên các chỉ số đánh giá vi thể

Lô	Chỉ số đánh giá vi thể
Lô 1: Chứng sinh học	0,00 ± 0,00
Lô 2: Mô hình	8,00 ± 1,90***
Lô 3: Chứng dương mesalazin	8,80 ± 0,84**
Lô 4: Phương Đông Đại Tràng liều 540 mg/kg/ngày	5,50 ± 1,22**.#
Lô 5: Phương Đông Đại Tràng liều 1620 mg/kg/ngày	7,00 ± 0,00**

Kết quả trình bày ở bảng 4 cho thấy:

Acid acetic gây tổn thương rõ rệt được quan sát trên đánh giá vi thể đại tràng khi so sánh với lô chứng sinh học ($p < 0,001$).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh các chỉ số đánh giá vi thể ở lô chuột uống mesalazin so với lô mô hình ($p > 0,05$).

Lô chuột uống Phương Đông Đại Tràng liều 540 mg/kg/ngày có tác dụng giảm có ý nghĩa

thống kê các chỉ số đánh giá vi thể so với lô mô hình ($p < 0,05$).

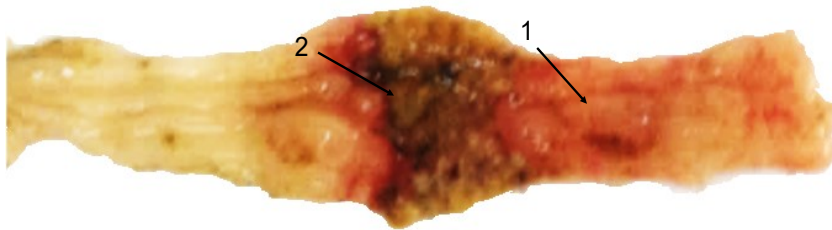
Lô chuột uống Phương Đông Đại Tràng liều 1620 mg/kg/ngày có xu hướng giảm các chỉ số đánh giá vi thể so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Một số hình ảnh đại thể đại tràng ở chuột trong các lô được thể hiện trong các hình 1 đến hình 5.



Hình 1. Hình ảnh đại thể đại tràng lô chứng sinh học

Niêm mạc đại tràng nhẵn, không xung huyết, không có tổn thương viêm, loét.



Hình 2. Hình ảnh đại thể đại tràng lô mô hình

1. Niêm mạc đại tràng xung huyết, 2. Ổ loét đại tràng

Niêm mạc đại tràng xung huyết, có nhiều vị trí viêm, loét, có ổ loét > 1cm dọc theo chiều dài đại tràng.



Hình 3. Hình ảnh đại thể đại tràng lô chứng dương

1. Niêm mạc đại tràng xung huyết, 2. Ổ loét đại tràng

Niêm mạc đại tràng xung huyết, có ổ loét tuyến tính với viêm.



Hình 4. Hình ảnh đại thể đại tràng lô Phương Đông Đại Tràng liều 540 mg/kg/ngày

1. Niêm mạc đại tràng xung huyết

Niêm mạc đại tràng xung huyết, không có loét.

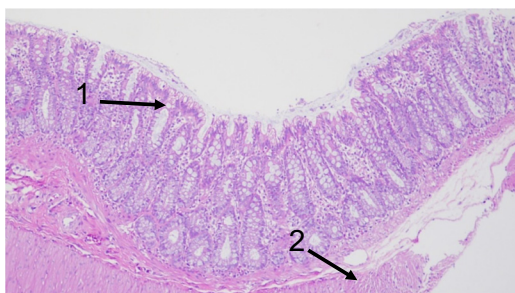


Hình 5. Hình ảnh đại thể đại tràng lô Phương Đông Đại Tràng liều 1620 mg/kg/ngày

1. Niêm mạc đại tràng xung huyết

Niêm mạc đại tràng xung huyết, không có loét.

Một số hình ảnh vi thể đại tràng đại diện cho mỗi lô được thể hiện trong các hình 6 đến hình 10.

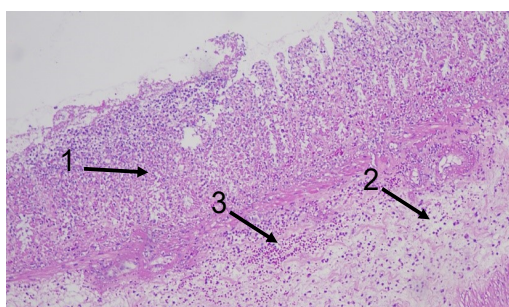


Hình 6. Hình ảnh vi thể đại tràng lô chứng sinh học

1. Biểu mô tuyến, 2. Mô đệm

Niêm mạc đại tràng phủ chất nhầy, các ống tuyến chứa chất tiết, tế bào biểu mô tuyến chế

tiết nhiều tế bào dài, mô đệm rải rác mạch máu xung huyết nhẹ, lớp cơ niêm rõ cấu trúc.

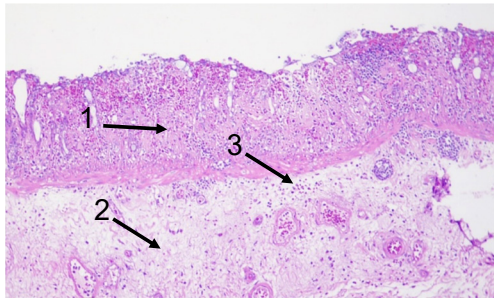


Hình 7. Hình ảnh vi thể đại tràng lô mô hình

1. Biểu mô tuyến, 2. Mô đệm, 3. Thâm nhiễm tế bào viêm

Niêm mạc đại tràng mất màng nhầy và có ổ loét lớn mất lớp biểu mô phủ tới sát lớp cơ niêm, mất các tuyến chế tiết. Mô đệm phù,

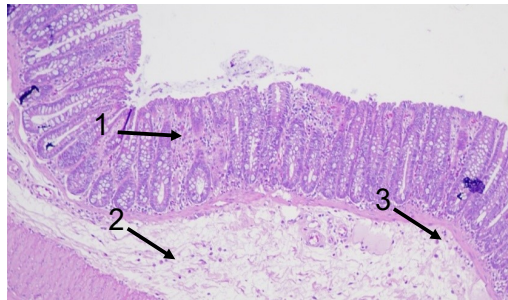
tăng sinh các tế bào sợi, các mạch máu xung huyết và tăng sinh và xâm nhiễm các tế bào viêm bạch cầu đa nhân trung tính.



Hình 8. Hình ảnh vi thể đại tràng lô chứng dương
 1. Biểu mô tuyến, 2. Mô đệm, 3. Thâm nhiễm tế bào viêm

Niêm mạc đại tràng mất màng nhày, có ổ loét lớn mất lớp biểu mô phủ tới sát lớp cơ niêm, bề mặt có nhiều chất hoại tử, mất các

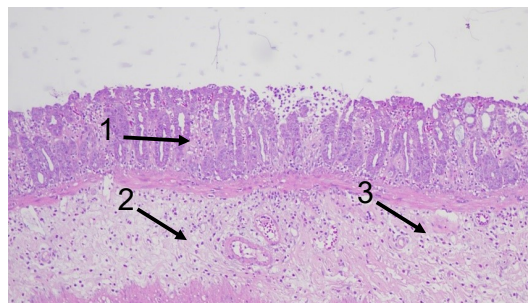
tuyến chế tiết. Mô đệm phù, tăng sinh các tế bào sợi, các mạch máu xung huyết và tăng sinh và xâm nhiễm các tế bào viêm bạch cầu.



Hình 9. Hình ảnh vi thể đại tràng lô Phương Đông Đại Tràng liều 540 mg/kg/ngày
 1. Biểu mô tuyến, 2. Mô đệm, 3. Thâm nhiễm tế bào viêm

Niêm mạc đại tràng có màng nhày, lớp biểu mô phủ còn, các tuyến chế tiết còn, nhiều tế bào dài. Mô đệm phù, tăng sinh các tế bào sợi, các

mạch máu xung huyết và xâm nhiễm các tế bào viêm lympho bào.



Hình 10. Hình ảnh vi thể đại tràng lô Phương Đông Đại Tràng liều 1620 mg/kg/ngày
 1. Biểu mô tuyến, 2. Mô đệm, 3. Thâm nhiễm tế bào viêm

Niêm mạc đại tràng mất màng nhày, có ổ loét mất lớp biểu mô phủ tới sát lớp cơ

niêm, các tuyến chế tiết còn, tuy nhiên mất các tế bào dài. Mô đệm phù, tăng sinh các tế bào

sợi, các mạch máu xung huyết và tăng sinh và xâm nhiễm các tế bào viêm bạch cầu.

IV. BÀN LUẬN

Để nghiên cứu tác dụng trên thực nghiệm của một sản phẩm dự kiến để điều trị viêm đại tràng, việc gây được mô hình viêm đại tràng trên động vật thực nghiệm là rất quan trọng. Trên thế giới có nhiều phương pháp khác nhau để gây ra mô hình viêm đại tràng nhằm mục đích đánh giá trên các cơ chế bệnh sinh khác nhau của bệnh lý viêm đại tràng và đánh giá tác dụng của các biện pháp điều trị viêm đại tràng. Trong đó, phương pháp gây viêm đại tràng bằng hóa chất được sử dụng phổ biến hơn do thời gian tác động nhanh, giúp dễ kiểm soát, tiết kiệm chi phí. Các loại hóa chất như acid acetic, trinitrobenzen sulfonic acid (TNBS), dextran sulfat sodium (DSS), oxazolone... có thể gây mô hình viêm đại tràng cấp và mạn tính tùy vào thiết kế nghiên cứu.¹² Để phù hợp với điều kiện nghiên cứu ở Việt Nam, acid acetic được chọn để gây mô hình viêm đại tràng do sự sẵn có, giá thành hợp lý và dễ sử dụng để gây mô hình viêm đại tràng. Các nghiên cứu trong và ngoài nước đều đã chứng minh tác động của acid acetic gây tổn thương niêm mạc đại tràng quan sát trên đại thể và vi thể là rõ ràng.¹³

Cơ chế gây viêm đại tràng do acid acetic được cho là gây ra bởi sự giải phóng ion H⁺ vào lòng đại tràng gây ra hiện tượng acid hóa nội bào dẫn đến tổn thương biểu mô. Stress oxy hóa có thể đóng vai trò quan trọng trong việc khởi phát và tiến triển của viêm đại tràng do việc tăng sản xuất các gốc oxy như anion superoxid, hydrogen peroxid, acid hypochlorua, gốc hydroxyl và các gốc chứa nitơ, các gốc oxy hóa này cũng được nhận thấy có sự gia tăng ở bệnh nhân viêm đại tràng.¹⁴ Hơn nữa, bạch cầu trung tính cũng giải phóng protease và chất trung gian có bản chất là lipid làm tăng thêm

tổn thương tại đại tràng.¹² Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chuột ở lô mô hình có các tổn thương đại tràng rõ rệt được quan sát trên đánh giá đại thể và đánh giá vi thể đại tràng chuột cống khi so sánh với lô chứng sinh học. Điều này cho thấy mô hình gây viêm đại tràng bằng acid acetic trên động vật thực nghiệm đã được gây thành công và đảm bảo đủ tiêu chuẩn để đánh giá tác dụng của sản phẩm nghiên cứu.

Ở lô chuột uống mesalazin, các tổn thương quan sát được ở đại tràng được cải thiện so với lô mô hình. Mesalazin (acid 5 - aminosalicylic, 5 - ASA) là thuốc được chỉ định đầu tay trong điều trị bệnh viêm đại tràng. Mesalazin là một chất chuyển hóa có hoạt tính của sulfasalazin, có tác dụng chống viêm đường tiêu hóa. Sulfasalazin được chuyển thành sulfapyridin và mesalazin do tác động của vi khuẩn ở đại tràng. Sulfapyridin hấp thu nhanh tại đại tràng, không có tác dụng và được thải qua thận. Mesalazin hấp thu kém hơn tại đại tràng giúp làm giảm triệu chứng viêm tại chỗ do có tác dụng ức chế cyclooxygenase, làm giảm tạo thành prostaglandin ở đại tràng, ngoài ra mesalazin còn chống lại các chất chuyển hóa của acid arachidonic, các chất này tăng ở bệnh nhân viêm đại tràng mạn tính.¹⁵

Kết quả nghiên cứu tác dụng của Phương Đông Đại Tràng cho thấy cả 2 liều 540 mg/kg/ngày và 1620 mg/kg/ngày đều có thể cải thiện các tổn thương so với lô mô hình. Trong đó, Phương Đông Đại Tràng liều 540 mg/kg/ngày có tác dụng cải thiện rõ rệt chỉ số đánh giá cả trên đại thể và vi thể so với lô mô hình.

Trong thành phần của Phương Đông Đại Tràng có chứa một số dược liệu đã được chứng minh có tác dụng chống viêm, chống oxy hóa như Bạch thược, Ý dĩ, Actiso, Bòn bọt, Ngải tiên.¹⁶⁻²¹ Trong nghiên cứu trên mô hình gây viêm đại tràng thực nghiệm, Bạch thược

có tác dụng làm giảm mức độ nghiêm trọng viêm đại tràng nhờ giảm biểu hiện của TLR4 và ngăn chặn sự hoạt hóa của các con đường NF- κ B và MAPK, ngoài ra còn điều hòa một số thông số viêm trong đại tràng, bao gồm hoạt động của myeloperoxidase (MPO), mức TNF- α và IL-6, biểu hiện mRNA của các chất tiền viêm trung gian (MCP-1, Cox2, IFN- γ , TNF- α , IL-6 và IL-17).¹⁶ Dịch chiết cây Ý dĩ có thể làm giảm viêm đại tràng trên chuột thông qua ức chế con đường NF- κ B và tăng cường con đường Nrf2 - một con đường biểu hiện gen giúp tăng khả năng chống oxy hóa.¹⁷ Actiso chứa hàm lượng phenolic, flavonoid và tanin cao và có các hoạt động chống oxy hóa và chứa 2 hợp chất là taraxasterol và faradiol có tác dụng ức chế quá trình viêm trên chuột thực nghiệm.¹⁸

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy tác dụng trong điều trị viêm đại tràng của Phương Đông Đại Tràng trên mô hình gây viêm đại tràng bằng acid acetic ở chuột cống trắng thực nghiệm. Tác dụng này nhiều khả năng là do cơ chế chống viêm, chống oxy hóa của các dược liệu chứa trong sản phẩm. Kết quả này là tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo về hiệu quả, an toàn của Phương Đông Đại Tràng nhằm phát triển thành một sản phẩm kết hợp các dược liệu y học cổ truyền để điều trị cho bệnh nhân viêm đại tràng.

Trong 2 liều Phương Đông Đại Tràng sử dụng trên động vật thực nghiệm, liều 540 mg/kg/ngày thể hiện tác dụng rõ rệt hơn: chỉ số đại thể ở lô chuột dùng liều 540 mg/kg/ngày không có sự khác biệt so với lô chứng dương dùng mesalasin; chỉ số vi thể ở lô chuột dùng liều này giảm ý nghĩa thống kê so với lô dùng Phương Đông Đại Tràng liều 1620 mg/kg/ngày. Như vậy, liều 540 mg/kg/ngày thể hiện rõ tác dụng cải thiện tổn thương viêm đại tràng do acid acetic gây ra, có thể là liều được lựa chọn cho các nghiên cứu thực nghiệm tiếp theo đánh giá sâu

hơn về tác dụng, cơ chế của Phương Đông Đại Tràng. Ngoài ra, liều 540 mg/kg/ngày trên chuột cũng là liều ngoại suy từ liều dự kiến dùng trên lâm sàng. Điều này cho thấy liều dự kiến trên người 6 viên/ngày là phù hợp và không cần sử dụng liều cao hơn liều khuyến cáo. Tuy nhiên, để khẳng định hiệu quả và an toàn của liều dùng này trên bệnh nhân viêm đại tràng thì cần tiếp tục thực hiện những nghiên cứu lâm sàng được thiết kế phù hợp.

V. KẾT LUẬN

Kết quả đánh giá tác dụng của viên nén Phương Đông Đại Tràng trên mô hình gây viêm đại tràng bằng acid acetic cho thấy viên nén Phương Đông Đại Tràng liều 540 mg/kg/ngày (tương đương liều dự kiến trên lâm sàng) có tác dụng cải thiện rõ rệt tình trạng viêm đại tràng trên chuột cống trắng: thể hiện bằng giảm có ý nghĩa thống kê các chỉ số đánh giá đại thể và vi thể đại tràng so với lô mô hình. Viên nén Phương Đông Đại Tràng liều 1620 mg/kg/ngày có xu hướng cải thiện các chỉ số đại thể và vi thể nhưng sự khác biệt so với lô mô hình chưa có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Samy AAzer, Yan Sun. Colitis. *StatPearls Publishing*; 2021.
2. Ashwin N Ananthakrishnan. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:205-217.
3. Bauer, Lashner. Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology*. 2014;210-212.
4. Fuci S Anthony, Longo L Dan. *Harrison's Gastroenterology and Hepatology*. McGraw-Hill Education Publishing, 2nd edition; 2010;174-180.
5. Ke F, Yadav PK, Ju LZ. Herbal medicine in the treatment of ulcerative colitis. *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18(1):3-10.

6. Langhorst J, Wulfert H, Lauche R, et al. Systematic review of complementary and alternative medicine treatments in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9(1):86-106.
7. Zhang X, Zhang L, Chan JCP, et al. Chinese herbal medicines in the treatment of ulcerative colitis: a review. *Chin Med*. 2022;17,43.
8. Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm*. 2016;7(2):27-31
9. Ali Cetinkaya, Ertan Bulbuloglu, Ergul Belge Kurutas, et al. Beneficial Effects of N - Acetylcysteine on Acetic acid – Induced Colitis in Rats. *Tohoku J Exp Med*. 2005;206(2):131-139.
10. Morris GP. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology*. 1989;96:795-803.
11. Appleyard CB, Wallace JL. Reactivation of hapten-induced colitis and its prevention by anti-inflammatory drugs. *Am J Physiol*. 1995;269:119-125.
12. Puneet Kaur Randhawa, Kavinder Singh, Nirmal Singh, et al. A Review on Chemical-Induced Inflammatory Bowel Disease Models in Rodents. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014;18:279-288.
13. Abdulaziz M Aleisa, Salim S Al-Rejaie, Hatem M Abuohashish, et al. Pretreatment of *Gymnema sylvestre* revealed the protection against acetic acid - induced ulcerative colitis in rats. *BMC complementary and alternative medicine*. 2014;14:49.
14. Kruidenier L, Verspaget HW. Review article: oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease-radicals or ridiculous? *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1997-2015.
15. Kyoko Oh-oka, Yuko Kojima, Koichiro Uchida, et al. Induction of Colonic regulatory T cells by Mesalamine by activating the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2017;4(1):135-151.
16. Jingjing Zhang, Wei Dou, Eryun Zhang, et al. *Paeoniflorin* abrogates DSS-induced colitis via a TLR4-dependent pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;306(1):27-36.
17. Kim Min Ju, Shin Mi-Rae, Lee Jin A, et al. Improvement Effect of Sprout of *Coix lacryma-jobi var. mayuen* Stapf Water Extract on DSS-Induced Ulcerative Colitis in Mice. *The Korea Journal of Herbology*. 2020;35(6):21-28.
18. Maryem Ben Salem, Hanen Affes, Khaled Athmouni, et al. Chemicals Compositions, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity of *Cynara scolymus* Leaves Extracts, and Analysis of Major Bioactive Polyphenols by HPLC. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017:4951937.
19. Shrotriya S, MS Ali, A Saha, et al. Anti-inflammatory and analgesic effects of *Hedychium coronarium* Koen. *Pak J Pharm*. 2007;20(1):47-51.
20. Beixi Zhang, Sizhao Liu, Qiyi Lei, et al. Phytochemical Constituents and Pharmacological Activities of a Traditional Medicinal Plant, *Glochidion eriocarpum* (Phyllanthaceae). *Medicinal Plants: Biodiversity, Sustainable Utilization and Conservation*. 2020;431-441.
21. M Abdul Aziz, M Rowshanul Habib, M Rezaul Karim. Antibacterial and Cytotoxic Activities of *Hedychium coronarium* J. Koenig. *Research Journal of Agriculture and Biological Sciences*. 2009;5(6):969-972.

Summary

EFFECTS OF PHUONG DONG DAI TRANG TABLETS ON COLITIS MODEL IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Colitis is an increasingly common disease. Currently, scientists tend to find medicinal plants to treat this disease. *Phuong Dong Dai Trang* tablet includes: *Hedychium coronarium Koenig*, *Coix lacrymajobi*, *Dioscorea perssimilis*, *Cynara scolymus*, *Radix Paeoniae lactiflorea*, *Glochidion ericarpum Champ*. The study was carried out to evaluate the effects of *Phuong Dong Dai Trang* on the acetic acid induced-colitis model in experimental animals. *Wistar* rats were divided into 5 groups given orally distilled water, mesalazine 560 mg/kg b.w/day, *Phuong Dong Dai Trang* at the doses of 540 mg/kg b.w/day and 1620 mg/kg b.w/day, respectively, for 5 days. Then rats in groups 2 to 5 were induced colitis by administering 1ml of 4% acetic acid solution into the colon. Our results showed that *Phuong Dong Dai Trang* at the dose of 540 mg/kg b.w/day significantly reduced the macroscopic and microscopic index on colitis model in rats while the dose of 1620 mg/kg b.w/day did not have a statistically significant difference compared with the model group. Conclusion: *Phuong Dong Dai Trang* at the dose of 540 mg/kg/b.w (equivalent to the intended human dose) reduced colitis damage in experimental model.

Keywords: Colitis, *Phuong Dong Dai Trang* tablets, acetic acid, *Wistar* rats.