

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM**



**PHẠM THỊ HÀ GIANG**

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA CỐM THUỐC  
"NHỊ CHỈ" ĐIỀU TRỊ VIÊM TRỰC TRÀNG  
CHẢY MÁU SAU XẠ TRỊ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2022**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM**



**PHẠM THỊ HÀ GIANG**

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA CỐM THUỐC  
"NHỊ CHỈ" ĐIỀU TRỊ VIÊM TRỰC TRÀNG  
CHẢY MÁU SAU XẠ TRỊ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : **8720115**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn: PGS.TS. NGUYỄN BỘI HƯƠNG

**HÀ NỘI - 2022**

## LỜI CẢM ƠN

*Để hoàn thành luận văn này, em đã nhận được sự giúp đỡ tận tình của nhà trường, bệnh viện, các thầy cô, gia đình và các bạn đồng nghiệp.*

*Em xin trân trọng gửi lời cảm ơn tới:*

*Ban Giám đốc, phòng Đào tạo sau đại học và các thầy cô giáo – Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam đã trang bị kiến thức, tạo mọi điều kiện thuận lợi cho em trong suốt thời gian học tập tại Học viện.*

*Ban giám đốc, khoa khám bệnh, phòng KHTH, khoa Kiểm soát và Điều trị ung bướu - Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương đã tạo điều kiện thuận lợi cho em thu thập số liệu nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.*

*Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc em xin gửi lời cảm ơn chân thành tới PGS. TS. Nguyễn Bội Hương – Phó giám đốc bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương là người thầy đã dìu dắt, hướng dẫn, giúp đỡ em thực hiện đề tài nghiên cứu khoa học và hoàn thành luận văn thạc sỹ y học.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn sự giúp đỡ nhiệt tình đầy trách nhiệm của BS. CKII Nguyễn Quang Vinh – Trưởng khoa, BS. CKII Nguyễn Thị Ngọc Linh – Phó khoa, Ths. BSNT Trần Nam Sơn – Khoa Kiểm soát và Điều trị ung bướu Bệnh viện YHCT Trung ương đã tạo điều kiện cho tôi hoàn thành công việc của mình trong suốt thời gian học tập, nghiên cứu tại khoa phòng.*

*Tôi xin cảm ơn sự đóng góp công sức quý báu của các bệnh nhân đã tham gia đề tài nghiên cứu khoa học.*

*Cuối cùng tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc tới gia đình, bạn bè, đồng nghiệp là những người đã luôn bên cạnh, động viên, tạo mọi điều kiện cho tôi học tập và hoàn thành luận văn này.*

*Hà Nội, ngày tháng năm 2022*

***Tác giả***

***Phạm Thị Hà Giang***

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Phạm Thị Hà Giang, học viên cao học khóa 11 Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn khoa học của PGS.TS. Nguyễn Bội Hương.

Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan. Các số liệu đã được xác nhận và chấp thuận bởi cơ sở - nơi tiến hành quá trình nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày tháng năm 2022*

**Người cam đoan**

**Phạm Thị Hà Giang**

## DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

AST:	Aspartat Amino Transferase
ALT:	Alanin Amino Tranferase
BC:	Bạch cầu
BVYHCTTW:	Bệnh viện Y học cổ truyền trung ương
HC:	Hồng cầu
Hgb:	Hemoglobin
UT CTC:	Ung thư cổ tử cung
TC:	Tử cung
UICC:	Union for International Cancer Control
VTTCM:	Viêm trực tràng chảy máu
YHHĐ:	Y học hiện đại
YHCT:	Y học cổ truyền
T <sub>0</sub> :	Thời điểm bắt đầu nghiên cứu
T <sub>28</sub> :	Thời điểm kết thúc nghiên cứu

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1. VIÊM TRỰC TRÀNG CHẢY MÁU SAU XẠ TRỊ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI .....</b>	<b>3</b>
1.1.1. Đặc điểm giải phẫu vùng trực tràng .....	3
1.1.2. Tình hình mắc và chẩn đoán giai đoạn bệnh .....	4
1.1.3. Phương pháp điều trị UT CTC .....	6
1.1.4. Cơ chế bệnh sinh VTTCM sau xạ trị UT CTC .....	8
1.1.5. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng VTTCM sau xạ trị UT CTC .....	10
1.1.6. Phân loại bệnh viêm trực tràng chảy máu .....	11
1.1.7. Điều trị viêm trực tràng chảy máu sau xạ trị .....	12
<b>1.2. VIÊM TRỰC TRÀNG SAU XẠ TRỊ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN.....</b>	<b>15</b>
1.2.1. Quan niệm YHCT về UT CTC và VTTCM sau tia xạ UT CTC .....	15
1.2.2. Biện chứng luận trị .....	16
1.2.3. Thể bệnh lâm sàng .....	17
1.2.4. Phương pháp điều trị.....	17
<b>1.3. NHỮNG NGHIÊN CỨU VỀ TRỊ LIỆU VTTCM SAU XẠ TRỊ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG .....</b>	<b>18</b>
1.3.1. Nghiên cứu ở nước ngoài.....	18
1.3.2. Nghiên cứu trong nước: .....	19
<b>1.4. TỔNG QUAN CỐM NHỊ CHỈ .....</b>	<b>19</b>
1.4.1. Xuất xứ.....	19
1.4.2. Thành phần thuốc cốm Nhị chỉ.....	20
1.4.3. Cơ chế tác dụng của thuốc .....	22
1.4.4. Các nghiên cứu đã được tiến hành.....	23

<b>CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU ...</b>	<b>25</b>
2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU .....	25
2.1.1. Thành phần cốt thuốc Nhị chỉ.....	25
2.1.2. Dạng bào chế .....	26
2.1.3. Cách dùng .....	26
2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	26
2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu .....	26
2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân khỏi nghiên cứu .....	26
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	27
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu .....	27
2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu.....	27
2.3.3. Quy trình nghiên cứu .....	27
2.3.4. Các chỉ tiêu theo dõi và thời điểm đánh giá .....	27
2.3.5. Phương pháp đánh giá .....	28
2.3.6. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	30
2.3.7. Phương pháp phân tích số liệu.....	31
2.3.8. Vấn đề đạo đức của nghiên cứu.....	31
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ.....</b>	<b>33</b>
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	33
3.1.1. Đặc điểm tuổi.....	33
3.1.2. Đặc điểm thời gian mắc bệnh .....	33
3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ .....	34
3.2.1. Kết quả cải thiện các triệu chứng lâm sàng .....	34
3.2.2. Kết quả điều trị trên một số chỉ tiêu cận lâm sàng .....	40
3.2.3. Đánh giá tác dụng điều trị của cốt thuốc Nhị chỉ .....	42
3.3. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN TRONG ĐIỀU TRỊ .....	42
3.3.1. Trên lâm sàng.....	42
3.3.2. Trên một số chỉ tiêu cận lâm sàng .....	43

<b>CHƯƠNG 4 BÀN LUẬN.....</b>	<b>44</b>
4.1. 4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU.....	44
4.1.1. Đặc điểm về tuổi.....	44
4.1.2. Đặc điểm mắc bệnh.....	45
4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ.....	47
4.2.1. Cải thiện triệu chứng lâm sàng.....	47
4.2.2. Kết quả nghiên cứu trên một số chỉ tiêu cận lâm sàng.....	55
4.2.3. Đánh giá chung về tác dụng điều trị của cốm thuốc Nhị chỉ.....	56
4.3. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN.....	59
4.3.1. Lâm sàng.....	59
4.3.2. Cận lâm sàng.....	59
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>60</b>
<b>KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>61</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	



## DANH MỤC CÁC BẢNG, BIỂU

Bảng 1.1: Phân loại giai đoạn bệnh UT CTC theo UICC.....	5
Bảng 1.2. Thành phần cốt thuốc Nhị chỉ.....	20
Bảng 2.1: Thành phần, hàm lượng thuốc trong bài Nhị chỉ .....	25
Bảng 2.2: Mức độ viêm trực tràng chảy máu trên lâm sàng.....	29
Bảng 3.3. Sự thay đổi lượng máu theo phân.....	35
Bảng 3.4. Sự thay đổi số lần đại tiện trên lâm sàng.....	36
Bảng 3.5. Sự thay đổi tính chất phân trên lâm sàng .....	37
Bảng 3.6. Sự thay đổi mức độ chóng mặt trên lâm sàng .....	38
Bảng 3.7. So sánh mạch, nhiệt độ, huyết áp tại hai thời điểm.....	39
Bảng 3.8. So sánh số lượng các tế bào máu ở thời điểm T <sub>0</sub> và T <sub>28</sub> .....	40
Bảng 3.9. Sự thay đổi của một số chỉ tiêu cận lâm sàng.....	43
Biểu đồ 3.1. Đặc điểm thời gian xuất hiện bệnh.....	33
Biểu đồ 3.2. Đặc điểm các phương pháp đã điều trị.....	34
Biểu đồ 3.3. Cải thiện mức độ bệnh trước và sau điều trị .....	39
Biểu đồ 3.4. Phân loại mức độ thiếu máu trước và sau điều trị.....	41
Biểu đồ 3.5. Đặc điểm nội soi trực tràng trước và sau điều trị.....	41
Biểu đồ 3.6. Tác dụng điều trị của bài thuốc .....	42

## DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ, HÌNH VẼ

Hình 1.1: Giải phẫu trực tràng – hậu môn .....	3
Hình 1.2: Niêm mạc trực tràng xung huyết chảy máu.....	11

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Ung thư cổ tử cung (UT CTC) là ung thư thường gặp ở phụ nữ nhiều nước trên thế giới. Theo báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), UT CTC là loại ung thư phổ biến thứ tư ở phụ nữ trên toàn thế giới. Thông tin từ GLOBOCAN 2018 (Dự án của cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế) cung cấp những đánh giá về tỉ lệ mắc cũng như tỉ lệ tử vong trên 185 quốc gia đối với 36 loại ung thư cho thấy ở nữ: dẫn đầu tỉ lệ tử vong là ung thư vú (15%); sau đó đến ung thư phổi (13.8%), ung thư đại trực tràng (9.5%) còn ung thư cổ tử cung xếp thứ 4 cả về tỉ lệ mắc (6.6%) và tỉ lệ tử vong (7.5%) ở các nước đang phát triển [38]. Tại TP Hồ Chí Minh – Việt Nam, tỷ lệ mắc ung thư hàng đầu là vú (20,1%), cổ tử cung (16,2%), tiếp đến là đại trực tràng, phổi và tuyến giáp [23]. Năm 2018, ước tính 158 000 trường hợp mới và 95.766 trường hợp tử vong đã được báo cáo do UT CTC [9]. Bệnh nhân UT CTC phải chịu nhiều hậu quả nặng nề như suy giảm sức khỏe, có nguy cơ vô sinh, suy kiệt về tài chính, ảnh hưởng nghiêm trọng đến tâm lý và hạnh phúc gia đình.

Với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, UT CTC có thể được đẩy lùi hoặc kìm hãm bằng nhiều phương pháp điều trị của y học hiện đại như phẫu thuật, hóa liệu, xạ trị áp sát hoặc tia xạ đơn thuần [6], [9], [28], [30]. Trong đó, xạ trị được coi là phương pháp can thiệp hiệu quả với tỷ lệ thành công từ 80- 97%. Tuy nhiên, bất cứ phương pháp điều trị ung thư nào đều có tác dụng phụ, xạ trị cũng vậy. Khi chiếu xạ để điều trị bệnh, sẽ xuất hiện các tác dụng phụ ở hệ tiêu hóa (buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đại tiện ra máu...), hệ tiết niệu (viêm bàng quang cấp biểu hiện đái buốt, đái rắt...), hệ tạo máu (giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu...) [6], [8], [38], [42], [44], [49].

Viêm trực tràng chảy máu là một biến chứng thường gặp sau khi xạ trị UT CTC, xuất hiện từ sau vài ngày, vài tuần đến vài tháng. Về đặc điểm

thương tổn, 100% bệnh nhân sau xạ trị ung thư cổ tử cung bị viêm loét trực tràng gây chảy máu ở nhiều mức độ khác nhau. Để giảm thiểu các nguy cơ tử vong cho bệnh nhân xuất hiện triệu chứng viêm trực tràng chảy máu, hiện nay YHHD kết hợp với YHCT đã đưa ra một số phương pháp điều trị hiệu quả. Trong đó, nghiên cứu của tác giả Nguyễn Bội Hương, Nguyễn Thị Thu Hà và Nguyễn Thị Ngọc Linh đã chỉ ra rằng bài thuốc Nhị chỉ thang có tác dụng điều trị tốt đối với bệnh nhân viêm trực tràng chảy máu sau tia xạ ung thư cổ tử cung [11], [12], [13], [18]. Bài thuốc hiện đang được sử dụng rất phổ biến tại Bệnh viện YHCT TW để điều trị bệnh nhân VTTCM sau xạ trị UT CTC dưới dạng thuốc sắc. Tuy nhiên, việc sử dụng thuốc sắc còn nhiều bất tiện do khó bảo quản, thời gian sử dụng ngắn, vận chuyển khó khăn khiến việc sử dụng thuốc chưa thuận lợi.

Nhằm mục đích nâng cao chất lượng và hiệu quả sử dụng, chúng tôi tiếp tục kế thừa thành tựu đã nghiên cứu trước để cải tạo dạng dùng mới có thể tối ưu hóa các hoạt chất cũ, mở rộng phạm vi dùng thuốc và tạo thuận lợi cho công tác điều trị. Trên cơ sở đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: *“Đánh giá tác dụng của cốm thuốc “Nhị chỉ” điều trị viêm trực tràng chảy máu sau xạ trị ung thư cổ tử cung”*, với các mục tiêu:

**1. Đánh giá tác dụng của cốm thuốc “Nhị chỉ” điều trị viêm trực tràng chảy máu sau xạ trị ung thư cổ tử cung trên một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng.**

**2. Theo dõi tác dụng không mong muốn của cốm thuốc Nhị chỉ trên bệnh nhân nghiên cứu**

## CHƯƠNG 1

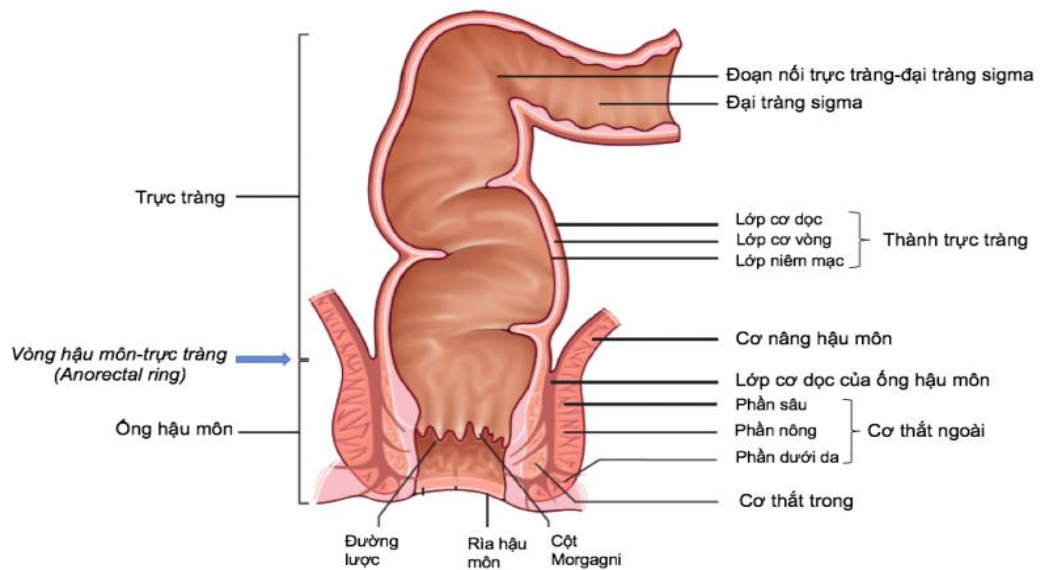
### TỔNG QUAN

#### 1.1. VIÊM TRỰC TRÀNG CHẢY MÁU SAU XẠ TRỊ UNG THƯ CỘT SỐNG THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI (YHHĐ)

##### 1.1.1. Đặc điểm giải phẫu vùng trực tràng

Trực tràng (Rectum) là phần cuối của kết tràng nằm trong chậu hông bé từ đốt sống cùng 3 tới hậu môn, dài 12 - 15cm. Nếu nhìn phía trước thì thấy trực tràng thẳng, nhìn nghiêng lúc đầu trực tràng cong lõm theo mặt trước của tấm xương cùng cụt, sau bẻ quặt ra sau tạo thành 1 góc vuông ( $90^0$ ) có tác dụng giữ cho trực tràng khỏi tụt ra sau và gồm có 2 phần: Phần trên phình to gọi là bóng trực tràng dài 10 - 12cm cong theo tấm xương cùng; phần dưới thắt hẹp gọi là ống hậu môn, dài 2cm chạy quặt ra sau. Ở dưới, trực tràng nằm ngay phía sau tiền liệt tuyến (ở nam) hoặc âm đạo (ở nữ).

Trong lòng trực tràng, niêm mạc bị các thớ cơ vòng đội lên tạo thành các nếp ngang trực tràng hình liềm; đó là các nếp trên, giữa và dưới. Lớp cơ dọc của trực tràng lại phân bố đều nên không có các dải dọc trên bề mặt như ở đại tràng và manh tràng [4].



**Hình 1.1: Giải phẫu trực tràng – hậu môn**

Các bộ phận liên quan với vùng trực tràng:

- Phần phúc mạc sau khi phủ kết tràng chậu hông xuống phủ trực tràng tới 2/3 trên đến 1/3 dưới phần bóng trực tràng thì quặt lên phủ các tạng sinh dục và bàng quang tạo nên túi cùng sinh dục – trực tràng, qua phúc mạc bóng trực tràng có liên quan: ở trước với bàng quang, với túi tinh (ở nam) hoặc tử cung (ở nữ); ở sau liên quan với tâm xương cùng cụt và ở hai bên liên quan với bó mạch chậu
- Phần ống hậu môn ở xung quanh có cơ thắt vân (thắt ngoài) hậu môn, liên quan: phía trước với niệu đạo ở nam hoặc âm đạo ở nữ; hai bên với hố ngồi trực tràng, hố này dễ nhiễm trùng vì chứa nhiều tổ chức liên kết mờ, ít mạch máu [4].

### **1.1.2. Tình hình mắc và chẩn đoán giai đoạn bệnh**

#### ***1.1.2.1. Tình hình mắc ung thư cổ tử cung***

Theo báo cáo thống kê, ung thư cổ tử cung vẫn là một bệnh chiếm tỷ lệ khá lớn (12%) trong các bệnh ác tính ở phụ nữ [24]. Trong khi các nỗ lực trên toàn thế giới trong lĩnh vực làm mẹ an toàn đã giúp giảm tỷ lệ tử vong ở người mẹ xuống 45% trong khoảng thời gian từ 1990 đến 2015 (từ 543.000 trường hợp xuống còn 289.000 trường hợp/năm) thì số phụ nữ tử vong do ung thư cổ tử cung đã gia tăng 39% trong cùng thời gian, từ 192.000 trường hợp lên 366.000 trường hợp /năm [25].

Ung thư cổ tử cung đứng hàng thứ 2 trong số các ung thư ở phụ nữ Việt Nam, nhưng đứng hàng đầu trong các nguyên nhân gây tử vong ở phụ nữ. Do đó, tại Việt Nam, ung thư cổ tử cung vẫn là một loại bệnh nghiêm trọng ảnh hưởng không nhỏ đến chất lượng cuộc sống của người phụ nữ.

#### ***1.1.2.2. Chẩn đoán giai đoạn bệnh***

Nếu các biến đổi tế bào ban đầu phát triển thành bệnh ung thư cổ tử cung, các dấu hiệu phổ biến nhất bao gồm: chảy máu âm đạo giữa các kỳ kinh; chảy máu sau khi quan hệ tình dục; đau trong lúc quan hệ tình dục; âm

đạo tiết dịch bất thường; âm đạo chảy máu sau khi mãn kinh; mệt mỏi quá độ; đau hoặc sưng chân; đau lưng dưới.

Trên cơ sở có các triệu chứng lâm sàng, kết hợp với cận lâm sàng, hiện nay, các nhà ung thư học sử dụng tiêu chuẩn theo UICC (Hiệp hội quốc tế chống ung thư) và FIGO (Hiệp hội quốc tế sản phụ khoa) để phân loại bệnh.

Việc chẩn đoán giai đoạn bệnh sớm sẽ đưa ra được biện pháp can thiệp điều trị kịp thời, phù hợp cho bệnh nhân.

**Bảng 1.1: Phân loại giai đoạn bệnh UT CTC theo UICC**

<b>UICC</b>	<b>Figo</b>	<b>Cổ tử cung</b>
Tis	0	Ung thư tại chỗ
T1	I	Khối u tại cổ tử cung
T1a	IA	Ung thư biểu mô xâm lấn trên lâm sàng (chẩn đoán bằng mô bệnh học)
T1a1	TA1	Xâm lấn vi thể thanh mạc
T1a2	TA2	Xâm lấn sâu từ 5 -7 mm bề mặt
Tb1	IB	Xâm lấn sâu hơn T1a2
T2	II	Khối u vượt quá cổ tử cung nhưng không xâm lấn vào thành chậu hoặc 1/3 dưới âm đạo
T2a	IIA	Chưa xâm lấn dây chằng rộng
T2b	IIB	Xâm lấn dây chằng rộng
T3	III	Khối u xâm lấn vào thành chậu, và/ hoặc 1/3 dưới âm đạo, và/ hoặc có ảnh hưởng đến phần cao của hệ thống tiết niệu
T3a	IIIA	Xâm lấn 1/3 dưới âm đạo nhưng không xâm lấn vào các thành chậu
T3b	IIIB	Xâm lấn vào thành chậu, và/ hoặc ảnh hưởng đến phần cao của hệ thống tiết niệu
T4	IVA	Khối u xâm lấn vào cơ bàng quang hoặc trực tràng, và/ hoặc xâm lấn vào thành chậu
M	IVB	Có di căn xa

### **1.1.3. Phương pháp điều trị UT CTC**

Các liệu pháp điều trị ung thư có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với nhau. Loại điều trị tùy thuộc vào vị trí ung thư, mức độ lan, tuổi và tổng trạng sức khỏe của bệnh nhân, các chọn lựa điều trị sẵn có và các mục tiêu cho việc điều trị. Các loại điều trị UT CTC phổ biến nhất là phẫu thuật, xạ trị, hóa trị.

#### **1.1.3.1. Phẫu thuật**

Phẫu thuật trong điều trị ung thư cổ tử cung là phương pháp điều trị ung thư cổ tử cung triệt để và hiệu quả, có thể loại bỏ khối u ra khỏi cơ thể và giảm thiểu khả năng tái phát.

Một số kỹ thuật phẫu thuật thường được áp dụng:

- Cắt cụt CTC
- Khoét chóp cổ tử cung (sinh thiết nón)
- Cắt tử cung mở rộng kết hợp nạo vét hạch khung chậu

#### **1.1.3.2. Xạ trị**

Xạ trị là dùng tia X để diệt hay làm thương tổn tế bào ung thư, không để chúng sinh sôi. Sau xạ trị, DNA của các tế bào thuộc khối u bị phá hỏng, hủy diệt chúng khi chúng đang cố gắng sản sinh, trong khi gây tổn hại tối thiểu cho mô bình thường ở xung quanh. Xạ trị có thể được dùng để điều trị ung thư giai đoạn đầu hay ung thư đã phát triển.

Điều trị sẽ phụ thuộc bệnh nhân mắc ung thư nào, ở đâu, quy mô sức khỏe tổng quát và các điều trị ung thư khác đã sử dụng.

Hiệu quả của phương pháp xạ trị phụ thuộc vào các yếu tố sau:

- Sự nhạy cảm tối đa của các tế bào ung thư so với tế bào lành với cùng liều tia.
- Khả năng hồi phục tối đa của mô sau xạ trị.
- Thể trạng chung của bệnh nhân.

Phản ứng phụ sau xạ trị có thể sẽ rất khác nhau và sẽ tùy vùng cơ thể

nào được điều trị. Nhiều phản ứng phụ sau đây có thể được chế ngự và sẽ dần mất hẳn một khi kết thúc điều trị. Các phản ứng phụ hay biến chứng có thể bao gồm:

- Phản ứng cấp của hệ tiêu hóa: Buồn nôn hay cảm giác buồn nôn, ăn kém, thường xuất hiện trong giai đoạn đầu của xạ trị.
- Phản ứng của hệ tiết niệu ở trong hoặc sau giai đoạn điều trị: Dấu hiệu viêm bàng quang cấp: Đái rắt, đái buốt.
- Phản ứng đối với hệ tạo huyết: Có giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.
- Biến chứng tại chỗ: Teo âm đạo.
- Biến chứng tại đường tiêu hóa: Viêm đại trực tràng chảy máu.
- Biến chứng tại hệ tiết niệu: Viêm bàng quang chảy máu.
- Biến chứng tại hệ tạo huyết: Suy tủy xương.

#### ***1.1.3.3. Điều trị tia xạ kết hợp với phẫu thuật***

Xạ trị có thể là điều trị chính, cũng có thể dùng xạ trị để trợ giúp một điều trị khác, đây được gọi là điều trị hỗ trợ. Phương pháp này cho phép giảm liều tia xạ so với điều trị bằng tia xạ đơn thuần, như vậy sẽ giảm được các biến chứng do tia xạ gây ra. Điều trị tia xạ sau phẫu thuật nhằm tiêu diệt các tế bào ung thư nguyên phát và hạn chế sự lan tràn ra các các tổ chức gần như: âm đạo, dây chằng rộng... Tia xạ có thể tiêu diệt tế bào ung thư 85%.

Ưu điểm: Phương pháp điều trị tia xạ kết hợp với phẫu thuật có thể lấy đi toàn bộ tổn thương ở CTC bao gồm phần ung thư không bị tiêu diệt hoàn toàn bằng tia xạ và cả các hạch di căn (mà điều trị tia xạ từ ngoài vào không có khả năng tiêu diệt được)

Nhược điểm: Thời gian điều trị có thể kéo dài - ảnh hưởng đến tâm lý người bệnh và chỉ thực hiện được đối với bệnh nhân có thể trạng tốt.

#### ***1.1.3.4. Hóa chất***

Hóa trị liên quan đến việc sử dụng các thuốc chống ung thư và giống như xạ trị sẽ hủy diệt các tế bào ung thư bằng cách làm tổn hại đến DNA của chúng.



Chỉ định hóa trị với ung thư giai đoạn muộn có di căn xa hoặc trong trường hợp thất bại sau phẫu thuật và điều trị tia xạ.

Một số hóa chất được sử dụng hiện nay: Bleomycine, Cisplatin, Mitomycine, Adriamycine, Vincristine và Methotrexat.

#### **1.1.3.5. Phác đồ điều trị cho từng giai đoạn bệnh**

Có nhiều phương pháp điều trị chống UT CTC, từ điều trị đơn phương thức đến điều trị đa phương thức. Có thể lựa chọn một phác đồ dựa vào tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân với các liệu pháp, loại, vị trí và giai đoạn cụ thể của bệnh nhân.

- Điều trị UT CTC giai đoạn 1: Khoét chóp UT CTC, theo dõi xác định rõ qua giải phẫu bệnh.

- Giai đoạn IA1: Khoét chóp lấy hết tổn thương, điều trị bảo tồn, theo dõi.

- Giai đoạn IA2: Cắt tử cung toàn phần.

- Giai đoạn IB:

- + Điều trị tia xạ, tổng liều 65- 70 Gy

- + Phẫu thuật Wertheim – Meigs

- + Tia xạ sau phẫu thuật khi có hạch chậu di căn.

- Giai đoạn II, III

- + Tia xạ từ ngoài 30 – 40 Gy và tia xạ áp sát tổng liều 80 -90 Gy kết hợp phẫu thuật.

- + Có thể kết hợp điều trị hóa chất Cisplatin 40mg/m<sup>2</sup> da/tuần x 5 tuần.

- Giai đoạn IV: Điều trị triệu chứng khi u đã di căn xa. Tia xạ liều thấp có thể giúp giảm chảy máu CTC và giảm đau khi có di căn xa ở xương, hạch, não.

#### **1.1.4. Cơ chế bệnh sinh VTTCM sau xạ trị UT CTC**

Tổn thương sau xạ trị đến đường tiêu hóa dưới thường gặp khi dùng phương pháp xạ trị để điều trị các bệnh ung thư ở vùng tiểu khung như: ung thư trực tràng, tiền liệt tuyến, bàng quang, tinh hoàn, tử cung và đặc biệt cổ tử

cung. Trực tràng và đại tràng Sigma do vị trí giải phẫu gần các bộ phận trên nên thường bị ảnh hưởng.

Tổn thương do xạ trị thường có thể xuất hiện sớm hay muộn tùy từng bệnh nhân. Tổn thương do xạ trị thường xảy ra ngay sau vài ngày hoặc trong vòng 6 tuần xạ trị. Các triệu chứng xuất hiện bao gồm: ỉa chảy, có thể đại tiện ra máu, đau quặn mót rặn... Xạ trị gây tổn thương trực tiếp đến lớp niêm mạc, gây tình trạng xung huyết, phù, thâm nhiễm viêm. Có thể hình thành các hốc áp xe, có tình trạng viêm cấp, xuất hiện bạch cầu ái toan và bong các tế bào biểu mô. Có thể xuất hiện loét niêm mạc. Giai đoạn này thường phục hồi sau khi kết thúc xạ trị, nhưng cũng có thể kéo dài vài tháng và chuyển sang giai đoạn mạn tính.

Viêm trực tràng chảy máu sau xạ trị khởi phát muộn hơn, sau vài tháng với phạm vi thời gian thay đổi trên từng bệnh nhân. Trung bình thời gian phát hiện là sau 6 tháng khi tiếp xúc với tia xạ, một số trường hợp bệnh nhân gặp phải triệu chứng viêm cấp và chảy máu bất cứ thời điểm nào sau xạ trị.

Biểu hiện của bệnh lý viêm trực tràng chảy máu là lớp dưới niêm mạc bị dày lên, xơ hóa, có thể chứa các nguyên bào sợi lớn với nhiều hình thù khác nhau. Trong các động mạch, có sự sưng nề các tế bào nội mô dẫn đến sự xơ hóa của các mô liên kết, teo các tế bào biểu mô và viêm lớp áo trong động mạch gây thiếu máu lớp niêm mạc. Cuối cùng, để lại hậu quả là sự thiếu máu mạn tính đường tiêu hóa dẫn tới tính dễ mủn nát của lớp niêm mạc, chảy máu, loét hẹp và có thể gây rò đường tiêu hóa...

Các triệu chứng trong giai đoạn này là: ỉa chảy, bí đại tiện, chảy máu, đau quặn mót rặn, đại tiện ra chất nhầy và đại tiện không kiểm chế được [33], [44], [48], [50].

### **1.1.5. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng VTTCM sau xạ trị UT CTC**

#### ***1.1.5.1. Triệu chứng lâm sàng***

Bệnh nhân VTTCM sau xạ trị UT CTC thường có 5 triệu chứng cơ bản sau:

- Đau bụng: Đau bụng là triệu chứng hay gặp, đau bụng làm bệnh nhân phải đi đại tiện ngay. Đau dữ dội hoặc âm ỉ, đau liên tục cả ngày hoặc theo từng cơn. Thời điểm đau: Trước, trong, sau hoặc trong suốt quá trình đi đại tiện. Bệnh nhân luôn có triệu chứng mót rặn ngay cả khi chưa muốn đi đại tiện. Đau rát hậu môn sau khi đi đại tiện hoặc đau âm ỉ, liên tục

- Rối loạn phân: Đại tiện phân lỏng hoặc nát.

- Đại tiện một hoặc nhiều lần, có thể >10 lần/ngày.

- Phân lẫn máu đỏ tươi, đỏ sẫm, máu cục; máu chảy tự nhiên hoặc chảy khi đại tiện, máu chảy thành tia hay nhỏ giọt hoặc bám theo phân...

- Hoa mắt chóng mặt thường xuyên hoặc khi thay đổi tư thế hoặc khi gắng sức.

- Toàn thân: Gầy sút cân, thiếu máu, đôi khi phù do suy dinh dưỡng. Thiếu máu tùy theo mức độ chảy máu: mệt mỏi, đau đầu, Da xanh, niêm mạc nhợt, móng tay móng chân nhợt; Có tiếng thổi tâm thu cơ năng khi thiếu máu mức độ nhiều.

#### ***1.1.5.2. Triệu chứng cận lâm sàng***

- Công thức máu: Số lượng Hồng cầu, Hemoglobin, Hematocrit giảm tùy theo mức độ mất máu.

- Chức năng gan, thận thường không thay đổi

- Hội chứng viêm: Máu lắng tăng, protein phản ứng (CRP) tăng.

- Soi trực tràng: Hình ảnh niêm mạc xung huyết, viêm, hoặc hình thành các vết loét nông hoặc sâu, có thể tổn thương sâu và hoại tử...



**Hình 1.2: Niêm mạc trực tràng xung huyết chảy máu**

- Tiêu chuẩn cận lâm sàng chẩn đoán bệnh VTTCM sau xạ trị UT CTC dựa trên kết quả nội soi trực tràng được chia làm 3 độ [59].

- + Độ 1: Niêm mạc xung huyết, có điểm chảy máu, niêm mạc có các vết trợt nông.
- + Độ 2: Niêm mạc bong trợt, hình thành vết loét.
- + Độ 3: Vết loét tổn thương sâu, có kèm hoại tử.

#### **1.1.6. Phân loại bệnh viêm trực tràng chảy máu**

Nổi bật và thường gặp nhất trong viêm loét đại trực tràng chảy máu là đau bụng và tiêu chảy phân máu, kèm theo sốt và sút cân. Tùy từng giai đoạn mà có các biểu hiện khác nhau, các nhà nghiên cứu tại Trung Quốc đưa ra một số tiêu chuẩn để phân loại bệnh trên dựa vào các triệu chứng lâm sàng

Theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Bộ y tế Trung Quốc năm 2002 [59], bệnh VTTCM sau xạ trị UT CTC được chia làm các độ:

- + Độ 1: Đau bụng, đau rát hậu môn, đại tiện phân nát, thỉnh thoảng ra máu. Trên hình ảnh soi trực tràng có hình ảnh niêm mạc xung huyết, có các điểm chảy máu, niêm mạc có vết trợt nông.
- + Độ 2: Đau bụng mót rặn, buồn đi ngoài, đại tiện nát thường có máu. Hình ảnh trên soi trực tràng là niêm mạc bong trợt, có vết loét.

+ Độ 3: Đau quặn mót rặn, đại tiện nát hoặc lỏng, đau rát hậu môn khi đi ngoài và có kèm máu tại phân. Hình ảnh soi trực tràng có vết loét tổn thương sâu, có kèm hoại tử.

### **1.1.7. Điều trị viêm trực tràng chảy máu sau xạ trị**

Liệu pháp xạ trị vùng tiểu khung thường khiến bệnh nhân bị viêm ở một số cơ quan thuộc vùng khung chậu và thường gặp biến chứng nặng nhất là chảy máu trực tràng không ngưng. Biến chứng nặng có thể làm phát sinh các triệu chứng nghiêm trọng như rối loạn đại tiện, mất máu nhiều dẫn đến suy nhược cơ thể, ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Việc điều trị giải quyết các triệu chứng kết hợp áp dụng chế độ ăn thích hợp cũng là cách để nâng cao hiệu quả điều trị, giúp cho bệnh nhân giảm bớt gánh nặng về bệnh tật.

#### **1.1.7.1. Chế độ ăn và sinh hoạt [29], [37], [41]**

- Chế độ ăn:

Bệnh nhân phải kiêng ăn những thực phẩm sau:

- Thức ăn nhiều dầu mỡ, thức ăn chế biến sẵn, thức ăn không đảm bảo an toàn vệ sinh thực phẩm gây rối loạn tiêu hóa.
- Không uống sữa tươi, rau sống, đồ ngọt vì sẽ làm triệu chứng rối loạn đại tiện của bệnh nhân càng trở nên trầm trọng hơn.
- Đồ cay nóng, ớt, tỏi, mù tạt,..
- Các chất kích thích như rượu bia, đồ uống chứa cồn, cafe, chè đặc,...
- Tránh ăn nhiều thức ăn có chất xơ: lúa mỳ, đậu hà lan, bắp cải, măng, hoa quả khô.

Một số thực phẩm phải bổ sung trong chế độ ăn:

- Bổ sung chất đạm cho cơ thể từ các loại thực phẩm như thịt lợn nạc, cá, sữa đậu nành.
- Uống đủ nước.

- Ăn các thực phẩm có lượng chất xơ vừa phải: Khoai tây, cà rốt, gạo, bí canh, bí đỏ.
- Các loại trái cây nên gọt vỏ để tránh cọ xát lên thành đại tràng.
- Chế biến thức ăn dưới dạng hấp luộc giúp dễ tiêu hóa hơn.
  - Chế độ sinh hoạt:
    - Thời gian làm việc nghỉ ngơi phải hợp lý để giúp hồi phục cơ thể.
    - Ăn uống vào những thời điểm nhất định trong ngày.
    - Tập thói quen đi vệ sinh đúng giờ.
    - Tăng cường vận động nhẹ nhàng nâng cao sức khỏe, tránh ngồi lâu một chỗ.
    - Tinh thần luôn thoải mái, vui vẻ bằng cách tham gia các hoạt động giải trí lành mạnh: xem phim, nghe nhạc, bơi lội,.. tránh căng thẳng stress.
- Giữ vệ sinh cá nhân sạch sẽ và đặc biệt vệ sinh lau khô vùng hậu môn sau mỗi lần đi đại tiện.

#### ***1.1.7.2. Các loại thuốc thường dùng:***

##### *Thuốc làm giảm nhu động ruột:*

- Loperamid
  - + Tác dụng: Giảm nhu động ruột, giảm tiết dịch đường tiêu hóa và làm tăng trương lực cơ thắt bàng quang. Do đó, có tác dụng điều trị tiêu chảy.
  - + Liều dùng: 4mg/ngày, sau mỗi lần đi ngoài uống thêm 2mg cho tới khi cầm ỉa.
  - + Liều duy trì: 6 – 8mg/ngày, tối đa 16mg/ngày [48], [50].

##### *Thuốc làm giảm mức độ chảy máu*

- Formalin
  - + Dùng Fomalin 4% được sử dụng làm giảm mức độ chảy máu tại trực tràng. Fomalin 4% được tẩm vào một miếng gạc, sau đó đưa vào trực tràng qua đường hậu môn để formalin tiếp xúc với niêm mạc bị chảy máu trong vòng hai phút. Có thể lặp lại nhiều lần đến khi niêm mạc ngừng chảy máu.

+ Tác dụng: Cầm máu

+ Chống chỉ định: Dò trực tràng, loét sâu hoặc chấn thương đường hậu môn [40], [46], [47].

- Sucrafact

Liều dùng: Pha 3g Sucrafact trong 15ml dung dịch dùng để thụt hậu môn ngày 1 lần. Có thể dùng cho đến khi giảm chảy máu [36], [48], [50].

Thuốc chống viêm:

- Hydrocortisone acetate

+ Dùng dạng bột 1% ngày 3 lần hoặc viên đạn 25mg đặt hậu môn ngày 2 lần

+ Chống chỉ định: Nghi ngờ có nhiễm khuẩn tiến triển.

+ Thận trọng: Không nên dùng kéo dài do gây teo niêm mạc trực tràng [48], [50].

**1.1.7.3. Các phương pháp khác**

- Argon plasma coagulation

Máy tạo ra dòng nhiệt điện tác dụng lên tổn thương, dựa trên catheter như một kênh dẫn điện trong lòng của nó. Khí trơ Argon đi qua catheter, được ion hóa bằng cách kích hoạt dòng điện của kênh trước khi phóng ra xa ở đầu sonde. Điều này tạo nên các electron tự do, ion dương, ion âm hay các phân tử của khí trơ. Khi khí giữa điện cực và mô tổn thương là khí trơ, cường độ dòng điện cần đạt 500v/mm để tạo nên hiện tượng khử ion, khoảng cách giữa đầu dò và mô là 5 mm sẽ tạo ra hiệu ứng nhiệt là đông tổn thương. Việc điều trị VTTCM do tia xạ đang được áp dụng rộng rãi ở nhiều nước trên thế giới và cho thấy có hiệu quả [26], [33], [49].

- Liệu pháp oxy liều cao; Dùng các acid béo chuỗi ngắn

- Phẫu thuật: Được chỉ định khi bệnh nhân có các biến chứng nặng nề như tắc ruột, thủng ruột, rò trực tràng – bàng quang, rò trực tràng – âm đạo, hoại tử hay chảy máu nhiều đe dọa tính mạng của bệnh nhân [34].

## 1.2. VIÊM TRỰC TRÀNG SAU XẠ TRỊ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

### 1.2.1. Quan niệm YHCT về UT CTC và VTTCM sau tia xạ UT CTC

- Về Ung thư cổ tử cung (UT CTC)

Trong y học cổ truyền (YHCT), danh từ “Ung thư” dùng để chỉ các loại ung nhọt phát sinh cấp tính (ung), hoặc mạn tính (thư). Trong các sách “Linh khu”, “Chư bệnh nguyên hậu luận” đã có những khái niệm như “thạch thư” mô tả giống ung thư xương hay “thạch ung” mô tả giống ung thư hạch. Sau triều đại Kim Nguyên ở Trung Quốc cho đến nay thường dùng cụm từ “Thũng lự” để chỉ các loại ung thư nói chung, còn với loại ác tính thì dùng từ “Nham” (đá núi) vì bờ của khối u nham nhở và cứng như đá. Như vậy ung thư trong y học hiện đại thuộc nham chứng trong YHCT.

YHCT quan niệm rằng cơ chế bệnh sinh của chứng nham chủ yếu gồm 4 mặt, được khái quát thành: “Độc, ứ, đàm, hư” [22]. Cụ thể là, nhiệt tà xâm phạm vào cơ thể, lâu ngày sẽ uất kết lại thành nhiệt độc. Nội thương tình chí bị uất kết cũng có thể thành hỏa. Hỏa nhiệt làm tổn thương khí, đốt nóng tạng phủ, tích lại bên trong lâu ngày thành khối, tân dịch gặp hỏa thành đàm, khí huyết đàm trọc bế tắc tại kinh lạc, tạng phủ kết thành bệnh; Buồn rầu bực tức làm cho khí nghịch lên khiến cho đường vận hành của lục kinh không thông, khí âm không được vận hành, huyết bị ngưng tụ ở trong không thể tán ra được, tân dịch bít trệ lại không thấm được đến toàn thân, đọng lại lâu ngày không vận hành được, vậy hình thành tích; Đàm sinh bách bệnh, trong cơ thể người có khối tích tụ là do đàm cho nên các loại ung bướu đều có liên quan mật thiết đến đàm. Sách Nội kinh có chỉ ra: “Chính khí tồn nội, tà bất khả can” nhấn mạnh chính khí có ý nghĩa quan trọng đối với sự phát sinh và dự phòng bệnh tật [27]. Bệnh u ác tính xuất hiện nhanh chóng, tà độc phát tán, bệnh tình nguy hiểm, người bệnh suy kiệt, thậm chí xuất hiện chứng âm hư, dương hư, khí hư, huyết hư. Ung thư cổ tử cung theo YHCT là chứng hậu do các nguyên nhân: Nhiệt độc, khí trệ huyết ứ, đàm ngưng và chính khí hư tổn.



- **Về viêm trực tràng chảy máu (VTTCM) sau tia xạ UT CTC**

Bệnh VTTCM thuộc chứng tiện huyết theo YHCT. Tiện huyết là đại tiện ra máu. Huyết có thể ra đơn thuần (ỉa toàn máu), có thể ra trước phân, có thể ra sau phân. Huyết có thể màu đỏ, màu sẫm hoặc đen. Kim quỹ yếu lược chia ra làm hai loại là cận huyết và viễn huyết. Huyết màu tím đen, ra sau phân là viễn huyết, có thể từ vị, tiểu trường xuống đại trường để ra ngoài. Nguyên nhân gây ỉa máu trong trường hợp này thường do tỳ hư không nhiếp được huyết, hoặc thấp nhiệt khu trú ở đại tràng làm tổn thương lạc mạch ở đại trường gây nên chứng nhiệt bức huyết vọng hành.

Bệnh nhân ung thư đã luôn ở thể nhiệt, xạ trị trên bệnh nhân ung thư làm các triệu chứng nhiệt của bệnh nhân càng nặng thêm. Theo lý luận YHCT, tia xạ tương đương với nhiệt độc tác động lên bệnh nhân làm tổn thương tân dịch, gây nên nhiều chứng trên lâm sàng như: người nóng, đau miệng, họng khô, háo khát, rêu lưỡi khô, đại tiện lỏng hoặc táo, nát kèm theo phân máu.

### **1.2.2. Biện chứng luận trị**

Theo YHCT, bức xạ ion hóa của tia xạ là một loại vật chất có tính nhiệt. Nhiệt độ xâm nhập, tích tụ ở trực tràng làm công năng bài tiết của trực tràng bị ảnh hưởng. Điều này khiến cho thấp nhiệt ngưng trệ, khí huyết không thông mà sinh bệnh. Do vậy, xuất hiện các triệu chứng: ỉa lỏng hoặc nát, có thể đại tiện ra chất nhầy, đại tiện nhiều lần trong ngày. Kết hợp với thấp nhiệt, tình trạng đau rát hậu môn càng tăng lên, đau bụng do khí huyết ứ trệ hoặc đại tiện ra máu do nhiệt quá thịnh, nhiệt bức huyết vọng hành. Trong giai đoạn này, triệu chứng nhiệt là chính. Do đó, cần sử dụng pháp thanh nhiệt trừ thấp, chỉ tả.

Thấp nhiệt lưu lâu trong đại tràng cản trở công năng thăng thanh giáng trọc của tỳ. Tỳ ưa táo ghét thấp, thấp nhiệt lưu lâu ngày sẽ làm cho tỳ hư. Tỳ hư sẽ không thống nhiếp được huyết nên gây đại tiện ra máu. Bệnh mắc lâu

ngày, bệnh nhân lo lắng quá độ không những làm tổn thương tạng tỳ mà còn hại cả tâm, làm cho tâm tỳ lưỡng hư.

Đồng thời, trong giai đoạn này thấp nhiệt còn lưu lại nên triệu chứng lâm sàng có cả hư lẫn thực, tùy từng bệnh nhân mà biểu hiện hư nhiều hơn hay thực nhiều hơn. Triệu chứng bao gồm: Æa lỏng nhiều lần trong ngày kèm theo chất nhầy, đau quặn mót rặn nhiều, đại tiện ra máu đỏ tươi, lưỡi đỏ, rêu vàng nhớt mà mạch sắc. Tỳ hư nhiều gây đại tiện ra máu cục hoặc sẫm màu, người gầy, mệt mỏi, ăn uống kém, chướng bụng, ăn không tiêu, lưỡi nhợt ít rêu, mạch trầm nhược. Hoặc bệnh nhân có thể hư thực lẫn lộn với triệu chứng kết hợp của 2 thể trên. Pháp điều trị được dùng là : Kiện tỳ ích khí, thanh nhiệt giải độc, chỉ huyết chỉ thống.

### 1.2.3. Thể bệnh lâm sàng

<b>Triệu chứng lâm sàng</b>	<b>Thể thấp nhiệt</b>	<b>Thể tỳ hư không nhiếp huyết</b>
Vọng chẩn	Sắc lưỡi đỏ, môi đỏ Chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng nhòn	Sắc nhợt, người gầy, mệt mỏi Chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng mỏng
Vãn chẩn	Tiếng nói to Hơi thở thô	Tiếng nói nhỏ, yếu
Vấn chẩn	Đau rát hậu môn Đại tiện ra máu đỏ tươi, có thể kèm theo cả chất nhầy	Ăn uống kém Đại tiện phân lỏng, ra máu cục, màu đỏ sẫm
Mạch chẩn	Mạch hoạt sắc	Mạch trầm tế

### 1.2.4. Phương pháp điều trị

Dựa theo thể bệnh sẽ có pháp điều trị phù hợp với biểu hiện chứng hậu chứng trạng biểu hiện trên lâm sàng:

\* Trong giai đoạn đầu: Thông thường tổn thương bệnh nhân gặp phải do nguyên nhân thấp nhiệt gây nên. Pháp điều trị trong giai đoạn này là:

Thanh nhiệt, trừ thấp, chỉ tả, lương huyết, chỉ huyết. Bài thuốc cổ phương hay được sử dụng là Cát căn cầm liên thang gia thực dược, cam thảo [53], [54], [55]. Trong đó, Cát căn giải biểu, thanh nhiệt, tăng dương khí của tỳ để chỉ tả; hợp với Hoàng cầm, Hoàng liên khô hàn để thanh nhiệt tảo thấp ở trường vị. Cam thảo hòa trung, Thực dược để hành khí hòa huyết chỉ thông. Hoặc có thể dùng bài Địa du tán để chỉ huyết.

\* Trong giai đoạn sau: Nguyên nhân chủ yếu là tỳ hư không thông nhiếp huyết kèm theo thấp nhiệt vẫn còn ứ đọng nên pháp điều trị được sử dụng là: Kiện tỳ ích khí, thanh nhiệt chỉ huyết, chỉ thông [56], [57]. Bài thuốc có thể dùng là Hoàng thổ thang gia giảm.

### **1.3. NHỮNG NGHIÊN CỨU VỀ TRỊ LIỆU VTTTCM SAU XẠ TRỊ UNG THƯ' CỔ TỬ CUNG**

#### **1.3.1. Nghiên cứu ở nước ngoài**

- Trong giai đoạn đầu: Thấp nhiệt

Lưu Bảo Câu, Trần Doãn (2003) nghiên cứu bài Cát căn cầm liên thang thực hiệu môn điều trị 65 bệnh nhân viêm loét đại tràng tại Trung y dược Quảng Tây [52].

Uông Hoa Ái (2009) tại đại học Trung y dược Nam Kinh nghiên cứu bài thuốc Cát căn cầm liên thang gia vị điều trị viêm trực tràng sau tia xạ trên lâm sàng và thực nghiệm thấy rằng trên lâm sàng điều trị 26 bệnh nhân có hiệu quả 96,2% [53].

Tiêu Phối (2017) tại Đại học Trung Y dược Hồ Bắc nghiên cứu cơ chế tác dụng điều trị bệnh viêm trực tràng sau xạ trị của bài thuốc Cát căn cầm liên thang gia vị đạt hiệu quả cao trên lâm sàng [54].

- Trong giai đoạn sau:

Ứng Kiền Lân, Khuất Thống Hồng, Trần Dũng Xán (1997), nghiên cứu Bán hạ tả tâm thang thực hiệu môn điều trị 29 bệnh nhân viêm đại tràng mạn tính tại Trung y Tứ Xuyên [55].

Triệu Khải Hồng (2008) tại Bệnh viện tổng tỉnh Sơn Tây đã nghiên cứu tác dụng của Bài thuốc Sâm linh bạch truật tán gia Hoàng liên, Bán chi liên, Bạch hoa xà thiệt thảo, Bạch đầu ông điều trị viêm trực tràng sau tia xạ cho 22 bệnh nhân, thấy đạt hiệu quả là 17 ca (77,3 %) [56].

Lý Hải Cường (2008) tại Bệnh viện trung y Hạ Châu tỉnh Quảng Tây nghiên cứu bài thuốc Bạch đầu ông thang gia Vân nam dược thảo thụ hậu môn cho 32 bệnh nhân viêm trực tràng mãn tính sau tia xạ, đạt hiệu quả 29 ca (90,7%) [57].

Đỗ Tâm Nghĩa (2010) tại Khoa ung thư Bệnh viện trung y tỉnh Giang Tô nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia Bạch hoa xà thiệt thảo, Bán chi liên điều trị cho 25 bệnh nhân, đạt hiệu quả là 88% [58].

### **1.3.2. Nghiên cứu trong nước:**

Tại Việt Nam, các tác giả Nguyễn Bội Hương, Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Thị Ngọc Linh (2013) đã sử dụng bài thuốc nghiên cứu Nhị chỉ thang dạng sắc uống để điều trị bệnh viêm trực tràng chảy máu, có hiệu quả 91,7% [12]. Nguyễn Thị Ngọc Linh, Nguyễn Thị Thu Hà (2020) đã sử dụng bài thuốc cổ phương Cát căn Hoàng cầm Hoàng liên thang thụ hậu môn để điều trị bệnh viêm trực tràng chảy máu [17]

## **1.4. TỔNG QUAN CỐM NHỊ CHỈ**

### **1.4.1. Xuất xứ**

Thuốc cốm Nhị chỉ là chế phẩm được cải tiến dạng thuốc từ bài thuốc sắc Nhị chỉ - có nguồn gốc xuất phát từ bài thuốc cổ phương Quy tỳ thang đã gia giảm nhiều vị thuốc. Bài thuốc dựa trên cơ sở lý luận là việc tia xạ vào vùng tiêu khung trong quá trình điều trị ung thư cổ tử cung tương đương với nhiệt độ tác dụng lên cơ thể, gây ảnh hưởng đến vùng đại trực tràng làm công năng bài tiết bị ảnh hưởng mà gây nên bệnh. Bệnh nhân có chứng: đau quặn, luôn mót rặn, đại tiện nhiều lần trong ngày, phân lỏng hoặc nát, có máu ở nhiều mức độ khác nhau. Ngoài ra, các bệnh nhân ung thư thường có các

triệu chứng của tâm tỳ hư như: ăn kém, lo lắng, ngủ không yên giấc... Do đó, pháp điều trị trong trường hợp này là dưỡng tâm kiện tỳ, chỉ huyết, chỉ thống, thanh nhiệt, giải độc.

Thành phần chính của bài thuốc là các vị thuốc có tác dụng kiện tỳ ích khí như: Đẳng sâm, Hoàng kỳ, Bạch truật..., các vị bổ huyết như Đương quy, Hà thủ ô; các vị tác dụng lý khí chỉ thống như Mộc hương, Ô dước; hay các vị thanh nhiệt trừ thấp, giải độc, có tác dụng ức chế sự phát triển của vi khuẩn và tế bào ung thư như: Kim ngân hoa, Bạch hoa xà thiệt thảo, Hoàng đằng. Các vị có tác dụng cầm máu như: Cỏ mực sao đen, Trắc bách diệp sao đen, Hòe hoa sao, Bạch mao căn. Bài Nhị chỉ có tác dụng: thanh nhiệt giải độc, kiện tỳ, chỉ huyết, chỉ thống và chỉ tả.

Bài thuốc Nhị chỉ đã được nghiên cứu có tác dụng điều trị hiệu quả cho bệnh nhân viêm trực tràng chảy máu sau xạ trị ung thư cổ tử cung dưới dạng thuốc sắc [12]. Trong quá trình điều trị tác dụng phụ của tia xạ trên trực tràng, bài thuốc cho thấy có hai tác dụng nổi bật hơn là chỉ huyết và chỉ thống. Bởi vậy, bài thuốc có tên là “Nhị chỉ thang”. Bài thuốc này cũng đã được nghiên cứu có tác dụng điều trị tốt cho bệnh nhân viêm bàng quang chảy máu sau xạ trị ung thư cổ tử cung [15]

#### 1.4.2. Thành phần thuốc cốt Nhị chỉ

**Bảng 1.2. Thành phần cốt thuốc Nhị chỉ**

Vị thuốc	Tên khoa học	Tính vị quy kinh	Tác dụng	Liều dùng
Đẳng sâm	<i>Codonopsis sp</i>	Vị ngọt, tính bình	Kiến tỳ, ích khí	12g
Hoàng kỳ	<i>Astragalus membranaceus</i>	Vị ngọt, tính ôn	Bổ khí	16g
Đương quy	<i>Angelica sinensis</i>	Vị ngọt cay, tính ôn	Bổ huyết, hoạt huyết thông kinh	12g

Bạch truật	<i>Atractylodes macrocephala</i> <i>Koidz</i>	Vị ngọt đắng, tính ôn	Kiến tỳ hòa trung, táo thấp hóa đàm	12g
Long nhãn	<i>Euphoria longana</i> <i>Lamk</i>	Vị ngọt, tính bình	Bổ tâm, dưỡng huyết an thần ích	12g
Cam thảo	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> <i>Fish</i>	Vị ngọt, tính bình	Bổ tỳ vị, điều hòa các vị thuốc	08g
Toan táo nhân sao	<i>Zizyphus jujuba</i> <i>Lamk</i>	Vị ngọt, tính bình	Dưỡng tâm an thần	10g
Kim ngân hoa	<i>Lonicera japonica</i> <i>Thunb</i>	Vị ngọt đắng, tính lạnh	Thanh nhiệt giải độc	10g
Bạch hoa xà thiệt thảo	<i>Oldenlandia difusa</i> <i>Roxb</i>	Vị ngọt, tính lương	Thanh nhiệt giải độc, khứ ứ tiêu sang	12g
Mộc hương	<i>Sausurea lappa</i> <i>Clake</i>	Vị cay, tính ấm	Hành khí, chỉ thông, kiện tỳ	08g
Ô dược	<i>Lindera myrrha</i> <i>Merr</i>	Vị cay, tính ấm	Hành khí, tiêu thực	12g
Hồ hoa sao	<i>Sophora japonica</i> <i>L</i>	Vị đắng, tính bình	Thanh nhiệt lương huyết, chỉ huyết	10g
Trắc bách diệp sao đen	<i>Biota orientalis</i> <i>Endi, Thuja orientalis</i>	Vị đắng chát, tính hơi hàn	Lương huyết, chỉ huyết, thanh thấp nhiệt	12g
Cỏ mực sao đen	<i>Eclipta prostrata</i>	Vị ngọt, tính lương	Lương huyết, chỉ huyết	12g
Bạch mao căn	<i>Imperatae cylindrical</i> <i>P.Beauv</i>	Vị ngọt, tính hàn	Thanh nhiệt, lợi thấp	10g

Hà thủ ô	<i>Fallopia multiflora</i> <i>Thunb.</i> <i>Haralson</i>	Vị đắng chát, tính âm	Bổ can thận, bổ huyết	12g
Hoàng đằng	<i>Fibraurea recsia</i> <i>Pierre,</i> <i>fibraurea</i> <i>tinctoria Lour</i>	Vị đắng, tính hàn	Thanh nhiệt trừ thấp, giải độc	12g

Hàm lượng 1 thang thuốc tương đương với 12 gói cốm thuốc nhị chỉ 10g/1 gói

Lô sản xuất: 010720

Thời gian sử dụng: 2 năm - 072022

#### 1.4.3. Cơ chế tác dụng của thuốc

Bài thuốc “Nhị chỉ thang” có gốc từ bài thuốc cổ phương “Quy tỳ thang” với mục đích ích khí bổ huyết, kiện tỳ dưỡng tâm được gia thêm các vị thuốc thanh nhiệt giải độc, chỉ huyết mà thành. Các vị thuốc như Đẳng sâm, Hoàng kỳ, Bạch truật, Cam thảo ngọt ấm để bổ tỳ ích khí. Đương qui có vị ngọt, cay, ấm có tác dụng dưỡng can sinh huyết. Táo nhân, Long nhãn vị ngọt bình để dưỡng tâm an thần. Mộc hương có tác dụng lý khí tĩnh tỳ, kết hợp với Ô dược làm tăng tác dụng hành khí chỉ thông của bài thuốc, giúp làm giảm các cơn đau do bệnh gây nên. Bài thuốc dùng lượng lớn các vị thuốc kiện tỳ bổ khí để giúp sinh huyết chỉ huyết, làm cho bệnh nhân không những hết đại tiện ra máu mà còn có thể thấy cơ thể khỏe mạnh. Lượng thuốc kiện tỳ được dùng dựa theo lý luận rằng tỳ là nguồn gốc sinh hóa của khí huyết [32]. Tiếp sức trong việc chỉ huyết, bài thuốc còn sử dụng thêm các vị thuốc bổ huyết sao đen như Trắc bách diệp, Cỏ nhọ nồi sao. Hoa hòe có chứa chất rUng thurin có tác dụng làm bền thành mạch, làm ổn định các thành mạch bị tổn thương

do tia xạ, làm giảm khả năng chảy máu. Ngoài ra, trong bài thuốc còn có nhiều vị có tính năng thanh nhiệt giải độc, trừ thấp như: Kim ngân hoa, Bạch hoa xà thiệt thảo, Bạch mao căn, Hoàng đằng có tác dụng chống viêm từ đó làm giảm đau, giảm nóng rát vùng hậu môn. Bạch hoa xà thiệt thảo đã được chứng minh có khả năng ức chế tế bào ung thư. Kim ngân hoa, Hoàng đằng có tác dụng thanh nhiệt, giải độc với tính năng dược lý gần giống một số loại kháng sinh nên có tác dụng ức chế sự phát triển của vi khuẩn. Vị thuốc Bạch mao căn có tác dụng thanh nhiệt lợi thấp, chỉ huyết, chủ yếu ở đường tiết niệu góp phần chống viêm, cầm máu vùng bàng quang. Đây là cơ quan có vị trí giải phẫu gần với trực tràng và cùng chịu tác động của tia xạ UT CTC với ảnh hưởng tương tự.

Như vậy, bài thuốc “Nhị chỉ thang” có hai tác dụng chính là tác dụng giảm đau – chỉ thống và tác dụng cầm máu – chỉ huyết. Tác dụng giảm đau do công năng của các vị thuốc có tác dụng hành khí, chống viêm và an thần tạo nên. Còn tác dụng cầm máu là do các vị thuốc có tác dụng kiện tỳ để thống huyết, nhiếp huyết phối hợp với các vị thuốc có tác dụng cầm máu và các vị thuốc có tác dụng chống viêm mà thành.

#### **1.4.4. Các nghiên cứu đã được tiến hành**

Cốm tan Nhị chỉ là bài thuốc nghiệm phương đã được nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn tại Khoa Đông y thực nghiệm – Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương năm 2020. Kết quả nghiên cứu cho thấy chế phẩm không gây độc tính cấp và bán trường diễn cho chuột và thỏ nghiên cứu.

##### **\* Về độc tính cấp:**

- Không xác định được LD<sub>50</sub> của Cốm tan Nhị chỉ trên chuột nhắt trắng theo đường uống.

- Cốm tan Nhị chỉ an toàn và không gây độc tính cấp với liều 82,5g/1kg thể trọng chuột.



**\* Về độc tính bán trường diễn:**

- Mẫu thuốc thử Côm tan Nhị chỉ ở cả 2 liều 15,12g/kg và 45,36g/kg/ngày (tương đương với liều dùng trên lâm sàng và gấp 3 lần liều dùng trên lâm sàng) không gây độc tính bán trường diễn trên thỏ khi cho thỏ uống trong 6 tuần liên tục

- Côm tan Nhị chỉ không gây độc tính bán cấp lên chức năng gan thận thỏ thực nghiệm [18]

## CHƯƠNG 2

### CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU

##### 2.1.1. Thành phần cốt thuốc Nhị chỉ

**Bảng 2.1: Thành phần, hàm lượng thuốc trong bài Nhị chỉ**

STT	Tên thuốc	Tên khoa học	Hàm lượng	Tiêu chuẩn
1	Đẳng sâm	<i>Codonopsis sp</i>	12g	DD VN V [1]
2	Hoàng kỳ	<i>Astragalus membranaceus</i>	16g	DD VN V [1]
3	Bạch truật	<i>Atratyloides macrocephala Koidz</i>	12g	DD VN V [1]
4	Đương quy	<i>Angelica sinensis</i>	12g	DD VN V [1]
5	Long nhãn	<i>Euphoria longana Lamk</i>	12g	DD VN V [1]
6	Cam thảo	<i>Glycyrrhiza uralensis Fish</i>	08g	DD VN V [1]
7	Toan táo nhân sao	<i>Zizyphus jujuba Lamk</i>	10g	DD VN V [1]
8	Hồe hoa sao	<i>Sophora japonica L</i>	10g	DD VN V [1]
9	Trắc bách diệp sao đen	<i>Biota orientalis Endi, Thuja orientalis</i>	12g	DD VN V [1]
10	Cỏ nhọ nồi sao đen	<i>Eclipta prostrate</i>	12g	DD VN V [1]
11	Kim ngân hoa	<i>Lonicera japonica Thunb</i>	10g	DD VN V [1]
12	Bạch hoa xà thiệt thảo	<i>Oldenlandia difusa Roxb</i>	12g	DD VN V [1]
13	Hoàng đằng	<i>Fibraurea recsia Pierre, fibraurea tinctoria Lour</i>	12g	DD VN V [1]
14	Bạch mao căn	<i>Imperatae cylindrical P.Beauv</i>	10g	DD VN V [1]
15	Ô dược	<i>Lindera myrrha Merr</i>	12g	DD VN V [1]
16	Hà thủ ô đỏ	<i>Fallopia multiflora Thunb. Haralson</i>	12g	DD VN V [1]
17	Mộc hương	<i>Sausuprea lappa Clake</i>	08g	DD VN V [1]

### **2.1.2. Dạng bào chế**

**Dạng thuốc:** Cốm tan trọng lượng 10g/gói.

Cốm đã được kiểm nghiệm độc tính cấp và bán trường diễn tại Khoa Đông y thực nghiệm Bệnh viện y học cổ truyền Trung ương. Kết quả là thuốc không gây độc tính cấp và bán trường diễn cho động vật nghiên cứu [18] Thuốc được sản xuất và đóng gói tại Khoa Dược, Bệnh viện Y học cổ truyền trung ương theo tiêu chuẩn cơ sở. 1 thang thuốc có 192g dược liệu, sau bào chế tạo được 120g cốm (12 gói)

### **2.1.3. Cách dùng**

Ngày dùng 12 gói chia 3 lần sau ăn sáng – trưa – tối 30 phút.

Liều tương đương với 1 thang thuốc sắc Nhị chỉ

## **2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

45 bệnh nhân viêm trực tràng chảy máu sau điều trị tia xạ ung thư cổ tử cung được điều trị nội trú tại khoa Kiểm soát và Điều trị ung bướu - Bệnh viện YHCTTW từ tháng 02/2020 đến tháng 09/2022.

### **2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu**

- Bệnh nhân được chẩn đoán Viêm trực tràng chảy máu sau xạ trị ung thư cổ tử cung độ I đến độ III theo tiêu chuẩn chẩn đoán Viêm trực tràng chảy máu sau xạ trị của Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương [16].

- Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu.

### **2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân khỏi nghiên cứu**

- Bệnh nhân mắc ung thư trực tràng.

- Bệnh nhân có di căn sau UT CTC.

- Bệnh nhân có các biến chứng nặng của bệnh như rò trực tràng – âm đạo, rò hậu môn.

- Bệnh nhân mắc các bệnh rối loạn đông máu, bệnh gan thận nặng như xơ gan, suy thận, đái tháo đường.

- Bệnh nhân trong tình trạng thiếu máu nặng có  $Hb \leq 70g/l$  có nguy cơ đe dọa tính mạng hoặc đau bụng đến mức cần dùng thuốc giảm đau.

- Bệnh nhân đã từng điều trị bằng hóa chất

- Bệnh nhân bỏ dở quá trình điều trị.

## **2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.3.1. Thiết kế nghiên cứu**

Tiến cứu, can thiệp lâm sàng, so sánh kết quả trước sau điều trị.

### **2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu**

Cỡ mẫu trong nghiên cứu: Chọn cỡ mẫu thuận tiện là 45 bệnh nhân.

### **2.3.3. Quy trình nghiên cứu**

#### **2.3.3.1. Chọn đối tượng nghiên cứu**

Các bệnh nhân sau khi được lựa chọn vào nghiên cứu sẽ được điều trị nội trú tại khoa Kiểm soát và Điều trị ung bướu Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương từ tháng 2/2020 đến tháng 9/2022.

#### **2.3.3.2. Phác đồ điều trị**

Bệnh nhân được hướng dẫn chế độ ăn uống và sinh hoạt trong quá trình điều trị. Phác đồ điều trị:

- Dung dịch Natriclorua 0.9% x 500ml/ngày.

- Dung dịch Glucose 5% x 500ml/ngày

Tốc độ truyền: 40 giọt/phút, truyền 5 ngày/tuần.

- Cốm tan Nhị chỉ 10g x 12 gói/ngày, uống chia 3 lần sáng, chiều, tối mỗi lần 4 gói sau ăn 30 phút.

### **2.3.4. Các chỉ tiêu theo dõi và thời điểm đánh giá**

#### **2.3.4.1. Đánh giá đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu**

Đánh giá đặc điểm chung của bệnh nhân khi bắt đầu nghiên cứu ( $T_0$ )

- Độ tuổi mắc bệnh.

- Thời gian bệnh nhân đại tiện ra máu.
- Các phương pháp điều trị trước đó.

#### **2.3.4.2. Các chỉ tiêu lâm sàng**

- Đánh giá lâm sàng được tiến hành tại 2 thời điểm: Bắt đầu điều trị ( $T_0$ ) và sau khi điều trị ( $T_{28}$ ).
  - Mạch
  - Nhiệt độ
  - Huyết áp
- Đánh giá lâm sàng ở các thời điểm:  $T_0$ ,  $T_7$ ,  $T_{14}$ ,  $T_{21}$ ,  $T_{28}$ 
  - Đau bụng
  - Lượng máu theo phân
  - Số lần đại tiện
  - Tính chất phân
  - Chóng mặt

#### **2.3.4.3. Các chỉ tiêu cận lâm sàng**

Đánh giá cận lâm sàng tại 2 thời điểm:  $T_0$  và  $T_{28}$

- Các chỉ số huyết học: HC, BC, TC, Hb, Hematocit
- Các chỉ số sinh hóa máu: Ure, Creatinin, AST, ALT.
- Soi trực tràng.

### **2.3.5. Phương pháp đánh giá**

#### **2.3.5.1. Phương pháp đánh giá triệu chứng lâm sàng**

Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương – Việt Nam đề ra bảng tiêu chuẩn tổng hợp đánh giá mức độ VTTTCM trên lâm sàng [16].

**Bảng 2.2: Mức độ viêm trực tràng chảy máu trên lâm sàng**

Mức độ Triệu chứng	Không triệu chứng	Nhẹ (Độ I)	Trung bình (Độ II)	Nặng (Độ III)
Đau bụng	Hết đau	Đau rất ít, gần như không đau	Đau âm ỉ	Đau quặn thành cơn
Lượng máu theo phân	Không có máu	Máu bám giấy vệ sinh	Máu nhỏ giọt theo phân	Phân toàn máu
Số lần đại tiện	Đại tiện 1 – 2 lần/ngày	Đại tiện 3 lần/ngày	Đại tiện 4 – 6 lần/ngày	Đại tiện $\geq$ 7 lần/ngày
Tính chất phân	Phân khuôn	Phân khuôn	Phân nát	Phân lỏng
Chóng mặt	Không chóng mặt	Khi bệnh nhân gắng sức	Khi bệnh nhân thay đổi tư thế	Khi bệnh nhân nghỉ ngoi

Cách xác định mức độ bệnh: Bệnh nhân được xếp vào độ nào khi có 4/5 triệu chứng của độ đó, hoặc 2/3 triệu chứng chính (Đau bụng, lượng máu theo phân và số lần đại tiện).

### 2.3.5.2. Phương pháp đánh giá trên cận lâm sàng

- Đánh giá các chỉ số huyết học:
  - + Số lượng HC, BC, TC và Hb, Hct.
  - + Thiếu máu được chia làm các mức độ [7]: thiếu máu nhẹ: Hb: 90 – 100g/l; thiếu máu trung bình: Hb: 70 – 90g/l; thiếu máu nặng: Hb < 70g/l.
- Đánh giá chỉ số sinh hóa: ure, creatinin, GOT, GPT.

- Đánh giá kết quả soi trực tràng: theo phân loại của Bộ Y tế Trung Quốc 2002 [56].

+ Độ 1: niêm mạc xung huyết, có các điểm chảy máu, niêm mạc có các vết trợt nông.

+ Độ 2: niêm mạc bong trợt, hình thành vết loét.

+ Độ 3: vết loét tổn thương sâu, có kèm hoại tử.

#### **2.3.5.3. Phương pháp đánh giá hiệu quả điều trị của bài thuốc**

Dựa vào phương pháp đánh giá tác dụng điều trị của Lý Hải Cường (Bệnh viện Trung Y Hạ Châu – Quảng Tây) 2008 [57].

- Loại A - tốt: Hết đau bụng, đại tiện không thấy máu bằng mắt thường, đại tiện 1 – 2 lần/ngày, phân khuôn. Soi trực tràng: niêm mạc còn xung huyết nhẹ.

- Loại B - khá: Hết đau bụng, đại tiện còn có ít máu bám giấy vệ sinh, đại tiện từ 3 lần/ngày, phân khuôn hoặc nát. Soi trực tràng: niêm mạc trực tràng còn phù nề, xung huyết (Độ 1)

- Loại C - trung bình: Còn đau bụng âm ỉ, đại tiện phân nát, đại tiện còn có máu nhỏ giọt theo phân, đại tiện 4 – 6 lần/ngày. Soi trực tràng: niêm mạc xung huyết, phù nề và có vết loét (Độ 2)

- Loại D - kém (không kết quả): Các triệu chứng lâm sàng không cải thiện, phải chuyển phương pháp điều trị khác.

#### **2.3.5.4. Đánh giá tác dụng không mong muốn**

Theo dõi các triệu chứng: Buồn nôn, nôn, đau đầu, hoa mắt chóng mặt trong suốt quá trình điều trị. Đánh giá ở 2 thời điểm  $T_0$  và  $T_{28}$ .

#### **2.3.6. Địa điểm và thời gian nghiên cứu**

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Kiểm soát và Điều trị ung bướu - Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương.

- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 02/2020 – tháng 9/2022.

### 2.3.7. Phương pháp phân tích số liệu

Số liệu thu thập được xử lý theo phương pháp thống kê y sinh học bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0.

Các thuật toán được sử dụng bao gồm: tính tỷ lệ %, trung bình ( $\bar{X}$ ) và độ lệch chuẩn (SD), T-Student test để so sánh sự khác nhau giữa hai trung bình, kiểm định  $\chi^2$  để so sánh sự khác nhau giữa các tỷ lệ.

Với  $p \geq 0,05$  sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Với  $p < 0,05$  sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

### 2.3.8. Vấn đề đạo đức của nghiên cứu

Đề tài được Hội đồng đạo đức của Học Viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam thông qua.

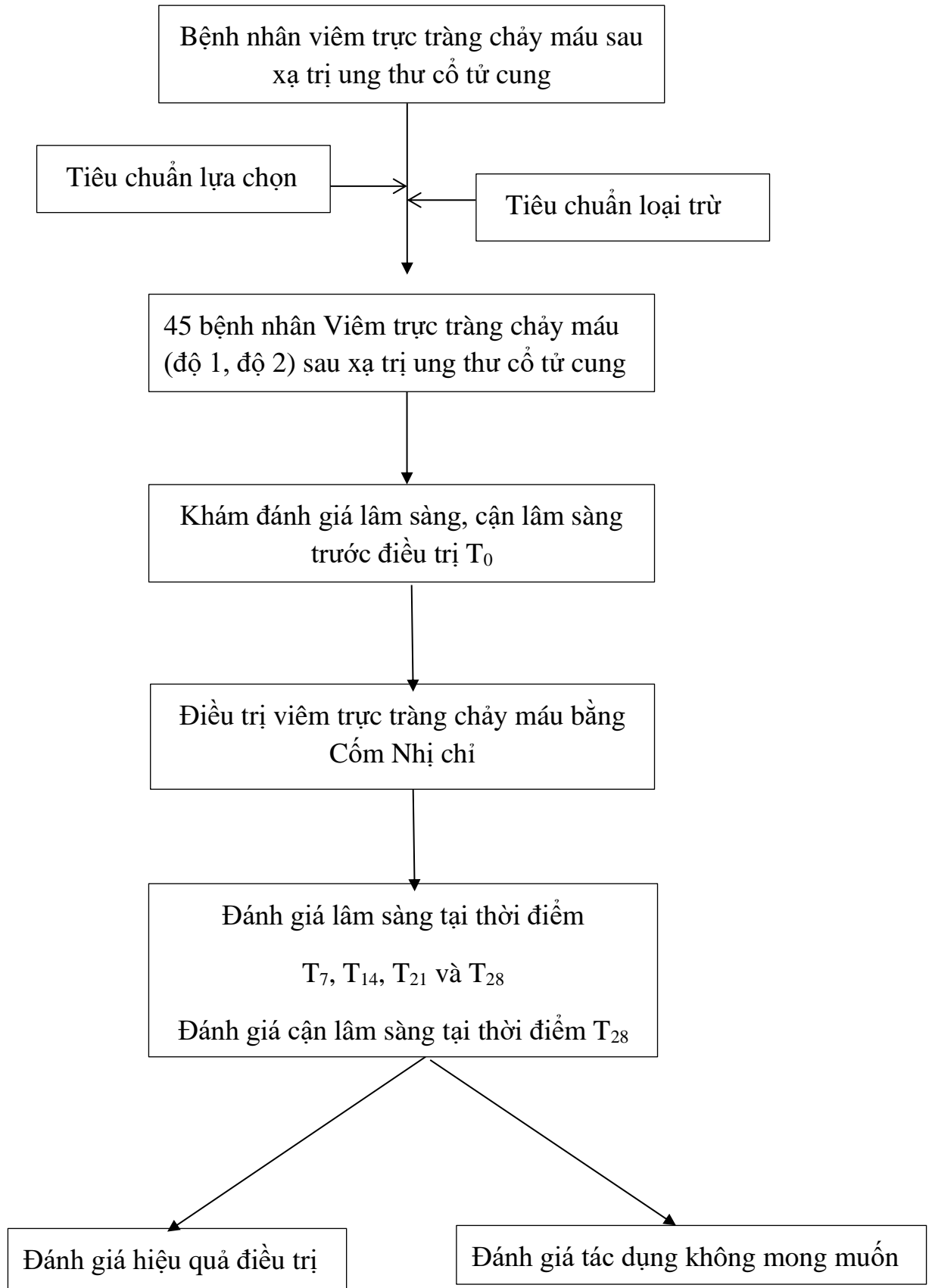
Khi tiến hành nghiên cứu được sự đồng ý của Ban Lãnh đạo Học Viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam và Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương.

Đảm bảo giữ bí mật các thông tin liên quan đến sức khỏe cũng như các thông tin khác của bệnh nhân nghiên cứu về danh tính, địa chỉ liên lạc.

Tất cả các bệnh nhân đều được nhóm nghiên cứu giải thích rõ mục đích, ý nghĩa của nghiên cứu và hoàn toàn tự nguyện tham gia. Nghiên cứu chỉ được tiến hành khi được sự đồng ý của bệnh nhân và họ có quyền rút khỏi nghiên cứu với bất kỳ lý do gì.

Khi đối tượng nghiên cứu có dấu hiệu nặng lên, không đáp ứng với điều trị, biểu hiện trên triệu chứng lâm sàng và/hoặc trên xét nghiệm, chúng tôi sẽ ngừng nghiên cứu và chuyển phương pháp điều trị.



**SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU**

## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ

#### 3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

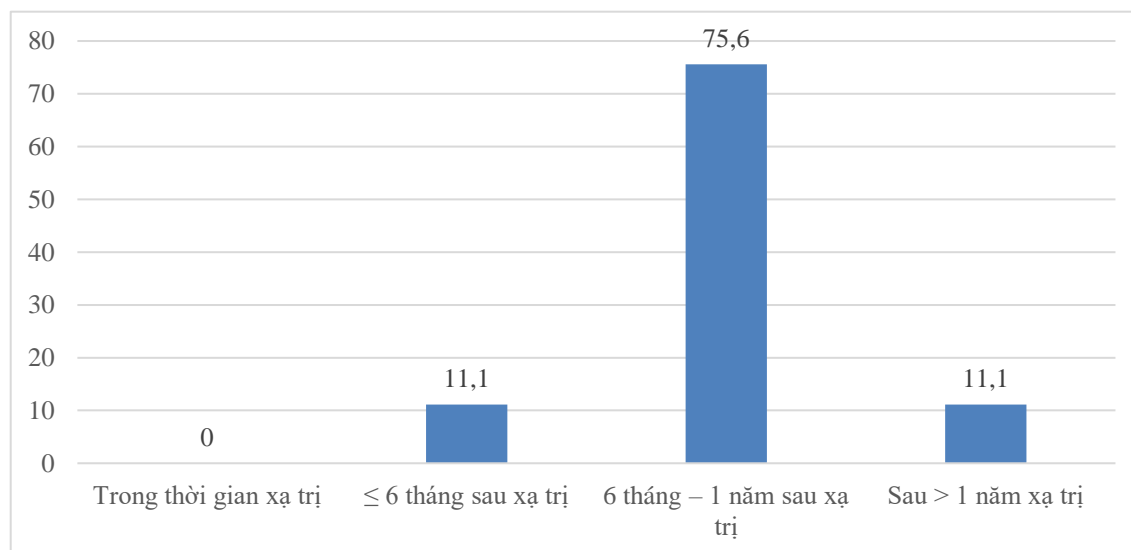
##### 3.1.1. Đặc điểm tuổi

**Bảng 3.1. Đặc điểm phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi**

Tuổi	n	Tỷ lệ %
< 45	4	8,9
45 - 55	8	17,8
> 55	33	73,3
Tổng	45	100
Trung bình	59,56 ± 8,35	

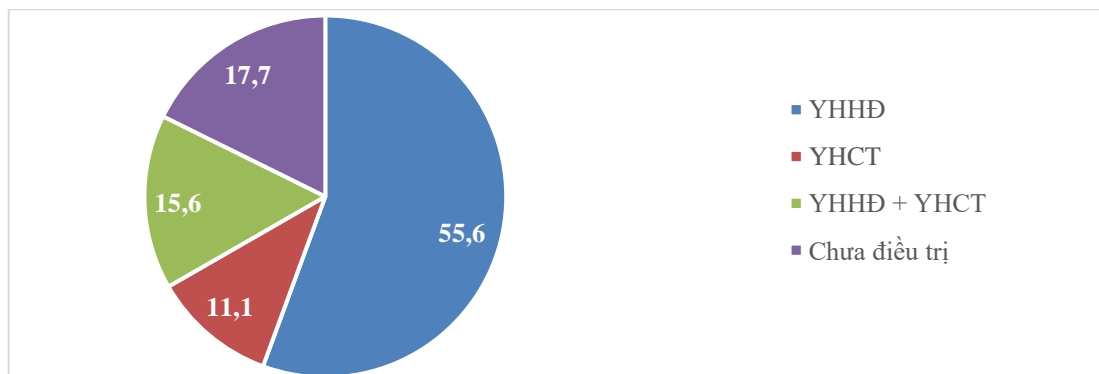
**Nhận xét:** Kết quả nghiên cứu cho thấy, số bệnh nhân trên 55 tuổi chiếm đa số (73,3%), Nhóm dưới 45 tuổi chỉ chiếm 8,9%. Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 59,56 ± 8,35 tuổi.

##### 3.1.2. Đặc điểm thời gian mắc bệnh



**Biểu đồ 3.1. Đặc điểm thời gian xuất hiện bệnh**

**Nhận xét:** Trong nghiên cứu không có bệnh nhân nào mắc bệnh trong thời gian xạ trị; thời gian mắc bệnh từ 6 tháng – 1 năm sau xạ trị chiếm tỷ lệ cao nhất là 75,6%.



**Biểu đồ 3.2. Đặc điểm các phương pháp đã điều trị**

**Nhận xét:** Kết quả nghiên cứu cho thấy có 55,6% bệnh nhân đã điều trị bằng phương pháp YHHD chiếm tỷ lệ cao nhất, 17,7% bệnh nhân chưa điều trị gì, 15,6% bệnh nhân đã điều trị kết hợp YHHD và YHCT, 11,1% bệnh nhân đã điều trị đơn thuần bằng phương pháp YHCT.

### 3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

#### 3.2.1. Kết quả cải thiện các triệu chứng lâm sàng

##### 3.2.1.1. Cải thiện triệu chứng đau bụng

**Bảng 3.2. Sự thay đổi mức độ đau bụng**

Mức độ	Độ 0 Không đau		Độ 1 Đau rất ít		Độ 2 Đau âm ỉ		Độ 3 Đau quặn thành cơn	
	n	%	n	%	n	%	n	%
T0	0	0	12	26,7	25	55,6	8	17,8
T7	0	0	25	55,6	19	42,2	1	2,2
$p_{T0-T7}$	$< 0,05$							
T14	3	6,7	37	82,2	5	11,1	0	0
$p_{T0-T14}$	$< 0,05$							
T21	13	28,9	29	64,4	3	6,7	0	0
$p_{T0-T21}$	$< 0,05$							
T28	24	53,3	20	44,4	1	2,2	0	0
$p_{T0-T28}$	$< 0,05$							

**Nhận xét:** Kết quả nghiên cứu cho thấy 100% bệnh nhân có triệu chứng đau bụng trước điều trị. Đánh giá mức độ đau bụng trước điều trị cho thấy số bệnh nhân đau bụng độ 2 chiếm tỷ lệ cao nhất là 55,6%, độ 1 chiếm 26,7%, có 17,8% đau bụng độ 3. Sau 14 ngày điều trị, không còn bệnh nhân đau bụng ở mức độ nặng (Độ 3), có 3 bệnh nhân (6,7%) hết đau bụng. Sau 28 ngày điều trị, có 24 bệnh nhân (53,3%) hết đau bụng, 20 bệnh nhân (44,4%) đau rất ít gần như không đau (Độ 1)

Sự khác biệt trước sau điều trị có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.2.1.2. Sự thay đổi lượng máu theo phân

**Bảng 3.3. Sự thay đổi lượng máu theo phân**

Mức độ	Độ 3 Phân toàn máu		Độ 2 Máu nhỏ giọt theo phân		Độ 1 Máu bám giấy vệ sinh		Độ 0 Không có máu	
	n	%	n	%	n	%	n	%
T0	8	17,8	36	80,0	1	2,2	0	0
T7	1	2,2	42	93,3	1	2,2	0	0
$p_{T0-T7}$	$< 0,05$							
T14	0	0	33	73,3	12	26,7	0	0
$p_{T0-T14}$	$< 0,05$							
T21	0	0	17	37,8	28	62,2	0	0
$p_{T0-T21}$	$< 0,05$							
T28	0	0	8	17,8	26	57,8	11	24,4
$p_{T0-T28}$	$< 0,05$							

**Nhận xét:** Trước điều trị 100% bệnh nhân đi ngoài có máu, trong đó có 80,0% bệnh nhân có máu nhỏ giọt theo phân (mức độ 2), 17,8% đại tiện phân toàn máu (mức độ 3).

Sau 14 ngày điều trị không còn bệnh nào đại tiện ra máu ở mức độ nặng (Độ 3). Sau 28 ngày, có 11 bệnh nhân (24,4%) không còn triệu chứng đi ngoài có máu, 26 bệnh nhân (57,8%) đại tiện ra máu ở độ nhẹ (Độ 1); 8 bệnh nhân (17,8%) đại tiện ra máu ở mức độ 2. Sự khác biệt trước và sau 7, 14, 21 và 28 ngày điều trị có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.2.1.3. Cải thiện số lần đại tiện

**Bảng 3.4. Sự thay đổi số lần đại tiện trên lâm sàng**

Mức độ	Độ 3 Đại tiện $\geq 7$ lần/ngày		Độ 2 Đại tiện 4 – 6 lần/ngày		Độ 1 Đại tiện $\leq 3$ lần /ngày		Độ 0 Đại tiện 1 – 2 lần/ngày	
	n	%	n	%	n	%	n	%
T0	8	17,8	8	17,8	29	64,4	0	0
T7	3	6,7	9	20,0	33	73,3	0	0
$P_{T0-T7}$	$> 0,05$							
T14	0	0	8	17,8	36	80,0	1	2,2
$P_{T0-T14}$	$< 0,05$							
T21	0	0	4	8,9	29	64,4	12	26,7
$P_{T0-T21}$	$< 0,05$							
T28	0	0	0	0	30	66,7	15	33,3
$P_{T0-T28}$	$< 0,05$							

**Nhận xét:** Trước điều trị, 100% bệnh nhân có rối loạn số lần đại tiện, mức độ nặng (độ 3) đại tiện  $\geq 7$  lần/ngày chiếm 17,8%, mức độ nhẹ (đại tiện  $\leq 3$  lần /ngày) chiếm đa số 64,4%. Số lần đại tiện giảm dần sau điều trị:

- Sau 14 ngày điều trị không còn bệnh nào bị rối loạn đại tiện ở mức độ 3, có 1 bệnh nhân (2,2%) hết rối loạn đại tiện.

- Sau 28 ngày, có 15 bệnh nhân (33,3%) hết rối loạn đại tiện, 30 bệnh nhân (66,7%) rối loạn ở mức độ nhẹ (Độ 1)

- Sự khác biệt trước và sau 14, 21, 28 ngày điều trị có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.2.1.4. Cải thiện tính chất phân

**Bảng 3.5. Sự thay đổi tính chất phân trên lâm sàng**

Mức độ	Độ 3 Phân lỏng		Độ 2 Phân nát		Độ 1 – Độ 0 Phân khuôn	
	n	%	n	%	n	%
T0	7	15,6	30	66,7	8	17,8
T7	1	2,2	34	75,6	10	22,2
$p_{T0-T7}$	$> 0,05$					
T14	0	0	19	42,2	26	57,8
$p_{T0-T14}$	$< 0,05$					
T21	0	0	4	8,9	41	91,1
$p_{T0-T21}$	$< 0,05$					
T28	0	0	0	0	45	100
$p_{T0-T28}$	$< 0,05$					

**Nhận xét:** Trước điều trị đa số bệnh nhân đại tiện phân nát (66,7%), 15,6% bệnh nhân đại tiện phân lỏng, có 17,8% phân khuôn.

Sau 14 ngày không còn bệnh nhân đại tiện phân lỏng (độ 3), bệnh nhân đại tiện phân khuôn chiếm đa số là 58,8%.

Sau 28 ngày điều trị 100% bệnh nhân đại tiện phân khuôn. Sự khác biệt về tỷ lệ tính chất phân của bệnh nhân trước điều trị và sau điều trị 14, 21, 28 ngày khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.2.1.5. Cải thiện triệu chứng chóng mặt

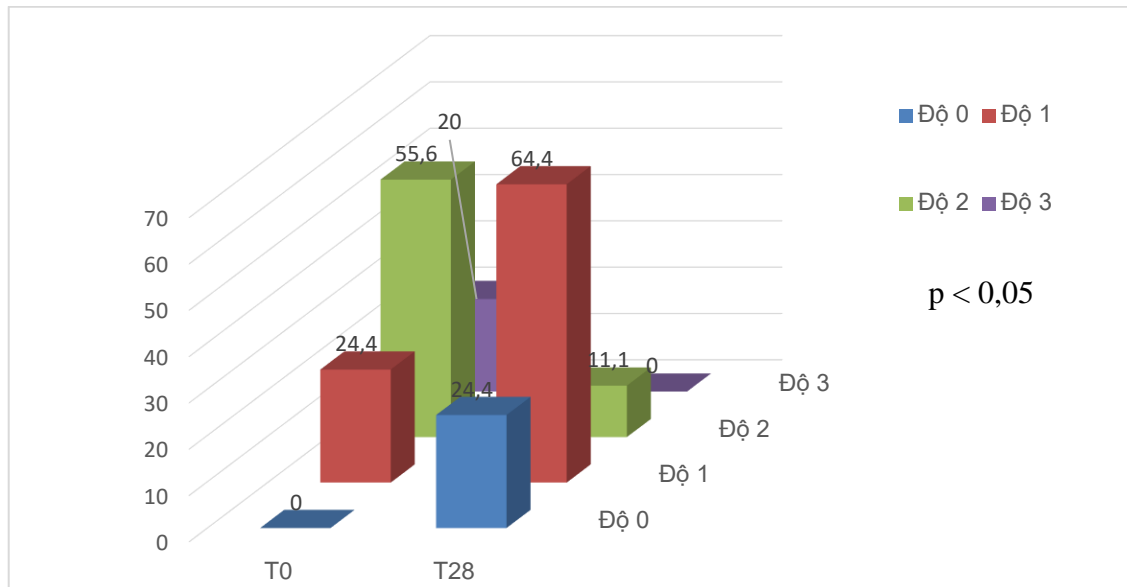
**Bảng 3.6. Sự thay đổi mức độ chóng mặt trên lâm sàng**

Mức độ	Độ 3 Chóng mặt khi nghỉ ngơi		Độ 2 Chóng mặt khi thay đổi tư thế		Độ 1 Chóng mặt khi gắng sức		Độ 0 Không chóng mặt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
T0	10	22,2	17	37,8	15	33,3	3	6,7
T7	1	2,2	20	44,4	16	35,6	8	17,8
$P_{T0-T7}$	$< 0,05$							
T14	0	0	8	17,8	25	55,6	12	26,7
$P_{T0-T14}$	$< 0,05$							
T21	0	0	1	2,2	23	51,1	21	46,7
$P_{T0-T21}$	$< 0,05$							
T28	0	0	0	0	12	26,7	33	73,3
$P_{T0-T28}$	$< 0,05$							

**Nhận xét:**

Trước điều trị có 93,34% bệnh nhân có chóng mặt từ mức độ nhẹ (Độ 1) đến mức độ nặng (Độ 3). Sau điều trị 28 ngày, có 33 bệnh nhân (73,33%) không chóng mặt, 12 bệnh nhân (26,7%) có chóng mặt mức độ nhẹ (Độ 1). Sự khác biệt trước sau điều trị có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.2.1.6. Cải thiện mức độ bệnh



**Biểu đồ 3.3. Cải thiện mức độ bệnh trước và sau điều trị**

#### Nhận xét:

Trước điều trị đa số bệnh nhân bệnh mức độ trung bình (độ 2) 55,6%, có 20,0% mức độ nặng (độ 3). Sau điều trị 28 ngày có 24,4% bệnh nhân khỏi (hết hoàn toàn triệu chứng), 64,4% bệnh mức độ nhẹ (độ 1), 11,1% bệnh nhân mức độ 2, không có bệnh nhân nào mức độ nặng sau điều trị. Sự khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.2.1.7. Sự thay đổi các chỉ số mạch, nhiệt độ, huyết áp

**Bảng 3.7. So sánh mạch, nhiệt độ, huyết áp tại hai thời điểm**

Chỉ số	Thời điểm		
	Trước điều trị T <sub>0</sub>	Sau điều trị T <sub>2</sub>	p
Mạch (lần/phút) ( $\bar{X} \pm SD$ )	77,15 ± 7,64	77,24 ± 3,48	> 0,05
Nhiệt độ (°C) ( $\bar{X} \pm SD$ )	36,76 ± 0,65	36,79 ± 0,36	> 0,05
Huyết áp tâm thu (mmHg) ( $\bar{X} \pm SD$ )	112,65 ± 8,98	118,68 ± 4,49	> 0,05
Huyết áp tâm trương (mmHg) ( $\bar{X} \pm SD$ )	68,97 ± 6,94	74,41 ± 5,61	> 0,05



**Nhận xét:** Giá trị trung bình mạch, nhiệt độ, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương trước và sau điều trị trong giới hạn bình thường. Sự thay đổi các chỉ số không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

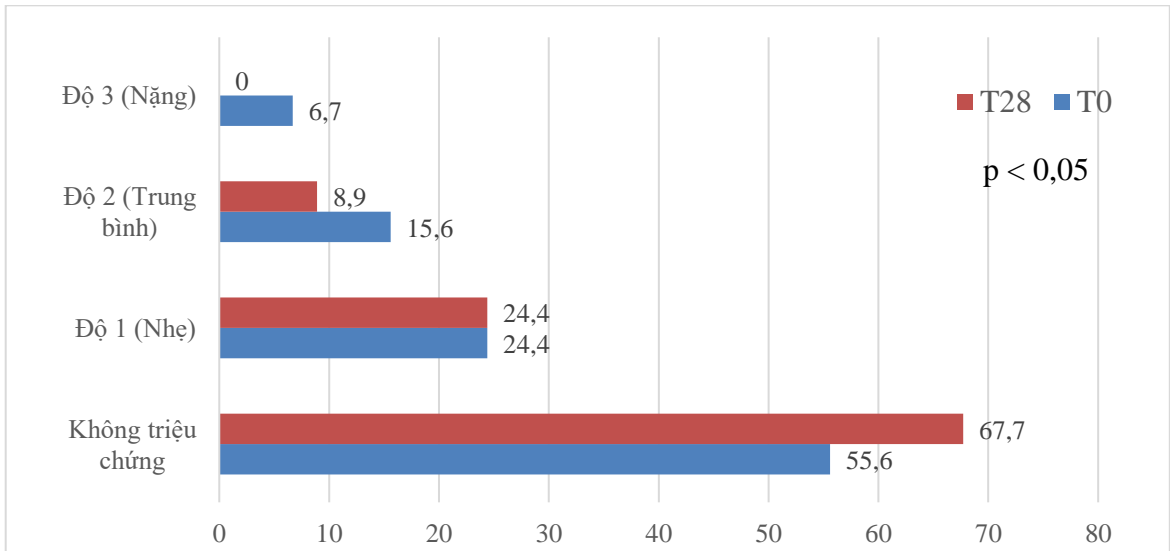
### 3.2.2. Kết quả điều trị trên một số chỉ tiêu cận lâm sàng

#### 3.2.2.1. Các chỉ số huyết học

**Bảng 3.8. So sánh số lượng các tế bào máu ở thời điểm T<sub>0</sub> và T<sub>28</sub>**

t Chỉ số	T <sub>0</sub>	T <sub>28</sub>	p
Hồng cầu (T/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )	4,03 ± 0,59	4,27 ± 0,46	< 0,05
Hemoglobin (g/dl) ( $\bar{X} \pm SD$ )	10,78 ± 1,87	11,56 ± 1,62	< 0,05
Bạch cầu (G/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )	4,73 ± 1,26	4,85 ± 1,22	> 0,05
Bạch cầu trung tính (%) ( $\bar{X} \pm SD$ )	60,64 ± 11,56	61,13 ± 11,03	> 0,05
Bạch cầu lympho (%) ( $\bar{X} \pm SD$ )	24,83 ± 7,97	25,5 ± 5,6	> 0,05
Tiểu cầu (G/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )	245,56 ± 48,98	246,32 ± 48,11	> 0,05

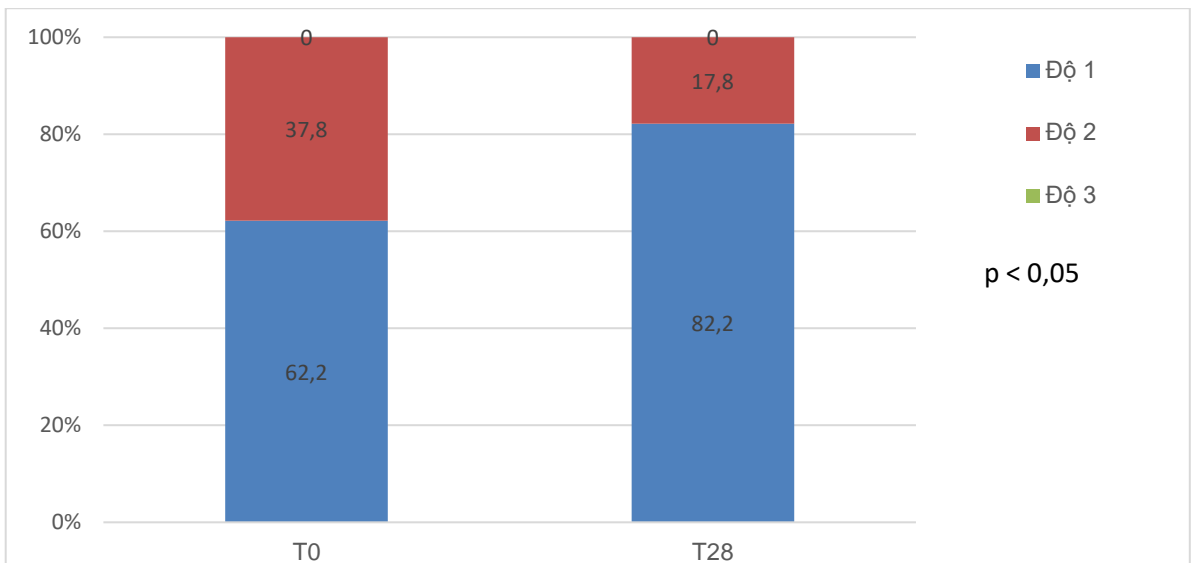
**Nhận xét:** Chỉ số Hồng cầu, hemoglobin tăng có ý nghĩa thống kê khi so sánh trước và sau điều trị với  $p < 0,05$ . Các chỉ số huyết học của bệnh nhân nghiên cứu trong giới hạn bình thường.



**Biểu đồ 3.4. Phân loại mức độ thiếu máu trước và sau điều trị**

**Nhận xét:** Có sự cải thiện về phân loại mức độ thiếu máu sau 28 ngày điều trị, cụ thể: Tỷ lệ bệnh nhân không thiếu máu tăng từ 55,6% lên 67,7% chiếm đa số cả trước và sau điều trị; trước điều trị có 6,7% (3 bệnh nhân) thiếu máu độ 3, sau điều trị không còn bệnh nào thiếu máu mức độ 3; bệnh nhân thiếu máu độ 2 giảm từ 15,6% xuống còn 8,9%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

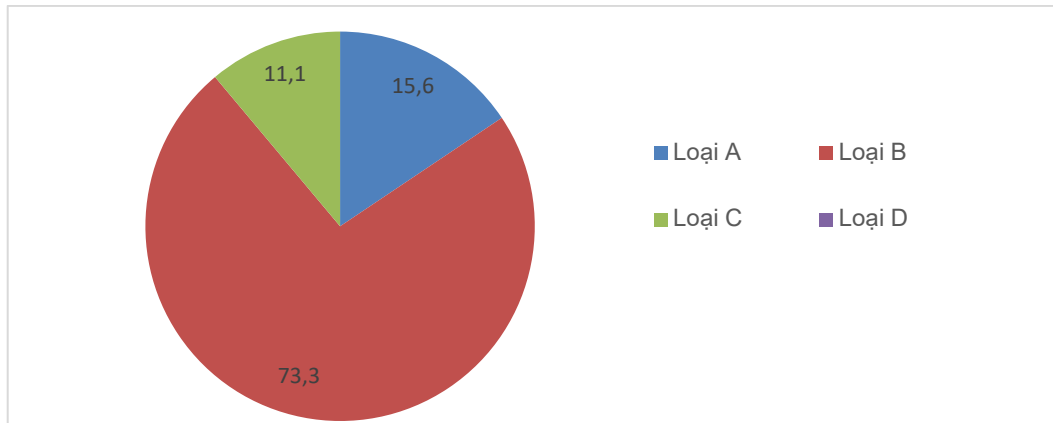
### 3.2.2.2. Nội soi trực tràng



**Biểu đồ 3.5. Đặc điểm nội soi trực tràng trước và sau điều trị**

**Nhận xét:** Trước điều trị, đa số bệnh nhân có tổn thương trực tràng ở độ 1 chiếm 62,2%, có 37,8% bệnh nhân tổn thương trực tràng ở mức độ 2. Sau điều trị: 82,2% bệnh nhân mức độ 1, 17,8% tổn thương mức độ 2, không có bệnh nhân nào có hình ảnh tổn thương trực tràng độ 3 trên nội soi cả trước và sau điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.2.3. Đánh giá tác dụng điều trị của cốm thuốc Nhị chỉ



**Biểu đồ 3.6. Tác dụng điều trị của bài thuốc**

**Nhận xét:** Sau 28 ngày điều trị, có 7 bệnh nhân (15,6%) đạt loại A – tốt; có 33 bệnh nhân (73,3%) đạt loại B – khá; có 5 bệnh nhân (11,1%) đạt loại C – trung bình. Không có bệnh nhân nào ở loại D.

Như vậy, 100% bệnh nhân đáp ứng với điều trị, có 88,9% bệnh nhân đạt kết quả điều trị tốt và khá.

## 3.3. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN TRONG ĐIỀU TRỊ

### 3.3.1. Trên lâm sàng

Trong quá trình nghiên cứu có 7/45 bệnh nhân chiếm 15,6% xuất hiện tiêu chảy độ 1 sau khi dùng thuốc 2 – 3 ngày, không điều trị gì tự khỏi sau 2 ngày. Không ghi nhận trường hợp nào buồn nôn, nôn, dị ứng,...

### 3.3.2. Trên một số chỉ tiêu cận lâm sàng

**Bảng 3.9. Sự thay đổi của một số chỉ tiêu cận lâm sàng**

Thời điểm Chỉ số	T <sub>0</sub>	T <sub>28</sub>	p
Ure (mmol/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )	5,20 ± 1,13	5,46 ± 1,15	> 0,05
Creatinin (mmol/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )	84,97 ± 18,24	83,59 ± 18,07	> 0,05
AST (UI/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )	22,98 ± 9,33	22,82 ± 8,13	> 0,05
ALT (UI/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )	23,68 ± 8,27	22,81 ± 7,46	> 0,05

**Nhận xét:**

Các chỉ số sinh hóa ure, creatinin, AST, ALT trước và sau điều trị trong giới hạn bình thường. Sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

##### 4.1.1. Đặc điểm về tuổi

Theo Y học cổ truyền, phụ nữ ngoài 40 tuổi thì các mạch dương bắt đầu hư suy, thiên quý suy giảm. Sách Tố Vấn viết: "Con gái 5 lần 7 (35 tuổi) mạch Dương minh giảm sút, mặt bắt đầu rám, tóc bắt đầu rụng; 6 lần 7 (42 tuổi) mạch Tam dương suy ở trên mặt, mặt rám héo, tóc bắt đầu bạc; 7 lần 7 (49 tuổi) thì mạch Nhâm hư, mạch Thái xung suy giảm, thiên quý hết, địa đạo không thông, cho nên hình vóc sa sút mà không sinh đẻ nữa". Giai đoạn này phụ nữ sức khỏe suy giảm, dễ mắc bệnh, đặc biệt các bệnh phụ khoa.

YHHTD ngày nay đã chứng minh ung thư CTC có liên quan đến nhiễm HPV – một virus lây truyền qua đường tình dục. Ngoài yếu tố phơi nhiễm, sự rối loạn nội tiết tố, sự thay đổi nồng độ hormon cũng là một trong những nhân tố thúc đẩy bệnh. Độ tuổi mắc bệnh thường trên 35 tuổi, đặc biệt theo thống kê phụ nữ độ tuổi 45 – 50 tuổi có tỷ lệ mắc cao nhất. Điều này phù hợp với lý luận của YHCT về sự suy giảm thiên quý ở phụ nữ. Sự thay đổi tâm lý của phụ nữ giai đoạn mãn kinh tương ứng với sự rối loạn tình chí theo YHCT cũng là nguyên nhân chủ yếu gây nham chứng.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, bệnh nhân trên 55 tuổi chiếm đa số là 73,3%, thấp nhất là nhóm dưới 45 tuổi chỉ chiếm 8,9%, Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là  $59,56 \pm 8,35$  tuổi. Trong nghiên cứu bệnh nhân có tuổi thấp nhất là 40 tuổi, cao nhất là 71 tuổi.

So sánh với kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước như: Bàn Tú Kỳ và cộng sự (2008) bệnh nhân nghiên cứu có độ tuổi từ 46 – 72 tuổi, tuổi trung bình là 59 [60]. Thôi Vũ Lan (2012) nghiên cứu trên 100 bệnh nhân viêm trực tràng chảy máu sau xạ trị ung thư CTC có độ tuổi từ 34

– 75 tuổi, tuổi trung bình là 54,5 tuổi [61]. Nghiên cứu của Nguyễn Bội Hương, Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Thị Ngọc Linh (2013) có độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là  $51,43 \pm 9,7$  tuổi; độ tuổi từ 40 đến 59 chiếm tỷ lệ cao nhất là 66,6%, thấp nhất là độ tuổi dưới 40 tuổi chỉ chiếm 11,7%. Trâu Hồng Linh, Trần Lệ Hiền (2014) có độ tuổi trung bình bệnh nhân nghiên cứu là 50 tuổi [62]. Vũ Thị Thanh (2018) có tuổi trung bình trong nghiên cứu là  $48,48 \pm 10,75$  tuổi, trong đó bệnh nhân từ 36 – 55 chiếm tỷ lệ cao nhất là 73,6%. Tô Anh Dũng, Vũ Hồng Thăng (2019) nhóm bệnh nhân từ 40 – 59 tuổi chiếm 51%, tuổi trung bình trong nghiên cứu là  $53,0 \pm 11,9$  tuổi. Nguyễn Thị Ngọc Linh (2020) có bệnh nhân từ 40 – 59 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 63,3%, tuổi trung bình trong nghiên cứu là  $54,8 \pm 8,1$  tuổi [17]

Như vậy, tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với đa số các tác giả trong và ngoài nước, tuy nhiên vẫn có sự tương đồng về độ tuổi mắc bệnh từ 40 – 60 tuổi.

#### **4.1.2. Đặc điểm mắc bệnh**

##### **4.1.2.1. Thời điểm xuất hiện bệnh**

Kết quả biểu đồ 3.1 cho thấy 75,6% bệnh nhân xuất hiện viêm trực tràng chảy máu sau 6 tháng – 1 năm sau xạ trị, bệnh nhân xuất hiện triệu chứng sau xạ trị dưới 6 tháng và trên 1 năm đều chiếm 11,1%, không có bệnh nhân nào xuất hiện viêm trực tràng chảy máu trong thời gian xạ trị. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Bội Hương, Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Thị Ngọc Linh (2013) bệnh nhân đại tiện ra máu sau điều trị tia xạ từ 6 tháng đến 1 năm chiếm 65%. Một nghiên cứu khác năm 2020 có tỷ lệ bệnh sau xạ trị 6 tháng – 1 năm là 63,3% [17]

Xạ trị là một trong những phương pháp điều trị bệnh ung thư cổ tử cung phổ biến. Phương pháp này sử dụng bức xạ ion hoá và tia X mang năng

lượng cao để phá vỡ tế bào ung thư và ngăn ngừa chúng phát triển. Mặt khác, ngoài tác dụng tiêu diệt tế bào ung thư, tia xạ cũng gây tổn thương tới các tế bào lành xung quanh, mà trong xạ trị ung thư cổ tử cung là các tế bào của mạch máu và niêm mạc vùng tiêu khung trong đó có niêm mạc trực tràng. Các tổn thương bắt đầu hình thành ngay từ thời điểm bệnh nhân được xạ trị, với các biểu hiện rối loạn tiêu hóa (phân lỏng, nát, có máu kèm theo,...). Do tia xạ sau điều trị vẫn tiếp tục tạo nên các gốc tự do nên vẫn có khả năng làm tổn thương niêm mạc trực tràng gây xơ hóa lớp niêm mạc cũng như lớp áo trong của động mạch, gây nên sự thiếu máu mạn tính tại vùng niêm mạc trực tràng tổn thương. Do vậy, sau điều trị xạ trị bệnh nhân có biểu hiện viêm trực tràng chảy máu mà theo sự đồng thuận của các nghiên cứu chủ yếu là sau điều trị tia xạ 6 tháng – 1 năm.

#### ***4.1.2.2. Các phương pháp đã điều trị***

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 55,6% bệnh nhân đã điều trị bằng phương pháp YHHĐ chiếm tỷ lệ cao nhất, 17,7% bệnh nhân chưa điều trị gì, 15,6% bệnh nhân đã điều trị kết hợp YHHĐ và YHCT, chỉ có 11,1% bệnh nhân điều trị đơn thuần bằng phương pháp YHCT trước đó.

Như vậy có thể thấy việc điều trị YHHĐ vẫn là lựa chọn hàng đầu của bệnh nhân, tuy nhiên, hiệu quả của phương pháp này chưa cao, triệu chứng bệnh nhân chưa được cải thiện nhiều. YHHĐ điều trị VTTCM sau xạ trị UNG THƯ CTC chủ yếu là điều trị triệu chứng, chưa giải quyết được nguyên nhân của bệnh. Trong khi đó YHCT lập lại cân bằng âm dương, giải quyết gốc của bệnh.

Có 11,1% bệnh nhân đã điều trị bằng YHCT, 15,6% điều trị kết hợp YHHĐ và YHCT nhưng không đỡ. Điều này có thể do các phương pháp trước đây chưa thật sự phù hợp, ví dụ như chỉ tập trung nâng cao thể trạng bệnh nhân mà chưa chú ý đến cả ngọn của bệnh là các triệu chứng chảy máu

cần sử dụng thuốc chống viêm. Hơn nữa, VTTCM sau xạ trị là một bệnh mạn tính, điều trị dai dẳng, lâu dài, và rất khó điều trị dứt điểm chỉ sau một liệu trình điều trị.

## **4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ**

### **4.2.1. Cải thiện triệu chứng lâm sàng**

Y học cổ truyền không có khái niệm về xạ trị, trong y văn không có ghi chép liên quan đến vấn đề này cũng như biến chứng sau xạ trị ung thư cổ tử cung. Từ các biểu hiện lâm sàng mà xếp biến chứng sau xạ trị UT CTC thuộc các chứng “tiết tả”, “tạng độc”, “ly tậ” và “tiện huyết” trong y học cổ truyền. Trương Trọng Cảnh "Toàn thư tiết khát" viết: "Gốc của tiết loạn không gì khác ngoài tỳ vị, vị là bể chứa thủy cốc, tỳ chủ vận hóa, nên tỳ kiện vị hòa thì thủy cốc chung hóa mà sinh khí huyết. Nếu ẩm thực không điều độ, dẫn tới tổn thương tỳ vị, thì thủy thành thấp, cốc thành trệ, tinh hoa không thể lưu thông, dẫn đến hợp nhiễm hạ giáng, mà loạn lý thành tậ”. Sách Tố Vấn "Âm dương ứng tượng đại luận" đã chỉ ra rằng: "Thấp thịnh tắc đình trệ". Hay như “Chư bệnh nguyên hậu luận” viết: “Đối với những người bị kiết lý và bạch đới, là do huyết nhiệt mà ra, huyết thấu đại trường thì sắc đỏ, lãnh khí xâm nhập, lưu truyền trong đại trường, tân dịch ngưng trệ lại thành màu trắng". Đối với tiện máu, "Trúng tạng kinh" viết: "Tiện huyết do đại trường nhiệt cực, bệnh tại đại trường”. “Thọ thế bảo nguyên tiện huyết” viết: “Người đại tiện ra máu do tạng phủ tích thấp nhiệt thành độc mà thành hoặc nguyên nhân do thất tình lục khí làm thương tổn, dẫn đến khí huyết nghịch loạn, dinh vệ thất điều mà khiến ra máu".

Ngày nay, quan điểm chung của Y học cổ truyền cho rằng: bệnh cơ của VTTCM sau xạ trị UT CTC là do hỏa nhiệt độc thiêu đốt đại trường mạch lạc, huyết thịnh dẫn đến xuất huyết, xuất hiện các triệu chứng: đau bụng, đau vùng hậu môn, đại tiện có máu, tăng số lần đại tiện. Gốc của bệnh do thấp nhiệt hạ



chú, hàn thấp nội đình, tỳ vị hư nhược, tỳ thận dương hư, thấp trệ không vận hóa, ảnh hưởng tới công năng của trường vị. Cũng có tác giả cho rằng: bệnh thuộc bản hư tiêu thực, hư thực thác tạp. Do sự tồn tại thũng lỵ và chính khí hư tổn là gốc, đồng thời có nham độc kết tụ thành thực chứng, cùng với nhiệt độc – ngoại tà do phóng xạ gây nên, dẫn đến tỳ khí hư tổn, thủy thấp không vận hóa, đàm tích tại đại trường lạc mạch hun đốt làm thấp nhiệt tà độc kết tụ, huyết ứ tích ngưng, thấp nhiệt hạ chú, dẫn đến tiêu chảy, thủy dịch thất điều, tân dịch khí huyết hao thương. Chứng trạng có thể gặp: mệt mỏi vô lực, số lần đại tiện gia tăng, hạ chú niêm dịch sắc đỏ, giang môn nóng, đại tiện lẫn máu, biểu hiện của thấp nhiệt độc thực tà [64], [65], [66].

Như vậy, có thể tổng kết lại bệnh cơ của VTTCM sau xạ trị UT CTC không ngoài thấp nhiệt là thực chứng, tỳ vị hư nhược là hư chứng mà ra. Tương đồng với đó là các triệu chứng điển hình trong YHHĐ: đau bụng, đại tiện phân lẫn máu, tính chất phân lỏng nát, tăng số lần đại tiện, và chóng mặt. Chúng tôi tiến hành đánh giá trên các triệu chứng này, từ đó đánh giá tác dụng của cốm thuốc Nhị chỉ.

#### ***4.2.1.1. Cải thiện triệu chứng đau bụng***

Đau bụng được chia làm 3 mức độ trên lâm sàng: mức độ nặng (độ 3) khi đau quặn thành nhiều cơn; đau trung bình (độ 2) khi triệu chứng đau âm ỉ; đau nhẹ (độ 1) khi đau rất ít; bệnh nhân được chẩn đoán khỏi khi không còn triệu chứng đau bụng (độ 0). Trước điều trị 100% bệnh nhân có triệu chứng đau bụng, trong đó: 17,8% bệnh nhân đau bụng mức độ 3; 55,6% bệnh nhân đau bụng độ 2 chiếm đa số; 26,7% bệnh nhân đau bụng mức độ 1. Sau điều trị, triệu chứng đau bụng được cải thiện sau từng giai đoạn:

Sau 14 ngày không còn bệnh nhân đau bụng độ 3; 82,2% bệnh nhân đau bụng độ 1 mức độ nhẹ. Sau 28 ngày 53,3% bệnh nhân không còn triệu chứng đau bụng; 44,4% đau bụng độ 1, chỉ có 1 bệnh nhân đau bụng độ 2. Sự

khác biệt trước và sau điều trị của xếp loại mức độ đau giữa các thời điểm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Theo YHHĐ các tổn thương viêm, xung huyết, phù nề có thể tạo thành các vết loét ở đại trực tràng là nguyên nhân gây nên các cơn đau bụng tại vùng quanh rốn và hạ vị từ âm ỉ đến dữ dội.

Theo YHCT, thấp nhiệt uất kết tại đại trường mạch lạc làm khí huyết không thông, dẫn đến chứng phúc thống. Linh lan bí điển luận sách Tố vấn nói: "Đại trường là chức quan truyền đạo, biến hóa tà từ đó mà ra. Thấp nhiệt nung nấu uất kết ở đại trường, ngăn trở khí cơ, khí cơ không thông lợi thì đau bụng, mót rặn. Đau bụng của đại trường thấp nhiệt thấy đau rõ rệt ở vùng bụng dưới, đại tiện đình trệ khó chịu và giang môn nóng rát,...". Thành phần cốt thuốc Nhị chỉ có Mộc hương, Ô dược với tác dụng hành khí chỉ thống kết hợp với Đương quy bổ huyết mà hoạt huyết tạo nên tác dụng hiệp đồng hành khí hoạt huyết làm thông chỗ tắc từ đó giảm đau cho bệnh nhân. Ngoài ra, các vị thuốc thuộc nhóm thanh nhiệt giải độc như Kim ngân hoa, Bạch hoa xà thiệt thảo có tính kháng sinh, chống viêm làm giảm các triệu chứng viêm, từ đó có tác dụng giảm đau. Hơn nữa, nguồn gốc của bài thuốc này từ bài Quy tỳ thang mà phát triển thành, nên cốt thuốc Nhị chỉ cũng có tác dụng kiện tỳ hóa thấp, dưỡng tâm an thần nên làm giảm các triệu chứng đau.

Kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Bội Hương, Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Thị Ngọc Linh (2013) đánh giá tác dụng bài thuốc Nhị chỉ thang trong điều trị 60 bệnh nhân VTTCM sau xạ trị KTCT sau 6 tuần còn 5% bệnh nhân đau bụng dữ dội (độ 3), 18,3% bệnh nhân đau bụng âm ỉ và 76,7% bệnh nhân không còn triệu chứng đau bụng [12]. Như vậy có thể thấy mặc dù thời gian điều trị ngắn hơn nhưng triệu chứng đau bụng của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cải thiện có phần tốt hơn sau 4 tuần chỉ có 1 bệnh nhân đau bụng âm ỉ (Độ 2), còn lại đau rất nhẹ (Độ 1) hoặc không đau (Độ 0).

Kết quả này có thể do sự chuyển dạng bài thuốc (thuốc thang sang cốm thuốc) làm thuốc dễ hấp thụ hơn, dễ sử dụng hơn nên bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt hơn từ đó dẫn đến sự cải thiện triệu chứng tốt hơn.

#### **4.2.1.2. Cải thiện triệu chứng máu theo phân**

Triệu chứng chảy máu khi đi đại tiện là một trong những nguyên nhân chính khiến bệnh nhân nhập viện điều trị. Tình trạng máu theo phân được chia thành các mức độ: nặng khi phân toàn máu (độ 3), trung bình khi máu nhỏ giọt theo phân (độ 2), nhẹ khi máu bám theo giấy vệ sinh (độ 1) và khỏi khi không có máu xuất hiện khi đi đại tiện (độ 0). Trước điều trị 100% bệnh nhân đại tiện phân máu các mức độ khác nhau, 80,0% có triệu chứng máu nhỏ giọt phân (độ 2), 17,8% có triệu chứng phân toàn máu (độ 3), 2,2% bệnh nhân máu bám theo giấy vệ sinh (độ 1). Sau điều trị 14 ngày không còn bệnh nhân đại tiện có máu độ 3, bệnh nhân đại tiện máu nhỏ giọt theo phân (Độ 2) vẫn chiếm đa số 73,3%. Sau 28 ngày có 24,4% không còn triệu chứng đại tiện ra máu (Độ 0), 57,8% bệnh nhân có máu bám theo giấy vệ sinh (độ 1) và 17,8% bệnh nhân còn máu nhỏ giọt theo phân (Độ 2). Sự khác biệt về tỷ lệ các nhóm tính chất đại tiện có máu khác biệt trước và sau các mốc điều trị đều có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Bội Hương, Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Thị Ngọc Linh (2013), sau 6 tuần tỷ lệ đại tiện phân máu từ độ 1 là 80% [12].

Có triệu chứng chảy máu trên lâm sàng là do niêm mạc trực tràng bị viêm, loét, hoại tử, gây vỡ các mạch máu liên quan. Nghiên cứu thực nghiệm các thành phần bài thuốc thấy: Trắc bách diệp sao đen, Cỏ mực sao đen và Hòe hoa sao đen có tác dụng cầm máu do làm tăng tỷ lệ prothrombin; Hòe hoa có hàm lượng rUng thudin cao làm tăng vững bền của thành mạch, giúp ổn định thành mạch để bị tổn thương trong bệnh cảnh VTTCM sau xạ trị UNG

THU CTC. Trong khi đó YHCT cho rằng: thấp nhiệt hun đốt làm tổn hại đến khí huyết của đại tràng, nhiệt thịnh bức huyết vọng hành; kết hợp với tỳ khí bất túc, không nhiếp huyết cũng dẫn tới huyết vọng hành. Các vị thuốc Đảng sâm, Hoàng kỳ có tác dụng kiện tỳ ích khí, Bạch truật có tác dụng kiện tỳ trừ thấp, làm cho tỳ khí vượng lên có thể thống nhiếp huyết, giúp huyết không vọng hành, đồng thời vận hóa thủy thấp, không gây tích tụ thành thấp nhiệt. Ngoài ra, Kim ngân hoa, Hoàng đằng trong công thức Nhị chỉ có tính lạnh, tác dụng thanh nhiệt, cũng góp phần thanh nhiệt ở đại tràng, điều trị chứng nhiệt bức huyết vọng hành.

#### ***4.2.1.3. Cải thiện số lần đại tiện***

Rối loạn đại tiện biểu hiện ở việc tăng số lần đại tiện, bản chất là do các tế bào niêm mạc trực tràng bị viêm, kích thích niêm mạc gây cảm giác luôn mót rặn, muốn đi đại tiện liên tục, dẫn đến đại tiện nhiều lần trong ngày. Theo YHCT, thấp nhiệt ngưng tích tại đại trường tính chất nhờn, dính cùng với khí huyết thất điều, không thông sướng mà gây ra triệu chứng đại tiện nhiều lần.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, trước điều trị 100% bệnh nhân có rối loạn đại tiện: 64,4% bệnh nhân có rối loạn đại tiện độ 1, đại tiện từ 4 lần trở lên (độ 2, độ 3) chiếm 35,6%. Sau 14 ngày điều trị sự khác biệt về tỷ lệ ở các mức độ triệu chứng trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tại thời điểm T14 không còn bệnh nhân nào đại tiện  $\geq 7$  lần/ngày (độ 3). Sau 28 ngày 100% bệnh nhân đại tiện từ 3 lần trở xuống, trong đó 33,3% không có rối loạn đại tiện (đi 1 – 2 lần/ ngày). Có được kết quả này, theo chúng tôi đó là do các vị thuốc thanh nhiệt giải độc, trừ thấp như Kim ngân hoa, Bạch hoa xà thiệt thảo, Hoàng đằng cùng với tác dụng của bài thuốc Quy tỳ thang đã giải trừ thấp nhiệt, loại bỏ tác nhân kích thích nên bệnh nhân giảm được số lần đại tiện.

Mức độ cải thiện số lần đại tiện của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi tốt hơn so với kết quả nghiên cứu năm 2013 khi sử dụng bài thuốc dưới dạng cao lỏng (thuốc sắc thang) cũng trên đối tượng bệnh nhân VTTCM sau xạ trị UNG THU CTC sau 6 tuần có 78,3% bệnh nhân đại tiện từ 3 lần/ngày trở xuống [15]. Như vậy, bước đầu có thể kết luận sự chuyển dạng bài thuốc trong điều trị góp phần làm tăng hiệu quả điều trị của bài thuốc.

#### ***4.2.1.4. Cải thiện triệu chứng tính chất phân***

Trước điều trị 66,7% bệnh nhân đại tiện phân nát (độ 2), 15,6% bệnh nhân đại tiện phân lỏng, có 17,8% bệnh nhân đại tiện phân khuôn (Độ 1 – Độ 0).

Sau điều trị 14 ngày sự cải thiện về tính chất phân có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , không còn bệnh nhân nào đại tiện phân lỏng. Sau 28 ngày điều trị 100% bệnh nhân đại tiện phân khuôn.

Theo YHHĐ, tia xạ làm chết các tế bào niêm mạc đại tràng nói chung và trực tràng nói riêng, làm cho các tế bào giảm khả năng tái hấp thu nước. Sự kích thích niêm mạc trực tràng do các tổn thương viêm gây tình trạng tăng nhu động đại tràng, không những cản trở quá trình tái hấp thu của đại tràng mà còn làm cho niêm mạc đại tràng bài tiết lượng lớn nước và các chất điện giải để pha loãng các yếu tố kích thích và đẩy phân nhanh về phía trực tràng. Kết quả là tình trạng phân của bệnh nhân rối loạn từ nát đến lỏng, triệu chứng này đi kèm với tăng số lần đại tiện như một hệ quả đi cùng. Khi niêm mạc vùng đại trực tràng giảm viêm thì trên lâm sàng sẽ quan sát được sự giảm của số lần đại tiện trong ngày cũng như tính chất phân được cải thiện từ lỏng nát chuyển sang thành khuôn. Theo YHCT, chứng này không nằm ngoài phạm vi ảnh hưởng của thấp nhiệt. Thấp nhiệt tại đại trường làm cho nó mất chức năng biến hóa truyền đạo gây nên tiết tả. Nên khi giải quyết được thấp nhiệt

thì triệu chứng này cũng sẽ biến mất như các chứng khác do thấp nhiệt gây ra như đau bụng, đại tiện máu, tăng số lần đại tiện,...

#### **4.2.1.5. Cải thiện triệu chứng chóng mặt**

Triệu chứng chóng mặt được chia làm các mức độ: Chóng mặt khi nghỉ ngơi (độ 3), chóng mặt khi thay đổi tư thế (độ 2), chóng mặt khi gắng sức (độ 1) và không chóng mặt. Trước điều trị có 6,7% bệnh nhân không có triệu chứng này, 37,8% chóng mặt khi thay đổi tư thế, 33,3% chóng mặt khi gắng sức và 24,4% bệnh nhân chóng mặt ngay cả khi nghỉ ngơi. Sau 14 ngày không còn bệnh nhân chóng mặt khi nghỉ ngơi (độ 3), bệnh nhân chóng mặt khi gắng sức chiếm đa số là 55,6%. Sau 28 ngày điều trị 73,3% bệnh nhân không còn triệu chứng chóng mặt và 26,7% chóng mặt khi gắng sức. Sự khác biệt về tỷ lệ mức độ chóng mặt của bệnh nhân trước điều trị và sau điều trị 14, 21, 28 ngày khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Chóng mặt là cảm giác chủ quan của bệnh nhân, một yếu tố gián tiếp đánh giá mức độ thiếu máu, nhất là tình trạng chóng mặt khi thay đổi tư thế. Sự cải thiện triệu chứng này phụ thuộc nhiều yếu tố, trong đó quan trọng nhất là tình trạng thiếu máu, tuy nhiên cũng bị chi phối bởi các yếu tố xã hội, thời tiết, cũng như sự tin tưởng của bệnh nhân với phương pháp điều trị, bác sỹ điều trị. Vì thế, đây được xếp là yếu tố đánh giá phụ trong điều trị. Trong YHCT, khí huyết hư tổn gây các chứng huyễn vựng trên lâm sàng. Trong bài thuốc Nhị chỉ có các vị thuốc của bài Quy tỳ thang chủ về dưỡng tâm, kiện tỳ, trong đó huyết do tâm làm chủ, tỳ chủ vận hóa bồi bổ hậu thiên sinh khí huyết, nên cải thiện được triệu chứng chóng mặt của bệnh nhân. Kết quả này cũng đã được chứng minh trong nghiên cứu của các tác giả Nguyễn Bội Hương, Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Thị Ngọc Linh (2013) dùng Nhị chỉ thang dạng thuốc sắc trong 6 tuần thấy 40% bệnh nhân không còn triệu chứng chóng mặt, 28,3% bệnh nhân chóng mặt khi gắng sức [12].

#### **4.2.1.6. Cải thiện mức độ bệnh đánh giá qua triệu chứng lâm sàng**

Mức độ bệnh được đánh giá qua 5 triệu chứng lâm sàng điển hình của VTTCM sau xạ trị UT CTC là: đau bụng, đại tiện ra máu, tăng số lần đại tiện, rối loạn tính chất phân và triệu chứng chóng mặt. Trước điều trị đa số bệnh nhân bị bệnh ở mức độ trung bình (độ 2) 55,6%, có 20,0% bệnh nhân ở mức độ nặng (độ 3). Sau điều trị 28 ngày có 24,4% bệnh nhân khỏi (hết hoàn toàn triệu chứng), 64,4% bệnh nhân ở mức độ nhẹ (độ 1), 11,1% bệnh nhân ở mức độ 2, không có bệnh nhân nào mức độ nặng sau điều trị. Sự khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Phác đồ điều trị trong nghiên cứu là sự kết hợp của Cóm thuốc Nhị chỉ và sử dụng dịch truyền vừa có tác dụng điều trị, vừa có tác dụng hỗ trợ, nâng cao thể trạng của bệnh nhân.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khả quan hơn so với kết quả nghiên cứu dạng thuốc sắc của bài Nhị chỉ thang, sau 6 tuần điều trị bệnh nhân VTTCM sau xạ trị ung thư cổ tử cung có mức độ nặng giảm từ 23,3% xuống còn 5%, mức độ trung bình từ 55% xuống 15%, mức độ nhẹ tăng từ 21,7% lên 76,7% chiếm đa số, có 2 bệnh nhân khỏi bệnh [12].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi một lần nữa chứng minh hiệu quả cải thiện triệu chứng lâm sàng của Nhị chỉ thang trên bệnh nhân VTTCM sau xạ trị ung thư cổ tử cung. Việc chuyển dạng thuốc sử dụng từ cao lỏng sang dạng cốm tỏ ra có hiệu quả hơn trong điều trị, giảm thời gian dùng thuốc, tiện lợi trong sử dụng dẫn đến việc tuân thủ điều trị của bệnh nhân tốt hơn.

#### **4.2.1.7. Sự thay đổi về chỉ số sinh tồn**

Chỉ số mạch, huyết áp và nhiệt độ trung bình của bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị đều trong giới hạn bình thường, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu có tình trạng mất máu mạn tính, đại tiện phân máu lượng nhỏ từng ngày, vì thế không có sự thay đổi nhiều về chỉ số sinh tồn (như mạch nhanh, huyết áp tụt trong mất máu cấp tính). Biểu hiện chính của bệnh nhân là tình trạng chóng mặt, mệt mỏi. Kết quả này phù hợp với đặc điểm thiếu máu của bệnh nhân trong nghiên cứu, đa phần bệnh nhân không thiếu máu hoặc chỉ thiếu máu ở mức độ nhẹ trên cận lâm sàng (79,4%).

#### **4.2.2. Kết quả nghiên cứu trên một số chỉ tiêu cận lâm sàng**

##### **4.2.2.1. Kết quả nghiên cứu trên nội soi đại tràng**

Nội soi trực tràng là 1 trong những đánh giá khách quan nhất về tình trạng VTTTCM sai xạ trị UT CTC. Từ biểu đồ 3.5 cho thấy, trước điều trị đa số bệnh nhân có tổn thương trực tràng ở mức độ 1 chiếm 62,2%, có 37,8% bệnh nhân tổn thương trực tràng ở mức độ 2. Sau điều trị: 82,2% bệnh nhân có tổn thương trực tràng ở mức độ 1; 17,8% tổn thương mức độ 2, không có bệnh nhân nào có hình ảnh tổn thương trực tràng độ 3 trên nội soi cả trước và sau điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Kết quả này phù hợp đặc điểm các triệu chứng lâm sàng cũng như cận lâm sàng của bệnh nhân. Chủ yếu là các tổn thương mạn tính, mức độ trung bình chiếm đa số. Với bệnh nhân nội soi tổn thương độ 3 thường tình trạng lâm sàng rất nặng, có thể cần điều trị cấp cứu, hơn nữa số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế nên chưa gặp nhóm bệnh nhân này. Sau điều trị, không có bệnh nhân nào niêm mạc trở về bình thường hoàn toàn, đa phần vẫn còn tổn thương viêm xung huyết, xuất huyết nhẹ và khi chạm đèn soi vẫn có thể chảy máu. Do sự hồi phục về mặt tế bào cần có thời gian dài hơn, nên mặc dù các triệu chứng lâm sàng đã ổn định vẫn nhận thấy sự tổn thương về mặt hình thái học ở mức độ nhẹ.

##### **4.2.2.2. Sự thay đổi các chỉ số huyết học**

Số lượng hồng cầu trung bình trước và sau điều trị trong giới hạn bình thường, tuy nhiên sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Cụ thể: trước



điều trị lượng hồng cầu trung bình là  $4,03 \pm 0,59$  T/l, tăng lên  $4,27 \pm 0,46$  T/l sau 28 ngày điều trị.

Lượng hemoglobin trung bình trước điều trị giảm nhẹ có giá trị là  $10,78 \pm 1,87$  g/dL, sau 28 ngày điều trị tăng lên  $11,56 \pm 1,62$  g/dL nằm trong giới hạn bình thường, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Có sự cải thiện về phân loại mức độ thiếu máu sau 28 ngày điều trị, cụ thể: Tỷ lệ bệnh nhân không thiếu máu tăng từ 55,6% lên 67,7% chiếm đa số cả trước và sau điều trị; trước điều trị có 6,7% (2 bệnh nhân) thiếu máu độ 3, sau điều trị không còn bệnh nào thiếu máu mức độ 3; bệnh nhân thiếu máu độ 2 giảm từ 15,6% xuống còn 8,9%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Như vậy, bệnh nhân trong nghiên cứu đa số mất máu mức độ nhẹ, phù hợp với hình ảnh tổn thương nội soi trực tràng, cũng như biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân. Sự cải thiện tình trạng thiếu máu đi kèm với sự cải thiện các triệu chứng của bệnh nhân, nhất là tình trạng đi ngoài ra máu. Có được kết quả này, theo chúng tôi đó là do cốm thuốc Nhị chỉ có tác dụng bổ huyết, từ đó góp phần đẩy nhanh tốc độ hồi phục của thể trạng nói chung cũng như tình trạng thiếu máu nói riêng. Thêm nữa, cốm Nhị chỉ với tác dụng chống viêm và cầm máu cũng góp phần cải thiện tình trạng thiếu máu của bệnh nhân.

Ngoài ra, các chỉ số về số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính, bạch cầu lympho, tiểu cầu trước và sau điều trị đều nằm trong giới hạn bình thường, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

#### **4.2.3. Đánh giá chung về tác dụng điều trị của cốm thuốc Nhị chỉ**

Đánh giá kết quả điều trị chung có 15,6% bệnh nhân đạt loại A – hiệu quả tốt, 73,3% bệnh nhân đạt loại B – hiệu quả khá, 11,1% đạt loại C – hiệu quả trung bình. Không có bệnh nhân nào đạt loại D trong điều trị.

Bệnh nhân thường biểu hiện UT CTC ở độ tuổi trung niên, khi thiên quý suy giảm thì chính khí cơ thể hư tổn. Khi điều trị sử dụng tia xạ là yếu tố nhiệt độc, nhiệt độc tác động lên cơ thể có chính khí, tỳ khí suy yếu mà gây nên chứng VTTCM. Đồng thời, bệnh tật khiến bệnh nhân lo lắng, suy nghĩ nhiều, thất tình lâu ngày ảnh hưởng đến chức năng tâm và tỳ dẫn đến tâm tỳ lưỡng hư. Việc dùng bài thuốc Quy tỳ thang trong trường hợp này là đúng nhưng chưa đủ vì mới chỉ giải quyết được yếu tố tâm tỳ lưỡng hư thường gặp ở bệnh nhân ung thư.

Hải Thượng Lãn Ông Y tông tâm lĩnh có viết: "...khi dùng phép làm mạnh dương khí của tỳ thì ăn uống tiêu hóa tốt, thủy cốc lại sinh được huyết... vạn vật lấy thổ làm gốc, nguyên khí lấy thổ làm nhà... trường hợp huyết vốn không bệnh, vì khí hư mà huyết không dựa vào đâu nên huyết cũng tiêu mất, chỉ cần bổ khí, tự nhiên huyết sẽ được phục hồi, đó là cái lẽ cứ dương vượng thì sinh âm huyết...". Trong huyết chứng luận, Đường Tôn Hải viết: "Huyết sinh ra ở tâm hỏa mà được chứa ở bể can, khí sinh ra ở thận thủy mà lên chủ ở phế, nhưng vận dụng là do tỳ; hai tạng thủy hỏa đều thuộc tiên thiên, người mới thụ thai thì tiên thiên sinh hậu thiên, còn người đã sinh ra thì hậu thiên bồi phụ tiên thiên, cho nên hai tạng thủy hỏa đều nhờ ở tỳ. Thực khí vào tỳ, tỳ sinh hóa trấp đem lên tâm hỏa, tâm hỏa biến hóa thành huyết. Nên trị huyết phải trị tỳ làm chủ là vậy". Từ nguyên lý đó, Quy tỳ thang đã được sử dụng điều trị các chứng bệnh liên quan đến tâm - tỳ - khí - huyết hư nói chung. Tiền Thiếu Bình (2012) dùng Quy tỳ thang gia giảm vừa uống trong, vừa bơm rửa hậu môn điều trị viêm trực tràng chảy máu trên 26 bệnh nhân sau xạ trị vùng tiểu khung có 65,38% khỏi hoàn toàn; 19,23% triệu chứng cải thiện rõ; 11,54% có hiệu quả [61]. Trong bài thuốc, chích Hoàng kỳ có tác dụng bổ tỳ ích khí; Bạch truật, đảng sâm có tác dụng ích khí kiện tỳ; Bạch linh ích tỳ hòa vị, sáp trường, lại có tác dụng tăng cường miễn dịch cơ thể; Dương quy, long

nhân dưỡng tâm bổ huyết; Toan táo nhân, viễn chí có tác dụng ninh tâm an thần; Mộc hương tính vị cay thơm, tác dụng lý khí tỉnh tỳ, hóa ứ sinh tân; Đại táo điều hòa tỳ vị; chích Cam thảo hoãn cấp chỉ thống, lại có thể điều hòa các vị thuốc. Để có thể điều trị được VTTCM sau điều trị tia xạ UT CTC thì cần phải tạo ra một bài thuốc mới với một số nhóm thuốc đặc thù cho điều trị các chứng bệnh xuất hiện do sự tổn thương màng tế bào dưới tác dụng phá hủy các các gốc tự do. Đây là lý do để bài thuốc Nhị chỉ thang ra đời với bốn tác dụng chính là chỉ thống, chỉ huyết, chỉ viêm, chỉ tả. Trong trường hợp này, tác giả bài thuốc đã sử dụng thêm nhóm thuốc thanh nhiệt giải độc và nhóm thuốc cầm máu. Theo y lý YHCT, nhóm thuốc thanh nhiệt giải độc sẽ làm giảm tác dụng phụ của nhiệt độ tác động lên cơ thể, nhóm thuốc cầm máu sẽ làm bệnh nhân bớt đi ngoài ra máu. Theo thực tế lâm sàng, đây chính là nhóm thuốc chống viêm cầm máu. Khi chống được viêm thì bệnh nhân sẽ giảm cảm giác đau, chống được viêm thì cũng sẽ cầm được máu, chức năng hút nước và cô đặc phân được hồi phục dần thì số lần đi ngoài lỏng sẽ giảm cũng như lượng máu theo phân sẽ bớt dần. Các triệu chứng đặc trưng của VTTCM giảm thì bệnh nhân sẽ bớt lo lắng, ăn ngon và ngủ ngon, sức khỏe dần được cải thiện. Như vậy, cốt Nhị chỉ với nhóm thuốc thanh nhiệt giải độc, cầm máu là chủ đạo với tác dụng chống đau, cầm máu (chỉ viêm, chỉ thống, chỉ huyết) là chính đã phát huy được tác dụng trong điều trị bệnh VTTCM sau xạ trị ung thư cổ tử cung. Các nhóm thuốc chính của cốt Nhị chỉ có tác dụng bổ trợ thêm cho các tác dụng của bài Quy tỳ thang. Kim ngân hoa, Bạch hoa xà thiệt thảo, Hoàng đằng tác dụng thanh nhiệt giải độc đã được nghiên cứu có tác dụng tăng cường hệ miễn dịch, giảm quá trình oxy hóa, giảm gốc tự do trong máu, giảm sự phát triển của tế bào ung thư và có tác dụng kháng khuẩn mạnh làm giảm sự phát triển của vi khuẩn tại trực tràng; Trắc bách diệp, Hòa hoe và Cỏ mực sao đen thuộc thủy, dùng thủy chế hỏa để cầm máu; Ô dược cùng với Mộc hương tăng khả năng hành khí chỉ thống. Sự kết hợp của các vị thuốc

vừa kiện tâm tỳ sinh huyết, nhiếp huyết, vừa thanh nhiệt giải độc đã mang lại hiệu quả cao trong điều trị VTTCM sau xạ trị ung thư cổ tử cung.

Các vị thuốc trên sau quá trình bào chế dày công đã tạo ra sản phẩm cốm tan Nhị chỉ - là sản phẩm của sự chất lọc các tinh chất sau khi được đun nấu và cô đặc các vị thuốc. Do đó, cốm thuốc Nhị chỉ đạt được hiệu quả tác dụng tốt hơn là bài thuốc Nhị chỉ dùng bằng phương pháp sắc.

### **4.3. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

#### **4.3.1. Lâm sàng**

Trong quá trình nghiên cứu có 7/45 bệnh nhân chiếm 15,6% xuất hiện tiêu chảy độ 1 sau khi dùng thuốc 2 – 3 ngày, không điều trị gì tự khỏi sau 2 ngày. Không ghi nhận trường hợp nào buồn nôn, nôn, dị ứng,...

#### **4.3.2. Cận lâm sàng**

Các chỉ số sinh hóa ure, creatinin, AST, ALT trước và sau điều trị trong giới hạn bình thường. Sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$

Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm khi nghiên cứu trên thỏ, cũng như kết quả nghiên cứu trên lâm sàng khi sử dụng bài thuốc dạng cao lỏng (thuốc sắc), không thấy ảnh hưởng tới chức năng gan thận.

Như vậy, cốm thuốc Nhị chỉ không gây rối loạn chức năng gan thận sau 4 tuần điều trị.

## **KẾT LUẬN**

- 1. Cốm thuốc Nhị chỉ có hiệu quả tốt trong điều trị Viêm trực tràng chảy máu sau xạ trị ung thư cổ tử cung.**
- 2. Cốm thuốc Nhị chỉ không gây tác dụng không mong muốn trong thời gian điều trị**

## **KIẾN NGHỊ**

Từ kết quả nghiên cứu thu được, chúng tôi xin đưa ra một số kiến nghị như sau:

- Tiến hành nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân lớn hơn nữa để khẳng định giá trị của cốm thuốc Nhị chỉ.
- Nghiên cứu điều trị dự phòng cho các bệnh nhân tia xạ ung thư vùng tiểu khung ngay tại thời điểm thích hợp sau xạ trị để hạn chế được sự xuất hiện của bệnh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Tiếng Việt

1. **Bộ y tế** (2017), *Dược điển Việt Nam V*, Nhà xuất bản Y học, tr 1095 – 1096, 1185 – 1186, 1190
2. **Đỗ Tất Lợi** ( 2005), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, tr 55, 75, 89,193,219, 282, 298, 391, 396, 432, 788, 790, 811, 833, 863, 887.
3. **GS Nguyễn Tấn Bình** (30/11/2017), Giám đốc Sở Y tế TP.HCM, tại Hội thảo phòng chống ung thư, do Hội Ung thư VN và Hội Ung thư TP.HCM.
4. **Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam** (2010), *Bài giảng Giải phẫu Đại cương*, tr179.
5. **Hội đồng Dược điển Việt Nam – Dược điển Việt Nam IV** – Nhà xuất bản Y học – quý IV/ năm 2000.
6. **Lê Thị Xuân Mai** (2004), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, kết quả điều trị giai đoạn lâm sàng và mô bệnh học UT CTC tại Bệnh viện phụ sản trung ương trong 5 năm (6/1999 đến 6/2004)*, Luận văn tốt nghiệp BSCK II, chuyên ngành ung thư.
7. **Ngô Quý Châu** ( 2017), *Triệu chứng học nội khoa tập 2*, Nhà xuất bản Y học, tr 107, 201, 209.
8. **Ngô Thị Tính** (2005), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả điều trị UT CTC giai đoạn IIb – IIIb tại bệnh viện K từ 9/2003 đến 5/2005*, Luận văn thạc sỹ Y học, chuyên ngành ung thư.
9. **Nguyễn Bá Đức** (2009), *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, tr 325.
10. **Nguyễn Bá Đức và cộng sự** (2011), “*Báo cáo sơ bộ kết quả thực hiện dự án quốc gia về phòng chống ung thư giai đoạn 2008 – 2010*”, Tạp chí ung thư học Việt Nam, 1.

11. **Nguyễn Bội Hương** (2006). “*Nghiên cứu tác dụng phục hồi một số chỉ tiêu sinh học và lâm sàng của Vitexin đối với bệnh nhân ung thư sau xạ trị*”. Luận án tiến sĩ y học, tr 23.
12. **Nguyễn Bội Hương, Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Thị Ngọc Linh** (2013). “*Hiệu quả điều trị của bài thuốc y học cổ truyền trên bệnh nhân viêm trực tràng chảy máu sau tia xạ ung thư cổ tử cung*” Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam, 185/1752, tr40.
13. **Nguyễn Bội Hương, Phạm Thị Vân Anh** (2012), “*Nghiên cứu ảnh hưởng của bài thuốc Nhị chỉ thang lên chức năng gan, thận trên thỏ thực nghiệm*”, Tạp chí nghiên cứu Y học, tr89 – 01.
14. **Nguyễn Bội Hương, Trần Quốc Bình, Nguyễn Trọng Thông** (2012), “*Nghiên cứu ảnh hưởng của cao lỏng Nhị chỉ thang lên các chỉ số huyết học trên thỏ thực nghiệm*”. Tạp chí Y dược học cổ truyền Việt Nam, tr 65 -71.
15. **Nguyễn Bội Hương, Nguyễn Quang Thiên** (2016) “*Đánh giá tác dụng giảm đau của bài thuốc Nhị chỉ thang trên bệnh nhân viêm bàng quang chảy máu sau tia xạ ung thư cổ tử cung*”. Tạp chí Nghiên cứu y dược học cổ truyền Việt Nam, Số 51, tr 71-78.
16. **Nguyễn Thị Ngọc Linh** (2011) “*Đánh giá tác dụng điều trị của bài thuốc nhị chỉ thang trên bệnh nhân viêm trực tràng chảy máu sau tia xạ ung thư cổ tử cung*”, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, tr32-33.
17. **Nguyễn Thị Ngọc Linh, Nguyễn Thị Thu Hà** (2020) “*Hiệu quả của phương pháp thụt hậu môn bằng dịch chiết bài Cát căn, Hoàng cầm Hoàng liên thang trong điều trị bệnh viêm trực tràng chảy máu sau xạ trị ung thư cổ tử cung*”. Tạp chí Nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam, Số 65, tr 47 -56



18. **Nguyễn Bội Hương, Trần Thị Thanh Loan, Nguyễn Thị Thu Hiền, Lưu Thiên Hương** (2022), “*Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của Cóm Nhị chỉ trên thực nghiệm*” Tạp chí Nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam, Số 73, tr 13 - 24
19. **Nguyễn Đức Duy, Nguyễn Xuân Hùng** (2021), “*Kết quả điều trị biến chứng do xạ trị ung thư cổ tử cung*”, Tạp chí Y học Việt Nam, 506(1), 276-278.
20. **Nguyễn Nhược Kim** (2009), *Phương tế học*, Nhà xuất bản Y học, tr143.
21. **Nguyễn Thị Thanh Thủy** ( 2005), *Nghiên cứu một số đặc điểm và điều trị thiếu máu ở bệnh nhân nằm điều trị tích cực*. Luận văn tốt nghiệp BSCKII, chuyên ngành hồi sức cấp cứu.
22. **Nguyễn Thiên Quyến** ( 2008), *Chẩn đoán phân biệt chứng trạng trong Đông y*, Nhà xuất bản văn hóa dân tộc, tr 1171 – 1177.
23. **Nguyễn Thiên Quyến** ( 2005), *Chẩn đoán phân biệt chứng hậu trong Đông y*, Nhà xuất bản văn hóa dân tộc, tr 591.
24. **Nguyễn Văn Hiếu** (2015). *Ung thư cổ tử cung, Bài giảng ung thư học*, NXB Y học, Hà Nội, tr125.
25. **Quyết định 3877/QĐ – BYT** (29/8/2019), *Về việc phê duyệt tài liệu thí điểm sàng lọc phát hiện sớm ung thư cổ tử cung và xử trí tại một số tỉnh giai đoạn 2019 – 2025*.
26. **Trần Ngọc Ánh, Đào Văn Long** ( 2009), “*Nhân 3 trường hợp viêm trực tràng do tia xạ điều trị bằng máy APC (Argon plasma coagulation)*”, Tạp chí khoa học tiêu hóa Việt Nam, tr 1098 – 1101.
27. **Trần Thúy** (2006), *Nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, tr 334 – 335.

28. **Trường đại học Y Hà Nội** (1997), *Bài giảng ung thư học*, Nhà xuất bản Y học, tr 125.
29. **Trường Đại học y Hà Nội** (2009) *Bệnh học nội khoa tập 1 (Dành cho đối tượng sau đại học)*, Nhà xuất bản Y học tr 35 – 39.
30. **Trường đại học Y Hà Nội** (2016), *Chẩn đoán và điều trị ung thư*, Nhà xuất bản y học, tr 319 – 323.
31. **Viện nghiên cứu Trung y** (2008), *Chẩn đoán phân biệt chứng trạng trong Đông y*, Nhà xuất bản văn hóa dân tộc, tr 1171 – 1177.
32. **Viện Y học dân tộc Thượng Hải** (2001), “399 bài thuốc đông y hiệu nghiệm” Nhà xuất bản Văn hóa. Thông tin dịch giả Lâm Huy Nhuận, Hải Ngọc, Ngõ Xuân Thiều

### **Tiếng Anh**

33. **Buykberber M, Cavas C, Gulsen MT et al** (2005) “Argon plasma coagulation in treatment of hemorrhagic radiation proctitis”, *Turk J Gastroenterol*, 16, p232 – 235.
34. **Ching – Kuo Yang, Tzu – Chi Hsu, Tao – Yeuan Wang** (2008), “Radiation – induced cancers of the colon and rectum – analysis of five casea”, *J Soc Colon Retal Surgeon (Taiwan)*, 19, p41 -46.
35. **Cullen SN, Frenz M, Mee A** (2005) “45 treatment of hemorrhagic radiation induced proctitis using topical formalin instillation”, *Gut*, 54, p13.
36. **Denton A, Forbes A, Andreyev J, Maher EJ**. Non surgical interventions for late radiation proctitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database Syst Rev* (2002); :CD003455.
37. **Feldman** (2006): *Ulcerative colitis*. “Sleisenger & Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease”, 8th ed. 249 – 253.

38. **Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombinet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F** ( 2018 Sep 12). GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.
39. **Haddock MG, Sloan JA, Bollinger JW**, et al. Patient assessment of bowel function during and after pelvic radiotherapy: results of a prospective phase III North Central Cancer Treatment Group clinical trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:1255.
40. **Ismail MA, Qureshi MA** (2002), “Formalin dab for hemorrhagic radiation proctitis”, *Ann R Coll Surg Engl*, 84, p 263 – 264.
41. **Jenkins D, Balsitis M, Gallivan s, et al.** (2007), “Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel”.
42. **Lim Gerald, Lau Harold, Brashe Penny** (2007), “Factors influencing late rectal toxicity after radical radiotherapy for localized and locally advanced prostate cancer”, *Cancer therapy*, 5, p 253 – 260.
43. **Otchy DP, Nelson H** (1993) “Radiation injuries of the colon and rectum”, *Surg Clin North Am*, 73, p 1017 – 1035.
44. **Peeters ST, Heemsbergen WD, Van Pong thurten WL et al** ( 2005), “Acting and late complications after radiotherapy of prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy”, *Int J Radiatn Oncol Biol Phys*, 61, p 1019 – 1034.
45. **Poonam Khetrpal Singh**, (2018), Báo cáo tại phiên họp thứ 72 của Ủy ban khu vực Đông Nam Á của WHO ở Delhi.
46. **Samalavicius N, Kilius A, Valuckas K et al** (2008), “Management of bleeding in post radiation proctitis; A case report”, *Bombay Hospital Journal*, 50, p355 – 357.

47. **Sharma B, Kumar R, Singh KK, Chauhan V.** Intrarectal application of formalin for chronic radiation proctitis: a simple, cheap and effective treatment. (2010/ 1- 3); 37-40
48. **Sharma B, Pandey D, Chauhan V. Gupta D, Mokta J, Thakur SS** (2005), “Radiation proctitics”, *Journal Indian Academy of Clinical Medicine*, 6, p146 -151.
49. **Shu – Ji M, Nobuo A, Daisuke Sh, Takashi I, Kchi K et al** (2002), “Argon plasma coagulation for treatment of hemorrhagic radiation gastroduodenitis”, *Digestive Endoscopy*, 14, p 5-8.
50. **Wong M T C, Lim J F, Ho K S, Ooi B S, Tang C L, Eu K W** (2010), “ Raiation proctitics: A decade’s experience”, *Singapore Med J*, 51 p 315 – 318.
51. **Yeoh E, Horowitz M, Russo A, et al.** Effect of pelvic irradiation on gastrointestinal function: a prospective longitudinal study. *Am J Med* (1993); 95:397.

### **Tiếng Trung**

52. **刘宝驹 · 陈尹** ( 2003), “**葛根芩连汤保留灌肠治疗溃疡性结肠炎 65 例**”  
*广西中医药*, 26(2), p 38.

**Lưu Bảo Câu và Trần Doãn** (2003), “Cát căn cầm liên thang thực hậu môn điều trị 65 bệnh nhân viêm loét đại tràng”, *Trung y dược Quảng Tây*, quyển 26, kỳ

53. **汪华媛**(2009),“**加味葛根芩连汤治疗急性放射性肠炎的临床及实验研究**”,  
*南京中医药大学硕士学位论文*, 12 – 18.

**Uông Hoa Ái** (2009), “Cát căn cầm liên thang gia vị điều trị viêm trực tràng sau tia xạ trên thực nghiệm và lâm sàng”, *Trung Y dược Nam Kinh*, tr 12 – 18.

54. **肖配** (2017), “**葛根芩连汤加味治疗急性放射性直肠炎作用机制的研究**”, *湖北中医药大学硕士学位论文*.
- Tiêu Phôi** (2017), “**Nghiên cứu cơ chế tác dụng điều trị bệnh viêm trực tràng sau xạ trị của bài thuốc Cát căn cầm liên thang gia vị**”, Luận văn Thạc sỹ Đại học trung y dược Hồ Bắc.
55. **乔麟 · 屈统红 · 陈永灿** (1997), “**半夏泻心汤保留灌肠治疗慢性结肠炎 29 例**” *四川中医* 15(4), 29.
- Ứng Kiều Lân, Khuất Thống Hồng, Trần Dũng Xán** (1997), “**Bán hạ tả tâm thang thực hậu môn điều trị 29 bệnh nhân viêm đại tràng mạn tính**”, *Trung y Tứ Xuyên*, quyển 15, kỳ 4, tr 29.
56. **赵凯红**(2008),“**参苓白术散加减治疗放射性肠炎 26 例临床观察**”, *国际医药卫生导报*, 第 14 卷, 第 24 期, 82 – 86.
- Triệu Khải Hồng** (2008), “**Sâm linh bạch truật tán gia giảm điều trị 28 ca lâm sàng viêm trực tràng chảy máu do tia xạ**”, *Báo y tế trung dược quốc tế*, quyển 14, kỳ 24, tr 82 – 86.
57. **李海强**(2008),“**白头翁汤加味保留灌肠治疗慢性放射性肠炎 32**”, *河南中医学报*, 第 28 卷, 第 9 期, 28 – 30.
- Lý Hải Cường** (2008), “**Bạch đầu ông thang gia vị thực hậu môn điều trị 32 ca viêm trực tràng chảy máu sau tia xạ**”, *Hải Nam trung y học*, tập 28, kỳ 9, tr 28 – 30
58. **杜心仪**(2010),“**补中益气汤治疗放射性直肠炎 25 例**” *内蒙古中医药*,卷 (期): 29(4), 5 – 6.
- Đỗ Tâm Nghĩa** (2010), “**Bổ trung ích khí thang gia vị điều trị 25 bệnh nhân viêm trực tràng do tia xạ**”, *Trung y Giang Tô*, quyển 29, kỳ 4, tr 5 – 6.

59. 卫生部(2002),“*中华人民共和国卫生部放射性直肠炎诊断标*”10 – 15.  
**Bộ Y tế** (2002), “Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm trực tràng chảy máu sau tia xạ của Bộ Y tế Trung Quốc”, tr 10 – 15.
60. **庞秀枝, 孙维维, & 王淑琴.** (2008). *宫颈癌放射治疗并放射放射性直肠炎的预防. 护理研究: 下旬版*, 22(8), 2203-2204.  
**Bàng Tú Kỳ, Tôn Duy Duy, Vương Thục Cẩm** (2008). Dự phòng viêm trực tràng sau xạ trị ung thư cổ tử cung. Nghiên cứu điều dưỡng, bản hạ, 22(8), 2203 – 2204.
61. **崔宇兰.** (2012). 100 例宫颈癌病人并放射放射性直肠炎的预防及护理. *全科护理*, (1), 56-57.  
**Thôi Vũ Lan** (2012). Phòng và chăm sóc 100 trường hợp viêm trực tràng sau xạ trị ung thư cổ tử cung. Điều dưỡng toàn khoa. (1), 56 – 57.
62. **邹红玲, 陈丽贤, & 罗凯.** (2014). 姜炭在宫颈癌放射治疗所致的放射性直肠炎中的止血作用及机制研究. *实用医技杂志*, 21(7), 784-785.  
**Trâu Hồng Lệnh, Trần Lệ Hiền, La Khải** (2014). Nghiên cứu cơ chế tác dụng của Than khương trong điều trị viêm trực tràng chảy máu sau xạ trị ung thư cổ tử cung. *Tạp chí Y học thực dụng*, 21(7), 784 – 785.
63. **钱少兵.** (2012). 归脾汤加减口服加保留灌肠治疗放射性肠炎的临床观察. *贵阳中医学院学报*, 34(5), 93-95.  
**Tiền Thiếu Bình** (2012). Quan sát lâm sàng Đương quy thang gia giảm uống và thụt rửa trực tràng điều trị viêm trực tràng sau xạ trị. *Tạp chí Học viện trung y Quý Dương*, 34(5), 93 – 95.
64. **陈甲信, 罗和生, & 张法灿.** (2007). 放射性直肠炎治疗方案优选初探. *广西医学*, 29(4), 510-512.

**Trần Giáp Tín, La Hòa Sinh, Trương Pháp Xán (2007).** Nghiên cứu sơ bộ về phương pháp điều trị tối ưu viêm trực tràng sau xạ trị. *Y học Quảng Tây*, 29(4), 510 – 512.

65. **赵恒芳, 代丽, & 刘孜.** (2009). 放射性直肠损伤的发生与转归. *现代肿瘤医学*, 17(1), 158-160.

**Triệu Hằng Phương, Đại Lệ, Lưu Tư (2009).** Phát sinh và kết quả của tổn thương trực tràng do xạ trị. *Ung thư học hiện đại*, 17(1), 158 – 160.

66. **高碧燕, 卢玉波, 俞晶, & 杨琳琳.** (2006). 思密达-金因肽混合液保留灌肠治疗急性放射性直肠炎 (附 34 例分析). *现代肿瘤医学*, 14(3), 334-336.

**Cao Bích Yến, Lưu Ngọc Ba, Du Tinh và Dương Lâm Lâm (2006).** Smecta – Peptid vàng hỗn dịch kết hợp thụt rửa trực tràng điều trị viêm trực tràng cấp tính sau xạ trị (quan sát 34 trường hợp). *Ung thư học hiện đại*, 14(3), 334 – 336.

# PHỤ LỤC 1

## BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

### I. Phần hành chính:

1. Họ tên bệnh nhân: ..... Tuổi: .....
2. Nghề nghiệp:.....
3. Địa chỉ: ..... Điện thoại: .....
4. Ngày vào viện: ..... Số vào viện: .....
5. Lý do vào viện: .....
6. Chẩn đoán: .....
7. Ngày ra viện: .....

### II. Nội dung theo dõi trên lâm sàng:

1. Thời gian mắc bệnh:
2. Các phương pháp điều trị đã áp dụng:
3. Các bệnh kèm theo: (ghi cụ thể bệnh gì, thời gian mắc)
4. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	T0	T7	T14	T21	T28
Đau bụng					
Đại tiện ra máu					
Số lần đại tiện					
Tính chất phân					
Chóng mặt					

#### 5. Các chỉ số sinh tồn

Chỉ số \ Thời gian	Trước điều trị	Sau điều trị
Nhiệt độ		
Mạch quay (lần/ph)		
Huyết áp tâm thu (mmHg)		
Huyết áp tâm trương (mmHg)		



6. Kết quả xét nghiệm công thức máu

Xét nghiệm \ Thời gian	Trước điều trị	Sau điều trị
Hồng cầu		
Bạch cầu		
Hemoglobin		
Hematocrit		
Tiểu cầu		

7. Kết quả xét nghiệm sinh hóa máu

Xét nghiệm \ Thời gian	Trước điều trị	Sau điều trị
ALT		
AST		
U re máu		
Creatinin máu		
Glucose		

8. Soi trực tràng: Trước điều trị.....

Sau điều trị.....

9. Các triệu chứng theo YHCT :

- Triệu chứng cụ thể

+ Vọng: .....

+ Vãn: .....

+ Vấn: .....

+ Thiết: .....

- Chẩn đoán BC: .....

- Phân loại thể bệnh: .....

10. Tác dụng phụ khác:

11. Đánh giá kết quả điều trị

Tốt

Khá

Trung bình

Kém

**PHỤ LỤC 2**  
**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**

**Độc lập – Tự do – Hạnh phúc**

**ĐƠN TỰ NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU**

Tôi xác nhận rằng:

- Tôi đã đọc các thông tin đưa ra cho nghiên cứu “ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA CỐM THUỐC "NHỊ CHỈ" ĐIỀU TRỊ VIÊM TRỰC TRÀNG CHẢY MÁU SAU XẠ TRỊ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG” tại khoa Kiểm soát và Điều trị Ung bướu Bệnh viện YHCT TW ngày..... tháng.....năm.....
- Tôi đã được các cán bộ nghiên cứu giải thích về nghiên cứu này và các thủ tục đăng ký tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.
- Tôi đã có thời gian và cơ hội được cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền được tiếp cận với các dữ liệu mà những người có trách nhiệm mô tả trong tờ thông tin.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất kỳ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì.
- Tôi đồng ý rằng các bác sỹ chăm sóc sức khỏe chính sẽ được thông báo về việc tôi tham gia nghiên cứu này.

Tôi đồng ý tham gia vào nghiên cứu này.

Ký tên của người tham gia

Ngày tháng năm

## **PHỤ LỤC 3**

### **ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA CỐM NHỊ CHỈ**

#### **1. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

##### **1.1. Độc tính cấp**

##### **1.1.1. Đối tượng nghiên cứu**

*Chuột nhắt trắng chủng Swiss:* Cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 18 – 22g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.

Chuột được nuôi tại phòng thí nghiệm - Khoa Đông y thực nghiệm 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột (do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp), uống nước tự do.

##### **1.1.2. Máy móc phục vụ nghiên cứu**

- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 gam.
- Kim đầu tù cho chuột uống.
- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1ml.

##### **1.1.3. Phương pháp nghiên cứu**

*Nghiên cứu độc tính cấp của cốm tan Nhị chỉ theo đường uống trên chuột nhắt trắng.*

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD<sub>50</sub> của cốm tan Nhị Chỉ trên chuột nhắt trắng theo đường uống

Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm.

Chuột được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống cốm tan Nhị Chỉ 0,25ml/10g, 3 lần trong 24 giờ. Xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây chết 0% chuột). Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD<sub>50</sub> của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7- 14 sau khi uống cốm tan Nhị Chỉ.

## **1.2. Độc tính bán trường diễn**

### **1.2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Chuột cống chủng *Wistar*, lông trắng, cân nặng  $180 \pm 20$ g, do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng – Hà Tây cung cấp.

Súc vật được nuôi trong phòng thí nghiệm 3 - 5 ngày trước khi nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng, uống nước tự do.

### **1.2.2. Hóa chất nghiên cứu**

- Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu : ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần, creatinin và của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo), định lượng trên máy Screen master của hãng Hospitex Diagnostics (Italy).

- Dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX - Diagnostics, định lượng trên máy Vet abc<sup>TM</sup> Animal Blood Counter.

- Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

### 1.2.3. Phương pháp nghiên cứu

*Nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên chuột cống theo đường uống:*

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cốm tan Nhị Chi trên chuột cống trắng theo đường uống áp dụng hướng dẫn của Tổ chức y tế thế giới [4]. Chuột được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô chứng (n=10): uống nước cất 1ml/100g/ngày.

- Lô trị 1 (n=10): uống cốm tan Nhị Chi liều 12g/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương trên người, tính theo hệ số 6).

- Lô trị 2 (n=10): uống cốm tan Nhị Chi liều 36g/kg/ngày (gấp 3 lần liều dự kiến trên người).

Chuột được uống nước hoặc thuốc thử trong 6 tuần liền, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

*Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:*

- Tình trạng chung, thể trọng của chuột

- Đánh giá chức phận tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

- Đánh giá chức năng gan thông qua định lượng một số chất chuyển hoá trong máu: bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.

- Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan thông qua định lượng hoạt độ enzym trong máu: ALT, AST.

- Đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống thuốc, sau 3 tuần uống thuốc, sau 6 tuần uống thuốc.

**- Mô bệnh học:**

Sau 6 tuần uống thuốc, chuột được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số chuột ở mỗi lô.

Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu và phát hiện sớm Ung thư.

## **2. KẾT QUẢ**

### **2.1. ĐỘC TÍNH CẤP CÓM NHỊ CHỈ**

**Bảng 1.1 Kết quả độc tính cấp theo liều của Côm Nhị chỉ**

<b>Lô</b>	<b>n</b>	<b>Liều (ml/kg)</b>	<b>Liều(g/kg/TT)</b>	<b>Tỷ lệ chết (%)</b>
1	10	75	82,5	0
2	10	68	75	0
3	10	61	67,5	0
4	10	54	60	0
5	10	47	52,5	0
6	10	40	45	0
7	10	33	37,5	0
8	10	26	30	0
9	10	19	22,5	0
10	10	12	15	0

**Nhận xét:** Sau khi uống tất cả chuột đều giảm hoạt động ở liều cao nhất 82,5g/kg (75ml/kg) thể trọng chuột. Sau khoảng 30 phút thì tất cả chuột hoạt động bình thường. Các lô còn lại sau khi uống thuốc chuột vẫn hoạt động bình thường.

- Sau 24 giờ chuột hoạt động bình thường, đào bới, dũi trấu, liếm lông, phân và nước tiểu bình thường.
- Sau 48 và 72 giờ không có chuột chết ở tất cả các lô, chuột sống khỏe mạnh, hoạt động ăn uống, bài tiết bình thường.
- Tiếp tục theo dõi trong 7 – 14 ngày sau khi uống thuốc, tất cả các chuột sống không có biểu hiện gì khác thường.

## 2.2. ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA CỎM NHỊ CHỈ

### 2.2.1. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột

- **Tình trạng chung**

Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô.

- **Sự thay đổi thể trọng chuột**

**Bảng 1.2. Ảnh hưởng của Cỏm Nhị chỉ đến thể trọng chuột**

Thời gian	Trọng lượng (g) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p (t-test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	176 ±5.16	177±6.75	183 ±8,23	>0,05
Sau 3 tuần uống thuốc	191 ±7.73	196 ±5,16	203 ±12.52	>0,05
<b>p</b> trước – sau	<0.05	<0.05	<0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc	214±10.75	225 ±9.72	227 ±12,52	>0.05
<b>p</b> trước - sau	<0,05	<0.05	<0.05	



### 2.2.2. Đánh giá chức năng tạo máu

**Bảng 1.3. Ảnh hưởng của Côm Nhị chỉ đến số lượng hồng cầu trong máu chuột**

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p (t-test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	9,54 $\pm$ 0,83	9,38 $\pm$ 0,23	9,55 $\pm$ 0,36	>0,05
Sau 3 tuần uống thuốc	9,2 $\pm$ 0,71	9,21 $\pm$ 0,36	9,6 $\pm$ 0,46	>0,05
<b>p</b> trước – sau	>0,05	>0,05	>0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc	9,73 $\pm$ 0,7	9,5 $\pm$ 0,49	9,9 $\pm$ 0,45	>0,05
<b>p</b> trước - sau	>0,05	>0,05	>0,05	

**Bảng 1.4. Ảnh hưởng của Côm Nhị chỉ đến MCV trong máu chuột**

Thời gian	Thể tích trung bình của hồng cầu (fl) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p (t-test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	57,7 $\pm$ 2,87	58,2 $\pm$ 1,93	58,0 $\pm$ 0,94	>0,05
Sau 3 tuần uống thuốc	54,9 $\pm$ 2,23	55,1 $\pm$ 0,99	55,1 $\pm$ 1,85	>0,05
<b>p</b> trước – sau	<0,05	<0,05	<0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc	52,5 $\pm$ 2,27	54,2 $\pm$ 2,35	52,3 $\pm$ 1,7	>0,05
<b>p</b> trước - sau	<0,05	<0,05	<0,05	

**Nhận xét:** Kết quả ở bảng 1.2 cho thấy sau 3 tuần và 6 tuần uống thuốc thử, trọng lượng chuột ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng so với trước thí nghiệm nghiên cứu. Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng chuột giữa lô chứng và lô dùng thuốc thử ( $p>0,05$ ).

Ở bảng 1.3.Sau 3 tuần và sau 6 tuần uống Cốm Nhị chỉ, không có sự thay đổi số lượng hồng cầu ở cả 3 lô (Với  $p>0,05$ ) khi so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử. Đồng thời, sự thay đổi về số lượng hồng cầu giữa các lô ở từng thời điểm là không có ý nghĩa thống kê với  $p>0,05$ .

Ở bảng 1.4 Sau 3 tuần và 6 tuần uống Cốm Nhị chỉ, chỉ số MCV của mỗi lô chuột ở từng thời điểm có thay đổi so với thời điểm ban đầu (với  $P< 0,05$ ). Tuy nhiên, không có sự khác biệt về sự thay đổi MCV giữa lô chứng và các lô dùng thuốc thử ở từng thời điểm nghiên cứu ( $p>0,05$ ).

**Bảng 1.5. Ảnh hưởng của Cốm Nhị chỉ đến Hematocrit trong máu chuột**

Thời gian	Hematocrit (%) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p (t-test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	54,98 $\pm$ 4,75	53,72 $\pm$ 2,01	54,2 $\pm$ 2,39	>0,05
Sau 3 tuần uống thuốc	51.39 $\pm$ 4,29	51,71 $\pm$ 2,53	53,7 $\pm$ 2,95	>0,05
<b>p</b> trước – sau	>0.05	>0.05	>0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc	51,99 $\pm$ 3,35	52,88 $\pm$ 2,94	954,56 $\pm$ 2,0	>0,05
<b>p</b> trước - sau	<0,05	>0,05	>0,05	

**Bảng 1.6. Ảnh hưởng của Cóm Nhị chỉ đến hàm lượng Hb trong máu chuột**

Thời gian	Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl) ( $\bar{X} \pm SD$ )			P (t-test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	14,09 $\pm$ 1,07	13,71 $\pm$ 0,36	13,95 $\pm$ 1,06	>0,05
Sau 3 tuần uống thuốc	13,65 $\pm$ 0,95	13,06 $\pm$ 1,03	13,51 $\pm$ 0,65	>0,05
<b>p</b> trước – sau	>0,05	>0,05	>0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc	13,59 $\pm$ 1,08	13,37 $\pm$ 0,7	13,92 $\pm$ 0,51	>0,05
<b>p</b> trước - sau	>0,05	>0,05	>0,05	

**Bảng 1.7. Ảnh hưởng của Cóm Nhị chỉ đến số lượng Bạch cầu trong máu chuột**

Thời gian	Số lượng Bạch cầu (G/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p (t-test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	12,52 $\pm$ 2,43	11,54 $\pm$ 1,62	11,39 $\pm$ 2,42	>0,05
Sau 3 tuần uống thuốc	12,23 $\pm$ 2,71	13,83 $\pm$ 4,14	13,62 $\pm$ 2,84	>0,05
<b>p</b> trước – sau	>0,05	>0,05	>0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc	14,48 $\pm$ 2,06	13,02 $\pm$ 1,91	13,15 $\pm$ 2,2	>0,05
<b>p</b> trước - sau	>0,05	>0,05	>0,05	



**Bảng 1.9. Ảnh hưởng của Cóm Nhị chỉ đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột**

Thời gian	Công thức tiểu cầu (G/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p (t-test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	665,1 $\pm 163,9$	641,1 $\pm 145,6$	646,6 $\pm 134,8$	>0,05
Sau 3 tuần uống thuốc	608,5 $\pm 120,6$	626,7 $\pm 120,1$	555,8 $\pm 84,9$	>0,05
<b>p</b> trước – sau	>0,05	>0,05	>0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc	619,8 $\pm$ 122,9	640,1 $\pm 122,5$	563,69 $\pm 29,52$	>0,05
<b>p</b> trước - sau	>0,05	>0,05	>0,05	

**Nhận xét:**

Kết quả ở các bảng 1.5, 2.6, 1.7, 1.8 và 1.9 cho thấy: sau 3 tuần và 6 tuần uống Cóm nhị chỉ, các chỉ số đánh giá chức năng tạo máu (Số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu) ở cả lô trị 1 uống Cóm nhị chỉ (Liều 15,12g/kg/ngày) và lô trị 2 uống liều cao gấp 3 lần lâm sàng (Liều 45,36g/kg/ngày) không có sự khác biệt có ý nghĩa khi so với lô chứng và khi so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

### 2.2.3. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan

**Bảng 1.10. Ảnh hưởng của Côm Nhị chỉ đến hoạt độ AST trong máu chuột**

Thời gian	Hoạt độ AST (UI/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p (t-test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	157,3 $\pm 33,42$	143,7 $\pm 26,00$	142,3 $\pm 18,43$	>0,05
Sau 3 tuần uống thuốc	144,4 $\pm 18,61$	138,5 $\pm 35,48$	136,9 $\pm 49,49$	>0,05
<b>p</b> trước – sau	>0,05	>0,05	>0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc	125,2 $\pm$ 44,02	133,5 $\pm 13,45$	123,3 $\pm 34,73$	>0,05
<b>p</b> trước - sau	>0,05	>0,05	>0,05	

**Bảng 1.11. Ảnh hưởng của Côm Nhị chỉ đến hoạt độ ALT trong máu chuột**

Thời gian	Hoạt độ ALT (UI/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p (t-test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	62,4 $\pm 10,12$	60,00 $\pm 15,17$	62,00 $\pm 10,37$	>0,05
Sau 3 tuần uống thuốc	64,25 $\pm 6,21$	58,5 $\pm 6,28$	58,3 $\pm 7,06$	>0,05
<b>p</b> trước – sau	>0,05	>0,05	>0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc	62,7 $\pm$ 27,44	54,2 $\pm 4,49$	53,9 $\pm 7,17$	>0,05
<b>p</b> trước - sau	>0,05	>0,05	>0,05	

**Nhận xét:** Kết quả ở các bảng 1.10, 1.11 cho thấy: Sau 3 tuần và 6 tuần uống Cốm Nhị chỉ, các chỉ số đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan (hoạt độ AST, ALT trong máu chuột) ở cả lô trị 1 và 2 khác biệt không có ý nghĩa khi so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p>0,05$ ).

#### 2.2.4. Đánh giá chức năng gan

**Bảng 1.12. Ảnh hưởng của Cốm Nhị chỉ đến nồng độ Bilirubin toàn phần trong máu chuột**

Thời gian	Bilirubin toàn phần (mmol/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p (t-test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	13,45 $\pm$ 0,41	13,44 $\pm$ 0,39	13,25 $\pm$ 0,36	>0,05
Sau 3 tuần uống thuốc	13,36 $\pm$ 0,54	13,37 $\pm$ 0,35	13,55 $\pm$ 0,62	>0,05
<b>p</b> trước – sau	>0,05	>0,05	>0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc	13,46 $\pm$ 0,47	13,38 $\pm$ 0,4	53,9 $\pm$ 7,17	>0,05
<b>p</b> trước - sau	>0,05	>0,05	>0,05	

**Bảng 1.13. Ảnh hưởng của Côm Nhị chỉ đến nồng độ Albumin trong máu chuột**

Thời gian	Albumin (g/dl) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p (t-test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	4,07 ±0,11	4,15±0,22	4,23 ±0,21	>0,05
Sau 3 tuần uống thuốc	4,02±0,27	4,01 ±0,24	4,18 ±0,3	>0,05
<b>p</b> trước – sau	>0,05	>0,05	>0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc	4,21± 0,21	4,22 ±0,21	4,42 ±0,25	>0,05
<b>p</b> trước - sau	>0,05	>0,05	>0,05	

**Bảng 1.14. Ảnh hưởng của Côm Nhị chỉ đến nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột**

Thời gian	Cholesterol toàn phần (mmol/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p (t-test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	2,45 ±0,33	2,18±0,23	2.4 ±0,29	>0,05
Sau 3 tuần uống thuốc	2,34±0,21	2,32 ±0,21	2,55 ±0,28	>0,05
<b>p</b> trước – sau	>0,05	>0,05	>0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc	2,58± 0,55	2,35 ±0,21	2,52 ±0,23	>0,05
<b>p</b> trước - sau	>0,05	>0,05	>0,05	



**Nhận xét:** Sau 3 tuần và 6 tuần uống Côm nhị chỉ, các chỉ số đánh giá chức năng gan (nồng độ Bilirubin toàn phần, Albumin và Cholesterol toàn phần trong máu chuột ở cả lô trị 1 (uống Côm nhị chỉ liều 15,12g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Côm nhị chỉ liều 45,36g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt khi so với lô chứng và khi so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p>0,05$ ).

### 2.2.5. Đánh giá chức năng thận

**Bảng 1.15. Ảnh hưởng của Côm Nhị chỉ đến nồng độ Creatinin trong máu chuột**

Thời gian	Creatinin (mg/dl) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p (t-test Student)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	0,85 $\pm$ 0,15	0,78 $\pm$ 0,13	0,81 $\pm$ 0,15	>0,05
Sau 3 tuần uống thuốc	0,74 $\pm$ 0,13	0,8 $\pm$ 0,14	0,84 $\pm$ 0,13	>0,05
<b>p</b> trước – sau	>0,05	>0,05	>0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc	0,78 $\pm$ 0,15	0,77 $\pm$ 0,14	0,78 $\pm$ 0,18	>0,05
<b>p</b> trước - sau	>0,05	>0,05	>0,05	

**Nhận xét:** Ở cả lô trị 1 (uống Côm nhị chỉ liều 15,12g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Côm nhị chỉ liều 45,36g/kg/ngày), nồng độ Creatinin trong máu chuột không có sự thay đổi, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p>0,05$ ).

### **2.2.6. Thay đổi về mô bệnh học**

- **Sau 6 tuần uống thuốc**

**Đại thể:** Trên tất cả các chuột thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hóa của chuột. Nhuộm Hematoxylin – Eosin, độ phóng đại 400 lần.

**Vi thể:** Quan sát cấu trúc đại thể gan và thận chuột ở cả 3 lô cho thấy không có sự thay đổi bệnh lý về mặt đại thể sau 6 tuần uống Côm Nhị chỉ. Tiếp đó lại được tiến hành nghiên cứu cấu trúc vi thể gan, thận chuột (30% trên tổng số súc vật thực nghiệm sau 6 tuần uống thuốc liên tục). Kết quả trên tất cả các mẫu bệnh phẩm thận đều có hình ảnh cầu thận và ống thận bình thường cho thấy Côm Nhị chỉ không làm ảnh hưởng đến cấu trúc và chức năng thận chuột trong suốt quá trình nghiên cứu.