

TÁC DỤNG CỦA VIÊN KHÔI TÍM BAVIECO TRÊN MÔ HÌNH GÂY TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY THỰC QUẢN THỰC NGHIỆM

Hoàng Anh Tùng¹, Phạm Thanh Tùng¹, Phạm Thị Vân Anh²
Phạm Mạnh Hùng³ và Đậu Thùy Dương^{2,✉}

¹Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Trường Đại học Dược Hà Nội

Trào ngược dạ dày thực quản là một trong những bệnh lý hay gặp của đường tiêu hóa. Mục tiêu của nghiên cứu là đánh giá tác dụng của viên Khôi tím Bavienco trên mô hình gây tổn thương thực quản do trào ngược ở chuột cống chủng Wistar. Chuột được chia thành 5 lô: lô chứng và lô mô hình uống nước cất, các lô còn lại lần lượt uống esomeprazol 10 mg/kg/ngày, viên Khôi tím Bavienco 0,48 viên/kg/ngày và 1,44 viên/kg/ngày trong 7 ngày liên tục. Chuột lô 2 đến 5 được gây trào ngược dạ dày thực quản bằng phẫu thuật kết hợp uống indomethacin; sau đó, đánh giá các chỉ số về dịch vị, thực quản và chống oxy hóa. Kết quả nghiên cứu cho thấy viên Khôi tím Bavienco làm giảm độ acid tự do của dịch vị, giảm diện tích và mức độ tổn thương thực quản; cải thiện tổn thương và tăng độ dày biểu mô thực quản trên vi thể, cải thiện chỉ số chống oxy hóa. Như vậy, viên Khôi tím Bavienco có tác dụng làm giảm tổn thương thực quản do trào ngược trên chuột cống trắng.

Từ khóa: Trào ngược dạ dày thực quản, viên Khôi tím Bavienco, chuột cống chủng Wistar, chống oxy hóa.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trào ngược dạ dày thực quản (GERD) là một trong những bệnh lý phổ biến của đường tiêu hóa, bệnh có tỷ lệ mắc tương đối cao trong xã hội hiện đại ngày nay. Theo một nghiên cứu quy mô lớn được thực hiện và báo cáo trên tạp chí Gut năm 2018, tỉ lệ mắc GERD trên người trưởng thành trung bình trên toàn thế giới là 13,3%, có sự chênh lệch giữa các quốc gia, ở Trung Quốc với khoảng 2,5% dân số và cao nhất ở Hy Lạp với tỷ lệ mắc lên đến 51,2%. Tỷ lệ mắc tăng lên khi bệnh nhân > 50 tuổi, có hút thuốc, sử dụng thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) và béo phì.^{1,2} Hiện nay, bệnh được điều trị bằng phương pháp thay đổi lối sống hành vi kèm theo sử dụng các thuốc giúp điều

hòa acid dịch vị như nhóm thuốc ức chế bơm proton (PPI), thuốc kháng histamin H₂ hay các thuốc kháng acid. Theo hướng dẫn của tổ chức tiêu hóa Mỹ năm 2022, bệnh nhân GERD sẽ được điều trị bằng phác đồ PPI liều chuẩn trong vòng 8 tuần.³ Vì thời gian uống thuốc kéo dài nên khó tránh được các tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân.^{4,5}

Theo y học cổ truyền, GERD thuộc phạm vi chứng “thổ toan”, “vị nghịch”. Chứng vị nghịch này được các thầy thuốc chữa bằng nhiều bài thuốc suốt chiều dài lịch sử của y học cổ truyền phương Đông nói chung và y học cổ truyền Việt Nam nói riêng.⁶

Với mục tiêu kết hợp y học cổ truyền trong điều trị bệnh ở Việt Nam và để thuận tiện hơn cho bệnh nhân trong việc sử dụng, viên Khôi tím Bavienco được bào chế dưới dạng viên nang cứng, với thành phần có chứa Lá khôi tím, Lá hoàn ngọc, Bồ công anh, Nghệ vàng, Cam thảo

Tác giả liên hệ: Đậu Thùy Dương

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dauthuyduong@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 09/05/2025

Ngày được chấp nhận: 31/05/2025

bác, hiện là một trong những chế phẩm tiềm năng có thể trở thành thuốc hỗ trợ điều trị trào ngược dạ dày thực quản trên lâm sàng.

Chế phẩm này đã được nghiên cứu độc tính và đã chứng minh được sự an toàn khi sử dụng trên động vật thực nghiệm.⁷ Tuy nhiên chưa có nghiên cứu thực nghiệm nào đánh giá tác dụng chống tổn thương thực quản do trào ngược của viên Khôi tím Baviéco. Để làm tiền đề cho việc sử dụng thuốc điều trị trên lâm sàng cho bệnh nhân, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá tác dụng của viên Khôi tím

Baviéco trên động vật thực nghiệm gây mô hình trào ngược dạ dày thực quản bằng phương pháp phẫu thuật.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Sản phẩm nghiên cứu

Viên Khôi tím Baviéco được bào chế dưới dạng viên nang cứng, do công ty Baviéco sản xuất. Mỗi viên có chứa Cao khôi tím Baviéco tương đương thảo mộc thô bao gồm:

Lá khôi tía	(<i>Folium Ardisiae sylvestris</i>)	1400mg
Hoàn ngọc (lá)	(<i>Pseuderanthemum palatiferum</i>)	560mg
Bồ công anh	(<i>Taraxaci Herba</i>)	300mg
Nghệ	(<i>Rhizoma Curcumae longae</i>)	280mg
Cam thảo bắc	(<i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae</i>)	140mg

Sản phẩm nghiên cứu được pha với nước tạo thành hỗn dịch ngay trước khi cho chuột uống.

Đối tượng nghiên cứu

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 180 - 220 g. Chuột 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

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô nghiên cứu, với tỉ lệ đực/cái như nhau ở mỗi lô.

- Lô 1 (Chứng sinh học): Uống nước cất 10 mL/kg/ngày.

- Lô 2 (Mô hình): Uống nước cất 10 mL/kg/ngày.

- Lô 3 (Esomeprazol): Uống esomeprazol liều 10 mg/kg/ngày.

- Lô 4 (VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày): uống viên Khôi tím Baviéco (VKTB) liều 0,48 viên/kg/ngày.

- Lô 5 (VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày): uống viên Khôi tím Baviéco (VKTB) liều 1,44 viên/kg/ngày.

Chuột ở các lô được uống thuốc thử hoặc nước cất liên tục trong thời gian 7 ngày. Sau khi uống liều thuốc cuối cùng 1 giờ, chuột ở các lô 2 đến 5 được uống indomethacin 40 mg/kg (sau khi nhịn ăn 18 giờ). Hai giờ sau khi uống indomethacin, gây mê chuột và tiến hành phẫu thuật thắt dạ dày ở 2 vị trí: vị trí 1 là nơi giao giữa đáy vị và thân vị, vị trí 2 là môn vị.⁸ Sáu giờ sau khi phẫu thuật, tiến hành mổ chuột để đánh giá các chỉ số sau:

- Dịch vị: Lấy lượng dịch chứa bên trong dạ dày thực quản vào ống có chia vạch để đo thể tích. Đo pH bằng máy đo. Xác định độ acid tự do, độ acid toàn phần: bằng phương pháp chuẩn độ acid-base dùng dung dịch NaOH

0,01N. Xác định độ acid tự do bằng chuẩn độ NaOH cho tới khi thuốc thử toper chuyển màu vàng. Tiếp tục chuẩn độ cho tới khi thuốc thử phenolphthalein chuyển màu hồng. Tổng lượng NaOH dùng chuẩn độ được dùng để tính độ acid toàn phần.

- Đánh giá đại thể tổn thương thực quản: Chuột được mổ bụng, bộc lộ thực quản, dạ dày. Phần ống tiêu hóa từ thực quản đến dưới môn vị 3cm được cắt riêng rẽ. Mổ thực quản theo chiều dọc, mở dạ dày bằng kéo theo đường

bờ cong lớn. Rửa sạch bằng dung dịch natri chlorid 0,9%, cố định dạ dày- tá tràng trên tấm xốp bằng ghim.

+ Quan sát bằng kính lúp độ phóng đại 10 lần đánh giá các tổn thương.

+ Chụp ảnh thực quản, sau đó tính diện tích tổn thương thực quản bằng phần mềm ImageJ.

+ Đánh giá mức độ tổn thương thực quản theo phương pháp của Joni Sharma và cộng sự như mô tả trong Bảng 1.⁹

Bảng 1. Bảng điểm đánh giá tổn thương đại thể thực quản

Mức độ loét	Điểm
Không có tổn thương quan sát được	0
Một vài tổn thương ăn mòn	1
Tổng diện tích loét < 30 mm ²	2
Tổng diện tích loét ≥ 30 mm ²	3
Xuất hiện thủng ở thực quản	4

+ Tính chỉ số tổn thương thực quản theo công thức sau đây:¹⁰

$$\text{Chỉ số tổn thương thực quản (\%)} = \frac{\text{Diện tích tổn thương thực quản (mm}^2\text{)}}{\text{Tổng diện tích thực quản (mm}^2\text{)}} \times 100$$

+ Tính % ức chế tổn thương thực quản theo công thức:

$$I (\%) = \frac{(AC - AT)}{AC} \times 100 (\%)$$

I (%) là phần trăm giảm tổn thương.

AC: Trị số trung bình diện tích tổn thương niêm mạc thực quản chuột ở lô mô hình.

AT: Trị số trung bình diện tích tổn thương niêm mạc thực quản chuột ở lô dùng mẫu thử.

- Đánh giá vi thể tổn thương thực quản: Kết

thúc nghiên cứu, đánh giá cấu trúc vi thể thực quản. Tổn thương vi thể thực quản được đánh giá theo thang điểm của Azeemuddin MM và cs như mô tả trong Bảng 2.¹¹ Đo độ dày biểu mô niêm mạc thực quản trên hình ảnh vi thể thực quản ở độ phóng đại 400X.

Bảng 2. Bảng điểm đánh giá tổn thương vi thể thực quản

Mức độ tổn thương thực quản vi thể	Điểm
Không có tổn thương bào mòn hoặc bất thường	0
Bào mòn nhẹ	1

Mức độ tổn thương thực quản vi thể	Điểm
Bào mòn trung bình	2
Bào mòn nặng và hình thành loét	3

- Đánh giá các chỉ số chống oxy hóa mô thực quản

+ Định lượng glutathion (GSH): 50μL dịch đồng thể được thêm vào hỗn hợp chứa 300μL nước cất và 300μL acid thiobarbituric 5,2% hòa tan trong acid acetic 50%. Các hỗn hợp được ủ ở 95°C trong 60 phút. Sau khi làm mát, 8μL HCl 5M và 0,7ml n-butanol được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được lắc đều trong 2 phút và ly tâm ở 10.000 vòng/phút trong 5 phút. Độ hấp thụ của lớp n-butanol được đo ở bước sóng 532nm bằng máy đo quang phổ.

+ Định lượng malondialdehyd (MDA) 30μl dịch đồng thể được thêm vào 230μl hỗn hợp chứa 12,5μl 150μM 5,5-dithiol-bis(2-

nitrobenzoic acid); 17,5μl Tris HCl 0,2M và 200μl metanol trong đĩa 96 giếng. Sau khi ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút trong 5 phút, độ hấp thụ của phần dịch nổi phía trên được đo ở bước sóng 412 nm bằng máy HumanReader HS, Đức.

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. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

1. Ảnh hưởng của Viên nang Khôi tím (VKTB) đến các chỉ số đánh giá dịch vị

Bảng 3. Ảnh hưởng của VKTB đến thể tích dịch vị

Lô nghiên cứu	Thể tích dịch vị (ml/100g) ($\bar{X} \pm SD$)	pH dịch vị ($\bar{X} \pm SD$)	Độ acid tự do (mEq/L) ($\bar{X} \pm SD$)	Độ acid toàn phần (mEq/L) ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 2: Mô hình	2,79 ± 1,10	3,30 ± 1,28	18,00 ± 7,84	96,77 ± 23,10
Lô 3: Esomeprazol	2,08 ± 0,80	3,81 ± 0,80	11,27 ± 5,91*	74,30 ± 23,77*
Lô 4: VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày	2,30 ± 1,29	4,03 ± 0,39	5,64 ± 2,39**	77,66 ± 18,64
Lô 5: VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày	2,64 ± 0,85	3,35 ± 0,83	17,30 ± 13,19	101,87 ± 24,36

Kết quả nghiên cứu ở Bảng 3 cho thấy:

- Thể tích dịch vị ở các lô dùng VKTB ở các mức liều nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

- pH dịch vị ở các lô dùng VKTB cả 2 liều có xu hướng tăng so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Độ acid tự do ở các lô dùng VKTB liều 0,48

viên/kg/ngày giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,01$), độ acid toàn phần có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Độ acid tự do và acid toàn phần của dịch vị ở lô dùng VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

2. Ảnh hưởng của VKTB đến các chỉ số đánh giá tổn thương thực quản

Các chỉ số đánh giá đại thể thực quản

Bảng 4. Ảnh hưởng của VKTB đến diện tích tổn thương thực quản và % ức chế tổn thương thực quản

Lô nghiên cứu	Diện tích tổn thương thực quản (cm ²) ($\bar{X} \pm SD$)	Chỉ số tổn thương thực quản (%) ($\bar{X} \pm SD$)	Điểm đánh giá đại thể thực quản ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 2: Mô hình	3,42 ± 0,67	69,02 ± 15,96	1,40 ± 1,07
Lô 3: Esomeprazol	2,25 ± 0,95*	55,53 ± 14,98*	0,80 ± 0,92
Lô 4: VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày	2,40 ± 1,03*	45,38 ± 14,06*	1,00 ± 1,15
Lô 5: VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày	2,25 ± 0,74*	46,10 ± 16,66*	0,60 ± 0,97

* $p < 0,05$ so với lô mô hình

Kết quả ở Bảng 4 cho thấy:

- VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày làm giảm có ý nghĩa thống kê diện tích tổn thương thực quản so với lô mô hình ($p < 0,05$), % ức chế tổn thương thực quản là 29,82%. VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày làm giảm có ý nghĩa thống kê diện tích tổn thương thực quản so với lô mô hình ($p < 0,05$), % ức chế tổn thương thực quản là 34,21%.

- VKTB cả 2 liều làm giảm chỉ số tổn thương thực quản có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).

- Điểm đánh giá đại thể thực quản ở các lô dùng VKTB cả 2 liều có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

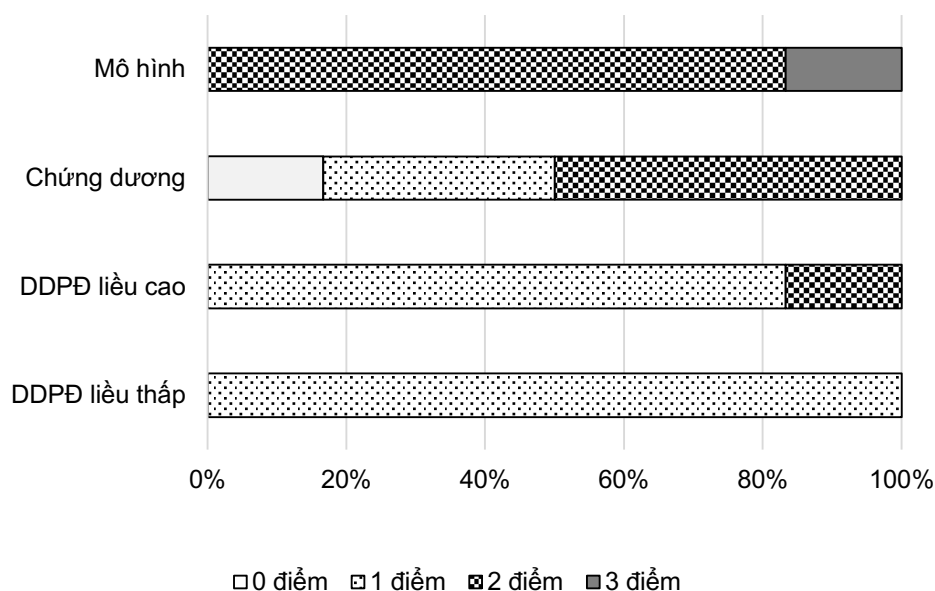
Các chỉ số đánh giá vi thể thực quản

Bảng 5. Ảnh hưởng của VKTB đến điểm đánh giá tổn thương vi thể thực quản

Lô nghiên cứu	Điểm đánh giá vi thể ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 2: Mô hình	2,17 ± 0,41
Lô 3: Esomeprazol	1,33 ± 0,82*
Lô 4: VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày	1,17 ± 0,41**
Lô 5: VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày	1,00 ± 0,00***

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

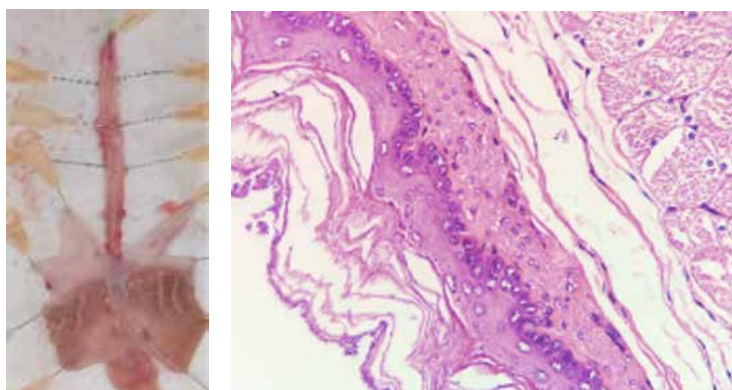
Kết quả ở Bảng 5 cho thấy: Điểm đánh giá tổn thương vi thể thực quản ở lô dùng VKTB cả 2 liều giảm rõ rệt so với lô mô hình ($p < 0,001$ và $p < 0,01$).



Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của VKTB đến mức độ tổn thương vi thể thực quản

Kết quả ở **Biểu đồ 1** cho thấy: VKTB có cải thiện rõ tổn thương trên hình ảnh vi thể thực quản. Ở lô dùng VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày, 100% mẫu thực quản chỉ bào mòn mức độ nhẹ; ở lô dùng liều 0,48 viên/kg/ngày, 88,33% mẫu

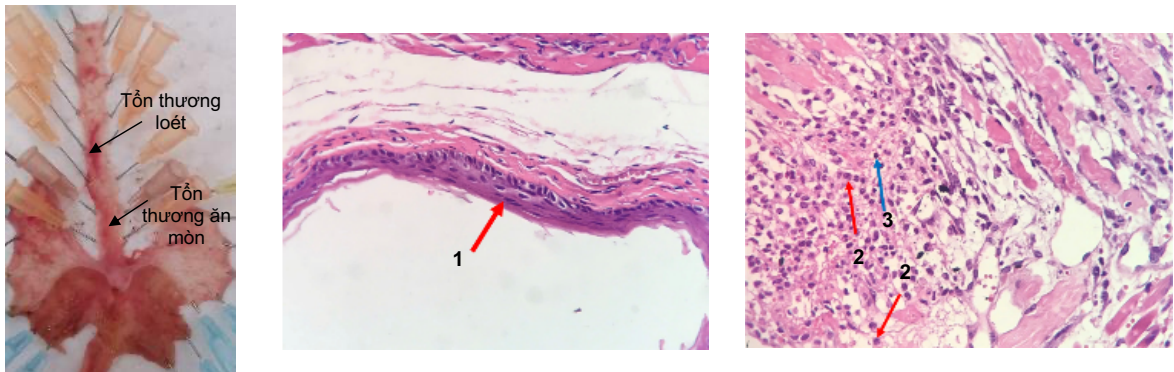
thực quản chỉ bào mòn mức độ nhẹ, không quan sát thấy tổn thương mức độ nặng (lô mô hình 100% mẫu thực quản tổn thương mức độ nặng và trung bình).



Hình 1. Hình ảnh đại thể và vi thể thực quản lô chứng sinh học

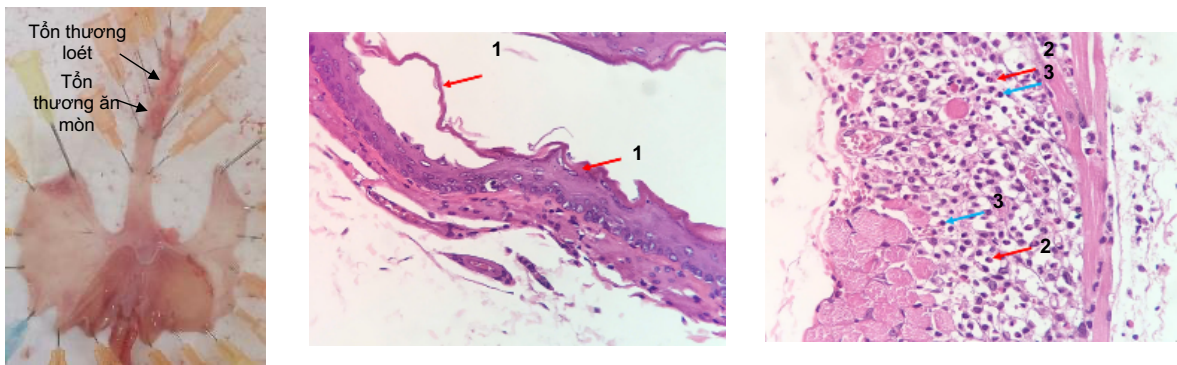
Thực quản có cấu trúc đầy đủ 4 tầng bao gồm tầng niêm mạc, tầng dưới niêm mạc, tầng cơ và tầng vỏ ngoài. Tầng niêm mạc được bao

phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá phía dưới là mô liên kết thưa. Không xuất hiện tổn thương trên các tầng mô



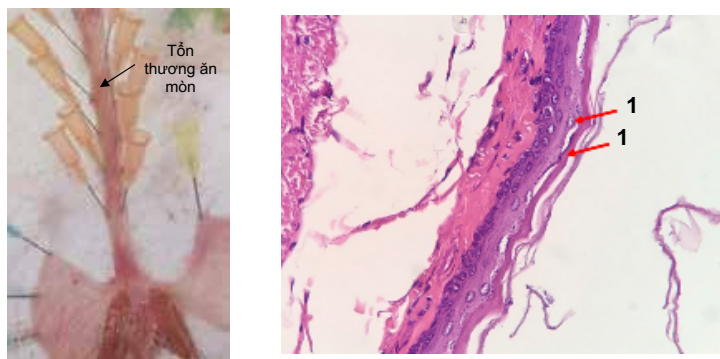
Hình 2. Hình ảnh đại thể và vi thể thực quản lô mô hình

Một số vùng nhỏ lớp biểu mô thoái hoá thấp dẹt và bong tróc mức độ vừa (mũi tên 1). Mô đệm xâm nhập bạch cầu hạt trung tính (mũi tên 2) và lympho bào (mũi tên 3) tập trung thành đám nhỏ



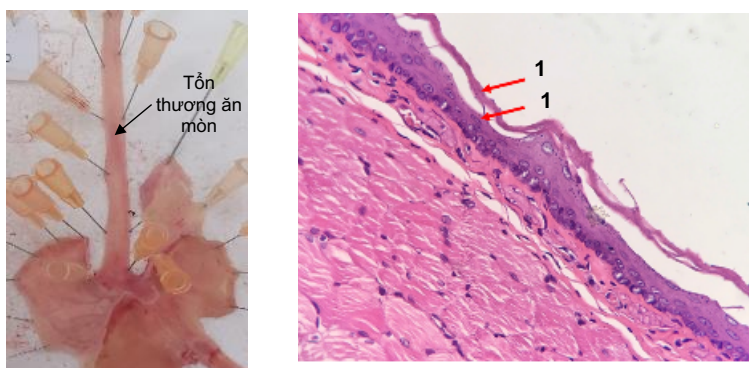
Hình 3. Hình ảnh đại thể và vi thể thực quản lôesomeprazol

Một số vùng rộng lớp biểu mô thoái hoá thấp dẹt và bong tróc mức độ nhẹ (mũi tên 1). Mô đệm xâm nhập bạch cầu hạt trung tính (mũi tên 2) và lympho bào (mũi tên 3)



Hình 4. Hình ảnh đại thể và vi thể thực quản lô VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày

Một số vùng rộng lớp biểu mô thoái hoá thấp dẹt và bong tróc mức độ nhẹ (mũi tên 1). Mô đệm không có hiện tượng xâm nhập viêm



Hình 5. Hình ảnh đại thể và vi thể thực quản lô VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày

Một số vùng nhỏ lớp biểu mô thoái hoá thấp dẹt và bong tróc mức độ nhẹ. Mô đệm không có hiện tượng xâm nhập viêm

Bảng 6. Ảnh hưởng của VKTB đến độ dày biểu mô niêm mạc thực quản

Lô nghiên cứu	Độ dày biểu mô niêm mạc thực quản (pixel) ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 1: Chứng sinh học	168,32 $\pm$ 8,71
Lô 2: Mô hình	83,75 $\pm$ 23,01 ^{###}
Lô 3: Esomeprazol	111,39 $\pm$ 37,70 [#]
Lô 4: VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày	101,05 $\pm$ 27,51 ^{##}
Lô 5: VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày	117,83 $\pm$ 14,31 ^{###,*}

[#] $p < 0,05$ so với chứng sinh học, ^{##} $p < 0,01$ so với chứng sinh học,

^{###} $p < 0,001$ so với chứng sinh học; ^{*} $p < 0,05$ so với lô mô hình

Kết quả ở Bảng 6 cho thấy:

- Độ dày biểu mô niêm mạc thực quản đo trên ảnh chụp hình ảnh vi thể thực quản (độ phóng đại 400X) ở các lô dùng esomeprazol và VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày có xu hướng tăng so với lô mô hình, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Độ dày biểu mô niêm mạc thực quản đo trên ảnh chụp hình ảnh vi thể thực quản (độ phóng đại 400X) ở lô VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).

Các chỉ số đánh giá tác dụng chống oxy hóa

Bảng 7. Ảnh hưởng của VKTB đến nồng độ MDA, GSH ở mô thực quản

Lô nghiên cứu	MDA (nmol/100 mg thực quản) ($\bar{X} \pm SD$)	GSH (mcg/100 mg thực quản) ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 1: Chứng sinh học	32,73 $\pm$ 17,76	63,45 $\pm$ 10,71

Lô nghiên cứu	MDA (nmol/100 mg thực quản) ($\bar{X} \pm SD$)	GSH (mcg/100 mg thực quản) ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 2: Mô hình	101,12 $\pm$ 33,60 ^{##}	51,65 $\pm$ 11,81
Lô 3: Esomeprazol	65,96 $\pm$ 13,25 ^{##,*}	62,59 $\pm$ 15,42
Lô 4: VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày	54,54 $\pm$ 16,16 [*]	60,14 $\pm$ 4,50
Lô 5: VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày	39,88 $\pm$ 18,76 ^{**}	66,38 $\pm$ 8,15 [*]

^{##} $p < 0,01$ so với lô chứng sinh học

^{*} $p < 0,05$ so với lô mô hình, ^{**} $p < 0,01$ so với lô mô hình

Kết quả ở Bảng 7 cho thấy:

- VKTB cả 2 liều nghiên cứu làm giảm nồng độ MDA ở mô thực quản có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$ và $p < 0,01$).

- VKTB liều 0,48 viên/kg/ngày có xu hướng làm tăng nồng độ GSH ở mô thực quản nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$). VKTB liều 1,44 viên/kg/ngày làm tăng nồng độ GSH ở mô thực quản có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản xảy ra khi dịch vị trong dạ dày bị lực co bóp của dạ dày đẩy ngược lên thực quản, gây tổn thương cho lớp niêm mạc thực quản vốn không có khả năng chống lại được acid mạnh mẽ của dạ dày, dẫn đến các tổn thương như bào mòn, viêm, loét. Trong nghiên cứu này, mô hình gây trào ngược dạ dày thực quản áp dụng phương pháp phẫu thuật của Koji Takeuchi và cộng sự để thắt vị trí môn vị và vùng nối giữa đáy vị và tâm vị, nhằm làm giảm thể tích dạ dày, thúc đẩy trào ngược dịch vị lên thực quản và gây tổn thương thực quản.¹² Cách phẫu thuật có cơ chế tổn thương do gây tăng thời gian tiếp xúc của dịch vị với biểu mô niêm mạc thực quản cũng là yếu tố chính trong sinh bệnh học của bệnh lý viêm thực quản do trào ngược trên người. Do đó, đây là một mô hình mô phỏng tương đối

phù hợp để nghiên cứu.

Indomethacin là thuốc chống viêm giảm đau không steroid, thuốc này ức chế không chọn lọc trên enzyme cyclooxygenase (COX), thậm chí là có ái lực cao trên enzyme COX-1, enzyme có mặt trên các tế bào của cơ thể để tham gia vào việc duy trì các chức năng sinh lý bình thường như bảo vệ dạ dày, chức năng thận và kết tập tiểu cầu. Việc ức chế enzyme này sẽ ảnh hưởng đến quá trình sản xuất prostaglandin E2 và gây ảnh hưởng đến việc duy trì hàng rào bảo vệ tự nhiên, dễ bị acid dạ dày, vi khuẩn... tấn công, gây ra viêm và tổn thương cho niêm mạc dạ dày thực quản.^{13,14}

Esomeprazol là tiền chất, thuộc nhóm ức chế bơm proton, được hoạt hóa trong môi trường acid với pH thấp (< 5), tức môi trường bên trong dạ dày, tạo thành phức hợp và làm mất chức năng của bơm H^+/K^+ ATPase, ức chế tiết acid dịch vị, tạo điều kiện cho niêm mạc thực quản phục hồi.⁴ Kết quả nghiên cứu cho thấy esomeprazol làm giảm tiết acid, tăng pH dịch vị, làm giảm độ acid tự do và toàn phần trong dịch vị, cũng như cải thiện rõ rệt cả các chỉ số đánh giá đại thể và vi thể thực quản.

Trên các chỉ số đánh giá dịch vị, viên Khôi tím Bavienco liều 0,48 viên/kg/ngày làm giảm nồng độ acid tự do có ý nghĩa thống kê. Trong thành phần của chế phẩm có chứa Nghệ vàng. Đây là một dược liệu đã được nhiều

nghiên cứu khảo sát các hoạt chất cũng như tác dụng sinh lý và dược lý. Kết quả của các nghiên cứu cho thấy hợp chất curcumin là hoạt chất chính của Nghệ và có tác dụng làm giảm tiết acid, thậm chí đã có nghiên cứu so sánh curcumin và lansoprazole trong chống loét dạ dày tá tràng và cho được kết quả gần như tương đương giữa 2 hoạt chất.¹⁵⁻¹⁷

Trên các chỉ số đánh giá đại thể, viên Khôi tím Baviéco cho thấy hiệu quả giảm tổn thương thực quản: làm giảm rõ rệt diện tích tổn thương và chỉ số tổn thương thực quản so với lô mô hình. Tác dụng này cũng được khẳng định thêm bằng kết quả đánh giá vi thể thực quản. Ở liều 0,48 viên/kg/ngày có 83,33% mẫu thực quản tổn thương mức độ nhẹ và 16,67% mức độ trung bình; trong khi lô dùng liều 1,44 viên/kg/ngày, 100% mẫu thực quản chỉ tổn thương mức độ nhẹ; đồng thời, độ dày biểu mô niêm mạc thực quản cũng được cải thiện so với lô mô hình. Hiệu quả này được cho là nhờ tác dụng hiệp đồng của các dược liệu có chứa trong viên Khôi tím Baviéco. Lá Khôi tím là dược liệu đã được phân lập 2 hoạt chất là adenosin và resorcinol. Cả 2 hoạt chất đã được chứng minh tác dụng chống viêm ức chế enzym COX-2, không có ảnh hưởng lên COX-1 và prostaglandin E2; làm giảm hàm lượng các cytokin gây viêm như IL-1, IL-6.^{18,19} Ngoài ra, Bỏ công anh và Nghệ vàng đều đã được nghiên cứu chứng minh có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày và tác dụng chống viêm.^{15,20}

Trên các chỉ số đánh giá tác dụng chống oxy hóa, viên Khôi tím Baviéco làm giảm nồng độ của MDA, một sản phẩm của quá trình peroxy hóa lipid, từ đó có khả năng giúp ổn định màng tế bào, tăng khả năng chống lại tác dụng ăn mòn của acid dịch vị. Ngoài ra, viên Khôi tím Baviéco còn có khả năng làm tăng nồng độ glutathion, càng khẳng định tác dụng chống oxy hóa của chế phẩm. Các dược liệu chứa trong

viên Khôi tím Baviéco đã được chứng minh có tác dụng chống oxy hóa khi dùng riêng lẻ.²⁰⁻²² Vì vậy, sự kết hợp các dược liệu sẽ tạo ra một sản phẩm có tác dụng chống oxy hóa.

Tóm lại, kết quả nghiên cứu này cho thấy tác dụng bảo vệ niêm mạc thực quản của viên Khôi tím Baviéco trên mô hình trào ngược dạ dày thực quản bằng phương pháp phẫu thuật kết hợp sử dụng indomethacin. Cơ chế tác dụng có thể liên quan đến khả năng tăng cường các yếu tố bảo vệ chống lại tác động của dịch vị lên niêm mạc thực quản.

V. KẾT LUẬN

Kết quả đánh giá tác dụng trên mô hình gây trào ngược dạ dày thực quản ở động vật thực nghiệm cho thấy viên Khôi tím Baviéco liều 0,48 viên/kg/ngày và 1,44 viên/kg/ngày uống trong 7 ngày có hiệu quả làm giảm tổn thương thực quản cả về mặt đại thể và vi thể; đồng thời có tác dụng cải thiện các chỉ số chống oxy hóa. Những kết quả này gợi ý tiềm năng ứng dụng của viên Khôi tím Baviéco trong hỗ trợ điều trị cho những bệnh nhân mắc bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản.

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin cảm ơn Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà nội đã tạo điều kiện để chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này. Chúng tôi cam kết không xung đột lợi ích nào từ kết quả nghiên cứu trên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018; 67: 430-440.
2. Joel E. Richter, Joel H. Rubenstein, Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease.

Gastroenterology. 2018; Volume 154, Issue 2: 267-276.

3. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022; 117(1): 27-56.

4. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017; 152: 706 - 715.

5. Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, Plitt AE, Lutgen S. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus*. 2021; 18; 13(1): e12759.

6. Nguyễn Trọng Tín, Trịnh Thị Diệu Thường. Đặc điểm triệu chứng y học cổ truyền can tỳ vị trên người bệnh trào ngược dạ dày thực quản. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022; 520, 1B:133-137.

7. Nguyễn Thị Hà, Nguyễn Thị Minh Thu, Phạm Thanh Tùng và cs. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn và tác dụng chống loét dạ dày của viên nang cứng Khôi tím Bavienco trên chuột cống trắng. *Tạp chí Y Dược cổ truyền Việt Nam*. 2024.54 01.

8. Shyam Sundar Gupta, Lubna Azmi, P. K. Mohapatra et al. Flavonoids from whole plant of *Euphorbia hirta* and their evaluation against experimentally induced Gastroesophageal Reflux Disease in rats. *Pharmacognosy Magazine*. 2017; 3(49): 127-134.

9. Sharma, Joni & Gupta, Shyam Sundar & Kumar, B & Upreti, DK & Khare, Roshni & Rao, Ch. Effect of usnic acid and *Cladonia furcata* extract on gastroesophageal reflux disease in rat. *International Journal of Experimental Pharmacology*. 2014; 4(1): 55-60.

10. Nam HH, Yang S, Kim HS, Kim MJ, Kim JS, Lee JH. Role of *Semisulcospira gottschei* extract as medicinal food on reflux esophagitis in rats. *Food Sci Nutr*. 2021; 9(6): 3114-3122.

11. Azeemuddin MM, Narendra MM, Mallappa O, Anturlikar SD, Baig MR, Rafiq M. Herbal Combination 'HAGE-101912' Ameliorates Gastroesophageal Reflux Disease in Rats. *J Pharm Bioallied Sci*. 2023; 15(4): 212-218.

12. Takeuchi, Koji, and Kenji Nagahama. "Animal model of acid-reflux esophagitis: pathogenic roles of acid/pepsin, prostaglandins, and amino acids." *BioMed research international*. 2014. 1: 532594.

13. Wallace, John L. How do NSAIDs cause ulcer disease? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2000; 14.1: 147-159.

14. Musumba, C., D. M. Pritchard, and M. Pirmohamed. Cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009; 30.6: 517-531.

15. Morsy, Mohamed A., and Mohamed A. El-Moselhy. Mechanisms of the protective effects of curcumin against indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Pharmacology*. 2013; 91.5-6: 267-274.

16. Kwiecien, Slawomir et al. Curcumin: A Potent Protectant against Esophageal and Gastric Disorders. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20,6 1477.

17. Mahattanadul S, Nakamura T, Panichayupakaranant P, Phdoongsombut N, Tungsinkunkong K, Bouking P. Comparative antiulcer effect of bisdemethoxycurcumin and curcumin in a gastric ulcer model system. *Phytomedicine*. 2009; 16: 342-351

18. Phan Thu Huyền. *Đánh giá hoạt tính kháng viêm của một số hợp chất phân lập từ*

lá cây khô tía (*Ardisia Silvertris Pitard*) tại tỉnh Lai Châu. Học viện khoa học công nghệ. 2024.

19. Biet V. Huynh, Phương N. T. Nguyen et al. Phytochemical analysis of *Ardisia silvestris* leaf extracts and their antioxidant and antibacterial activities. *The journal of agriculture and development*. 2020, 28-35.

20. Sittisart, Patcharawan, Benjamart Chitsomboon, and Norbert E. Kaminski. *Pseuderanthemum palatiferum* leaf extract inhibits the proinflammatory cytokines, TNF- α and IL-6 expression in LPS-activated

macrophages. *Food and Chemical Toxicology*. 2016;97:11-22.

21. Wu, Jianhao, et al. Botany, Traditional Use, Phytochemistry, Pharmacology and Quality Control of *Taraxaci herba*: Comprehensive Review. *Pharmaceuticals*. 2024; 17.9: 1113.

22. Khanahmadi MM, Naghdi Badi H, Akhondzadeh S, Khalighi - Sigaroodi F, Mehrafarin A, Shahriari S et al . A Review on Medicinal Plant of *Glycyrrhiza glabra* L.. *J. Med. Plants*. 2013; 12 (46): 1-12

Summary

EFFECT OF “KHOI TIM BAVIECO” CAPSULES ON EXPERIMENTAL GASTROESOPHAGEAL REFLUX MODEL

Gastroesophageal reflux (GERD) is one of the most common diseases of the digestive system. This study was conducted to evaluate the effect of *Khoi tim Bavieco* capsules on the model of GERD-induced esophageal damage in Wistar rats. Rats were divided into five groups: the control group and model group were given orally distilled water, the treated groups were given orally esomeprazole 10 mg/kg b.w/day, *Khoi tim Bavieco* capsules at 0.48 tablets/kg b.w/day and 1.44 tablets/kg b.w/day for seven consecutive days. GERD was induced in rats of groups 2 - 5 by surgery combined with an oral administration of indomethacin. The indices of gastric juice, esophagus, and antioxidant activity were evaluated. Research results showed that *Khoi tim Bavieco* capsules reduced the gastric juice's free acidity, reduced the area and extent of esophageal damage; improved microscopic esophageal damage and epithelial thickness, and improved the antioxidant index. In conclusion, *Khoi tim Bavieco* capsules have the effect of ameliorating GERD-induced esophageal damage in rats.

Keywords: Gastroesophageal reflux, *Khoi tim Bavieco* capsules, *Wistar* rats, antioxidant.