

# ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CHỐNG LOÉT DẠ DÀY – TÁ TRÀNG CỦA CHẾ PHẨM DẠ DÀY HP GIA PHÁT TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Trần Thanh Tùng, Bùi Thị Ngọc Ánh và Đặng Thị Thu Hiền✉

Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá tác dụng bảo vệ dạ dày-tá tràng của chế phẩm Dạ dày HP Gia Phát (DDHP) trên mô hình thực nghiệm chuột cống bị gây viêm loét dạ dày- tá tràng do cysteamin. Chuột cống trắng được chia thành 5 lô: lô 1 (chứng sinh học) và lô 2 (mô hình) uống nước cất; lô 3 (ranitidin 50 mg/kg), lô 4 (DDHP liều 6,37 g/kg) và lô 5 (DDHP liều 19,1 g/kg). Chuột ở các lô được uống nước cất, thuốc và mẫu thử liên tục trong thời gian 7 ngày. Vào ngày thứ 7, chuột được uống cysteamin liều 400 mg/kg. Đánh giá tỷ lệ chuột có viêm loét dạ dày-tá tràng, số ổ loét và chỉ số loét trung bình của các lô. Kết quả nghiên cứu cho thấy cysteamin gây loét dạ dày tá tràng ở 100% trên chuột lô mô hình. DDHP cả 2 mức liều làm giảm số ổ loét, chỉ số loét, tổn thương trên dạ dày, tá tràng nhẹ hơn so với lô mô hình. Như vậy, chế phẩm Dạ dày HP Gia Phát có tác dụng bảo vệ viêm loét dạ dày tá tràng do cysteamin gây ra trên thực nghiệm.

**Từ khóa:** Dạ dày HP Gia Phát, loét dạ dày - tá tràng, cysteamin, thực nghiệm

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm loét dạ dày tá tràng (VLDD-TT) là bệnh tiêu hóa phổ biến trên toàn thế giới với tỉ lệ mắc mới hàng năm từ 58 -142 trên 100.000 người/năm. <sup>1</sup>Bệnh là hậu quả của sự mất cân bằng giữa các yếu tố tấn công (acid, pepsin, *Helicobacter pylori*, NSAIDs, rượu...) và yếu tố bảo vệ niêm mạc (prostaglandin, chất nhầy và bicarbonat, tuần hoàn niêm mạc, hàng rào biểu mô). Nếu không được điều trị kịp thời, VLDD-TT có thể dẫn đến những biến chứng như thủng ổ loét, xuất huyết tiêu hóa, hẹp môn vị. Các thuốc điều trị VLDD-TT hiện nay gồm thuốc ức chế bơm proton (Proton pump inhibitors-PPIs), kháng histamin, thuốc trung hòa acid dịch vị, prostaglandin. Đây là các thuốc có hiệu quả điều trị tốt, tuy nhiên bệnh nhân có thể

gặp phải nhiều tác dụng không mong khi dùng thuốc kéo dài, đồng thời chi phí giành cho điều trị cao.<sup>2</sup> Trong bối cảnh đó, nhiều vị thuốc có nguồn gốc từ thiên nhiên đã được chứng minh tác dụng chống loét dạ dày-tá tràng bằng các thử nghiệm trên cả người và động vật với ít tác dụng không mong muốn, giá thành hợp lý đồng thời góp phần đa dạng hóa các thuốc điều trị sử dụng nguồn dược liệu vốn có của nước ta.<sup>3</sup>

Viên nang cứng Dạ dày HP Gia Phát (DDHP) là chế phẩm kết hợp 8 vị thuốc y học cổ truyền đã được sử dụng rộng rãi trong dân gian và được nghiên cứu có tác dụng trong điều trị viêm loét dạ dày-tá tràng như cam thảo, ô tặc cốt, bạch thược, sài hồ...<sup>4,5,6,7</sup> Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu về tác dụng điều trị VLDD-TT khi kết hợp các thành phần này trong cùng 1 chế phẩm. Trên cơ sở đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm đánh giá tác dụng chống loét dạ dày – tá tràng của chế phẩm Dạ dày HP Gia Phát trên mô hình thực nghiệm.

Tác giả liên hệ: Đặng Thị Thu Hiền

Trường Đại học Y Hà Nội

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

Ngày nhận: 30/11/2020

Ngày được chấp nhận: 20/01/2021

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Thuốc nghiên cứu

Viên nang cứng Dạ dày HP Gia Phát do công ty Trách nhiệm hữu hạn Thương mại và Dược phẩm Gia Phát cung cấp đạt tiêu chuẩn cơ sở.

Thành phần gồm: Ô tặc cốt 2000 mg, Bạch thực 1900 mg, Sâm bố chính 1800 mg, Cam thảo 900 mg, Quán chúng 700 mg, Kim ngân hoa 600 mg, Trúc diệp sài hồ 500 mg, Tam thất 450 mg

Hóa chất và máy móc phục vụ nghiên cứu

Cysteamin (Sigma Aldrich)

Ranitidin viên nén 300 mg (Domesco – Việt Nam)

Nước muối sinh lý 0,9% Braun

Formaldehyd, các hóa chất làm giải phẫu bệnh.

Dụng cụ phẫu thuật, máy ảnh, kính lúp, kính hiển vi và các dụng cụ thí nghiệm khác của Bộ môn Dược lý- Đại học Y Hà Nội.

### 2. Đối tượng

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 với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý – Đại học Y Hà Nội.

### 3. Phương pháp

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô:

Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất 10 mL/kg.

Lô 2 (mô hình): uống nước cất 10 mL/kg + cysteamin 400 mg/kg.

Lô 3 (chứng dương): uống Ranitidin 50 mg/kg + cysteamin 400 mg/kg.

Lô 4 (DDHP liều thấp): uống Dạ dày HP Gia

Phát liều 6,37 g/kg/ngày + cysteamin 400 mg/kg.

Lô 5 (DDHP liều cao): uống Dạ dày HP Gia Phát liều 19,1 g/kg/ngày + cysteamin 400 mg/kg.

Chuột được uống nước cất/thuốc thử liên tục trong 7 ngày, một lần vào buổi sáng với thể tích 10 mL/kg. Ngày thứ 7 của nghiên cứu, sau khi uống nước/thuốc thử 1 giờ, tiến hành gây loét cho chuột ở các lô 2, 3, 4, 5 bằng cách cho uống cysteamin liều 400 mg/kg hai lần, mỗi lần cách nhau 4 giờ. Chuột được nhịn ăn 18 tiếng trước khi uống cysteamin. Thời điểm 24 giờ sau lần cuối uống cysteamin, chuột được mổ bụng, bóc lộ dạ dày, phần ống tiêu hóa từ thực quản sát tâm vị đến tá tràng cách môn vị 5cm được cắt riêng rẽ, thấm bề mặt vết loét bằng formaldehyd 5%, cố định bệnh phẩm. Quan sát bằng kính lúp độ phóng đại 10 lần, đánh giá mức độ loét theo Szelenyi và Thiemer:<sup>8,9,10</sup>

+ 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.

Các chỉ số đánh giá

+ Tỷ lệ chuột có loét dạ dày-tá tràng ở mỗi lô.

+ Số ổ loét trung bình của lô

+ Chỉ số loét (Ulcer Index – UI) được tính như sau

$$UI = (\text{số tổn thương độ I}) * 1 + (\text{số tổn thương độ II}) * 2 + (\text{số tổn thương độ III}) * 3$$

+ Hình ảnh đại thể dạ dày-tá tràng chuột

+ Hình ảnh vi thể dạ dày-tá tràng 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 PGS.TS. Lê Đình Roanh đọc.

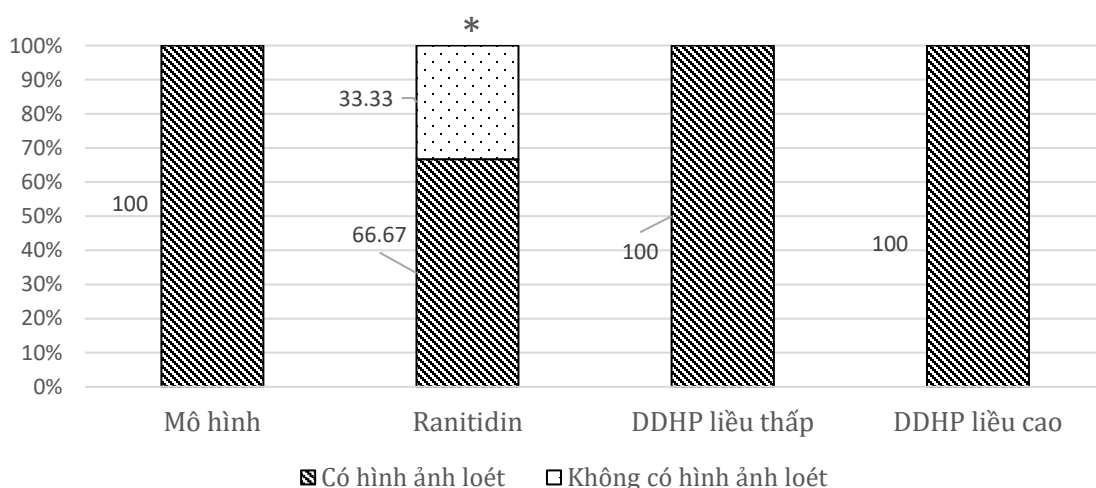
#### 4. Xử lý số liệu

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. Tỷ lệ chuột có loét dạ dày tá tràng chuột



**Biểu đồ 1. Tỷ lệ % chuột có hình ảnh loét ở các lô nghiên cứu**

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

Không có hình ảnh loét ở chuột lô chứng sinh học. Tỷ lệ chuột bị loét ở lô mô hình là 100%.

Lô uống ranitidin có tỷ lệ loét là 66,67%, giảm đáng kể so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

100% chuột ở các lô uống Dạ dày HP Gia Phát đều có hình ảnh loét dạ dày.

#### 2. Ảnh hưởng của Dạ dày HP Gia Phát đến số ổ loét và chỉ số loét trung bình

**Bảng 1. Ảnh hưởng của Dạ dày HP Gia Phát đến số ổ loét và chỉ số loét trung bình**

Lô nghiên cứu	n	Số ổ loét trung bình	Chỉ số loét trung bình
Lô 2: Mô hình	10	7,10 ± 2,28	16,40 ± 6,80
Lô 3: Ranitidin	9	2,67 ± 2,06***	5,78 ± 4,41***
Lô 4: DDHP liều 6,37g/kg	8	4,13 ± 0,99**	9,00 ± 3,02**
Lô 5: DDHP liều 19,1 g/kg	10	4,60 ± 1,90*	10,00 ± 4,78*

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  so với lô mô hình (Mann-Whitney U test)

- Số ổ loét và chỉ số loét trung bình ở lô chuột uống ranitidin 50 mg/kg giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với  $p < 0,001$ .

- Dạ dày HP Gia Phát ở cả hai mức liều nghiên cứu đều làm giảm đáng kể số ổ loét và chỉ số loét trung bình so với lô mô hình ( $p < 0,01$  và  $p < 0,05$ ).

### 3. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày - tá tràng của chuột sau 7 ngày uống thuốc



**Hình 1. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày, tá tràng chuột lô chứng (chuột số 7B)**

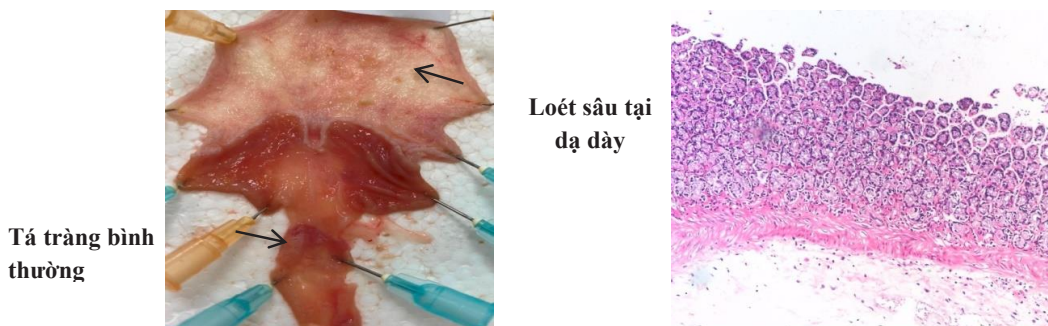
Dạ dày bình thường (HE x 400)

(HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần)



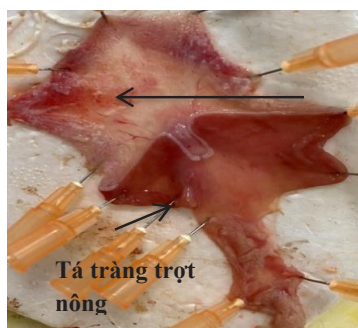
**Hình 2. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày, tá tràng chuột lô mô hình (chuột số 8)**

Dạ dày loét nặng, niêm mạc nhiều ổ viêm: Tá tràng rải rác có các vết loét, mất lớp niêm mạc, còn lớp tuyến. (HE x 400)

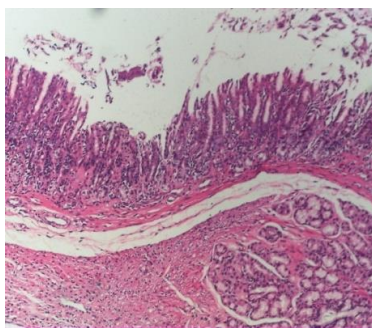


**Hình 3. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày - tá tràng chuột lô ranitidin (chuột 19)**

Dạ dày, tá tràng có cấu trúc bình thường, có rất ít vùng mất một phần lớp niêm mạc, ít tế bào viêm, không còn ổ loét. Còn một vài vùng mất lớp niêm mạc còn lại lớp tuyến (HE x 400).

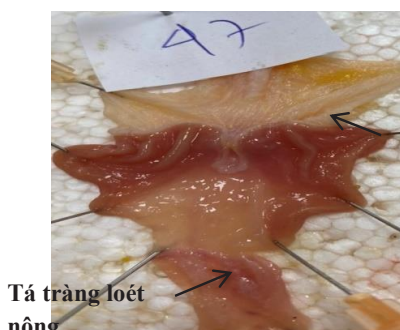


Trợt, sung huyết tại dạ dày

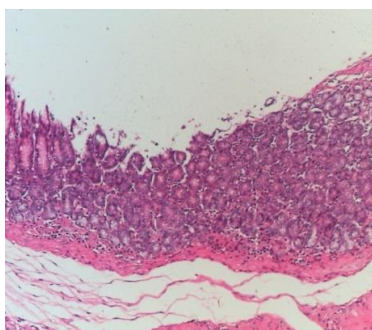


**Hình 4. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày – tá tràng chuột lô DDHP liều thấp (chuột số 59)**

Dạ dày, tá tràng có ít vùng mất lớp niêm mạc. Nhiều vùng bình thường. Nhiều tế bào viêm xâm nhập lớp tuyến và sát cơ niêm có chỗ tạo thành ổ viêm lớn (HE x 400)



Loét nông tại dạ dày



**Hình 5. Hình ảnh đại thể và vi thể dạ dày – tá tràng chuột lô DDHP liều cao (chuột số 47)**

Dạ dày có ổ loét, nhiều tế bào viêm. Tá tràng có nhiều vùng mất niêm mạc chỉ còn lớp tuyến. Rải rác có ít ổ viêm loét. Có vùng mất hết lớp tuyến và niêm mạc sát cơ niêm. (HE x 400)

Hình ảnh đại thể và vi thể đều cho thấy dạ dày tá tràng chuột ở lô chứng dương và lô uống Dạ dày HP Gia Phát có ít tổn thương và tổn thương nhẹ hơn lô mô hình: ít ổ loét sâu hơn, chủ yếu là loét nông và các ổ viêm, ít vùng bị mất niêm mạc và thâm nhiễm các tế bào viêm, tế bào thoái hóa hơn.

#### IV. BÀN LUẬN

Viêm và loét dạ dày - tá tràng là bệnh lý thường gặp của đường tiêu hóa, trong đó có sự mất cân bằng giữa các yếu tố tấn công và yếu tố bảo vệ, lớp tế bào niêm mạc dạ dày bởi tổn thương ở các mức độ khác nhau bởi acid dịch vị và pepsin.<sup>11</sup> tiến hành tiêm dưới da indomethacin 10mg/kg trong 2 ngày gây ra các tổn thương viêm tá tràng.<sup>13</sup> Ở nghiên cứu này, chúng tôi dùng cysteamin gây mô hình vi

để thực hiện và có tính hiệu quả cao, được sử dụng rộng rãi trong các nghiên cứu loét dạ dày tá tràng. Cysteamin ( $\beta$ -mercaptoethylamine) có công thức hóa học là  $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ , là sản phẩm phân hủy amino acid cystein. Cysteamin được sử dụng trong cơ thể để tạo thành co-enzym A (CoA) nhờ sự kết hợp với pantothenate (vitamin B5) và adenosine triphosphate. Các nghiên cứu chỉ ra rằng,

cysteamin làm giảm nồng độ của somatostatin ở niêm mạc tá tràng, làm tăng sinh các gốc oxy hóa, làm giảm khả năng loại bỏ các gốc tự do, tăng biểu hiện endothelin-1, một chất có tác dụng co mạch làm ảnh hưởng đến khả năng tưới máu, giảm lưu lượng máu niêm mạc tá tràng kèm theo tăng thiếu máu mô và giảm oxy máu. Ngoài ra, cysteamin còn làm tăng nồng độ gastrin huyết tương, từ đó gây tăng tiết acid dịch vị.<sup>14</sup> Cysteamin sau khi uống sẽ đạt nồng độ cao ở tá tràng, làm giảm sản xuất chất nhầy kiềm từ tuyến Brunner và tăng nhu động tá tràng, dẫn đến sự giảm đáp ứng trung hòa acid của dịch tá tràng (chất nhầy, dịch mật, dịch tụy) kèm theo tổn thương lớp màng nhầy trong tá tràng.<sup>15,16</sup> Kết quả nghiên cứu cho thấy cysteamin 400mg/kg uống 2 lần gây loét dạ dày tá tràng rõ rệt so với lô chứng sinh học với 100% chuột bị loét. Tổn thương bao gồm các ổ loét, trợt hay sung huyết, các ổ viêm có thâm nhiễm nhiều tế bào lympho, các ổ loét đáy nhiều tế bào thoái hóa hoại tử, có ổ loét sâu mất hết niêm mạc và tuyến đến sát lớp cơ viêm.

Mức độ loét dạ dày-tá tràng được đánh giá qua số chuột bị loét, số ổ loét và chỉ số loét. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, chuột được uống ranitidin 50 mg/kg/ngày (một thuốc kháng receptor có tác dụng làm giảm tiết acid) trong 7 ngày đã làm giảm mức độ loét rõ rệt so với chuột lô mô hình về số chuột bị loét trong lô ( $p < 0,05$ ), số ổ loét trung bình và chỉ số loét trung bình ( $p < 0,001$ ). Bên cạnh đó, mặc dù 100% chuột uống DDHP đều xuất hiện hình ảnh loét dạ dày tá tràng, tuy nhiên số ổ loét và chỉ số loét giảm rõ rệt so với lô mô hình với  $p < 0,01$  ở lô uống DDHP liều thấp và  $p < 0,05$  ở lô uống DDHP liều cao. Không có sự khác biệt

khi so sánh giá trị số ổ loét trung bình và chỉ số loét ở hai lô Dạ dày HP Gia Phát liều thấp và liều cao và không có sự khác biệt với lô uống ranitidin. Hình ảnh giải phẫu bệnh càng thể hiện mức độ tổn thương nhẹ hơn ở các lô được điều trị bằng ranitidin và DDHP với nhiều vùng niêm mạc bình thường, ít ổ loét sâu sát cơ niêm, ít thâm nhiễm lympho bào và các tế bào thoái hóa hơn.

Trong nghiên cứu này chúng tôi đánh giá tác dụng bảo vệ dạ dày và tá tràng của viên nang cứng Dạ dày HP Gia Phát. Đây là chế phẩm gồm nhiều thành phần đã được chỉ ra là có tác dụng chống loét dạ dày tá tràng. Ô tặc cốt (mai mực) với thành phần chủ yếu calci carbonat được coi là chất trung hòa acid tự nhiên.<sup>4</sup> Cam thảo chứa licorice làm tăng nồng độ prostaglandin ở đường tiêu hóa, tăng tiết chất nhầy, chứa carbenoxolone làm giảm tiết gastrin.<sup>5</sup> Bupleuran 2IIc trong sài hồ có tác dụng chống loét dạ dày tá tràng do làm giảm tiết acid và pepsin.<sup>6</sup> Pentagalloyglucose trong Bạch thực ức chế  $H^+/K^+$ -ATPase làm giảm tiết acid.<sup>7</sup> Nghiên cứu của Đào Thị Vui và cộng sự năm 2007 chỉ ra rằng, thành phần coumarin, flavonoid, chất nhầy có trong Sâm bố chính có tác dụng bảo vệ dạ dày và hồi phục loét dạ dày, ức chế vi khuẩn *H.pylori* trên invitro (giảm 76,7% và 82,4 5% lượng vi khuẩn *H.pylori* sau 24 giờ tiếp xúc), giảm co thắt cơ trơn, trung hòa acid, và kích thích tiết nhầy.<sup>17</sup>

## V. KẾT LUẬN

Viên nang cứng Dạ dày HP Gia Phát liều 6,37 g/kg/ngày và liều 19,1 g/kg/ngày dùng trong 7 ngày có tác dụng bảo vệ dạ dày-tá tràng trên mô hình chuột cống gây loét dạ dày - tá tràng bằng cysteamin.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Azhari H, Underwood F, King J, et al. The Global Incidence of Peptic Ulcer Disease and Its Complications at the Turn of the 21st Century: A Systematic Review: 1199. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2018;113:S684.
2. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(2):182-196.
3. Bi W-P, Man H-B, Man M-Q. Efficacy and safety of herbal medicines in treating gastric ulcer: a review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(45):17020-17028.
4. Mostoufi A, Bavarsad N, Aryanfar S, Akhgari A. New Natural Marine Antacid Drug from Cuttlebone. *Pharm Sci*. 2018;24(3):227-234.
5. Mamedov NA, Egamberdieva D. Phytochemical Constituents and Pharmacological Effects of Licorice: A Review. In: Ozturk M, Hakeem KR, eds. *Plant and Human Health, Volume 3: Pharmacology and Therapeutic Uses*. Springer International Publishing; 2019:1-21.
6. Yamada H. [Structure and pharmacological activity of pectic polysaccharides from the roots of *Bupleurum falcatum* L.]. *Nihon Yakurigaku Zasshi Folia Pharmacol Jpn*. 1995;106(3):229-237.
7. Assessment report on *Paeonia lactiflora* Pall. and *Paeonia veitchii* Lynch, radix (*Paeoniae radix rubra*). :43.
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. Szelenyi I, Thiemer K. Distention ulcer as a model for testing of drugs for ulcerogenic side effects. *Arch Toxicol*. 1978;41(1):99-105.
10. Ghosh D, Mitra P, Ghosh T, Mitra pk. anti peptic ulcer activity of the leaves of *Amaranthus spinosus* L. IN RATS. :2.
11. Adinortey MB, Ansah C, Galyuon I, Nyarko A. In Vivo Models Used for Evaluation of Potential Antigastrointestinal Ulcer Agents. *Ulcers*.
12. Takeuchi K, Furukawa O, Tanaka H, Okabe S. A new model of duodenal ulcers induced in rats by indomethacin plus histamine. *Gastroenterology*. 1986;90(3):636-645.
13. Bessette C, Benoit B, Sekkal S, et al. Protective effects of  $\beta$ -casofensin, a bioactive peptide from bovine  $\beta$ -casein, against indomethacin-induced intestinal lesions in rats. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(4):823-833.
14. Szabo S, Reichlin S. Somatostatin in rat tissues is depleted by cysteamine administration. *Endocrinology*. 1981;109(6):2255-2257.
15. Kirkegaard P, Poulsen SS, Halse C, Loud FB, Skov Olsen P, Christiansen J. The effect of cysteamine on the Brunner gland secretion in the rat. *Scand J Gastroenterol*. 1981;16(1):93-96.
16. Szabo S, Pihan G, Gallagher GT, Brown A. Role of local secretory and motility changes in the pathogenesis of experimental duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1984;92:106-111.
17. Đào Thị Vui. Nghiên cứu thành phần hoá học và tác động dược lý theo hướng điều trị loét dạ dày của rễ củ cây sâm báo (*Abelmoschus sagittifolius* (Kurz) Merr. họ Bông (Malvaceae). Published online 2007.

## Summary

### THE UNTI-ULCER EFFECTS OF DA DAY HP GIA PHAT HARD CAPSULE ON EXPERIMENTAL ANIMAL

The purpose of this study was to investigate the protective effect of Da day HP Gia Phat (DDHP) hard capsules on cysteamine-induced gastric-duodenal ulcer in experimental rats. The animals were divided into 5 groups: Group 1(control) and group 2 (model) were treated by distill water, group 3 (ranitidine 50mg/kg), group 4 (DDHP 6.37 g/kg) and group 5 (DDHP 19.1 g/kg). All of rats were treated for 7 consecutive days. On day 7, peptic-duodenal ulcers were induced in rats by oral cysteamine 400 mg/kg. The number of rats with ulcer, the number of ulcers per rat and the ulcer index of each group were estimated. The results showed that cysteamine caused peptic ulcer in 100% of rats in model group. DDHP at two doses reduced the number of ulcer, the ulcer index, and reduced levels of severity of gastric-duodenal ulcer's rats when compared with model group. Conclusively, Da day HP Gia Phat hard capsules had protective effect on cysteamine-induced gastric-duodenal ulcer in experimental rats.

**Keywords:** Da day HP Gia Phat, peptic-duodenal ulcer, cysteamine, experiment.