

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA THUỐC VỊ QUẢN KHANG TRÊN MÔ HÌNH LOÉT DẠ DÀY BẰNG INDOMETHACIN Ở CHUỘT CÔNG TRẮNG

VŨ MINH HOÀN*, NGUYỄN NHƯỠC KIM**,
VŨ THỊ NGỌC THANH**, MAI PHƯƠNG THANH**
* Bệnh viện đa khoa y học cổ truyền Hà Nội
** Trường đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Nghiên cứu tác dụng chống viêm loét dạ dày của thuốc Vị quản kháng trên mô hình loét dạ dày bằng Indomethacin ở chuột thực nghiệm. Kết quả cho thấy Vị quản kháng liều 26,0 g dược liệu/ kg cho thấy tác dụng ức chế loét rõ rệt trên mô hình loét dạ dày bằng indomethacin ở chuột công trắng. Tỷ lệ phần trăm ức chế loét là 33% cao hơn misoprostol liều 100 mcg/kg.

Từ khóa: Vị quản kháng, tác dụng chống viêm loét, thực nghiệm.

SUMMARY

EFFECTS OF MEDICIN "VI QUAN KHANG" ON MODEL STOMACH ULCER BY INDOMETHACIN IN WHITE RATS.

The study effect against gastric ulcers of Vi quan khang on model stomach ulcer in rats with experimental. The results showed that Vi quan khang dose 26.0 g pharmaceuticals/kg has inhibit ulcer markedly in model stomach ulcer by indomethacin in white rats. The percentage of inhibition ulcers was 33% higher dose of misoprostol 100 mcg / kg.

Keywords: Vi quan khang, effect against gastric ulcer, experimental.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm dạ dày là hậu quả của sự kích ứng niêm mạc bởi các nhân tố ngoại sinh hoặc nội sinh như nhiễm độc chất, nhiễm khuẩn, miễn dịch. Quan điểm hiện nay cho rằng cơ chế bệnh sinh của viêm loét dạ dày- tá tràng vẫn là do các yếu tố tấn công vượt trội yếu tố bảo vệ, trong đó acid-pepsin là yếu tố bệnh sinh quyết định, còn HP là một tác nhân quan trọng. Do vậy mục đích của điều trị viêm loét dạ dày là giảm yếu tố tấn công bằng cách trung hòa hoặc ức chế tiết acid dịch vị, tăng cường các yếu tố bảo vệ bằng cách bao phủ vết loét, kích thích tiết chất nhày hoặc kích thích tái tạo niêm mạc và diệt vi khuẩn *Helicobacter pylori*.

Vị quản kháng là một bài thuốc y học cổ truyền xây dựng trên bài thuốc cổ phương có gia giảm nhằm điều trị cho bệnh nhân viêm dạ dày. Để đánh giá một thuốc mới có tác dụng điều trị viêm loét dạ dày phải xem xét thuốc sẽ đạt được mục đích nào trong số các mục đích điều trị trên. Trước hết việc nghiên cứu

phải được tiến hành trên các mô hình thực nghiệm. Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu tác dụng kháng khuẩn vi khuẩn HP trên in vitro của thuốc Vị quản kháng cho thấy thuốc có khả năng diệt HP tốt. Vì vậy mục tiêu nghiên cứu tiếp theo của chúng tôi là :*Đánh giá tác dụng của Vị quản kháng trên mô hình loét dạ dày bằng indomethacin ở chuột công trắng.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Thuốc nghiên cứu: Thành phần của bài thuốc gồm: Hoàng liên, Cam thảo, Huyền hồ, Nga trưật, Ô tặc cốt, Bán hạ chế, Phục linh, Ngô thù, Trần bì...

Thuốc được bào chế dưới dạng cao lỏng tỷ lệ 1:1 đựng trong các chai nhựa nút kín, có thể tích 90 ml cao thuốc/ chai.

2. Hoá chất và máy móc nghiên cứu

2.1. Hoá chất phục vụ nghiên cứu

Indomethacin viên nén 25 mg (Xí nghiệp dược phẩm 120- Đạt tiêu chuẩn GMP); Misoprostol viên nén 200 mcg (Biệt dược Cytotec – Hãng Scarle – Anh); Nước muối sinh lý ; Formaldehyd ; Các hóa chất làm giải phẫu bệnh.

2.2. Máy móc phục vụ nghiên cứu

Máy chụp hình, kính hiển vi đợc giải phẫu bệnh

3. Đối tượng nghiên cứu

Chuột công trắng cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 180 – 220g. Chuột công đợc nuôi tại Bộ môn Dược lý – Đại học Y Hà Nội 3 ngày trước khi làm nghiên cứu.

4. Phương pháp nghiên cứu

Đánh giá tác dụng chống loét dạ dày của Vị quản kháng trên mô hình thực nghiệm gây loét dạ dày bằng indomethacin ở chuột công trắng.

- Thiết kế nghiên cứu:

Chuột công trắng (đợc đánh số thứ tự) đợc chia thành 5 lô, mỗi lô 9 con với tỉ lệ đợc/cái như nhau ở mỗi lô.

Nghiên cứu đợc tiến hành trong vòng 4 ngày, tại ngày thứ 4 của nghiên cứu, chuột bắt đầu đợc gây mô hình bằng indomethacin. Mô hình đợc thực hiện bằng cách cho chuột uống indomethacin liều 30

mg/kg một lần vào lúc 8 giờ sáng. Chuột được nhin ăn một ngày trước khi uống indomethacin.

- **Đánh giá kết quả:** Tất cả chuột được đánh số mã hóa, nghiên cứu viên được làm mù để không biết được chuột nào ở lô nào khi đánh giá nhằm mục đích hạn chế sai số. Sau 6 giờ kể từ khi uống indomethacin, tất cả các chuột được gây mê bằng thiopental, mổ bụng để đánh giá kết quả. Chuột được mổ bụng, bộc lộ dạ dày. Phần ống tiêu hóa từ thực quản (sát tâm vị) đến ruột non (cách môn vị 1 cm) được cắt riêng rẽ, mở tá tràng và dạ dày bằng kéo theo đường bờ cong lớn. Rửa sạch bằng nước muối sinh lý, thấm bề mặt vết loét bằng formaldehyd 5 %, cố định dạ dày tá tràng trên tấm xốp bằng ghim.

- **Quan sát bằng kính lúp độ phóng đại 10 lần, đánh giá các chỉ số sau:**

* Đánh giá mức độ loét (Ulcer score - US) theo cách tính của Reddy và cộng sự (2012) [7]. **Chỉ số loét của từng con chuột** được tính theo công thức sau: $UI = UN + US + UP \cdot 10^1$. So sánh **chỉ số loét** trung bình giữa các lô chuột để đánh giá kết quả nghiên cứu.

Phần trăm **ức chế loét** được tính theo công thức: $100 \times \frac{UI \text{ lô mô hình} - UI \text{ lô uống thuốc}}{UI \text{ lô mô hình}}$

UI lô mô hình

*Đánh giá đại thể: tất cả các dạ dày của chuột được chụp ảnh để đánh giá hình ảnh.

*Đánh giá vi thể: Tại mỗi lô chuột chọn ngẫu nhiên 3 con, đánh giá tổn thương vi thể bằng xét nghiệm giải phẫu bệnh học của tất cả các ổ loét trên những chuột được chọn.

5. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phương pháp và thuật toán thống kê y sinh học trên phần mềm SPSS 16.

6. Nơi tiến hành nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Bộ môn Dược lý – Đại học Y Hà Nội. Xét nghiệm giải phẫu bệnh được đánh giá tại Trung tâm nghiên cứu phát hiện sớm Ung thư – Hội liên hiệp các hội khoa học kỹ thuật Việt Nam.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Chỉ số loét dạ dày

| LÔ | N | Chỉ số loét UI ($\bar{x} \pm SD$) | Phần trăm ức chế loét (%) | Số chuột không phát hiện loét |
|---------------------|---|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Lô 1: Chứng | 9 | Không có vết loét | | |
| Lô 2: Mô hình | 9 | 17,53 ± 0,80 | --- | 0/9 |
| Lô 3: Misoprostol | 9 | 14,31 ± 1,21* | 18 | 1/9 |
| Lô 4: VQK liều thấp | 9 | 18,11 ± 1,11 | 0 | 0/9 |
| Lô 5: VQK liều cao | 9 | 11,78 ± 1,58* | 33 | 3/9 |

Chú thích: * Khác biệt so với lô mô hình với $p < 0,001$

Kết quả nghiên cứu ở trên cho thấy:

* Lô 1 (lô chứng sinh học): Tất cả các chuột đều không quan sát thấy ổ loét, dạ dày hoàn toàn bình thường.

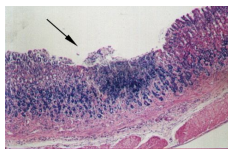
* Lô 2 (lô mô hình gây loét): Chuột được uống indomethacin 30mg/kg - dễ dàng quan sát được các ổ loét dạ dày ở toàn bộ chuột. Như vậy, indomethacin 30mg/kg đã gây ra loét dạ dày rõ ràng trên chuột cống trắng, điều này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả khác trên thế giới [4] [7].

* Lô 3 (lô chứng dương- uống misoprostol liều 100 mcg/kg) : Loét xuất hiện ở 8/9 chuột, chỉ số loét giảm rõ rệt so với lô mô hình ($p < 0,001$), phần trăm ức chế loét là 18%. Số ổ loét trung bình, mức độ loét cũng giảm so với lô mô hình.

* Lô 4 (uống Vị quân kháng liều 13g được liệu/ kg): Không có sự khác biệt ở tất cả các chỉ số: Chỉ số loét, số ổ loét, mức độ loét, số chuột không phát hiện thấy loét so với lô mô hình. Như vậy, Vị quân kháng liều thấp chưa cho thấy tác dụng trên mô hình loét dạ dày gây ra do indomethacin trên chuột cống trắng.

* Lô 5 (Uống Vị quân kháng liều 26g được liệu/ kg): So với lô mô hình, chỉ số loét khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$), phần trăm ức chế loét là 33%. Số ổ loét trung bình giảm một nửa so với lô mô hình (3 so với 6). Tác dụng của Vị quân kháng liều cao tốt hơn misoprostol liều 100 mcg/kg. Điều này chứng tỏ tác dụng rõ ràng của Vị quân kháng liều 26g được liệu/ kg trên mô hình loét dạ dày do indomethacin ở chuột cống trắng.

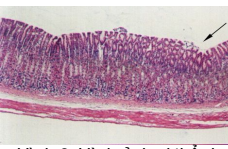
2. Hình ảnh vi thể dạ dày chuột cống



Hình 1. Hình ảnh vi thể dạ dày chuột lô 2 (mô hình gây loét) (chuột số 15) (HE x 40)



Hình 2. Hình ảnh vi thể dạ dày chuột lô 3 (uống misoprostol) (chuột số 23) (Hex 40).



Hình 3. Hình ảnh vi thể dạ dày chuột lô 3 (uống misoprostol) (chuột số 23) (HE x 40).



Hình 4. Hình ảnh vi thể dạ dày chuột lô 5 (VQK liều 26g được liệu/ kg) (chuột số 34), (HE x 40) .

BÀN LUẬN

Hiện nay trên thế giới có rất nhiều mô hình thực nghiệm gây loét dạ dày – tá tràng trên nhiều loại động vật khác nhau như chuột cống, khỉ, chó, lợn...vv. Trong đó mô hình gây loét dạ dày bằng các thuốc chống viêm không steroid trên chuột cống trắng được sử dụng một cách rộng rãi để đánh giá tác dụng của các thuốc chống loét dạ dày. Thuốc hay

được sử dụng là indomethacin hoặc aspirin[4],[8]. Indomethacin nói riêng và các thuốc chống viêm không steroid nói chung ức chế enzyme cylooxygenase do đó làm giảm tổng hợp prostaglandin dẫn đến giảm bài tiết chất nhầy và bicarbonate, tạo điều kiện cho HCl và pepsin tấn công gây tổn thương niêm mạc và hệ thống mạch máu dưới niêm mạc, giảm lưu lượng máu nuôi dưỡng niêm mạc, giảm tái sinh niêm mạc gây loét dạ dày tá tràng. Ví thể, gây loét dạ dày bằng indomethacin được coi là mô hình kinh điển dùng để nghiên cứu tác dụng bảo vệ dạ dày theo cơ chế tăng cường yếu tố bảo vệ mà chủ yếu tăng tiết chất nhầy bảo vệ niêm mạc. Theo các nghiên cứu cho thấy sử dụng indometacin với các liều khác nhau thường từ 12,5mg đến 50 mg, thời gian gây loét cũng khác nhau thường từ 4-6 giờ. Kết quả nghiên cứu thăm dò cho thấy, sau khi uống indometacin liều 30mg/kg thể trọng chuột cống các vết loét dạ dày rõ nhưng không quá nặng. Chính vì vậy indometacin liều 30mg/kg thể trọng đã được lựa chọn để gây loét dạ dày trong thí nghiệm này [6],[7].

Trong thành phần của cao lỏng Vị quân khang trên có một số vị đã được chứng minh trên thực nghiệm có tác dụng chống viêm rất tốt như Cam thảo. Trên thực nghiệm súc vật, cao lỏng, nước chiết xuất Cam thảo đều có tác dụng chống loét, ức chế tiết axit dịch vị do có tác dụng ức chế Histamin, làm vết loét chóng lành [1],[2]. Cam thảo có tác dụng kháng viêm, thành phần kháng viêm chủ yếu là Glycirisin và Glycuronic acid [2]. Ngoài ra một số nghiên cứu cũng chỉ ra Trần bì cũng có tác dụng kháng viêm, kháng khuẩn, chống loét: Thành phần Humulene và Humulenol acetat có tác dụng như Vitamin, làm giảm tiết dịch vị trên mô hình gây loét dạ dày bằng cách thất môn vị [2],[3]. Như vậy kết quả

nghiên cứu trên về tác dụng chống loét dạ dày qua mô hình gây loét dạ dày bằng indomethacin càng khẳng định hiệu quả chống viêm loét của thuốc Vị quân khang.

KẾT LUẬN

- Vị quân khang liều 26,0 g dược liệu/ kg cho thấy tác dụng ức chế loét rõ rệt trên mô hình loét dạ dày bằng indomethacin ở chuột cống trắng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế(2009), *Dược điển Việt Nam IV*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội.
2. Viện dược liệu (1993), *Tài nguyên cây thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật.
3. Đỗ Tất Lợi (2006), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản y học.
4. Günnur ÖZBAKİfİ DENGZ1, Nesrin GÜRSAN2 (2008), Effects of *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae) on indomethacin-induced ulcer model in rats, *Turk J Gastroenterol*; 16 (2): 85-88
5. Indomethacin Induced Ulcers in Rats (2008), *Drug discovery and evaluation*, J.3.7.2: 1236 – 1237.
6. Anurag Mishra, Sandeep Arora, Rajiv Gupta, Manvi, Rajesh Kumar, Punia and Ashish Kumar Sharma (2009), Effect of *Feronia elephantum* (Corr) Fruit Pulp Extrac on Indomethacin-induced Gastric Ulcer in Albino Rats, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8 (6): 509-514.
7. V. Prasanth Reddy, G. Sudheshna, S.K. Afsar, S. Saisaran, S. Nelson Kumari, C. Raja Ram, K. Ravindra Reddy (2012), *Evaluation of anti ulcer activity of Citrullus colocynthis fruit against pylorus ligation induced ulcers in male Wistar rats*, Int J Pharm Pharm Sci, 4 (2): 446-451
8. Zhongzhi Wang, Junichi Hasegawa, Xinhui Wang, Akiko Matsuda, Takahiro Tokuda, Norimasa Miura and Tatsuo Watanabe (2011), Protective Effects of Ginger against Aspirin-Induced Gastric Ulcers in Rats, *Yonago Acta medica*, 54:11–19.