

# TÁC DỤNG CHỐNG TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY THỰC QUẢN CỦA BÀI THUỐC DẠ KHÔI CỐT TRÊN MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM

Trần Thị Hồng Ngã<sup>1</sup>, Kiều Hoàng Yến<sup>2</sup>

Phạm Thị Vân Anh<sup>3</sup>, Nguyễn Thiên Nga<sup>1</sup>

Hà Thị Thúy Hằng<sup>4</sup>, Đào Thị Ngoãn<sup>3</sup> và Đậu Thùy Dương<sup>3,✉</sup>

<sup>1</sup>Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam

<sup>2</sup>Bệnh viện Đa khoa Thành phố Vinh

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>4</sup>Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Bài thuốc Dạ khôi cốt gồm các vị thuốc Dạ cẩm, Lá khôi, Ô tặc cốt, Chỉ thực, Thảo quả, Bạch thược có tác dụng hành khí, chỉ thống, điều hoà dịch vị; chủ trị chứng vị quản thống, trong đó có bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản trên lâm sàng. Nghiên cứu này nhằm đánh giá tác dụng của Dạ khôi cốt trên mô hình thực nghiệm gây tổn thương thực quản do trào ngược dạ dày trên chuột cống chủng Wistar bằng phương pháp phẫu thuật kết hợp sử dụng indomethacin. Các lô chuột được điều trị với esomeprazol hoặc Dạ khôi cốt (tương đương 24 mL/kg/ngày và 48 mL/kg/ngày) trong vòng 7 ngày. Kết quả cho thấy, Dạ khôi cốt làm giảm thể tích dịch vị; giảm điểm đánh giá đại thể thực quản; giảm rõ rệt diện tích tổn thương thực quản, với % ức chế tổn thương lần lượt là 86,69% và 88,63%; đồng thời làm giảm tổn thương trên hình ảnh vi thể thực quản; không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 liều nghiên cứu. Diện tích thực quản ở lô dùng Dạ khôi cốt giảm có ý nghĩa thống kê so với lô dùng esomeprazol. Tóm lại, Dạ khôi cốt thể hiện tác dụng làm giảm tổn thương thực quản trên mô hình trào ngược thực nghiệm.

**Từ khóa:** Trào ngược dạ dày thực quản, Dạ khôi cốt, phẫu thuật thắt dạ dày, indomethacin.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (Gastroesophageal reflux disease – GERD) còn được gọi là bệnh trào ngược acid dạ dày, là tình trạng trào ngược từng lúc hay thường xuyên của dịch dạ dày lên thực quản, gây ra các triệu chứng điển hình như ợ nóng, ợ chua và có thể dẫn đến tổn thương niêm mạc thực quản.<sup>1</sup> Khi áp lực hoặc chức năng của cơ thắt thực quản suy yếu, dịch vị có độ acid cao dễ dàng trào ngược lên thực quản, gây tổn thương và viêm niêm mạc. Ngoài ra, các yếu tố nguy cơ như béo phì, béo bụng, hút thuốc, rượu, sử dụng thuốc chống viêm không steroid và yếu tố

di truyền có thể làm giảm áp lực cơ thắt, kéo dài thời gian thanh thải acid và làm bệnh tiến triển nặng hơn.<sup>1</sup> Thuốc điều trị trào ngược dạ dày thực quản chủ yếu nhằm giảm tiết acid, trung hòa acid và tăng cường vận động đường tiêu hóa, trong đó các nhóm phổ biến gồm thuốc ức chế bơm proton, kháng histamin H<sub>2</sub>, kháng acid và các thuốc khác. Việc lựa chọn thuốc dựa trên mức độ triệu chứng, đáp ứng điều trị và nguy cơ biến chứng, giúp kiểm soát viêm thực quản và cải thiện chất lượng sống cho người bệnh.<sup>1</sup>

Theo Y học cổ truyền, trào ngược dạ dày thực quản thuộc chứng Vị quản thống, trong đó bệnh danh tương ứng là “Vị khí nghịch”, chủ yếu do mất điều hòa công năng thăng giáng của tỳ vị và sự xung nghịch của vị khí.<sup>2,3</sup> Việc điều trị dựa trên biện chứng luận trị với các bài

Tác giả liên hệ: Đậu Thùy Dương

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: [dauthuyduong@hmu.edu.vn](mailto:dauthuyduong@hmu.edu.vn)

Ngày nhận: 26/11/2025

Ngày được chấp nhận: 11/01/2026

thuốc cỏ phương và thuốc Nam nhằm hòa can lý khí, thanh nhiệt, hoạt huyết hoặc ôn trung kiện tỳ tùy theo từng thể bệnh.<sup>3</sup>

Dựa trên kinh nghiệm sử dụng các vị thuốc Nam điều trị viêm loét dạ dày của Thầy thuốc lương y Nguyễn Kiều, Tiến sĩ Trần Thị Hồng Ngãi, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam đã phối ngũ và kết hợp các vị thuốc thành bài thuốc “Dạ khô cốt”, gồm các vị thuốc Dạ cẩm, Lá khô, Ô tặc cốt, Chỉ thực, Thảo quả, Bạch thược. Bài thuốc có tác dụng hành khí, chỉ thống, điều hoà dịch vị; chủ trị chứng vị quản thống thể khí trệ. Lá khô là quân dược, giúp sơ can giải uất, giảm tiết acid, giảm nhu động ruột, kháng khuẩn và thúc đẩy liền sẹo, phù hợp điều trị nguyên nhân can khí uất trệ. Bạch thược làm thần, dưỡng huyết, nhu can, chỉ thống, hỗ trợ Lá khô giải uất và làm mềm can khí. Chỉ thực tác dụng phá khí tiêu tích, hoá đờm. Dạ cẩm tác dụng chỉ thống tiêu viêm, giảm đau. Thảo quả tác dụng táo thấp, tiêu thực, trừ đầy trướng. Ba vị thuốc đóng vai trò làm tá, giúp giảm đau thượng vị, đầy chướng, ợ chua, ợ hơi. Ô tặc cốt chế chua, hút thấp và liên kết các vị thuốc, hoàn chỉnh bài thuốc chữa chứng can khí uất trệ gây vị quản thống.<sup>4,5</sup>

Như vậy, theo lý luận y học cổ truyền, Dạ khô cốt được sử dụng trong điều trị chứng vị quản thống nhờ các tác dụng nói trên. Tuy nhiên, các bằng chứng khoa học về tác dụng của bài thuốc vẫn còn hạn chế; phần lớn dựa trên kinh nghiệm, chưa được kiểm định bằng nghiên cứu thực nghiệm hiện đại. Do đó, cần thiết phải tiến hành các nghiên cứu một cách hệ thống để chứng minh tác dụng dược lý của bài thuốc. Nghiên cứu tác dụng dược lý trên mô hình động vật thực nghiệm là bước quan trọng trong quy trình nghiên cứu tiền lâm sàng. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản của Dạ khô cốt trên động vật thực nghiệm, từ đó cung cấp thêm bằng chứng khoa

học hỗ trợ việc ứng dụng bài thuốc trong thực hành lâm sàng và định hướng các nghiên cứu tiếp theo.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

#### *Sản phẩm nghiên cứu*

Thành phần mỗi thang thuốc Dạ Khô cốt bao gồm các dược liệu khô như sau: Lá khô (*Ardisiae sylvestris Pitard*) 18g, Bạch thược (*Radix Paeoniae lactiflorae*) 6g, Dạ cẩm (*Oledenlandia capitellata Kuntze*) 20g, Thảo quả (*Amomum aromaticum Roxb.*) 6g, Chỉ thực (*Fructus Aurantii immaturus*) 8g và Ô tặc cốt (*Sepiae endoconcha*) 12g. Các thành phần dược liệu đều được kiểm định theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V.

Thang thuốc được sắc bằng máy sắc và đóng gói tự động (KTP-EP-25, Hàn Quốc) theo Quy trình sắc thuốc thang của Công ty Cổ phần Dược Nam Sơn; mỗi thang thuốc sau khi sắc tương đương 100mL thuốc sắc. Liều dùng dự kiến trên người là uống ngày 2 gói (100 mL/gói).

#### *Đối tượng nghiên cứu*

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giới, 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 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 phân ngẫu nhiên vào 5 lô nghiên cứu (n = 8) với tỉ lệ đực/cái tương đương nhau:

- Lô 1 (Chứng sinh học): Uống nước cất.
- Lô 2 (Mô hình): Uống nước cất; sau đó được cho uống indomethacin và tiến hành mổ thắt dạ dày.
- Lô 3 (Chứng dương): Uốngesomeprazol

10 mg/kg; sau đó uống indomethacin và mỡ thất dạ dày.

- Lô 4 (Dạ khô cốt 24 mL/kg/ngày): Uống chế phẩm Dạ khô cốt với liều tương đương 24 mL/kg/ngày (tương ứng liều dự kiến trên người, quy đổi theo hệ số 6); sau đó uống indomethacin và mỡ thất dạ dày.

- Lô 5 (Dạ khô cốt 48 mL/kg/ngày): Uống chế phẩm Dạ khô cốt liều tương đương 48 mL/kg/ngày (gấp đôi liều quy đổi từ liều dự kiến trên người); sau đó uống indomethacin và mỡ thất dạ dày.

Tất cả chuột được uống thuốc thử hoặc nước cất liên tục trong 7 ngày.

Sau đó, chuột được gây mô hình trào ngược dạ dày thực quản như sau: 24 giờ sau khi uống liều thuốc thử cuối cùng, chuột ở các lô 2 – 5 được cho uống indomethacin liều duy nhất 40 mg/kg (chuột được nhịn ăn 18 giờ trước khi uống indomethacin). Hai giờ sau khi uống indomethacin, chuột được gây mê và tiến hành phẫu thuật gây trào ngược bằng cách thắt dạ dày tại hai vị trí (vị trí thứ nhất: giao giữa đáy vị và thân vị; vị trí thứ hai: môn vị) theo phương pháp của Gupta SS và cs.<sup>6</sup> Bốn giờ sau khi phẫu thuật, chuột được gây mê và tiến hành đánh giá các chỉ số nghiên cứu.

\* Lấy toàn bộ lượng dịch chứa bên trong dạ dày, thực quản vào ống có chia vạch để đo thể tích, pH, độ acid tự do, toàn phần của dịch vị.

\* Phần ống tiêu hóa từ thực quản đến ruột non (cách môn vị 3cm) được cắt riêng rẽ, mở thực quản và dạ dày bằng kéo theo đường bờ cong lớn, rửa trong dung dịch natri clorid 0,9%, cố định thực quản để đánh giá tổn thương đại thể.

- Đánh giá thực quản:

+ Đánh giá mức độ tổn thương thực quản theo thang điểm sau đây<sup>7</sup>:

0 điểm: không tổn thương.

1 điểm: 1 vài tổn thương, trượt biểu mô niêm mạc.

2 điểm: < 30mm<sup>2</sup> (chiều dài ổ loét chảy máu < 20mm).

3 điểm: ≥ 30mm<sup>2</sup> (chiều dài ổ loét chảy máu từ 20 đến < 30mm).

4 điểm: chiều dài ổ loét chảy máu từ 30 đến < 40mm.

5 điểm: thủng (chiều dài ổ loét chảy máu từ 40mm trở lên).

+ Tỷ lệ % ức chế tổn thương được tính theo công thức sau đây<sup>8</sup>:

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

I (%) là phần trăm ức chế 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.

+ Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể thực quản ở 30% số chuột ở mỗi lô.

### Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Số liệu được biểu diễn dưới dạng Trung bình ± SD. So sánh giữa các nhóm được thực hiện bởi One-way ANOVA và Turkey's post-hoc test. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

## III. KẾT QUẢ

### 1. Ảnh hưởng của Chế phẩm Dạ khô cốt đến các chỉ số đánh giá dịch vị

Kết quả nghiên cứu ở Bảng 1 cho thấy:

Thể tích dịch vị ở các lô dùng esomeprazol không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình (p > 0,05). Thể tích dịch vị ở các lô Chế phẩm Dạ khô cốt giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình (p < 0,05) và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 liều Dạ khô cốt. pH dịch vị ở các lô dùng esomeprazol và Chế phẩm Dạ khô cốt không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình (p > 0,05). Độ acid ở các lô dùng esomeprazol và

Chế phẩm Dạ khô cốt 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 dịch vị

ở các lô dùng Chế phẩm Dạ khô cốt không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô dùng esomeprazol ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 1. Ảnh hưởng của Chế phẩm Dạ khô cốt đến thể tích, pH và độ acid dịch vị**

Lô nghiên cứu	n	Thể tích dịch vị (ml/100 g) ( $\bar{x} \pm SD$ )	pH dịch vị	Độ acid tự do (mEq/L)	Độ acid toàn phần (mEq/L)
Lô 2: Mô hình	8	2,84 $\pm$ 0,92	2,27 $\pm$ 0,48	33,05 $\pm$ 12,76	84,10 $\pm$ 26,08
Lô 3: Esomeprazol	8	2,60 $\pm$ 1,18	2,29 $\pm$ 0,45	28,61 $\pm$ 12,48	76,66 $\pm$ 24,39
Lô 4: Dạ khô cốt liều 24 mL/kg/ngày	8	1,74 $\pm$ 0,51*	2,24 $\pm$ 0,59	31,67 $\pm$ 13,17	79,47 $\pm$ 16,42
Lô 5: Dạ khô cốt liều 48 mL/kg/ngày	8	1,83 $\pm$ 0,87*	2,23 $\pm$ 0,78	32,16 $\pm$ 11,36	77,14 $\pm$ 28,09

\* $p < 0,05$  so với lô mô hình

## 2. Ảnh hưởng của Chế phẩm Dạ khô cốt đến các chỉ số đánh giá đại thể tổn thương thực quản

**Bảng 2. Ảnh hưởng của Chế phẩm Dạ khô cốt đến diện tích tổn thương thực quản và tỉ lệ % giảm tổn thương thực quản**

Lô nghiên cứu	n	Diện tích tổn thương thực quản (mm <sup>2</sup> )	% ức chế tổn thương thực quản
Lô 2: Mô hình	8	151,25 $\pm$ 73,19	-
Lô 3: Esomeprazol	8	77,15 $\pm$ 60,39*	48,99%
Lô 4: Dạ khô cốt liều 24 mL/kg/ngày	8	20,14 $\pm$ 25,12***.#	86,69%
Lô 5: Dạ khô cốt liều 48 mL/kg/ngày	8	17,19 $\pm$ 20,99***.#	88,63%

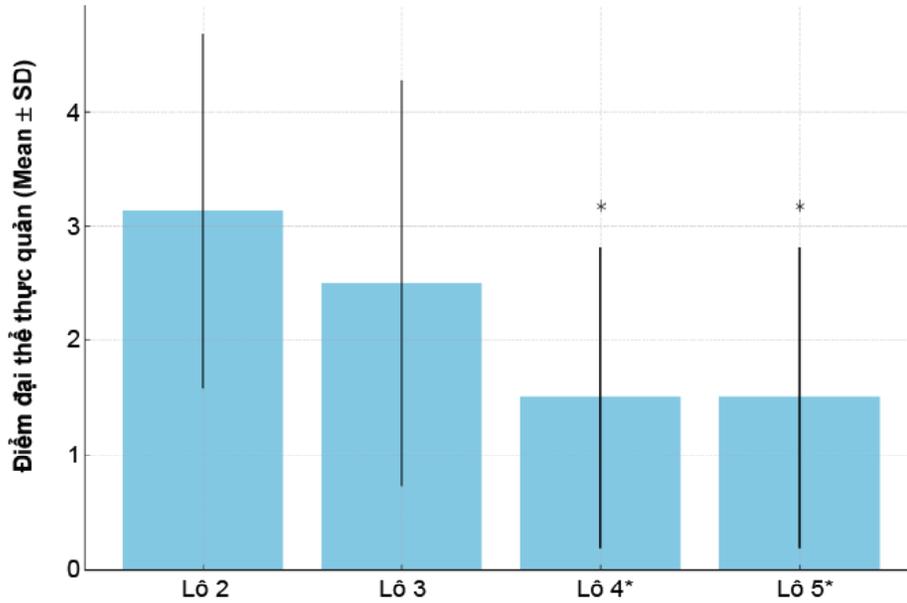
\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  so với lô mô hình

# $p < 0,05$  so với lô dùng esomeprazol

Kết quả ở Bảng 2 cho thấy: Diện tích tổn thương thực quản ở lô dùng esomeprazol giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ), % ức chế tổn thương thực quản là 48,99%. Diện tích tổn thương thực quản ở lô dùng Chế phẩm Dạ khô cốt liều 24 mL/kg/ngày và 48 mL/kg/ngày giảm rõ rệt so với lô mô hình ( $p < 0,001$ ), % ức chế tổn thương thực quản lần lượt là 86,69% và 88,63%; không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 liều Dạ khô cốt. Diện tích tổn thương thực quản ở lô dùng Chế phẩm Dạ khô cốt 2 liều nghiên cứu giảm có ý nghĩa thống kê so với lô dùng esomeprazol ( $p$

$< 0,05$ ).

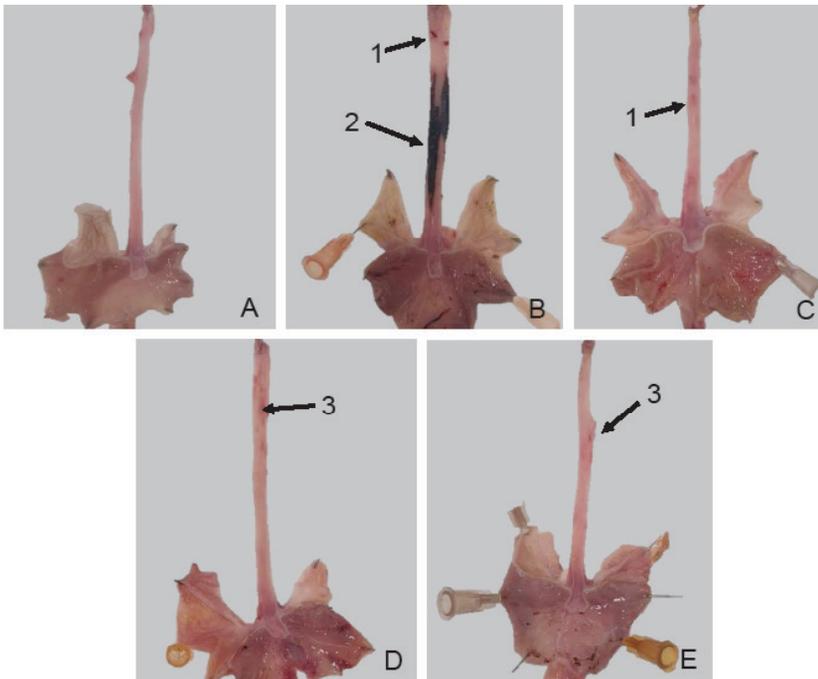
Điểm đánh giá đại thể thực quản ở lô dùng esomeprazol có xu hướng giảm so với lô mô hình, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ). Điểm đánh giá đại thể thực quản ở lô dùng Chế phẩm Dạ khô cốt liều 24 mL/kg/ngày và 48 mL/kg/ngày giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ); không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 liều Dạ khô cốt. Điểm đánh giá đại thể thực quản ở các lô dùng Chế phẩm Dạ khô cốt không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô dùng esomeprazol ( $p > 0,05$ ) (Biểu đồ 1).



Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của Chế phẩm Dạ khô cốt đến điểm đại thể thực quản

\* $p < 0,05$  so với lô mô hình

### 3. Ảnh hưởng của Chế phẩm Dạ khô cốt đến hình ảnh vi thể thực quản



Hình 1. Hình ảnh đại thể thực quản

1A. Lô chứng sinh học; 1B. Lô mô hình; 1C. Lô esomeprazol;

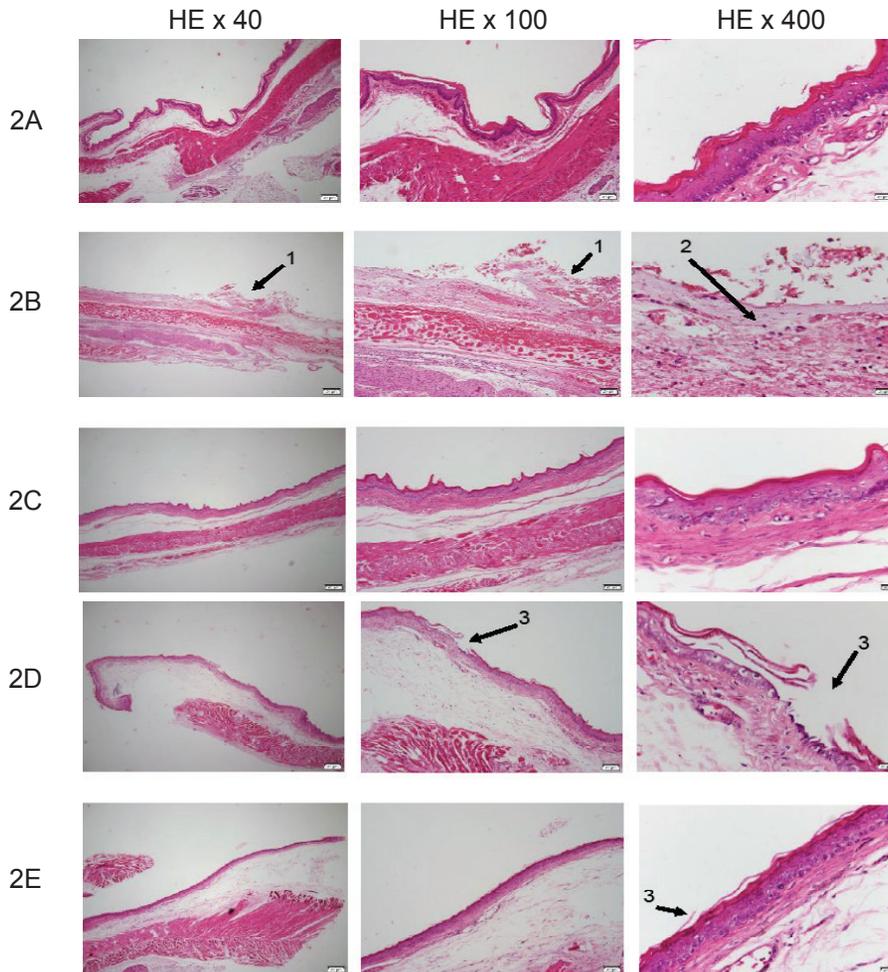
1D. Lô Dạ khô cốt liều 24 ml/kg/ngày; 1E. Lô Dạ khô cốt liều 48 ml/kg/ngày

(Chú thích: 1. Ổ loét nhỏ; 2. Ổ loét lớn, chảy máu; 3. Trợt niêm mạc)

Kết quả đánh giá hình ảnh vi thể thực quản cho thấy: Lô chứng sinh học: 100% mẫu thực quản có cấu trúc bình thường, không quan sát thấy tổn thương loét, viêm, loét. Lô mô hình: 2/3 mẫu thực quản có tổn thương viêm loét (thực quản có một ổ loét xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đa nhân trung tính thoái hóa, đại thực bào; vùng loét mất hoàn toàn biểu mô phủ), 1/3 mẫu thực quản có tổn thương bào mòn nặng (thực quản có 1 ổ bào mòn nặng, vùng tổn thương mất hoàn toàn lớp biểu mô phủ). Lô chứng dương: 2/3 mẫu thực quản có cấu trúc bình thường, không quan sát thấy tổn thương loét, viêm, loét. 1/3 mẫu thực quản có tổn thương viêm (lớp biểu mô và

mô đệm xâm nhập tế bào viêm, không có tổn thương loét). Lô dùng Chế phẩm Dạ khô cốt liều 24 mL/kg/ngày: 2/3 mẫu thực quản quan sát thấy tổn thương bào mòn rất nhẹ; 1/3 mẫu thực quản quan sát thấy tổn thương bào mòn nhẹ đến trung bình. Không quan sát thấy tổn thương viêm, loét. Lô dùng Chế phẩm Dạ khô cốt liều 48 mL/kg/ngày: 100% mẫu thực quản quan sát thấy tổn thương bào mòn nhẹ. Không quan sát thấy tổn thương viêm, loét.

Kết quả đánh giá mô bệnh học cho thấy chế phẩm Dạ khô cốt giúp cải thiện rõ rệt tình trạng tổn thương niêm mạc thực quản, làm giảm mức độ và mức độ nghiêm trọng của tổn thương so với lô mô hình.



**Hình 2. Hình ảnh vi thể thực quản**

(Chú thích: 1. Ổ loét; 2. Xâm nhập tế bào viêm; 3. Bào mòn niêm mạc)

Hình 2A (Lô chứng sinh học): Hình ảnh vi thể thực quản ở các lô có cấu trúc đầy đủ 4 tầng: 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 2B (Lô mô hình): Thực quản có một ổ loét xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đa nhân trung tính thoái hóa, đại thực bào; vùng loét mất hoàn toàn biểu mô phủ. Hình 2C (Lôesomeprazol): 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 2D (Lô Dạ khôi cốt liều 24 ml/kg/ngày): Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá. Thực quản có tổn thương bào mòn nhẹ đến trung bình. Không thấy tổn thương loét hay viêm. Hình 2E (Lô Dạ khôi cốt liều 48 ml/kg/ngày): Tầng niêm mạc được bao phủ bởi một lớp biểu mô lát tầng không sừng hoá. Thực quản có tổn thương bào mòn nhẹ. Không thấy tổn thương loét hay viêm.

#### IV. BÀN LUẬN

Các mô hình gây trào ngược dạ dày thực quản trên động vật thực nghiệm được xây dựng nhằm mô phỏng các cơ chế bệnh sinh chủ yếu của bệnh trên người. Một trong những mô hình được sử dụng rộng rãi nhất là mô hình phẫu thuật thắt dạ dày, tạo ra sự tăng tích tụ dịch vị và đẩy trào ngược vào thực quản, dẫn tới hình thành các tổn thương loét đặc trưng. Mô hình này có ưu điểm là dễ thực hiện, tạo tổn thương nhanh, tỉ lệ thành công cao và diện tích tổn thương ổn định, phù hợp đánh giá tác dụng bảo vệ niêm mạc và khả năng ức chế tổn thương của các thuốc hoặc dược liệu thử nghiệm.<sup>7</sup> Ngoài ra, trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng sử dụng indomethacin kết hợp phẫu thuật thắt dạ dày. Indomethacin gây ức

chế tổng hợp prostaglandin, yếu tố bảo vệ quan trọng của niêm mạc đường tiêu hóa, từ đó làm tăng nguy cơ tổn thương thực quản khi có hiện tượng trào ngược.<sup>9</sup> Việc kết hợp indomethacin với phẫu thuật thắt dạ dày giúp mô phỏng tốt hơn bệnh lý này khi hàng rào bảo vệ niêm mạc bị suy yếu.

Kết quả nghiên cứu cho thấy Dạ khôi cốt liều tương đương 24 mL/kg/ngày và 48 mL/kg/ngày làm giảm thể tích dịch vị so với lô mô hình; giảm rõ rệt diện tích tổn thương thực quản ( $p < 0,001$ ), giảm có ý nghĩa thống kê điểm đánh giá đại thể thực quản ( $p < 0,05$ ) với tỉ lệ % ức chế tổn thương thực quản của Dạ khôi cốt liều 24 mL/kg/ngày là 86,69% và liều 48 mL/kg/ngày là 88,63%. Ngoài ra, Dạ khôi cốt cả 2 liều nghiên cứu làm giảm tổn thương bào mòn trên hình ảnh vi thể thực quản; không quan sát thấy tổn thương viêm, loét ở các mẫu thực quản của các lô dùng Dạ khôi cốt. Cả hai liều 24 mL/kg/ngày và 48 mL/kg/ngày của Dạ khôi cốt đều mang lại hiệu quả giảm tổn thương thực quản rõ rệt và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa 2 liều. Kết quả này cho thấy tác dụng bảo vệ thực quản của Dạ khôi cốt trong khoảng liều nghiên cứu.

Kết quả nghiên cứu này phù hợp với các báo cáo trước đây, củng cố giả thuyết về tác dụng chống trào ngược dạ dày thực quản thông qua cơ chế hiệp đồng của các dược liệu cấu thành bài thuốc. Các cơ chế này tập trung vào việc điều hòa các phản ứng viêm, stress oxy hóa, và cân bằng giữa các yếu tố tấn công (acid dịch vị) và bảo vệ (chất nhầy, bicarbonat). Về tác dụng chống viêm, Lá khôi, Dạ cẩm, Thảo quả, và Chỉ thực đều được chứng minh có tác dụng ức chế con đường tín hiệu NF- $\kappa$ B và giảm biểu hiện của enzyme COX-2 (cyclooxygenase-2).<sup>9-12</sup> Việc ức chế NF- $\kappa$ B là cần thiết để ngăn chặn sự sản xuất và giải phóng các cytokin gây viêm, qua đó làm giảm tổn thương và phù nề niêm mạc

dạ dày, thực quản. Bên cạnh đó, tác dụng tăng cường khả năng phòng vệ của niêm mạc dạ dày, thực quản trước sự tấn công của các gốc tự do (stress oxy hóa), một trong những yếu tố chính gây tổn thương tế bào, của các dược liệu cũng đã được chứng minh: Lá khô, Bạch thược, Dạ cẩm, Thảo quả (chứa flavonoids và phenolic compounds), và Chỉ thực (chứa flavonoids và alkaloids) đều thúc đẩy hoạt động của các enzym chống oxy hóa nội sinh, đặc biệt là SOD (superoxid dismutase).<sup>13-17</sup> Bạch thược còn được ghi nhận có khả năng giảm nồng độ MDA (malondialdehyd), một chỉ dấu của peroxy hóa lipid và stress oxy hóa.<sup>14</sup> Cơ chế này giúp bảo vệ tính toàn vẹn của màng tế bào niêm mạc dạ dày, thực quản khỏi sự phá hủy của các gốc tự do.

Một cơ chế rất quan trọng là tác dụng củng cố hàng rào bảo vệ niêm mạc và giảm thiểu các yếu tố tấn công. Lá khô, Bạch thược, Dạ cẩm, Thảo quả, và Chỉ thực đều tăng cường sản xuất chất nhầy và bicarbonat, “tuyến phòng thủ” vật lý và hóa học đầu tiên, giúp trung hòa acid dạ dày ngay tại bề mặt niêm mạc.<sup>18-22</sup> Bạch thược có tác dụng kích thích tổng hợp prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) và yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi, hai yếu tố quan trọng trong việc bảo vệ tế bào và thúc đẩy tái tạo mô bị tổn thương. Lá khô, Bạch thược, Thảo quả, và Chỉ thực đã được chứng minh có khả năng giảm tiết acid dạ dày, qua đó làm giảm nồng độ acid dư thừa và nguy cơ gây loét.<sup>18,23-25</sup> Ô tặc cốt hoạt động như một thuốc kháng acid truyền thống, giúp trung hòa acid dịch vị và giảm sự kích thích lên bề mặt vết loét.<sup>5,6</sup>

Ngoài ra, kết quả nghiên cứu này còn cho thấy diện tích tổn thương thực quản ở hai lô sử dụng chế phẩm Dạ khô cốt cải thiện tốt hơn so với lô dùngesomeprazol. Esomeprazol là thuốc ức chế bơm proton, chủ yếu giảm tiết acid dịch vị, qua đó làm giảm tính ăn mòn của dịch trào ngược nhưng không có tác dụng trực tiếp bảo

vệ niêm mạc thực quản hay thúc đẩy tái tạo mô, nên thường cần thời gian điều trị kéo dài mới ghi nhận cải thiện rõ rệt. Ngược lại, Dạ khô cốt phát huy tác dụng đa cơ chế và hiệp đồng, bao gồm chống viêm, chống oxy hóa, tăng cường hàng rào bảo vệ niêm mạc, giảm và trung hòa acid dịch vị, đồng thời thúc đẩy phục hồi mô tổn thương.

Tóm lại, kết quả nghiên cứu này đã chứng minh rõ ràng tác dụng bảo vệ niêm mạc thực quản của Dạ khô cốt trên mô hình trào ngược dạ dày thực quản gây ra bởi phẫu thuật thắt dạ dày kết hợp indomethacin. Cơ chế tác dụng của Dạ khô cốt có thể bao gồm nhiều đích tác dụng nhờ hoạt tính của các dược liệu thành phần, qua đó chống lại sự tấn công của dịch vị vào niêm mạc thực quản. Tuy nhiên, hạn chế của mô hình là mô phỏng trào ngược dạ dày thực quản trong thời gian ngắn nên các nghiên cứu tiếp theo cần được thực hiện để đánh giá hiệu quả của Dạ khô cốt trên mô hình trào ngược mạn tính để phản ánh chính xác hơn tiến trình bệnh lý lâm sàng.

## V. KẾT LUẬN

Kết quả đánh giá tác dụng trên mô hình thực nghiệm gây trào ngược dạ dày thực quản cho thấy Dạ khô cốt liều tương đương 24 mL/kg/ngày (tương đương liều dự kiến dùng trên lâm sàng 200 mL/ngày) và 48 mL/kg/ngày (liều gấp đôi liều dự kiến dùng trên lâm sàng) uống trong 7 ngày có hiệu quả làm giảm tổn thương thực quản cả về mặt đại thể và vi thể trên chuột cống chủng *Wistar*.

## Lời cảm ơn

Chúng tôi xin cảm ơn Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội và Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam 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. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman F, et al. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2022.
2. Bộ Y tế. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh theo y học cổ truyền, kết hợp y học cổ truyền với y học hiện đại*. Tập 1. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2020:134-142
3. Hoàng Bảo Châu. *Vị quản thống*. Nội khoa Y học cổ truyền. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2010:95-100
4. Bộ Y tế. *Dược điển Việt Nam V*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2019
5. Đỗ Tất Lợi. *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*. Hà Nội: Nhà xuất bản Hồng Đức; 201
6. Gupta SS, Azmi L, Mohapatra PK, et al. Flavonoids from whole plant of *Euphorbia hirta* and their evaluation against experimentally induced gastroesophageal reflux disease in rats. *Pharmacogn Mag*. 2017;13(49):127-134.
7. Sharma J, Gupta SS, Kumar B, et al. Effect of usnic acid and *Cladonia furcata* extract on gastroesophageal reflux disease in rat. *Int J Exp Pharmacol*. 2014.
8. Nam HH, Yang S, Kim HS, et al. Role of *Semisulcospira gottschei* extract as medicinal food on reflux esophagitis in rats. *Food Sci Nutr*. 2021;9(6):3114-3122
9. Suleyman H, Albayrak A, Bilici M, et al. Different mechanisms in formation and prevention of indomethacin-induced gastric ulcers. *Inflammation*. 2010;33(4):224-234. doi:10.1007/s10753-009-9176-5
10. Zhang H, Liu J, Li X. Anti-inflammatory and gastroprotective activities of *Ardisiae sylvestris* Pitard. *Phytother Res*. 2019;33(2):381-389
11. Zhang X, Liu Y, Zhao D. Anti-inflammatory and anti-ulcer activities of *Oledenlandia eapitellata* Kuntze. *J Med Plants Res*. 2017;11(4):92-98
12. Sharma S, Rani P, Singh H. Protective effect of *Amomum aromaticum* Roxb. against gastric ulcer in rats. *J Ethnopharmacol*. 2019;245:1121-1128
13. LiY, ZhangX, WangL. Anti-inflammatory effects of *Fructus Aurantii immaturus* in gastric mucosal injury. *J Ethnopharmacol*. 2017;213:96-10
14. Li Y, Wang L, Zhang X. Antioxidant effects of *Ardisiae sylvestris* Pitard in gastric mucosal injury. *J Ethnopharmacol*. 2017;217:121-127
15. Li Y, Wang S, Liu J. Antioxidant effects of *Radix Paeonia lactiflorae*. *J Tradit Chin Med*. 2014;34(6):654-659
16. Li Y, Wang L, Zhang X. Protective effects of *Oledenlandia eapitellata* against gastric mucosal injury in rats. *J Ethnopharmacol*. 2016;179:195-202
17. Li Y, Zhang L, Wang X. Antioxidant effects of *Amomum aromaticum* Roxb in gastric mucosal injury. *Phytomedicine*. 2018;47:30-37
18. Zhang H, Liu Y, Zhao D. Antioxidant and gastroprotective effects of *Fructus Aurantii immaturus*. *Phytother Res*. 2019;33(8):1234-124
19. Zhang X, Liu T, Wu Q. Effect of *Fructus Aurantii immaturus* on gastric acid secretion and ulcer healing. *Phytomedicine*. 2020;62:123-130
20. Liu T, Zhang H, Zhang J. Protective effect of *Radix Paeonia lactiflorae* on gastric mucosa. *J Ethnopharmacol*. 2015;169:163-170
21. WuH, ZhouF, XuZ. The gastroprotective effect of *Oledenlandia eapitellata*: mechanisms and therapeutic potentials. *Phytother Res*. 2018;32(5):1010-1018
22. Zhang W, Liu Y, Zhao Z. Gastroprotective and mucosal protective effects of *Amomum aromaticum* Roxb. *Phytother Res*. 2017;31(9):1345-1352
23. Wang Z, Li J, Zhang W. The

gastroprotective and mucosal protective effects of *Fructus Aurantii immaturus*. *J Med Plants Res.* 2018;12(5):65-67

24. Li Z, Zhang W, Liu S. Gastric acid secretion and protective effects of *Ardisiae sylvestris* Pitard on gastric ulcers. *J Med Plants Res.* 2018;12(6):456-462

25. Chen W, Li X, Wang Z. *Radix Paeonia lactiflorae*: its protective effects on gastric ulcers. *Phytother Res.* 2016;30(3):413-441

26. Gupta A, Kumar M, Sharma V. Effect of *Amomum aromaticum* Roxb on gastric acid secretion and ulcer healing. *J Med Plants Res.* 2020;14(4):56-63

## Summary

### ANTI-GASTROESOPHAGEAL REFLUX EFFECTS OF DA KHOI COT FORMULATION IN AN EXPERIMENTAL MODEL

Da Khoi Cot formulation consists of *Ardisiae sylvestris* Pitard, *Radix Paeoniae lactiflorae*, *Oledenlandia capitellata* Kuntze, *Amomum aromaticum* Roxb., *Fructus Aurantii immaturus* and *Sepiae endoconcha*. It has the effects of promoting qi circulation, relieving pain, and regulating gastric secretions; it is indicated for epigastric pain, including gastroesophageal reflux disease (GERD) in clinical practice. This study aimed to evaluate the effects of Da Khoi Cot in an experimental model of esophageal injury induced by gastric reflux in *Wistar* rats using a surgical method combined with indomethacin administration. The rats were treated with esomeprazole or Da Khoi Cot (equivalent to 24 mL/kg/day and 48 mL/kg/day) for 7 days. The results showed that Da Khoi Cot reduced gastric juice volume, decreased the macroscopic esophageal injury scores, markedly reduced the area of esophageal lesions, with inhibition percentages of 86.69% and 88.63%, respectively and also mitigated microscopic esophageal damage. There was no statistically significant difference between the two studied doses. The esophageal lesion area in the group treated with Da Khoi Cot was significantly reduced compared with the esomeprazole-treated group. In summary, Da Khoi Cot demonstrated protective effects against esophageal injury in an experimental reflux model.

**Keywords:** Gastroesophageal reflux disease, Da Khoi Cot, gastric ligation surgery, indomethacin.