

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM

TRẦN THỊ HỒNG NGÃI

**NGHIÊN CỨU TÍNH AN TOÀN, KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA LIPID MÁU CỦA BÀI
THUỐC HSN TRÊN THỰC NGHIỆM VÀ LÂM SÀNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hà Nội – 2019

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM

TRẦN THỊ HỒNG NGÃI

**NGHIÊN CỨU TÍNH AN TOÀN, KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA LIPID MÁU CỦA BÀI
THUỐC HSN TRÊN THỰC NGHIỆM VÀ LÂM SÀNG**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 62720201

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Nguyễn Duy Thuận

PGS.TS. Nguyễn Thế Thịnh

Hà Nội – 2019

LỜI CẢM ƠN

Lời đầu tiên tôi xin chân thành cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám đốc - Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.

Phòng Đào tạo sau đại học, Viện nghiên cứu Y dược cổ truyền Tuệ Tĩnh, Bộ môn Nội Y học cổ truyền và các phòng ban của Học viện đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành khóa học.

Tôi xin trân trọng cảm ơn tới ban lãnh đạo Bệnh viện Đa khoa Hà Đông, khoa Y học cổ truyền, khoa Khám bệnh, khoa Sinh hóa, khoa Huyết học, bộ môn Dược lý trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện giúp đỡ tôi thực hiện đề tài.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới PGS.TS. Nguyễn Duy Thuận, PGS.TS. Nguyễn Thế Thịnh đã tận tình hướng dẫn tôi hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn các thầy, các cô trong hội đồng chấm đề cương, hội đồng đạo đức, hội đồng chuyên đề, hội đồng chấm luận án và các nhà khoa học, đồng nghiệp đã đóng góp những ý kiến, kinh nghiệm quý báu để luận án này hoàn thiện hơn.

Cuối cùng tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới gia đình và những người thân yêu đã dành cho tôi những điều kiện tốt nhất, giúp tôi yên tâm học tập và hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn!

NCS. Trần Thị Hồng Ngãi

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Trần Thị Hồng Ngã, nghiên cứu sinh khoá I – Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, xin cam đoan:

- 1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS.Nguyễn Duy Thuận và PGS.TS.Nguyễn Thế Thịnh.*
- 2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.*
- 3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.*

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

Hà Nội, ngày tháng năm

Tác giả luận án

Trần Thị Hồng Ngã

NHỮNG CHỮ VIẾT TẮT

ALT	Alanine Amino Transferase
Apo	Apolipoprotein
AST	Aspartate Amino Transferase
BMI	Body mass index – chỉ số khối cơ thể
BN	Bệnh nhân
CE	Cholesterol ester - Cholesterol ester hóa
CM	Chylomicrons
ĐC	Đôi chứng
EAS	European Antherosis Society
ESC	European Society of Cardiology
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol
LPL	Lipoprotein lipase
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program The Adult Treatment Panel guidelines
NC	Nghiên cứu
RLLPM	Rối loạn lipid máu
TC	Cholesterol toàn phần
TG	Triglyceride
THA	Tăng huyết áp
VXĐM	Vừa xơ động mạch
YHCT	Y học cổ truyền
YHĐ	Y học hiện đại
WHO	Tổ chức y tế thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
Chương 1	3
TỔNG QUAN	3
1.1. KHÁI NIỆM VỀ LIPID MÁU VÀ CHUYỂN HÓA LIPID MÁU.....	3
1.1.1. Thành phần của lipid:.....	3
1.1.2. Thành phần của lipoprotein máu.....	4
1.1.3. Chuyển hóa lipoprotein	7
1.2. HỘI CHỨNG RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA LIPID	10
1.2.1. Khái niệm.....	10
1.2.2. Phân loại.....	11
1.2.3. Nguyên nhân	13
1.2.4. Triệu chứng rối loạn chuyển hóa lipid	15
1.2.4.1. Triệu chứng lâm sàng	15
1.2.4.2. Cận lâm sàng.....	16
1.2.5. Các yếu tố nguy cơ.....	16
1.2.5.1. Thừa cân, béo phì.....	16
1.2.5.2. Đái tháo đường	16
1.2.6. Chẩn đoán.....	17
1.2.7. Hậu quả của rối loạn chuyển hóa lipid.....	18
1.2.8. Điều trị	20
1.2.8.1. Thay đổi lối sống	20
1.2.8.2. Điều trị bằng thuốc	22
1.3. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA LIPID THEO YHCT	24
1.3.1. Vận hóa tân dịch trong cơ thể	24
1.3.2. Khái niệm, nguyên nhân và biện chứng.....	25
1.3.3. Biểu hiện và phân loại.....	27

1.3.4. Nguyên tắc điều trị.....	29
1.3.5. Liên hệ giữa rối loạn chuyển hóa lipid và chứng đờm ảm.....	31
1.4. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ THUỐC YHCT ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU	31
1.4.1. Các nghiên cứu trong nước	31
1.4.2. Các nghiên cứu tại Trung Quốc	35
1.4.3. Các nghiên cứu đơn lẻ từng vị thuốc điều chỉnh rối loạn lipid máu.	37
1.5. TÔNG QUAN VỀ BÀI THUỐC HSN ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU.....	37
1.5.1. Nguồn gốc của bài thuốc.....	38
1.5.2. Các vị thuốc trong bài thuốc HSN	39
1.5.3. Cấu tạo và dạng bào chế của cao lỏng HSN	46
Chương 2	47
CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	47
2.1. NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH.....	47
2.1.1. Chất liệu nghiên cứu	47
2.1.2. Đối tượng nghiên cứu	48
2.1.3. Phương pháp nghiên cứu.....	48
2.1.3.1. Nghiên cứu độc tính cấp	48
2.1.3.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn	49
2.2. NGHIÊN CỨU THỰC NGHIỆM.....	50
2.2.1. Chất liệu nghiên cứu	50
2.2.2. Đối tượng nghiên cứu	51
2.2.3. Phương pháp nghiên cứu.....	51
2.2.3.1. Mô hình rối loạn lipid máu nội sinh	51
2.2.3.2. Mô hình gây rối loạn lipid máu ngoại sinh.....	52
2.3. NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG	53
2.3.1. Chất liệu nghiên cứu	53

2.3.2. Đối tượng nghiên cứu	53
2.3.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân	54
2.3.3. Phương pháp nghiên cứu.....	55
2.3.3.1. Thiết kế nghiên cứu	55
2.3.3.2. Các chỉ số nghiên cứu	56
2.3.3.3. Các chỉ tiêu đánh giá kết quả.....	58
2.3.4. Địa điểm nghiên cứu	58
2.3.5. Đạo đức trong nghiên cứu.....	59
2.3.6. Phương pháp xử lý số liệu.....	59
Chương 3	60
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	60
3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH	60
3.1.1. Kết quả độc tính cấp.....	60
3.1.2. Kết quả độc tính bán trường diễn.....	61
3.1.2.1. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột	61
3.1.2.2. Đánh giá chức năng tạo máu:	62
3.1.2.3. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan	63
3.1.2.4. Đánh giá thay đổi thành phần lipid máu:.....	64
3.1.2.5. Đánh giá chức năng thận:	65
3.1.2.6. Thay đổi về mô bệnh học.....	65
3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM	68
3.2.1. Kết quả nghiên cứu mô hình rối loạn lipid máu nội sinh	68
3.2.2. Kết quả nghiên cứu mô hình rối loạn lipid máu ngoại sinh.....	70
3.3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG.....	73
3.3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	73
3.3.2. Một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid máu. 76	
3.3.3. Đặc điểm rối loạn lipid máu.....	77
3.3.4. Thay đổi các triệu chứng cơ năng theo YHCT	80

3.3.5. Thay đổi một số triệu chứng thực thể	83
3.3.6. Biến đổi các chỉ số lipid máu trước và sau điều trị.....	84
3.3.7. Đánh giá hiệu quả điều trị theo YHHD	87
3.3.8. Đánh giá hiệu quả điều trị theo YHCT	88
3.3.10. Đánh giá các tác dụng không mong muốn của thuốc	92
Chương 4	94
BÀN LUẬN	94
4.1. SỰ LỰA CHỌN BÀI THUỐC CAO LỎNG HSN TRONG ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU	94
4.2. LỰA CHỌN THUỐC ĐỐI CHỨNG TRONG NGHIÊN CỨU	99
4.3. NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH.....	101
4.3.1. Nghiên cứu độc tính cấp	101
4.3.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn	101
4.4. TÁC DỤNG ĐIỀU CHỈNH LIPID MÁU CỦA CAO LỎNG HSN TRÊN THỰC NGHIỆM	102
4.4.1. Tác dụng điều chỉnh lipid của cao lỏng HSN trên mô hình gây rối loạn lipid máu nội sinh.....	102
4.4.2. Tác dụng điều chỉnh lipid máu của cao lỏng HSN trên mô hình gây rối loạn lipid máu ngoại sinh.....	105
4.5. TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ LIPID MÁU CỦA CAO LỎNG HSN TRÊN LÂM SÀNG	107
4.5.1. Tuổi và giới	107
4.5.1.1. Đặc điểm về tuổi	107
4.5.1.2. Đặc điểm về giới	109
4.5.2. Đặc điểm về nghề nghiệp.....	109
4.5.3. Một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân rối loạn lipid máu	110
4.5.3.1. Thừa cân, béo phì	110

4.5.3.2. Mối liên quan giữa thói quen sinh hoạt và rối loạn chuyển hóa lipid	111
4.5.3.3. Mối liên quan giữa thông số lipid và huyết áp.....	112
4.5.4. Đặc điểm rối loạn lipid máu theo YHHĐ	113
4.5.5. Đặc điểm rối loạn lipid máu theo YHCT.....	113
4.5.6. Hiệu quả của cao lỏng HSN trong điều trị rối loạn chuyển hóa lipid máu	115
4.5.6.1. Tác dụng cải thiện các triệu chứng trên lâm sàng.....	115
4.5.6.2. Tác dụng của cao lỏng HSN trên các chỉ số cận lâm sàng	116
4.5.6.3. Hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu của cao lỏng HSN theo tiêu chuẩn của YHHĐ và YHCT	121
4.5.7. Tác dụng không mong muốn của cao lỏng HSN.....	122
KẾT LUẬN	124
KIẾN NGHỊ	126

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1. 1. Đặc điểm các loại lipoprotein.....	6
Bảng 1. 2. Phân loại quốc tế rối loạn lipid máu theo Fredrickson [83]	12
Bảng 1. 3. Phân loại của EAS 1987 (European Antherosis Society) [86].....	12
Bảng 1. 4. Đánh giá các mức độ RLLPM theo NCEP ATPIII	13
Bảng 1. 5. Liên hệ rối loạn chuyển hóa lipid và đàm ảm	31
Bảng 1. 6. Thành phần vị thuốc trong bài thuốc HSN.....	46
Bảng 2. 1. Phân loại tăng huyết áp theo JNC VII	55
Bảng 2. 2. Chỉ số nhân trắc theo tiêu chuẩn áp dụng cho người châu Á.....	57
Bảng 2. 3. Phân loại mức độ cải thiện các chỉ số lipid máu	58
Bảng 3. 1. Ảnh hưởng của cao lỏng HSN đến thể trọng chuột.....	61
Bảng 3. 2. Ảnh hưởng của cao lỏng HSN đến số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu trong máu chuột.....	62
Bảng 3. 3. Ảnh hưởng của cao lỏng HSN đến hoạt độ AST, ALT trong máu chuột.....	63
Bảng 3. 4. Ảnh hưởng của cao lỏng HSN đến nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột.....	64
Bảng 3. 5. Ảnh hưởng của cao lỏng HSN đến nồng độ creatinin trong máu chuột.....	65
Bảng 3. 6. Mô hình rối loạn lipid máu bằng Poloxamer - 407	68
Bảng 3. 7. Tác dụng của HSN lên nồng độ lipid máu ở mô hình nội sinh	68
Bảng 3. 8. Mô hình RLLPM bằng hỗn hợp dầu cholesterol.....	70
Bảng 3. 9. Sự thay đổi hoạt độ AST, ALT sau 4 tuần uống thuốc	73
Bảng 3. 10. Phân bố độ tuổi của các đối tượng nghiên cứu.....	74
Bảng 3. 11. Chỉ số lipid máu của các bệnh nhân trước điều trị	77

Bảng 3. 12. Phân loại RLLPM theo De Gennes	78
Bảng 3. 13. Phân loại RLLPM theo EAS	78
Bảng 3. 14. Đặc điểm về thể bệnh theo YHCT	79
Bảng 3. 15. Sự liên quan giữa các thông số và huyết áp	79
Bảng 3. 16. Thay đổi các triệu chứng của nhóm Đàm trọc ứ trệ.....	80
Bảng 3. 17. Thay đổi triệu chứng của nhóm tỳ thận dương hư	81
Bảng 3. 18. Thay đổi các triệu chứng của nhóm Can thận âm hư.....	82
Bảng 3. 19. Huyết áp động mạch của bệnh nhân sau điều trị.....	84
Bảng 3. 20. Sự thay đổi Cholesterol toàn phần và triglycerid của bệnh nhân sau điều trị	84
Bảng 3. 21. Sự thay đổi HDL-C, LDL-C toàn phần của bệnh nhân sau điều trị	85
Bảng 3.22. Tác dụng của cao lỏng HSN trên chỉ số TC/HDL-C, LDL/HDL	86
Bảng 3. 23. Mối liên quan giữa tăng huyết áp và hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu.....	89
Bảng 3. 24. Hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu theo De Gennes.....	90
Bảng 3. 25. Hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu theo các thể bệnh YHCT....	91
Bảng 3. 26. Thay đổi một số chỉ số huyết học, sinh hóa sau điều trị	92
Bảng 3. 27. Một số tác dụng không mong muốn.....	93
Bảng 4. 1. So sánh hiệu lực điều chỉnh RLLPM của một số thuốc YHCT ..	120
Bảng 4. 2. Một số so sánh với các nghiên cứu của các tác giả trong nước về hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu	121

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3. 1. Mối liên quan tuyến tính giữa liều lượng của cao lỏng HSN... và tỷ lệ chuột chết	60
Biểu đồ 3. 2. Sự thay đổi cân nặng chuột cống trắng sau 4 tuần	70
Biểu đồ 3. 3. Tác dụng của cao lỏng HSN lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 2 tuần	71
Biểu đồ 3. 4. Tác dụng của cao lỏng HSN lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 4 tuần	72
Biểu đồ 3. 5. Biểu đồ giới tính của các đối tượng nghiên cứu.....	74
Biểu đồ 3. 6. Nghề nghiệp của các đối tượng nghiên cứu	75
Biểu đồ 3. 7. Phân loại BMI ở các bệnh nhân trước nghiên cứu.....	76
Biểu đồ 3. 8. Một số thói quen sinh hoạt của các bệnh nhân RLLPM	76
Biểu đồ 3. 9. Sự thay đổi BMI sau khi điều trị	83
Biểu đồ 3. 10. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu theo tiêu chuẩn YHHĐ	87
Biểu đồ 3. 11. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu theo tiêu chuẩn YHCT	88

DANH MỤC HÌNH

Hình 1. 1. Cấu trúc lipoprotein.....	4
Hình 1. 2. Mô phỏng các loại lipoprotein	6
Hình 1. 3. Sơ đồ chuyển hóa Triglycerid ngoại sinh và nội sinh.....	9
Hình 1. 4. Vận hóa tân dịch.....	25
Hình 3. 1 Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (HE x 400) Tế bào gan bình thường	66
Hình 3. 2 Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (HE x 400) Tế bào gan thoái hóa nhẹ	66
Hình 3. 3 Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 sau 4 tuần uống thuốc thử Tế bào gan bình thường.....	66
Hình 3. 4 Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 sau 4 tuần uống thuốc thử Tế bào gan thoái hóa nhẹ.....	66
Hình 3. 5 Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (HE x 400) Thận bình thường	67
Hình 3. 6 Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (HE x 400) Thận bình thường	67
Hình 3. 7 Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 sau 4 tuần uống thuốc thử Thận bình thường	67
Hình 3. 8 Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 Sau 4 tuần uống thuốc thử Thận bình thường	67

ĐẶT VẤN ĐỀ

Cùng với sự phát triển của các lĩnh vực đời sống xã hội, mô hình bệnh tật cũng thay đổi. Theo tổ chức y tế thế giới (WHO), tỷ lệ số người mắc rối loạn lipid trên thế giới ngày càng tăng cao. Năm 2008, tỉ lệ rối loạn lipid máu ở người trưởng thành là 39%. Trong đó, châu Âu có tỉ lệ dân số rối loạn lipid máu cao nhất với 54%, tiếp đến là châu Mỹ với 48%. Châu Phi và Đông Nam Á có tỉ lệ chuyển hóa lipid máu thấp hơn với 22,6% và 29%. Tỷ lệ mắc rối loạn lipid máu tỷ lệ thuận với mức thu nhập bình quân đầu người trong cả nước. Các nước có thu nhập càng cao thì tỉ lệ rối loạn chuyển hóa lipid càng cao. Trong đó, các nước thu nhập thấp có tỉ lệ rối loạn chuyển hóa lipid khoảng 25%, các nước thu nhập trung bình có tỉ lệ này khoảng 1/3 dân số, trong khi các nước có thu nhập cao có tỉ lệ này rơi vào khoảng 50% dân số [71], [105].

Theo dự đoán của tổ chức EPicast, năm 2015 có khoảng 581 triệu người mắc rối loạn chuyển hóa lipid ở 8 nước Mỹ, Pháp, Đức, Italia, Tây Ban Nha, Anh, Nhật và Trung Quốc. Con số này sẽ tăng lên đến 680 triệu người vào năm 2025, với tỉ lệ tăng hàng năm là 1,71% [85].

Rối loạn chuyển hóa lipid là danh từ dùng để miêu tả một bệnh mạn tính được đặc trưng bởi sự thay đổi các chỉ số lipid trong máu. Khi có rối loạn lipid máu đồng nghĩa với việc người bệnh phải gánh chịu rất nhiều yếu tố nguy cơ mắc các bệnh lý nguy hiểm như: Vữa xơ động mạch, nhồi máu cơ tim [7], [74]... Do vậy, rối loạn lipid là một trong các mối quan tâm về sức khỏe cộng đồng trong thế kỷ 21 [11], [39]. Và cho đến ngày nay, y học hiện đại đã có những tiến bộ vượt bậc, đưa ra khá nhiều phương pháp để phòng cũng như can thiệp vào hội chứng này.

Cùng với sự phát triển của y học hiện đại, y học cổ truyền đã và đang khẳng định được mình, đồng thời có những đóng góp không nhỏ vào công tác chăm sóc sức khỏe cho cộng đồng. Theo YHCT, các biểu hiện rối loạn lipid máu, xơ vữa động mạch, thừa cân... được miêu tả trong một số chứng bệnh do đàm thấp gây nên [2], [37], [50], [51]. Các y văn của y học cổ truyền cũng nêu ra một số phương pháp điều trị các chứng bệnh này, các phương pháp điều trị đó thường được xây dựng dựa trên một cơ sở nền tảng lý luận từ cổ xưa, cũng có thể là các kinh nghiệm điều trị quý báu của cha ông để lại nhiều vị thuốc, bài thuốc có tác dụng tốt trên thực tế lâm sàng, nhưng lại chưa được nghiên cứu sâu về cơ chế tác dụng cũng như độc tính của thuốc. Việc chứng minh, tìm hiểu cơ sở khoa học, tìm hiểu các tác dụng mới của thuốc y học cổ truyền, tạo điều kiện cho việc hiện đại hóa y học cổ truyền là việc nên làm. Đó đang là hướng nghiên cứu thu hút được sự quan tâm rộng rãi của nhiều nhà khoa học cả ở nước ta và trên thế giới.

Bài thuốc HSN là một bài thuốc được tạo thành bởi sự phối ngũ của 6 vị thuốc Nam có tác dụng trừ thấp, hóa đàm. Bài thuốc đã được các thầy thuốc y học cổ truyền sử dụng trong các trường hợp tăng huyết áp, tăng lipid máu, béo bệu; bước đầu đã đạt được nhiều tác dụng trên lâm sàng [54]. Tuy nhiên, bài thuốc HSN chưa được nghiên cứu đầy đủ về cơ chế tác dụng và tác dụng không mong muốn của bài thuốc. Để hiểu rõ hơn về tác dụng của bài thuốc HSN, chúng tôi tiến hành đề tài "***Nghiên cứu tính an toàn, kết quả điều trị rối loạn chuyển hóa lipid máu của bài thuốc HSN trên thực nghiệm và lâm sàng***" với 3 mục tiêu:

1. Xác định độc tính cấp và bán trường diễn của bài thuốc HSN.
2. Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn chuyển hóa lipid máu của bài thuốc HSN trên thực nghiệm.
3. Đánh giá kết quả điều trị rối loạn chuyển hóa lipid máu của bài thuốc HSN trên lâm sàng

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. KHÁI NIỆM VỀ LIPID MÁU VÀ CHUYỂN HÓA LIPID MÁU

1.1.1. Thành phần của lipid:

* Khái niệm:

Theo Trauber, lipid là các thành phần không tan trong nước, chiết rút được từ tổ chức bởi các dung môi ether, cloroform hay một số dung môi hữu cơ. Theo định nghĩa hóa học, lipid là những este hoặc amid của acid béo với alcol hoặc aminoalcol [47].

Lipid máu là những thành phần lipid có trong huyết tương, bao gồm: cholesterol, triglycerid, phospholipid và các acid béo tự do. Cholesterol là những lipid trong cấu tạo có nhân sterol. Triglycerid (TG) là các este của glycerol và các acid béo. Phospholipid là các este của acid phosphatidic. Acid béo là các cấu trúc gồm mạch carbon gắn với gốc acid hữu cơ đơn thuần [13], [47].

* Phân loại

Lipid gồm nhiều loại và có thể sắp xếp theo nhiều cách, tuy nhiên người ta thường phân thành 2 loại lớn là lipid thuần và lipid tạp. Lipid thuần là những este của các acid béo với các alcol khác nhau, bao gồm glycerid, cerid và sterid. Lipid tạp gồm phospholipid và sphingolipid, được cấu tạo từ acid béo, alcol và có thêm các nhóm hóa học khác nhau [8], [13].

Theo ý nghĩa bệnh học, trên lâm sàng các thầy thuốc thường quan tâm tới cách phân loại theo sinh lý bệnh và chia lipid máu thành 2 loại lớn, đó là cholesterol và triglycerid [47].

* Nguồn gốc

Lipid trong máu được tạo nên bởi 2 nguồn gốc là nội sinh và ngoại sinh. Cholesterol được hấp thu ở ruột non từ thức ăn, gắn vào các chylomicron và vận chuyển tới gan. Cholesterol cũng được tổng hợp nội sinh từ hệ thống enzym HMG.CoA reductase (3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA reductase) của gan. TG nội sinh được tổng hợp ở gan và mô mỡ qua con đường glycerolphosphat từ các nguồn nguyên liệu là các sản phẩm chuyển hóa của glucid, protid. Tuy nhiên, 90% lượng TG trong máu có nguồn gốc từ ngoại sinh [47], [71].

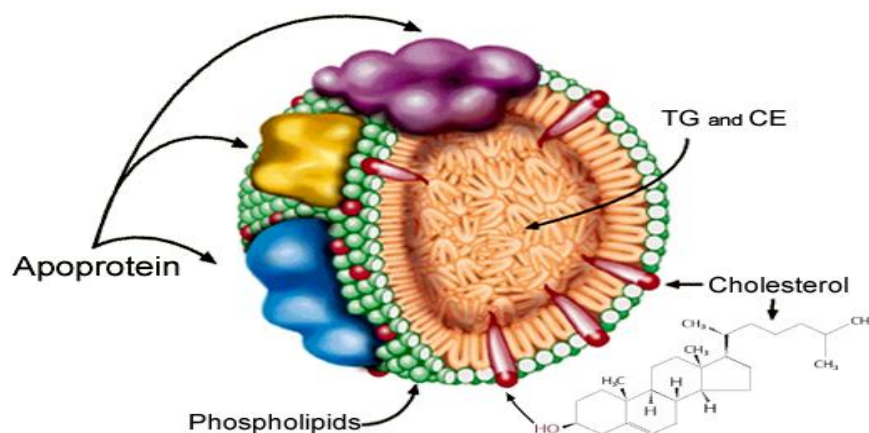
1.1.2. Thành phần của lipoprotein máu

* Khái niệm

Do các phân tử lipid không tan trong nước nên trong máu chúng được lưu thông dưới dạng kết hợp với các protein đặc hiệu gọi là các apoprotein và tạo thành các lipoprotein. Đây là các phân tử có trọng lượng riêng cao và có khả năng tan trong nước [12], [97], [102].

Lipoprotein có dạng hình cầu, đường kính dao động trong khoảng 10-50 nm, có cấu trúc gồm:

- Phần lõi kỵ nước cấu tạo bởi một hoặc nhiều các lipid đã nêu trên.
- Phần vỏ ưa nước cấu tạo bởi các phân tử phospholipid và protein đặc hiệu với loại lipid có trong lõi.



Hình 1. 1. Cấu trúc lipoprotein

(Nguồn: <https://www.dpag.ox.ac.uk/research/evans-group>)

*** Nguồn gốc và phân loại**

Dựa theo tỉ trọng khi siêu ly tâm phân tích thì lipoprotein được chia thành 5 loại chính, nguồn gốc của mỗi loại khác nhau, cụ thể như sau:

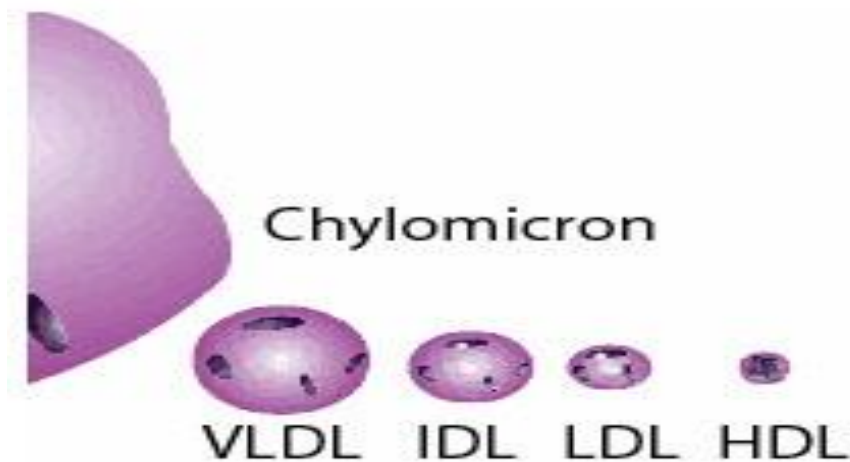
- Chylomicron (CM) là các lipoprotein có kích thước lớn nhất, thực chất nó là các hạt mỡ nhỏ li ti có thành phần chủ yếu là TG chiếm tỷ lệ 98-99%. CM có tỷ trọng < 0,96 g/ml và có kích thước 80 - 1000 nm, chúng mang các apoprotein A_I, A_{II}, B và một ít C, E. Các CM được tổng hợp tại tế bào niêm mạc ruột, chỉ lưu hành một thời gian ngắn trong huyết tương sau bữa ăn giàu lipid và làm cho huyết tương có màu trắng đục. Đây là dạng vận chuyển của TG ngoại sinh từ ruột tới gan. Ở người bình thường, CM sẽ biến mất vài giờ sau khi kết thúc bữa ăn.

- Lipoprotein tỉ trọng rất thấp (very low density lipoprotein -VLDL) được tạo thành chủ yếu từ tế bào gan khoảng 90% và một phần nhỏ tại ruột 10%, Đây là dạng vận chuyển TG nội sinh từ gan qua hệ tuần hoàn tới các mô vì vậy các VLDL có nồng độ trong huyết thanh rất thấp khi cơ thể ở trạng thái đói. Thành phần VLDL chứa 89 - 94% TG. VLDL có tỉ trọng 0,96 - 1,006 g/ml, có kích thước 30 – 80 nm, mang các apoprotein B, C, E.

- Lipoprotein tỉ trọng trung gian (intermediate density lipoprotein - IDL) là sản phẩm chuyển hóa của VLDL và là tiền chất của LDL, chúng có tỉ trọng 1,006 - 1,019 g/ml. IDL được tạo thành trong vòng tuần hoàn khi VLDL bị mất dần TG bởi sự thủy phân của các enzym lipase, este hóa cholesterol và mất apoprotein C.

- Lipoprotein tỉ trọng thấp (low density lipoprotein - LDL) là sản phẩm chuyển hóa của VLDL, trong thành phần chứa 75 - 80% lipid và rất giàu cholesterol. Các LDL có kích thước khoảng 20 – 22 nm, tỉ trọng 1,019 - 1,063 g/ml, mang chủ yếu các apoprotein B. Chức năng của LDL là vận chuyển cholesterol từ gan tới các mô cơ quan và đó là nhân tố chính tham gia vào sự phát triển của các mảng xơ vữa động mạch [24], [29].

- Lipoprotein tỉ trọng cao (high density lipoprotein- HDL) là những chất được tổng hợp từ gan và ruột non, được hoàn thiện trong huyết tương. HDL có kích thước khoảng 7 – 9,5 nm, tỉ trọng 1,063 - 1,125 g/ml, mang các apoprotein A_I và A_{II}. HDL có vai trò nhận các phân tử cholesterol từ ngoại vi và vận chuyển về gan. HDL chứa 50-55% lipid, nó là yếu tố chính làm giảm quá trình xơ vữa mạch.



Hình 1. 2. Mô phỏng các loại lipoprotein

(Nguồn: http://people.csail.mit.edu/seneff/alzheimers_statins.html)

Bảng 1. 1. Đặc điểm các loại lipoprotein

Loại lipoprotein	Kích thước (nm)	Tỉ trọng (g/ml)	Chứa apoprotein	Chứa lipid	Nguồn gốc
CM	80 - 1000	< 0,96	A _I , A _{II} ,B	TG	Ruột
VLDL	30 - 80	0,96-1,006	B,C,E	TG	Gan, ruột
IDL	20 - 30	1,006 – 1,019	B, E	TG, TC	VLDL
LDL	20 - 22	1,010 – 1,063	B	TC	VLDL
HDL	7 – 9,5	1,063 -1,125	A _I , A _{II}	TC	Gan, ruột

* *Apoprotein*

Sự phát hiện ra các apoprotein đã giúp cho chúng ta hiểu biết rõ hơn về chuyển hóa của các lipoprotein và cơ chế bệnh sinh của hội chứng rối loạn chuyển hóa lipid. Các apoprotein có vai trò quan trọng trong chuyển hóa, ví dụ như:

- ApoA_I: là một thành phần bề mặt của HDL, có vai trò chính trong quá trình hoạt hóa enzym lecithin cholesterol acyl transferase (LCAT) để este hóa cholesterol. ApoA_I liên kết với thụ thể HDL trên màng tế bào, tạo điều kiện cho việc hấp thu cholesterol từ tế bào vào máu. Đây được coi là yếu tố bảo vệ thành mạch.

- ApoA_{II} có trong cấu trúc của HDL₂ và có khả năng hoạt hóa enzym lipase của gan, ức chế enzym LCAT do đó ApoA_{II} cản trở khả năng vận chuyển cholesterol về gan. Đây là yếu tố góp phần gây xơ vữa động mạch.

- ApoB₁₀₀ có trong cấu trúc của VLDL, IDL, LDL. Trong quá trình chuyển hóa, ApoB₁₀₀ có nhiệm vụ nhận biết và gắn với thụ thể LDL trên màng tế bào.

- ApoB₄₈ là thành phần cấu trúc của các CM, có chức năng tham gia chuyển hóa những lipoprotein có apoB.

- ApoC có trong thành phần của VLDL, IDL, HDL. ApoC_I có nhiệm vụ hoạt hóa enzym LCAT. ApoC_{II} có nhiệm vụ hoạt hóa enzym lipoprotein lipase để thủy phân TG của các CM và VLDL. ApoC_{III} lại có nhiệm vụ ức chế lipoprotein lipase.

- ApoE là thành phần cấu trúc của CM, VLDL, IDL, HDL₁. Trong quá trình chuyển hóa lipid, ApoE có nhiệm vụ gắn với thụ thể LDL trên màng tế bào, tạo điều kiện cho tế bào hấp thu lipoprotein [13], [61].

1.1.3. Chuyển hóa lipoprotein

Phụ thuộc vào nguồn gốc, lipid và lipoprotein có con đường chuyển hóa khác nhau:

*** Chuyển hóa bằng con đường ngoại sinh:**

Các phân tử lipid trong thức ăn khi vào cơ thể sẽ được chuyển hóa theo con đường ngoại sinh. TG, TC và phosphatid từ thức ăn sau khi được hấp thu qua niêm mạc ruột sẽ được chuyển đến để cấu tạo thành các CM trong hệ thống mao mạch. CM được dòng máu vận chuyển tới mô mỡ và mô cơ. Tại đây, dưới tác dụng của enzym lipoprotein lipase, các phân tử TG bị thủy phân thành glycerol và các acid béo, đồng thời các phân tử apoprotein C cũng bị tách dần khỏi các CM. Quá trình này xảy ra liên tục làm cho các CM bị mất dần TG và tạo thành các CM tàn dư có tỉ lệ cholesterol ngày càng tăng. Các phân tử acid béo được mô cơ quan giữ lại để xây dựng tổ chức, dự trữ hoặc tạo năng lượng cung cấp cho hoạt động của tế bào; các CM tàn dư được vận chuyển tới gan. Tại các tế bào gan, phần cholesterol trong các CM tàn dư được chuyển hóa thành các acid mật, muối mật để tạo nên dịch mật; phần còn lại cùng TG tham gia quá trình tạo VLDL. VLDL rời tế bào gan vào vòng tuần hoàn, bắt đầu con đường chuyển hóa lipid nội sinh [73].

*** Chuyển hóa bằng con đường nội sinh:**

Đây là con đường chuyển hóa dành cho các lipoprotein, lipid có nguồn gốc từ gan. Sau khi VLDL được tế bào gan và ruột tổng hợp, chúng theo dòng máu tới các tổ chức ngoại vi. Trong quá trình vận chuyển và tại các tổ chức, phần TG bị thủy phân dần bởi các enzym lipoprotein lipase; apoprotein C cũng bị tách dần để tạo HDL làm cho kích thước của VLDL ngày càng giảm. Đồng thời với quá trình này, dưới tác dụng của một enzym khác (LCAT) các phân tử cholesterol tự do trong VLDL được este hóa tạo thành cholesterol este. Như vậy, VLDL bị mất phần lớn TG, este hóa cholesterol và mất apoprotein C để chuyển thành các IDL [6], [7].

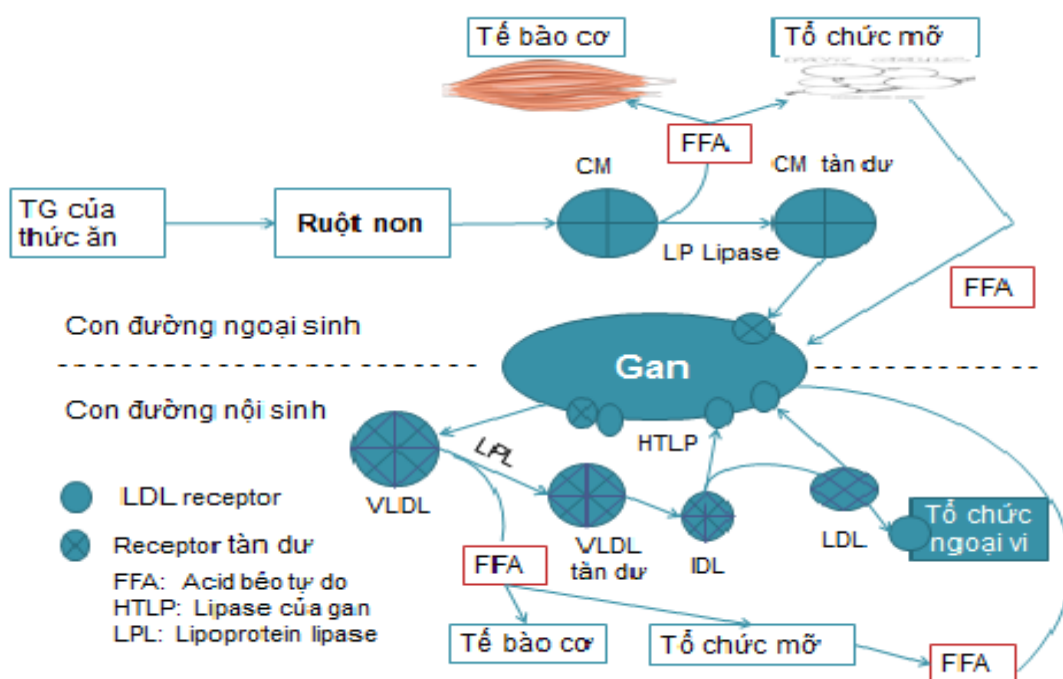
Các IDL được chuyển hóa rất nhanh, một phần chúng bị giữ lại tại gan, phần còn lại bị tách apoprotein E ngay trong vòng tuần hoàn để tạo thành các

LDL (có thành phần chủ yếu là cholesterol este, một phần cholesterol tự do và apoprotein B₁₀₀).

LDL là chất vận chuyển chính cholesterol trong máu, chủ yếu dưới dạng CE. LDL gắn với các thụ thể LDL nhận biết apo B₁₀₀ trên màng tế bào gan (70%) và các màng tế bào khác của cơ thể (30%). Các LDL được chuyển vào trong tế bào và chịu sự thoái hóa của lysosom, giải phóng cholesterol tự do. Cholesterol tự do có 3 tác dụng cơ bản là:

+ Ức chế hoạt động HMG CoA Redutase (β hydroxy - β methyl - glutaryl coenzym A redutase), làm giảm tổng hợp cholesterol trong tế bào.

+ Hoạt hóa enzym ACAT chuyển cholesterol tự do thành cholesterol este.



Hình 1. 3. Sơ đồ chuyển hóa Triglycerid ngoại sinh và nội sinh

(Nguồn: Đỗ Trung Quân: “Chẩn đoán và điều trị bệnh đái tháo đường”)

HDL được tổng hợp tại gan (HDL mới sinh) hoặc từ sự thoái hóa VLDL và CM trong máu. Trong chu trình tuần hoàn, HDL mới sinh nhận thêm apo A và apo C từ các LP khác và cholesterol tự do từ các màng bề mặt

tế bào của các mô. Cholesterol tự do được este hóa bởi LCAT có trong HDL mới sinh, làm tăng tỷ trọng của HDL và chuyển HDL 3 thành HDL 2. CE được chuyển từ HDL 2 sang các CM tàn dư và IDL. CE trong các LP tàn dư này được bắt giữ bởi gan và được bài tiết trong mật nguyên dạng và sau khi chuyển hóa thành acid mật [52].

Tóm lại, HDL có hai vai trò quan trọng là:

+ Thanh lọc các LP giàu TG (CM và VLDL) bằng các cung cấp cho chúng các apo CII cần thiết cho sự hoạt hóa LDL.

+ Vận chuyển trung gian cholesterol tự do từ các mô ngoại vi trở về gan và giúp cho thoái hóa và bài tiết cholesterol qua mật. Vì vậy, HDL là yếu tố bảo vệ chống VXĐM.

Ở người bình thường, quá trình tổng hợp và giáng hóa lipid - lipoprotein diễn ra cân bằng và theo nhu cầu của cơ thể. Do vậy, hàm lượng và tỉ lệ thành phần các loại lipoprotein, lipid trong máu được ổn định. Khi mất cân bằng giữa hai quá trình này, rối loạn chuyển hóa lipid sẽ xảy ra.

1.2. HỘI CHỨNG RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA LIPID

1.2.1. Khái niệm

Khi nhắc tới rối loạn chuyển hoá lipid người ta thường chú trọng tới các chỉ số lipid - lipoprotein trong máu. Mặc dù, rối loạn chuyển hoá lipid không chỉ biểu hiện đơn thuần là sự thay đổi của các thành phần lipid - lipoprotein trong huyết thanh, nhưng có thể coi rối loạn lipid máu là vấn đề chính, đồng thời là cốt lõi của rối loạn chuyển hóa lipid.

Rối loạn lipid máu là tình trạng thay đổi và/hoặc tăng nồng độ các thành phần lipid trong huyết thanh [14]. Như vậy, ngày nay người ta coi như đã có rối loạn lipid máu ngay từ khi tỉ lệ các thành phần của lipid trong máu

có sự thay đổi, mặc dù giá trị tuyệt đối nồng độ các thành phần lipid trong máu chưa tăng.

1.2.2. Phân loại

Có nhiều cách phân loại các rối loạn lipid máu, ở đây chúng tôi giới thiệu các phân loại thường dùng:

* Phân loại của De Gennes (1971)

Có 3 type rối loạn lipid máu, chỉ dựa vào cholesterol và triglycerid:

- Hội chứng tăng cholesterol máu đơn thuần:

- + Cholesterol máu tăng cao
- + Triglycerid bình thường
- + Tỷ lệ Cholesterol/Triglycerid $> 2,5$
- + LDL tăng

- Hội chứng tăng Triglycerid máu đơn thuần:

- + Triglycerid máu tăng rất cao
- + Cholesterol máu bình thường hoặc tăng nhẹ
- + Tỷ lệ Triglycerid/Cholesterol $> 2,5$

- Hội chứng tăng lipid máu hỗn hợp:

- + Cholesterol máu tăng vừa phải, triglycerid tăng cao.
 - + Tỷ lệ cholesterol/ triglycerid $< 2,5$. LDL tăng hoặc tăng VLDL và IDL
- Cách phân loại này tiện dụng trên lâm sàng [23], [101], [83].

* Phân loại của Fredrickson

Năm 1965, Fredrickson dựa vào kỹ thuật điện di và siêu ly tâm đã phân loại rối loạn lipid máu thành 5 type, chủ yếu dựa vào thành phần lipoprotein. Năm 1970, một nhóm tác giả tách type II thành II_a và II_b, từ đó nó trở thành bảng phân loại quốc tế [26], [83], [101].

Bảng 1. 2. Phân loại quốc tế rối loạn lipid máu theo Fredrickson [83]

Phân loại		Type	I	IIa	IIb	III	IV	V
		Tăng lipid máu	Cholesterol	↑	↑↑	↑	↑	↑
Triglycerid	↑↑			↑	↑	↑↑	↑↑	
Tăng lipoprotein	Chylomicron	↑↑					↑	
	VLDL			↑		↑↑	↑	
	LDL	↓	↑	↑				
	IDL				↑			

: bình thường ↑: Tăng nhẹ ↑↑: Tăng vừa ↑↑↑: Tăng nhiều

Bảng 1. 3. Phân loại của EAS 1987 (European Antherosis Society) [86]

Phân loại	TC (mmol/l)	TG (mmol/l)
Bình thường	≤ 5,2	≤ 2,2
Type A	5,2 – 6,5	≤ 2,2
Type B	6,5 – 7,8	≤ 2,2
Type C	≤ 5,2	2,2 – 5,5
Type D	5,2 – 7,8	2,2 – 5,5
Type E	> 7,8	> 5,5

*** Phân loại theo NCEP ATP III [103]**

Bảng 1. 4. Đánh giá các mức độ RLLPM theo NCEP ATPIII

Chỉ số	mg/dl	mmol/l	Đánh giá
LDL-C	< 100	< 2,6	Tối ưu
	100 - 129	2,6 – 3,35	Bình thường
	130 - 159	3,35 – 4,1	Cao giới hạn
	160 - 189	4,1 – 4,15	Cao
	≥ 190	> 4,15	Rất cao
TC	< 200	< 5,2	Bình thường
	200 - 239	5,2 – 6,24	Cao giới hạn
	≥ 240	> 6,24	Cao
HDL-C	< 40	< 0,9	Thấp
	≥ 60	> 1,35	Cao
TG	< 150	< 1,7	Bình thường
	150 - 199	1,7 – 2,3	Cao giới hạn
	200 - 499	2,3 – 5,5	Cao
	≥ 500	> 5,5	Rất cao

1.2.3. Nguyên nhân

Khi đề cập tới nguyên nhân gây ra tình trạng rối loạn lipid máu, người ta thường nói tới sự kết hợp của rất nhiều yếu tố như: Sự lão hóa của cơ thể theo độ tuổi, chế độ ăn giàu lipid, khiếm khuyết của hệ thống gen...

*** Nguyên nhân tiên phát:**

Các nguyên nhân tiên phát là các đột biến đơn hoặc đa gen, hậu quả là làm tăng sản xuất hoặc giảm thanh thải TG và LDL-C, hoặc giảm sản xuất hoặc tăng giáng hóa HDL-C. Chúng ta nghi ngờ rối loạn lipid máu tiên phát khi bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa lipid kèm theo các biểu hiện của xơ vữa

động mạch sớm trước tuổi 30 và tiền sử gia đình bị xơ vữa động mạch. Rối loạn lipid máu tiên phát gặp chủ yếu ở trẻ em, còn ở người lớn nó chỉ chiếm tỉ lệ nhỏ [6].

*** Nguyên nhân thứ phát:**

Các nguyên nhân thứ phát là nguyên nhân chính gây ra tình trạng bệnh lý rối loạn lipid máu ở người trưởng thành. Trong đó nguyên nhân quan trọng bậc nhất là lối sống tĩnh tại kết hợp với chế độ ăn quá nhiều thức ăn chứa các acid béo no và cholesterol. Tiếp đó phải kể đến sự lão hóa của cơ thể theo độ tuổi dẫn đến suy giảm chức năng chuyển hóa của các cơ quan, trong đó có hệ thống enzyme chuyển hóa lipid. Các nguyên nhân khác bao gồm; bệnh lý rối loạn chuyển hóa carbohydrat mà điển hình là đái tháo đường type 2, uống quá nhiều rượu, xơ gan mật tiên phát, dùng nhiều thuốc lợi tiểu thiazid, lạm dụng corticoid, estrogen... Các nguyên nhân này gây tăng TG, LDL-C và làm giảm HDL-C. Mỗi nguyên nhân gây ảnh hưởng ít nhất tới một thành phần lipid máu [58]. Có thể kể tới như sau:

- Nguyên nhân gây tăng cholesterol máu:

- + Ăn quá nhiều mỡ động vật.
- + Ăn quá nhiều thức ăn có chứa nhiều cholesterol (phủ tạng động vật, mỡ động vật, trứng, bơ, sữa toàn phần...).
- + Chế độ ăn dư thừa năng lượng (thừa cân).
- + Tăng cholesterol gia đình (thiếu hụt thụ thể với LDL-C).
- + Rối loạn lipid máu kiểu hỗn hợp có tính chất gia đình.
- + Tăng cholesterol máu do rối loạn hỗn hợp gen.
- + Hội chứng thận hư.
- + Suy giáp.
- + Đái tháo đường.
- + Bệnh lý gan tắc nghẽn.
- + Các bệnh gây rối loạn protein máu, đa u tủy xương,

macroglobulinemia.

- Nguyên nhân gây tăng TG máu:

- + Thiếu hụt gen lipase tiêu huỷ lipoprotein hoặc apoprotein C_{II}.
- + Tăng TG có tính chất gia đình.
- + Béo phì.
- + Uống quá nhiều rượu.
- + Đái tháo đường.
- + Dùng thuốc chẹn beta giao cảm kéo dài.

- Nguyên nhân gây giảm HDL-C:

- + Hút thuốc lá.
- + Béo phì.
- + Lười vận động thể lực.
- + Đái tháo đường type 2.
- + Tăng TG máu.
- + Dùng thuốc chẹn beta giao cảm kéo dài.
- + Rối loạn gen chuyển hoá HDL-C.

1.2.4. Triệu chứng rối loạn chuyển hóa lipid

1.2.4.1. Triệu chứng lâm sàng

Nhìn chung, các biểu hiện lâm sàng của rối loạn chuyển hóa lipid khá nghèo nàn. Rất hiếm khi tìm được triệu chứng đặc thù của rối loạn chuyển hóa lipid. Nếu không phải là các trường hợp có thừa cân thì thông thường bệnh nhân được phát hiện qua các đợt khám bệnh định kỳ hoặc qua các biến chứng của nó. Tuy nhiên, trên một trường hợp có rối loạn chuyển hóa lipid, thường là tiên phát, có thể tìm thấy một số biểu hiện sau [8]:

- U vàng ngoài da thường xuất hiện trong các rối loạn chuyển hóa lipid có tính chất gia đình, u vàng thường xuất hiện tại gân achill, khuỷu tay hay đầu gối.

U vàng phát ban xuất hiện khi có tăng CM kéo dài, thường gặp ở vùng bụng và mặt trong của chi trên.

- Viêm tụy cấp tái phát nhiều lần khi tăng TG kéo dài $\geq 11,3$ mmol/l hay 1000mg/dl, nguyên nhân có lẽ do men lipase phóng thích quá nhiều vào hệ mao mạch tụy gây ra tình trạng phá hủy nhu mô tụy.

- Các động tĩnh mạch võng mạc có màu kem trắng khi soi đáy mắt nếu TG tăng ≥ 2000 mg/dl.

- Đau bụng mạn tính do gan nhiễm mỡ và tình trạng kéo căng bao gan.

1.2.4.2. Cận lâm sàng

Các xét nghiệm cận lâm sàng luôn được quan tâm và là tiêu chuẩn để chẩn đoán xác định rối loạn chuyển hóa lipid máu [15], [37].

- Tăng TG, LDL-C, TC huyết thanh.

- Giảm HDL-C.

- Hình ảnh xơ vữa động mạch trên máy siêu âm doppler mạch.

1.2.5. Các yếu tố nguy cơ

1.2.5.1. Thừa cân, béo phì

Những người thừa cân, béo phì đặc biệt là những người béo bụng có tỉ lệ rối loạn lipid máu rất cao và thường được biểu hiện bởi tăng TG, tăng LDL-C, giảm HDL-C. Kết quả nghiên cứu của tác giả Inoun (Nhật Bản) chỉ ra rằng nguy cơ tăng TG, LDL-C và giảm HDL-C máu ở nhóm đối tượng có BMI > 25 cao gấp 2 lần so với nhóm có BMI = 22

1.2.5.2. Đái tháo đường

Người mắc bệnh đái tháo đường có tỉ lệ mắc rối loạn chuyển hoá lipid cao gấp 2-3 lần người không mắc đái tháo đường. Thậm chí, có nhiều ý kiến cho rằng ở những người có rối loạn dung nạp glucose hoặc suy giảm dung nạp glucose máu lúc đói cũng đã có rối loạn chuyển hoá lipid ở mức độ tương tự.

Điều nguy hiểm cho các đối tượng này là ở chỗ họ không hề biết mình mắc bệnh để đề phòng mặc dù mức độ nguy cơ với các bệnh lý tim mạch là rất lớn. Nghiên cứu UKPDS (the United Kingdom Prospective Diabetes Study) ở Anh quốc cho thấy, ở người bệnh đái tháo đường thường có tăng LDL-C, tăng TG và giảm HDL-C trong huyết thanh.

Đối với đái tháo đường type 1, tăng TG, thường tăng LDL-C hạt nhỏ là biểu hiện thường thấy trong giai đoạn đầu của bệnh do giảm hoạt tính của enzym lipoprotein lipase ở mô mỡ. Cũng có thể thấy mức HDL-C thấp ở những đối tượng kiểm soát glucose máu kém. Tuy nhiên, tất cả các bất thường này có thể được cải thiện song hành với mức độ kiểm soát glucose máu.

Đối với người bệnh đái tháo đường type 2 chưa từng được điều trị thường có tăng TG máu kết hợp với giảm HDL-C. Tuy nhiên trong thực tế, tăng TG và giảm HDL-C vẫn tồn tại khi người bệnh đái tháo đường type 2 đã được điều trị và đôi khi không phụ thuộc vào mức độ kiểm soát glucose máu. Những bất thường còn lại này người ta gọi là rối loạn lipid máu trong bệnh đái tháo đường [58].

1.2.6. Chẩn đoán

Theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Nội tiết - Chuyển hóa của Bộ Y tế năm 2014 [57].

- Định lượng bilan lipid: Các thông số lipid tăng lên sau ăn, nên để chẩn đoán chính xác RLLPM cần phải lấy máu vào buổi sáng khi chưa ăn (khi đói). Các thông số thường được khảo sát: Cholesterol (TC) máu, triglycerid (TG), LDL-Cholesterol (LDL-c), HDL-Cholesterol (HDL-C).

- Chẩn đoán RLLPM được gợi ý khi có một số dấu chứng của RLLPM trên lâm sàng như thể trạng béo phì, ban vàng, các biến chứng ở một số cơ

quan như TBMMN, bệnh mạch vành... Chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm các thông số lipid khi có một hoặc nhiều rối loạn như sau:

- + Cholesterol máu > 5,2 mmol/L (200mg/dL)
- + Triglycerid > 1,7 mmol/L (150mg/dL)
- + LDL-cholesterol > 2,58 mmol/L (100mg/dL)
- + HDL-cholesterol < 1,03 mmol/L (40mg/dL)

1.2.7. Hậu quả của rối loạn chuyển hóa lipid

*** Xơ vữa động mạch**

Theo Tổ chức Y tế Thế giới: “Vữa xơ động mạch là sự phối hợp những biến đổi của lớp nội mạc động mạch bao gồm sự tích tụ tại chỗ các lipid, phức hợp các glucid, máu và các sản phẩm của máu, tổ chức và calci kèm theo những biến đổi của lớp trung mạc” [105]. Vữa xơ động mạch là bệnh lý của các động mạch lớn và vừa, được thể hiện bằng 2 loại tổn thương cơ bản là mảng xơ vữa rất giàu cholesterol và xơ hóa tổ chức xảy ra ở lớp nội mạc và một phần lớp trung mạc. Nó làm hẹp dần lòng động mạch và cản trở dòng máu đến nuôi dưỡng các tổ chức.

Rối loạn chuyển hoá lipid thường gắn liền với bệnh lý mạch máu, đặc biệt là bệnh mạch vành. Tăng lipoprotein tỉ trọng thấp (LDL-C), giảm lipoprotein tỉ trọng cao (HDL-C) và tăng TG là các yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh động mạch vành. Mức LDL-C tăng càng cao thì nguy cơ mắc bệnh mạch vành càng lớn. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng tỉ lệ nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực tăng song hành với mức độ tăng của nồng độ cholesterol trong máu. Tiên lượng của các bệnh nhân bị bệnh mạch vành được cải thiện đáng kể khi các rối loạn này được điều chỉnh [46], [55].

Tác động của rối loạn chuyển hoá lipid làm tăng nguy cơ mắc các bệnh lý tim mạch thông qua cơ chế làm xơ vữa mạch máu. Rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, béo phì... đều là các yếu tố nguy cơ làm tăng tỉ lệ mắc xơ vữa mạch.

Tuy nhiên, yếu tố đóng vai trò quan trọng nhất thúc đẩy sự hình thành các mảng xơ vữa là các rối loạn lipid máu.

Các tế bào nội mô có một vai trò hết sức quan trọng trong việc duy trì chức năng của mạch máu, chúng có khả năng tiết ra các chất để điều hòa trương lực thành mạch và tốc độ dòng chảy của máu, cũng như khả năng phân hủy fibrin. Trong rối loạn chuyển hoá lipid, ít nhiều tình trạng đề kháng với hoạt động của insulin có xuất hiện do sự bất thường về hoạt động của các mô mỡ, một cơ quan đích khá quan trọng của insulin. Cùng với nó là sự hoạt hóa các tế bào nội mô mạch máu, thậm chí là tình trạng viêm nhiễm lớp tế bào nội mạch do tăng quá mức nồng độ các loại lipid máu, làm suy giảm chức năng của các tế bào này dẫn đến tình trạng tăng co mạch. Bên cạnh đó là tình trạng phản ứng quá mức của tiểu cầu, monocyst sẽ tạo điều kiện cho các rối loạn đông máu phát triển [73].

Quá trình chuyển hóa của các lipoprotein xảy ra ở gan được kiểm soát chủ yếu bởi insulin. Ở người có rối loạn chuyển hóa, kháng insulin xảy ra và kết hợp chặt chẽ với tình trạng rối loạn chuyển hóa lipid. Khi nồng độ lipid, đặc biệt là các mẫu LDL-C nhỏ, tăng cao trong máu kết hợp với các tổn thương của tế bào nội mô là điều kiện rất thuận lợi cho việc tích tụ các lipoprotein trên bề mặt lớp nội mạc mạch máu (do các đại thực bào biến thành các tế bào bọt để lại). Đó là điều kiện cần và đủ để hình thành mảng xơ vữa.

*** Tăng huyết áp:**

Theo thống kê của khoa Sinh hóa bệnh viện Bạch Mai trong năm 2000, có tới 79% những người tăng huyết áp có rối loạn lipid máu. Xơ vữa động mạch có thể làm hẹp động mạch thận, đây có thể là nguyên nhân gây tăng huyết áp hoặc làm nặng thêm các trường hợp đã có tăng huyết áp từ trước đó [58], [69].

* Viêm tụy cấp:

Theo khuyến cáo của hội tim mạch học Việt Nam 2015 chỉ ra: Một trong các nguy cơ cao trên lâm sàng là khi TG tăng quá cao có thể gây viêm tụy cấp. TG cao chiếm tới 10% trong các nguyên nhân gây viêm tụy, đặc biệt khi TG tăng cao trên 10 mmol/l (880mg/dl). Nhiều trường hợp xảy ra viêm tụy ngay cả khi TG chỉ 5 - 10 mmol/l (440-880mg/dl) [38].

1.2.8. Điều trị

Rất nhiều thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh, việc điều chỉnh các rối loạn lipid máu sẽ làm giảm đáng kể tỉ lệ tử vong và tàn phế liên quan đến bệnh mạch vành. Mục đích của việc điều chỉnh các rối loạn chuyển hóa lipid là đưa các chỉ số lipid máu về gần nhất với giá trị bình thường cả về trị số tuyệt đối và sự cân bằng về tỉ lệ các thành phần, cũng như kiểm soát được cân nặng của người bệnh nhằm hạn chế đến mức thấp nhất sự xuất hiện các biến chứng. Cho tới nay, không ai có thể phủ nhận vai trò quan trọng của việc điều chỉnh các rối loạn chuyển hóa lipid, nhưng việc lựa chọn các phương pháp điều trị thích hợp cũng như lựa chọn nhóm thuốc, liều lượng thuốc đang là vấn đề còn nhiều tranh luận. Các phương pháp can thiệp vào rối loạn chuyển hóa lipid bao gồm [60], [61].

1.2.8.1. Thay đổi lối sống

Theo khuyến cáo của nhiều chuyên gia, thay đổi chế độ ăn, tập luyện và kiểm soát cân nặng là nền tảng của điều trị rối loạn lipid máu. Các can thiệp cơ bản này có thể đạt được hiệu quả ở các mức độ khác nhau trên 90% số bệnh nhân [49]. Các phương pháp thay đổi lối sống bao gồm:

- *Điều chỉnh chế độ ăn*

Chế độ dinh dưỡng là nền tảng của bất kỳ phương pháp điều trị nào nhằm thay đổi lipid máu. Nên bắt đầu điều trị bằng chế độ ăn cho các bệnh

nhân có tăng LDL-C $> 4,1\text{mmol/l}$, bệnh nhân có tăng giới hạn LDL-C và thêm 2 yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành. Mục tiêu của chế độ ăn trong phòng ngừa tiên phát là đưa mức LDL-C xuống $< 4,1\text{mmol/l}$ nếu người bệnh có 1 yếu tố nguy cơ và $< 3,35\text{ mmol/l}$ nếu xuất hiện 2 yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành. Nếu bệnh nhân đã xuất hiện bệnh mạch vành, cần điều chỉnh chế độ ăn khi LDL-C $> 2,6\text{ mmol/l}$ [36]. Các thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh rằng hiệu quả hạ lipid máu của chế độ ăn đạt được kết quả cao nhất khi có rối loạn đồng thời TC, TG và LDL-C.

Một chế độ ăn kiêng ít chất béo, còn gọi là “chế độ ăn thoái triển” được thiết kế nhằm mục đích thay đổi tình trạng rối loạn lipid máu. Chế độ ăn này hạn chế tổng số chất béo ăn vào, chỉ chiếm khoảng 10% tổng lượng calo và lượng cholesterol $< 5\text{mg}/24$ giờ, nên ăn nhiều rau và các protein thực vật. Các bệnh nhân thực hiện chế độ ăn này một cách nghiêm túc, có sự hướng dẫn của các chuyên gia dinh dưỡng thì có thể cải thiện rõ rệt tình trạng rối loạn lipid máu ở các chỉ số TC và LDL-C [28].

- Hoạt động thể lực và giảm cân

Điều chỉnh cân nặng và duy trì ở mức BMI < 22 có khả năng cải thiện tình trạng rối loạn tất cả các lipoprotein huyết tương.

Hoạt động thể lực đều đặn có khả năng làm giảm hoặc duy trì cân nặng, làm giảm TG, tăng HDL-C nhưng lại ít ảnh hưởng tới LDL-C. Tập luyện hàng ngày làm tăng thanh thải các lipoprotein giàu TG do đó có tác dụng trong các trường hợp rối loạn lipid máu kiểu tăng TG hay hỗn hợp. Tập luyện ở mức độ vừa phải, thời gian và tần xuất tăng dần dường như có tác dụng tốt hơn tập luyện với cường độ nặng. Đa số các bệnh nhân có cải thiện các chỉ số lipid máu sau 4 tuần khi thực hiện các bài tập có sự tham gia của các nhóm cơ lớn được thực hiện 30 phút mỗi ngày [29].

- Giảm uống rượu

Rượu làm tăng tình trạng rối loạn lipid máu, làm tăng TG và HDL-C, tuy nhiên rượu lại ít ảnh hưởng tới LDL-C [29].

1.2.8.2. Điều trị bằng thuốc

Chế độ ăn và luyện tập ít khi làm giảm được > 10% LDL-C nên theo NCEP (National Cholesterol Education Program) của Mỹ đã khuyến cáo cần cân nhắc điều trị thuốc điều chỉnh lipid máu cho các trường hợp can thiệp bằng chế độ ăn và luyện tập sau 6 tháng chưa đạt được mục tiêu điều trị hoặc khi nồng độ TG > 2,3 mmol/l, TC > 6,5mmol/l. Trong một số trường hợp cụ thể, thời gian bắt đầu dùng thuốc còn có thể sớm hơn. Tuy nhiên cũng cần phải nói rằng, điều trị bằng thuốc không bao giờ thay thế được chế độ ăn và luyện tập [92], [95], [96].

* Theo khuyến cáo của ESC/EAS 2016: LDL-C là mục tiêu chính [86]

Bước 1: Điều trị LDL-C

- LDL-C được khuyến cáo là mục tiêu điều trị chính.
- Cholesterol toàn phần có thể được xem xét là mục tiêu điều trị nếu các thông số khác không có sẵn.

Bước 2: Non-HDL-C

- Non-HDL-C có thể được xem xét là mục tiêu điều trị phụ.
- ApoB nên được xem xét là mục tiêu điều trị phụ khi có sẵn.

Bước 3: HDL-C

- HDL-C không được khuyến cáo là mục tiêu điều trị.
- Tỷ số apoB/apoA1 và non-HDL-C/HDL-C không được khuyến cáo là mục tiêu điều trị.

* Theo khuyến cáo AACE 2017 (American Association of Clinical Endocrinologists): Kiểm soát LDL-C càng sớm càng tốt; giảm tỉ lệ biến cố tim mạch [38].

* Một số nhóm thuốc có thể được chỉ định là [87], [91], [102], [104]

- **Chất ức chế thụ thể reductase:** Hydroxyl methyl glutaryl coenzym (nhóm Statin). Đây là nhóm thuốc được xem như là liệu pháp đầu tay khi chế độ ăn uống và luyện tập không đạt được mục tiêu điều trị. Nhóm thuốc này gồm có nhiều hoạt chất: Simvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin... Các Statin có tác dụng ngăn cản sự tổng hợp cholesterol nội sinh tại tế bào gan do ức chế enzym HMG-CoA reductase, có khả năng làm giảm LDL-C từ 20-60%, giảm 7-30% TG, tăng nhẹ HDL-C 5-10%. Đặc biệt, nếu sử dụng ở liều cao thuốc còn làm giảm cả nồng độ VLDL-C máu. Nói cách khác, nhóm Statin làm giảm cholesterol không HDL. Liều dùng thường bắt đầu với liều 10 mg/ 24 giờ, uống thuốc sau bữa ăn tối hoặc trước khi đi ngủ để phát huy tối đa khả năng làm giảm LDL-C. Hạn chế của nhóm thuốc này là độc với gan (khoảng 1% có tăng men gan), đau đầu, buồn nôn, đau cơ.

- **Dẫn xuất của acid fibric** (nhóm Fibrat) bao gồm: Gemfibrozil, Clofibrat, Fenofibrat, Bezafibrat. Tác dụng chính của các Fibrat là làm tăng thanh thải VLDL-C bằng cách tăng thủy phân lipid, giảm tổng hợp cholesterol ở gan do đó làm giảm lượng TG khoảng 30-52% và làm tăng HDL-C khoảng 7-23% và làm giảm LDL-C khoảng 5-15%. Liều dùng 600mg gemfibrozil/24 giờ, chia 2 lần uống sáng và tối trước bữa ăn 30 phút; với fenofibrat 200mg 1 viên/ ngày. Tác dụng không mong muốn của nhóm thuốc này là gây ra các bệnh lý về cơ vân và tăng quá trình hình thành sỏi mật, tăng tốc độ suy thận, tăng men gan, buồn nôn .

- **Nhựa gắn acid mật** (Bile acid sepeestrants - resin): Trong thành phần của nhóm thuốc này có chứa cholestyramin và colestipol. Đây là 2 chất có khả năng gắn với các acid mật có chứa cholesterol ở ruột tạo ra một phức hợp không tan, thải theo phân do đó làm giảm khả năng tái hấp thu cholesterol tại ruột non. Sử dụng các acid mật có thể làm giảm tới 28% lượng LDL-C, tăng

nhẹ HDL-C và cũng có thể làm tăng nhẹ TG. Đây là thuốc được lựa chọn cho các bệnh nhân có bệnh lý gan mật không thể dùng các nhóm thuốc khác, nó cũng là lựa chọn an toàn cho các bệnh nhân cho con bú. Tuy nhiên, nhóm thuốc này cũng gây ra nhiều tác dụng phụ tại đường tiêu hóa, hay gặp nhất là táo bón, đầy chướng bụng. Liều dùng với gói questran 4 gam, ngày uống 2-3 gói trước các bữa ăn.

- **Nicotinic acid** (nhóm Niacin): Niacin có tác dụng làm giảm tổng hợp VLDL-C tại gan, tăng tổng hợp HDL-C, ức chế sự phân giải lipid ở các mô mỡ. Thuốc làm thay đổi tất cả các thành phần lipoprotein như làm giảm LDL-C, VLDL-C, TG; đồng thời làm tăng HDL-C. Tác dụng không mong muốn của thuốc là gây dị ứng, rối loạn chức năng gan, tăng acid uric máu và tăng nồng độ glucose máu.

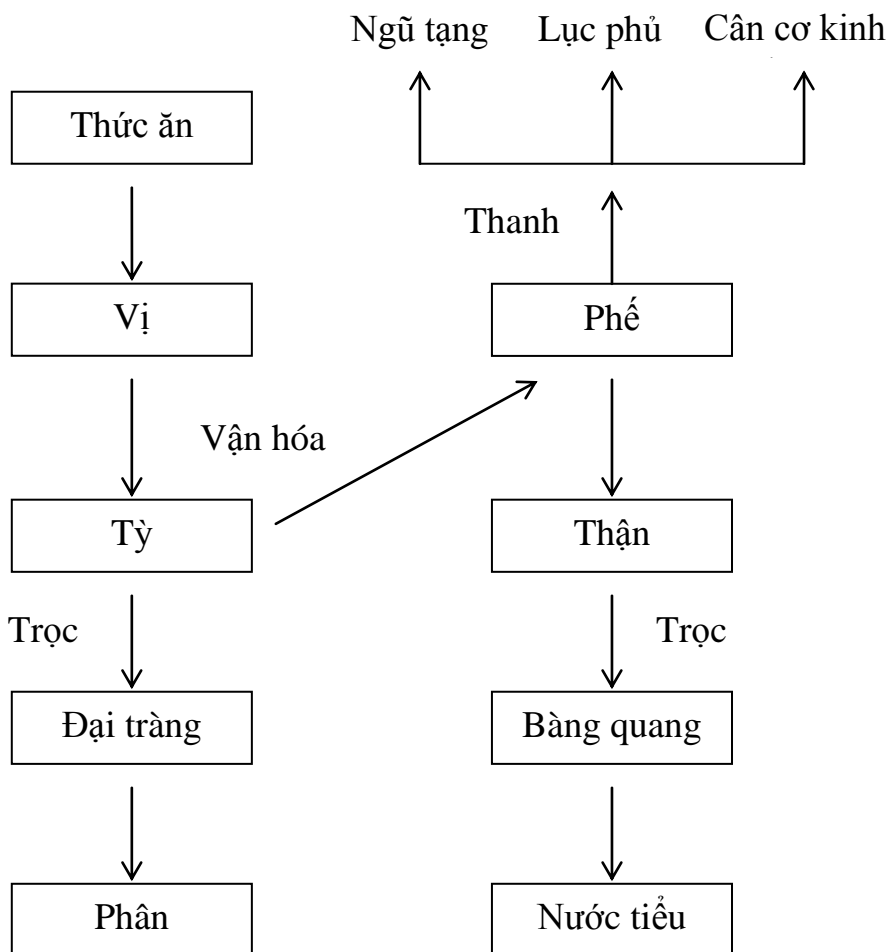
- **Thuốc ức chế hấp thu cholesterol** (nhóm Ezetimib). Cơ chế tác dụng của Ezetimib là ngăn cản sự hấp thu cholesterol một cách chọn lọc tại niêm mạc ruột non, từ đó làm giảm lượng cholesterol có nguồn gốc ngoại sinh. Kết quả là nồng độ cholesterol huyết thanh giảm khoảng 18%, giảm nhẹ TG và tăng nhẹ HDL-C. Nhóm Ezetimib phối hợp rất tốt với nhóm Statin trong việc làm giảm hơn nữa nồng độ LDL-C trong máu nếu đơn trị liệu không đạt được mục tiêu. Ưu điểm của ezetimib là không cần giảm liều khi bệnh nhân có suy giảm chức năng gan thận. Liều dùng của nhóm thuốc này thường là 10mg/24 giờ [60], [61].

1.3. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA LIPID THEO YHCT

1.3.1. Vận hóa tân dịch trong cơ thể

Theo YHCT, tỷ lệ thận là 3 tạng có chức năng chính trong vận hóa tân dịch. Tân dịch là tất cả các chất dịch bình thường trong cơ thể, trong đó tân là chất trong, dịch là chất đục. Tân dịch là cơ sở vật chất cho sự sống, do dinh dưỡng của đồ ăn

hóa thành, nhờ sự khí hóa của tam tiêu đi khắp cơ thể, nuôi dưỡng các phủ tạng, cơ nhục, kinh mạch và bì phu [48].



Hình 1. 4. Vận hóa tân dịch

1.3.2. Khái niệm, nguyên nhân và biện chứng

Y văn của y học cổ truyền (YHCT) không thấy có danh từ rối loạn chuyển hóa lipid. Tuy nhiên, cho đến nay theo quan điểm của các nhà chuyên môn thì rối loạn chuyển hóa lipid được xếp vào nhóm các bệnh gây ra do yếu tố đàm ẩm.

Đàm là chất đặc, ẩm là chất trong loãng. Đây là một trong các nguyên nhân gây bệnh khá thường gặp, theo phân loại của YHCT, đàm ẩm thuộc nhóm bất nội ngoại nhân [65], [66].

Theo Hải Thượng Lãn Ông: “Đàm là biến chất của tân dịch”. “Đàm sinh hóa ra là do tỳ, nguồn gốc của đàm là do thận. Hễ có chứng đàm, không ở tạng nọ thì ở tạng kia. Đàm vốn là tân dịch trong nhân thể, nó tùy theo vị trí tà cảm vào mà thành tên bệnh. Vì chính khí bị hư, không có sự cai quản, tà thừa hư vào, kích động sinh ra đàm, chứ không phải vì đàm mà sinh bệnh, thực ra vì bệnh mà sinh ra đàm” [50], [51].

Theo Hoàng Bảo Châu: “Đàm là một loại bệnh mà nguyên nhân gây bệnh chính là thủy đọng lưu lại ở một vị trí trong cơ thể, không vận hóa theo quy luật bình thường. Nội kinh gọi là tích ẩm. Kim quỹ gọi là đàm ẩm” [2].

Theo Trần Thúy: “Đàm ẩm là một sản vật bệnh lý, đàm là chất đặc, ẩm là chất trong loãng. Đàm ẩm sau khi sinh sẽ gây ra những bệnh mới, đặc biệt phạm vi gây bệnh của đàm ẩm rất rộng rãi, không phải chỉ có ho khạc ra đờm”. “Đàm do tỳ hư không vận hóa được thủy thấp, thận dương hư không ôn dưỡng tỳ dương nên không vận hóa được thủy cốc và không khí hóa được thủy dịch, phế khí hư không túc giáng thông điều thủy đạo, trên lâm sàng thấy đờm nhiều, ngực sườn đầy tức .v.v.” [68].

Cơ chế bệnh sinh [68]:

- ***Tỳ là nguồn sinh đàm:*** Tỳ khí hư yếu không thực hiện được công năng vận hóa thủy cốc khiến chất thanh không thăng lên, chất trọc khó giáng xuống, chất tinh vi của thủy cốc không thể vận hóa lưu chuyển bình thường, tụ lại hóa thành đàm trọc gây bệnh. Mặt khác tỳ thổ suy yếu không chế được thủy thấp ngưng đọng thành đàm.

- ***Thận là gốc của đàm:*** Thận dương hư suy, hỏa không làm ấm được thổ, thủy thấp và tân dịch không hóa khí được tràn lên thành đàm. Thận âm hư tổn, hư hỏa ở hạ tiêu chưng bốc hun nấu tân dịch cũng thành đàm.

- ***Phế khí hư suy:*** Mất khả năng túc giáng thông điều thủy đạo, thủy dịch ngưng lại thành đàm hoặc phế âm bất túc, âm hư hỏa vượng, hư hỏa hun nấu tân dịch cũng tạo thành đàm.

Theo lý luận YHCT, nguyên nhân sinh ra đàm ảm là

- **Do tiên thiên bất túc:** Bẩm tố tiên thiên thận dương hư, không ôn dưỡng được tỳ dương hoặc cũng có thể thiên quý suy, tỳ khí hư nhược, công năng vận hóa suy giảm, tỳ hư không thể vận hóa, thận dương không khai thông làm thấp trệ mà hóa đàm.

- **Do ảm thực:** Do ăn uống quá nhiều đồ cao lương làm công năng tỳ vị bị tổn thương, chức năng vận hóa thất điều, đàm thấp nội sinh mà dẫn đến bệnh tật.

- **Do thất tình:** Lo nghĩ nhiều hại tỳ, giận dữ quá khiến can khí uất khắc tỳ thổ, tỳ vị hư yếu công năng vận hóa suy giảm, đàm trọc ú trệ mà sinh ra bệnh.

- **Do ngũ tổn:** Thói quen sinh hoạt ít vận động, nằm nhiều hại khí, ngồi nhiều hại cơ nhục. Khí và cơ nhục đều được nuôi dưỡng bởi tạng tỳ, khiến công năng vận hóa của tỳ thổ bị ảnh hưởng mà sinh bệnh.

- Tóm lại, đàm ảm là sản phẩm bệnh lý, nguồn gốc sinh đàm ảm là tân dịch, khi công năng của các tạng phủ phế, tỳ, thận trong cơ thể bị rối loạn, tân dịch không phân bố, không vận hành được sẽ ngưng tụ tạo thành thấp, thấp hóa thành đàm ảm. Đàm ảm sau khi hình thành theo khí đi các nơi, ngoài đến gân xương, trong đến tạng phủ làm ảnh hưởng đến sự vận hành khí huyết và sự thăng giáng của khí gây ra chứng bệnh ở các bộ phận của cơ thể [41].

1.3.3. Biểu hiện và phân loại

Nhìn chung, những người có bệnh của chứng đàm ảm thường có biểu hiện thể trạng béo bệu, người cảm giác nặng nề. Tuy nhiên theo nguyên nhân sinh ra đàm ảm và chứng bệnh đàm ảm gây ra mà có thêm các biểu hiện khác nhau [19], [113], [114]:

- Phong đàm : Hoa mắt chóng mặt, đột nhiên quy ngã, khò khè, miệng mất méo lệch, lưỡi cứng khó nói

- Nhiệt đàm : Người phiền, táo bón, đau đầu, đau họng.
- Hàn đàm : Đau nhức dữ dội, tay chân khó cử động, ho đờm loãng.
- Thấp đàm : Thể trạng béo, cảm giác nặng nề, mệt mỏi.
- Huyền ẩm : Đau tức mạng sườn, ho khó thở.
- Yêm ẩm : Đau nhức khắp người, tay chân nặng nề, phù, khó thở.

Các thể bệnh hay gặp trên lâm sàng

*** *Thể đàm trọc ứ trệ***

Cơ thể nặng nề, đau đầu nặng, chân tay tê nặng, ăn kém, chất lưỡi bệu, rêu trơn nhớt, mạch huyền hoạt

*** *Thể tỳ thận dương hư***

Thân thể mỏi mệt, lưng mỏi gối mềm, bụng trướng ăn kém, tai ù, mắt hoa, kinh nguyệt không đều, tiểu ít phù thũng, rêu lưỡi trắng mỏng, mạch trầm tế [4].

*** *Thể can thận âm hư***

Chóng mặt, ù tai, ngũ tâm phiền nhiệt, miệng khô khát, đại tiện táo, lưỡi đỏ, ít rêu, mạch huyền tế.

*** *Thể đàm nhiệt phủ thực***

Hình thể béo, chi thể nặng nề, đại tiện bí kết, ngực bụng và vùng trước tim trướng, đầu căng tức, thường cảm thấy căng giật, tính tình cáu gắt, miệng đắng, tâm phiền, mặt hồng, mắt đỏ, rêu lưỡi vàng nhờn, chất lưỡi hồng, mạch huyền hoạt có lực.

*** *Thể đàm ứ giao trở***

Đau vùng ngực trước tim, hình thể béo, chi thể nặng nề, tê mỏi, chất lưỡi xám tía hoặc có điểm ứ, ban ứ, rêu nhờn, mạch huyền hoạt hoặc mạch sáp.

*** *Thể can uất tỳ hư***

Đau 2 mạng sườn, đau không cố định, mệt mỏi ăn kém, tinh thần bất định, đại tiện lỏng nát, kinh nguyệt không đều, quanh vú chướng đau, rêu lưỡi mỏng nhòn, mạch huyền [16].

1.3.4. Nguyên tắc điều trị

Các chứng bệnh gây nên bởi đàm ẩm thường có đặc điểm là bản hư tiêu thực, nên khi điều trị phải chú ý cả tiêu và bản, tức là chứng đàm ẩm không chỉ chữa đàm ẩm mà phải chữa cả vào gốc bệnh nữa [25]. Ví dụ, như nội đàm sinh ra từ tỳ hư thì khi ích tỳ, thấp sẽ hóa và đàm sẽ tự tiêu, thận hư thủy trôi nổi sinh ra đàm thì nên ôn thận, thủy sẽ được trị, đàm sẽ tiêu. Bản hư đa phần thuộc tỳ thận hư tổn. Tiêu thực đa phần là đàm trọc huyết ứ. Trị bản chủ yếu là dùng pháp ích thận bổ tỳ. Trị tiêu chủ yếu dùng hoá đàm trừ thấp, thanh lý thông hạ, hoạt huyết hóa ứ [27].

Theo Hải Thượng Lãn Ông: “Trị đàm tiên trị khí, khí thuận đàm tự tiêu” và “nhất thiết không nên vét sạch đàm đi vì đàm vốn có sẵn từ lúc sơ sinh và cũng là vật để nuôi sống nữa, chỉ loại bỏ phần đàm dư thừa mà thôi”, và “bệnh đàm có hư có thực...thực thời công, hư thời bổ nhưng công phải có thứ tự, bổ phải lần tìm cội nguồn...chữa đàm không nên dùng phép công, chỉ cần khéo vỗ về mà thôi” [50].

Tùy theo mức độ bệnh mà y học cổ truyền chia thành 3 phương pháp điều trị đàm, đó là hóa đàm, tiêu đàm, điều đàm :

- Pháp hóa đàm dùng cho các trường hợp bệnh nhẹ và chủ yếu chữa các nguyên nhân sinh ra đàm, vì vậy hóa đàm thường kết hợp với các pháp điều trị như kiện tỳ hòa vị, vì tỳ vận hóa thấp.

- Pháp tiêu đàm dùng cho các trường hợp bệnh ở mức độ trung bình.

- Pháp điều đàm dùng cho các trường hợp bệnh nặng. Pháp điều trị này có tính công phạt mạnh, dùng lâu ngày sẽ làm tổn thương nguyên khí.

Điều trị các thể bệnh hay gặp trên lâm sàng :

*** Đàm trọc ứ trệ**

- Pháp điều trị: Kiện tỳ hóa đàm trừ thấp.
- Thường dùng “Nhị trần thang” gia vị.
- Châm cứu: Nội quan, phong long, trung quản, giải khê.

*** Thễ tỳ thận dương hư**

- Pháp điều trị: Ôn tỳ bổ thận.
- Thường dùng “Phụ tử lý trung thang” gia giảm.
- Châm: Tỳ du, trung quản, chương môn, thần khuyết, túc tam lý, mệnh môn, quan nguyên.

*** Thễ can thận âm hư**

- Pháp điều trị: Tư dưỡng can thận
- Phương thuốc: “Kỷ cúc địa hoàng hoàn” gia vị.
- Châm cứu: Can du, thận du, huyền chung, dương lăng tuyền

*** Thễ âm hư dương kháng**

- Pháp điều trị: Thanh nhiệt, hóa đàm, thông phủ.
- Thuốc: Kết hợp phương “Tiểu hãm hung thang” và “Tăng dịch thừa khí thang” gia vị.
- Châm cứu: Phế du, xích trạch, phong long, đại trường du, hợp cốc, khúc trì.

*** Thễ khí trệ huyết ứ**

- Pháp điều trị: Kiện tỳ hóa đàm - hoạt huyết khứ ứ.
- Phương thuốc: “Qua lâu giới bạch bán hạ thang” hợp phương “Đào hồng tứ vật thang” gia vị.
- Châm cứu: Trung quản, phong long, huyết hải, hành gian
- Ngoài ra điều trị mỡ máu tăng có rất nhiều phương pháp thuốc phụ phương, đơn phương và thực trị học, khí công.

Như vậy có thể thấy, chứng đàm ẩm dù gây bệnh ở tạng phủ nào và thuộc thể nào thì hóa đàm vẫn là phương pháp điều trị chính và trong quá

trình điều trị cần phối hợp với nhiều nhóm thuốc khác để nâng cao hiệu quả [26], [37], [112].

1.3.5. Liên hệ giữa rối loạn chuyển hóa lipid và chứng đầ m ẩ m

Dựa trên nhiều nghiên cứu lâm sàng và cận lâm sàng, người ta thấy giữa rối loạn chuyển hóa lipid của y học hiện đại và chứng đầ m thấp của y học cổ truyền có nhiều điểm tương đồng [21].

Bảng 1. 5. Liên hệ rối loạn chuyển hóa lipid và đầ m ẩ m

Đặc điểm	Rối loạn chuyển hóa lipid	Chứng đầ m ẩ m
Nguyên nhân	Yếu tố gen	Tiên thiên bất túc
	Ăn nhiều đồ béo ngọt làm tăng cân, béo phì, rối loạn lipid máu.	Ẩ m thực không điều độ khiến tỳ hư, đầ m trệ hóa đầ m.
	Lối sống tĩnh tại làm tăng cân, kháng insulin.	Cửu ngọa thương khí, cửu tọa thương nhục.
	Tuổi cao làm suy giảm chức năng chuyển hóa.	Thiên quý suy, công năng tạng phủ suy giảm.
	Tinh thần căng thẳng	Tinh chí tổn hại tạng phủ
Biểu hiện	Tăng lipid máu, thừa cân, tăng huyết áp, bệnh lý tim mạch...	Thể trạng đầ m thấp, nặng nề, huyền vụng, tâm quý...
Hướng điều trị	Chế độ ăn, luyện tập, thuốc hỗ trợ chuyển hóa.	Chế độ ăn, sinh hoạt, thuốc trừ đầ m, kiện vận tạng phủ.

1.4. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ THUỐC YHCT ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU

1.4.1. Các nghiên cứu trong nước

- Đoàn Thi Nhu và Nguyễn Thị Hoàn, 1988: “Nghiên cứu tác dụng trên cây Ngưu tất điều trị tăng huyết áp và làm giảm lipid máu”. Kết quả cho thấy Ngưu tất có tác dụng hạ áp và hạ TC máu từ từ và kéo dài [45].

- Trần Thị Hiền, 1996: Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Nhị trần thang cho thấy bài thuốc có tác dụng làm giảm 13,0% TC, 37,0% TG, 19,0% LDL-C và làm tăng 20,0% HDL-C [20].

- Nguyễn Thế Thịnh và cộng sự, 1996: “Bước đầu đánh giá tác dụng của bài thuốc HSN trong điều trị bệnh tăng lipid máu” cho kết quả như sau: Tổng số 35 bệnh nhân (Tốt 65,05%, khá 19,15%, trung bình 8,64% và kém 6,16%) [54].

- Hoàng Khánh Toàn, Chu Quốc Trường, 1999: “Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu thể phong đàm của bài thuốc Bán hạ bạch truật thiên ma thang”. Kết quả nghiên cứu cho thấy bài thuốc làm giảm 16% TC, 31,5% TG, 20,2% LDL-C và làm tăng 19,8% HDL-C [67].

- Phí Thị Ngọc, 2001: “Nghiên cứu tác dụng của thuốc HHKV trên một số chỉ số lipid máu ở thỏ và chuột”. Kết quả nghiên cứu cho thấy dịch chiết HHKV có tác dụng cải thiện tình trạng rối loạn lipid máu trên mô hình thực nghiệm theo cả hai cơ chế nội sinh và ngoại sinh [40].

- Đoàn Quốc Dũng, 2001: “Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của bài thuốc Nhị trần thang gia giảm” cho thấy giảm 16,43% TC, 24,2% TG, 12,1% LDL-C và tăng 13,3% HDL-C [5].

- Bùi Thị Mẫn , 2004: “Nghiên cứu tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của viên BKC” cho thấy giảm 18,34% TC, 27,7% TG, 18,3% LDL-C và tăng 18,6% HDL-C [36].

- Lê Thị Lan, 2004: “Đánh giá tác dụng hạ lipid máu và tăng lực của viên Curpenin trên một số chỉ tiêu lâm sàng và cận lâm sàng”, cho kết quả hạ TC 70,95% và LDL-C 57,85% [31].

- Phạm Vũ Khánh, 2004: “Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc TTII trên bệnh nhân tăng huyết áp có rối loạn lipid máu” cho kết quả giảm 22,5% TC và TG 36,0% .

- Nguyễn Trần Giáng Hương, Nguyễn Tiến Chung, 2005: “Nghiên cứu tác dụng của củ Tam Thất trên thực nghiệm”. Kết quả cho thấy, Tam Thất làm giảm TG, TC, LDL-C và làm tăng HDL-C sau 1 tháng dùng thuốc [44].

- Lê Thị En, 2010: Đánh giá tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của bài thuốc TMP1 có tác dụng là 43,3% CT, 33,3% TG, 16,7% LDL-C, 10% HDL-C tăng [10].

- Phạm Tuyết Mai, 2011: Hiệu quả lâm sàng của bài thuốc đông y Giáng chỉ thang tự xây dựng kết hợp với liều thấp Simvastatin điều trị gan nhiễm mỡ. Kết quả: Tỷ lệ có hiệu quả nhóm điều trị là 80,6%; nhóm đối chứng là 52,1%, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Bài thuốc Giáng chỉ thang tự xây dựng có tác dụng cải thiện vi tuần hoàn trong gan, kháng xơ hóa, kết hợp liều thấp simvastatin trên lâm sàng có hiệu quả điều trị tương đối tốt.

- Dương Thị Mộng Ngọc, Hà Thị Hồng Linh và cộng sự (2012), "Đánh giá hiệu quả điều trị của viên nang cứng Ruvintat trên bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid" cho kết quả hạ TC 12,62%, LDL-C 18,31%, TG 18,8%, tăng HDL-C 15,38% [9].

- Vũ Thị Thuận, 2012: “Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu và giảm xơ vữa mạch máu của bài thuốc BBT trên thực nghiệm” cho thấy với liều 3g/kg/ngày có tác dụng giảm 10,06% TC, giảm 36,47% LDL-C trên thỏ và với liều 6g/kg/ngày có tác dụng giảm sự hình thành mảng bám VXDM trên động mạch chủ thỏ [62].

- Lý Thị Lan Hương , 2013: “Đánh giá tác dụng của bài thuốc Trừ đàm tiêu thấp thang trên bệnh nhân rối loạn lipid máu nguyên phát”, thuốc có tác dụng: giảm 15,7% cholesterol, 6,3% triglycerid, 24,5% LDL-C và làm tăng 7,8% HDL-C có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Phạm Thanh Tùng, 2013: “Đánh giá hiệu quả điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của viên giao cổ lam” cho thấy giảm 20,2% TC, 22,8% TG, 19,3% LDL-C và tăng 12,6% HDL-C [72].

- Trương Quốc Chính, 2014: Đánh giá tác dụng của bài thuốc “Hạ mỡ NK” trên bệnh nhân rối loạn lipid máu nguyên phát, cholesterol giảm 16,55% ($p < 0,001$), triglycerid giảm 32,17% ($p < 0,001$), và chỉ số HDL-C tăng 9,09% ($p < 0,001$), chỉ số LDL-C giảm 15,26% ($p < 0,001$) [3].

- Vũ Việt Hằng, 2014: “ Nghiên cứu tác dụng của chế phẩm Giáng chi tiêu khát linh điều trị rối loạn lipid máu trên động vật đái tháo đường type II thực nghiệm”, GCTKL điều trị liều 840mg/kg/ngày và 1260mg/kg/ngày sau 30 & 60 ngày có tác dụng giảm các chỉ số lipid máu còn 33,1% & 40,1% TG, 52,1% & 50,1% TC, 22,9% & 16,3% LDL-C, tăng 162,9% & 182,9% HDL-C [18].

- Nguyễn Trung Xin, 2015: “Đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị của bài thuốc Trạch tả thang trên bệnh nhân rối loạn lipid máu”, đạt hiệu quả rất tốt 20,59%, đạt hiệu quả tốt 52,94%, đạt hiệu quả chưa tốt 26,47% [76].

- Trịnh Vũ Lâm, 2015: “Đánh giá tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của bài thuốc Bán hạ bạch truật thiên ma thang kết hợp Laser nội mạch”, tỷ lệ hiệu quả tốt và khá là 43,33%, tỷ lệ hiệu quả trung bình là 40,0%, không hiệu quả là 16,67% [30].

- Nguyễn Vĩnh Thanh, 2016: “Đánh giá tác dụng của bài thuốc Tiêu thực hành khí trừ thấp thang điều trị Rối loạn chuyển hóa lipid máu trên lâm sàng”, cholesterol giảm 18,42 %, triglycerid giảm 55,87%, có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,001$), LDL-C giảm 16,86%, HDL-C tăng 5,26%, có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,05$) [59].

- Tạ Thu Thủy, 2016: “Đánh giá tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của cao lỏng Đại An”. TC giảm 17,7%, TG giảm 20,0%, LDL-C giảm 14,1% ($p < 0,001$), HDL-C tăng 8,4% ($p > 0,05$). Cao lỏng Đại An có

tác dụng điều chỉnh RLLPM và chống xơ vữa mạch trên mô hình động vật thực nghiệm, có tác dụng tương đương với Axore 10mg (Atorvastatin) [64].

- Nguyễn Văn Khiêm, 2016: “Đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn chuyển hóa lipid của cao lỏng HSN trên lâm sàng”, thu được kết quả TC giảm 24,12%, TG giảm 31,09% , LDL-C giảm 5,41%, HDL-C tăng 4,07% [22].

Nhìn chung, các đề tài đa phần mang tính tổng quát, quan sát trên lâm sàng, chưa đi sâu nghiên cứu cơ chế tác dụng, xây dựng các tiêu chí đánh giá, chẩn đoán, điều trị cụ thể, chưa đưa ra được các sản phẩm có giá trị sử dụng, ứng dụng trong điều trị, số liệu nghiên cứu còn ít, kết luận đánh giá chưa có tính đại diện.

1.4.2. Các nghiên cứu tại Trung Quốc

- Vương Kiện Tân (2009), Thực nghiệm nghiên cứu tác dụng tác dụng giáng đường giáng mỡ của Hoàng tinh. Viên trình giáo dục hiện đại Trung y dược Trung Quốc, tác dụng hạ lipid máu, đối tượng nghiên cứu là chuột bị mỡ máu cao, dùng nước sắc Hoàng tinh đưa qua sonde dạ dày trong 30 ngày và đánh giá các chỉ số triglyceride huyết thanh (TG) và cholesterol TP (TC). Kết quả: Hoàng tinh có thể làm giảm đáng kể nồng độ đường máu và TC, TG trong huyết thanh. Kết luận Hoàng tinh có tác dụng hạ glucose máu và mỡ máu tốt, trên lâm sàng có thể dùng để điều trị các bệnh như tiểu đường và cholesterol cao [106].

- Lưu Hải Quân (2012), Đánh giá hiệu quả lâm sàng của Giáng chỉ thang trong điều trị tăng lipid máu. Phương pháp: lựa chọn 62 trường hợp bệnh nhân tăng lipid máu được điều trị bằng Giáng chỉ thang gia giảm. Kết quả: Tổng tỷ lệ có hiệu quả là 91,9%. Kết luận: Giáng chỉ thang điều trị chứng lipid máu cao có hiệu quả rất tốt [107].

- Vương Triều Hà, Triệu Tĩnh, La Hoa Bân (2012). Tính hiệu quả điều chỉnh lipid máu của Giáng chỉ thang ở bệnh nhân tăng lipid máu nguyên phát.

Phương pháp: 32 bệnh nhân tăng lipid máu dùng phương pháp mù đôi ngẫu nhiên thành hai nhóm. Dùng Giáng chỉ thang uống trong ba tháng, định lượng cholesterol TP, triglycerid, LDL-C và HDL-C, so sánh trước và sau điều trị. Kết quả: Ở nhóm uống Giáng chỉ thang TC, TG, LDL-C thấp hơn so với trước điều trị rõ rệt ($p < 0,01$); HDL-C đã tăng lên, nhưng sự khác biệt so với trước điều trị không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết luận: Giáng chỉ thang là một bài thuốc có tác dụng điều tiết lipid máu, an toàn và hiệu quả cao [109].

- Phạm Tuyết Mai (2011). Trên 88 bệnh nhân tăng lipid máu chính được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm, nhóm điều trị 48 bệnh nhân được uống Giáng chỉ thang, nhóm đối chứng được cho uống simvastatin, quan sát hiệu quả của hai nhóm sau một tháng điều trị. Kết quả: Nhóm điều trị tổng hiệu quả 85,4%, nhóm chứng là 65%. Nhóm điều trị, tỷ lệ hiệu quả cao so với nhóm đối chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Ở hai nhóm, sự khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết luận: Giáng chỉ thang có tác dụng tốt trong điều trị tăng lipid máu nguyên phát [110].

- Quảng Vĩ Văn, Cao Nghệ Thanh (2010), hiệu quả của Thông mạch giáng chỉ thang với mảng xơ vữa động mạch cảnh trong. Kết quả: Sau ba tháng điều trị, điều trị độ dày lớp nội mạc động mạch cảnh intima-media (IMT), khối lượng mảng bám giảm, lipid máu, protein C-reactive (CRP) thấp hơn so với trước khi điều trị, và tốt hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$). Kết luận Thông mạch giáng chỉ thang không chỉ phải điều chỉnh vai trò của chất béo, mà còn có vai trò của các mảng bám chống xơ vữa động mạch [111].

- Mai Tiên Nguyệt (2011): “Đánh giá tác dụng của bài thuốc Giáng chỉ thang” (Đan sâm, Tam thất, Xuyên khung, Trạch tả, Nhân sâm, Đương quy, Hà thủ ô, Hoàng tinh), trên 251 bệnh nhân có rối loạn lipid máu trong 45 ngày thấy tác dụng tốt và khá là 72% [108].

1.4.3. Các nghiên cứu đơn lẻ từng vị thuốc điều chỉnh rối loạn lipid máu

* Sơn tra

- Tên khoa học: *Fructus crataegi*

- Nghiên cứu: Người: Dịch chiết nước 3,6g/kg, uống 3 tháng

Chuột: Dịch chiết ethanol 30mg, 100mg/kg/ngày, uống 4 tuần, TC↓TG

↓non-HDL-C *flavonoids, triterpenic acids*

* Lá sen

- Tên khoa học: *Folium nelumbinis*

- Nghiên cứu: Chuột nhắt: Chiết xuất aqueous 400mg/kg/day, uống 6 tuần

Chuột: *Flavonoids* 50mg, 200mg/kg/ngày, uống 28 ngày TC↓, non-HDL-C↓, TG↓ *flavonoids, alkaloid*.

* Giảo cổ lam

- Tên khoa học: *Gynostemma pentaphylla*

- Nghiên cứu: Chuột nhắt: Dịch sắc được liều 250mg/kg, uống, 4 ngày

Chuột nhắt: Dịch chiết xuất: 50mg, 200mg/kg/ngày, uống 4 tuần,

TC↓TG ↓non-HDL-C *gypenoside*

* Xa tiền tử

- Tên khoa học: *Plantain seed*

- Nghiên cứu: Người: Polysaccharides 14g/ngày, uống, 8 tuần

Chuột: Dược liệu 15g/kg/ngày, uống 12 tuần.

1.5. TÔNG QUAN VỀ BÀI THUỐC HSN ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU

(HSN là tên riêng tác giả tự đặt)

1.5.1. Nguồn gốc của bài thuốc

Cộng đồng dân tộc K'Ho tại huyện Đạ Tẻ, tỉnh Lâm Đồng đã sử dụng nhiều vị thuốc Nam để điều trị bệnh béo phì, tăng huyết áp, bệnh gan, bệnh thận. Từ năm 1991 đến tháng 2005, thực hiện chương trình nghiên cứu kế thừa các bài thuốc, cây thuốc dân tộc trong điều trị, Bệnh viện Y học cổ truyền Phạm Ngọc Thạch tỉnh Lâm Đồng đã kế thừa và nghiên cứu áp dụng vào điều trị hàng chục bài thuốc hay của đồng bào dân tộc, trong đó có bài thuốc hạ mỡ máu HSN gồm những vị thuốc Nam có sẵn ở địa phương. Đây là một bài thuốc kế thừa từ kết quả của một nghiên cứu đã có của nhóm nghiên cứu do Bác sĩ Nguyễn Thế Thịnh đã thực hiện đề tài cơ sở năm 1996 “Bước đầu đánh giá tác dụng của bài thuốc HSN trong điều trị bệnh tăng lipid máu” và trên cơ sở kế thừa tri thức y học bản địa của cộng đồng K'Ho. Đánh giá sơ bộ trên lâm sàng nghiên cứu đã cho kết quả như sau: Tổng số 35 bệnh nhân (tốt 65,05%, khá 19,15%, trung bình 8,64% và kém 6,16%) [54].

Đến năm 2016, tác giả cùng nhóm nghiên cứu đã thực hiện một nghiên cứu với dạng thuốc sắc truyền thống một nghiên cứu “Đánh giá tác dụng hạ Lipid máu của bài thuốc HSN trên lâm sàng” cho thấy bài thuốc có một số tác dụng làm giảm một số các chỉ số lipid trong máu và cải thiện đáng kể các triệu chứng lâm sàng như đau đầu, chóng mặt... [22].

Tuy nhiên, cho đến nay chưa có nghiên cứu gì sâu thêm. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài “Nghiên cứu tính an toàn, kết quả điều trị rối loạn chuyển hóa lipid máu của bài thuốc HSN trên thực nghiệm và lâm sàng” là nhằm mục đích nghiên cứu một cách khoa học nhằm chứng minh tính an toàn và tác dụng của bài thuốc HSN.

Thành phần bài thuốc: Củ móp (Ráy gai) 20g, Lá sen (Hà diệp) 20g, Táo mèo (Sơn tra) 10 g, Vỏ quýt (Trần bì) 10g, Ngũ vị tử (sống) 20g, Cam thảo đất 20g.

Tác dụng: Hạ mỡ máu, hạ men gan

1.5.2. Các vị thuốc trong bài thuốc HSN

* *Củ móp (Ráy gai), Rhizoma Lasiae*

- Là rễ củ phơi khô của cây ráy gai tên khoa học: *Lasia spinosa* (L.) Thwaites, họ Ráy (*Araceae*)

- Tính vị quy kinh: vị cay, tính ấm, qui kinh can

- Thành phần hóa học: ráy gai chứa flavonoid, hợp chất phenol, acid hữu cơ, acid amin, đường. Sơ bộ thấy thân rễ chứa những chất cho thấy những vết tương tự với rất nhiều loại acid amin trên sắc ký lớp mỏng. Toàn cây còn có saponin triterpen. Thân rễ chứa tinh bột

- Tác dụng dược lý: tiêu đờm, trừ xuyên, thanh nhiệt tiêu độc...

- Công dụng và chủ trị: phù thũng, tê thấp, suy gan, chữa ho, đau họng và di chứng do sốt rét. Bộ đội miền đông Nam Bộ đã dùng rộng rãi để chữa bệnh viêm gan, vàng da, cơ thể suy nhược sau khi bị sốt rét có kết quả tốt.

- Liều dùng: khô 4 - 16 gam/ 24 giờ.

- Bài thuốc có củ móp: Chữa tê thấp, bàn chân tê buốt (củ móp, cầu tích, huyết đằng, kim cang, ngưi tất, mỗi vị 12g sắc nước hoặc ngâm rượu uống). Chữa thiên trụ (ráy gai 12g, hạt vải 10g, lá trâu cỏ 10g, tất cả thái nhỏ, phơi khô, sắc còn 50ml, uống trong ngày).

* *Lá sen (Hà diệp), Folium Nelumbilis Nucifera*

- Là lá tươi hoặc phơi khô của cây Sen, tên khoa học: *Nelumbo nucifera* Gaertn, họ Sen (*Nelumbonaceae*).

- Tính vị quy kinh: lá sen có vị chát hơi đắng, mùi thơm, tính mát, không độc, quy kinh can tỳ thận.

- Thành phần hóa học: lá sen chứa 0,2 – 0,3% tanin, 0,77 – 0,84% alcaloid, trong đó có nuciferin là chủ yếu, nor - nuciferin, roemerin, pro - nuciferin, vitamin C, các acid citric, tartic, succinic. Ngoài ra, còn có quercetin, isoquercitrin, nelumbosid, leucocyanidin, leuco - delphinidin.

- Tác dụng dược lý: lá sen đã được nghiên cứu có tác dụng an thần, chống co thắt cơ trơn, chống shock phản vệ, ức chế loạn nhịp tim. Tác dụng an thần của lá sen mạnh hơn tâm sen. Nuciferin chiết từ lá sen có tác dụng kéo dài giấc ngủ, thuốc không gây tác dụng phụ. Dịch chiết từ thân và lá sen có tác dụng kháng khuẩn đối với một số vi khuẩn gram (+) và gram (-).

- Công năng: thanh nhiệt, lợi thấp, tán ú, an thần.

- Chủ trị: cảm phong nhiệt, mất ngủ, sốt xuất huyết, rối loạn lipid máu, chảy máu...

- Liều dùng: khô 10 gam, tươi 30 gam/ 24 giờ.

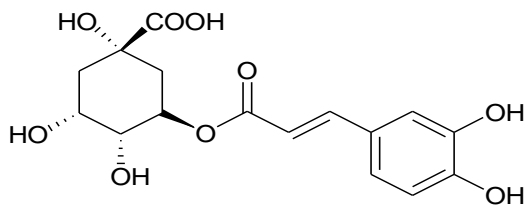
- Bài thuốc có lá sen: lá sen chữa chảy máu như đại tiện ra máu, chảy máu chân răng, xuất huyết dưới da (lá sen 15 - 20g một ngày sắc uống). Chữa máu hôi không hết sau đẻ (lá sen sao thơm, tán nhỏ uống với nước hoặc đồng tiện, hoặc lá sen sắc uống ngày 20 - 30g). Thuốc an thần, gây ngủ (viên nén lá sen; cao mềm lá sen 0,03g, bột mịn lá sen 0,09g, thêm tá dược làm thành viên. Uống 3 - 6 viên 3 giờ trước khi đi ngủ).

* **Táo mèo (Sơn tra nam), *Fructus Docyniae*[63].**

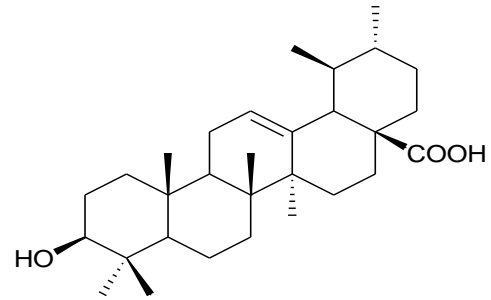
- Là quả chín phơi khô của cây táo mèo Việt Nam, tên khoa học: *Docynia indica* (Wall.), họ Hoa hồng (*Rosaceae*).

- Tính vị quy kinh: vị chua, ngọt, tính ôn quy kinh tỳ, vị và can.

- Thành phần hóa học: Sơn tra Việt Nam chứa 2,76% tanin, 16,4% chất đường, 2,7% acid hữu cơ (tartric, citric tính theo H₂SO₄). Mới đây người ta còn thấy các acid hữu cơ thuộc loại tritecpen như acid oleanic, ursonic và crataegic và acid chlorogenic. Trong số này, acid chlorogenic và acid ursolic là các thành phần hóa học chính.



axit chlorogenic



axit ursolic

- Tác dụng dược lý: làm tăng sự co bóp cơ tim, tăng sự tuần hoàn ở mạch máu tim và mạch máu ở não, điều hòa sự tuần hoàn, giảm sự kích thích của thần kinh.

- **Công năng: phá khí, hóa úc, giải độc.**

- Chủ trị: ăn uống không tiêu, bụng đầy trướng, ợ chua, kiết lỵ, cam tích ở trẻ em, trị tích huyết khối, giảm đau.

- Liều dùng: khô 3 - 10 gam/ 24 giờ.

- Bài thuốc có táo mèo: dùng làm thuốc bổ tỳ, kích thích tiêu hóa, làm ăn ngon, dễ tiêu, chữa đầy bụng, ợ chua (cao lỏng táo mèo, ngày hai lần mỗi lần 1 thìa canh hoặc phối hợp với các vị thuốc khác theo công thức; táo mèo 25g, củ sả 25g, chỉ xác 25g, vỏ vối 25g, vỏ quýt 25g, củ gấu 40g, gừng tươi 20g, phen phi 10g, tất cả tán bột, uống mỗi lần 2 thìa cà phê, ngày 2-3 lần).

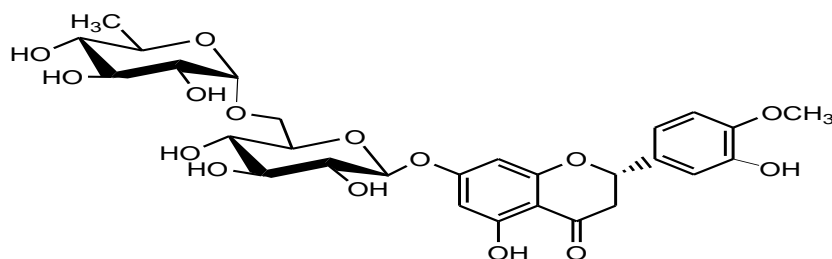
* **Vỏ quýt (Trần bì), *Pericarpium Citri Reticulatae Perenne***

- Là vỏ quả chín phơi khô của cây quýt, tên khoa học: *Citrus reticulata Blanco*, họ Cam (*Rutaceae*).

- Tính vị quy kinh: vị cay đắng, tính ôn, quy kinh phế tỳ.

- Thành phần hóa học: trần bì có chứa tinh dầu, carotenoid, limonoid, coumarin, alkaloid và flavonoid. Trong đó các flavonoid nhóm flavanon là thành phần hóa học chính và đem lại nhiều tác dụng sinh học đáng quan tâm. Trong số các flavonoid thì hesperidin là hợp chất chính trong trần bì, có hàm lượng 3,1 – 6,2% (kl/kl). Hợp chất này được các Dược điển Trung Quốc 2010

và Dược điển Việt Nam IV qui định dùng làm chất đánh dấu trong kiểm nghiệm dược liệu trần bì



Hesperidin

- Tác dụng dược lý: kích thích tiêu hóa.
- Công năng: hành khí, kiện tỳ, táo thấp, hóa đàm.
- Chủ trị: đầy bụng, chậm tiêu, ăn kém, ho khạc nhiều đờm, đầy tức ngực.

- Liều dùng: 4 - 12 gam/ 24 giờ.

- Bài thuốc có vỏ quýt: Chữa đau bụng, nôn mửa, ợ hơi, tiêu hóa kém (trần bì 8g, hoắc hương 8g, gừng sống 3 lát, sắc uống 50ml trong ngày). Chữa ho, đờm nhiều, đờm đặc, tức ngực (trần bì, bán hạ chế mỗi vị 6g, phục linh 12g, cam thảo 3g, sắc lấy nước uống). Chữa ho, mất tiếng (trần bì 12g sắc lấy 50ml nước cho đường đủ ngọt uống dần trong ngày) [23].

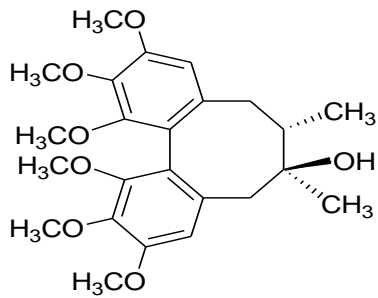
*** Ngũ vị tử, *Fructus Schizandrae***

- Là quả chín phơi hay sấy khô của cây Bắc Ngũ vị tử, tên khoa học *Schisandra chinensis (Turcz.) Baill.*, hoặc Ngũ vị tử Nam (*Schisandra sphenanthera Reh. Et Wils.*, thuộc họ Ngũ vị (*Schisandraceae*).

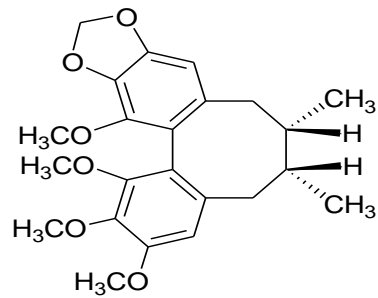
- Tính vị quy kinh: vị ngọt, chua, cay, đắng và mặn, tính ôn, không độc, vào hai kinh phế và thận.

- Thành phần hóa học: thịt quả chứa các acid hữu cơ gồm acid citric (11%), acid malic (7 – 8,5%), acid tatric (0,8%), đường (~1,5%), các vitamin C, các lignan, tanin, và chất màu. Hạt ngũ vị tử chứa khoảng 34% chất béo gồm glycerit của acid oleic và linoleic. Trong số này, các hoạt chất đáng chú ý là lignan, nhóm chất có nhiều tác dụng sinh học. Trong Dược điển TQ 2010

qui định sử dụng chất schisandrin ($C_{12}H_{32}O_7$) làm chất đánh dấu cho kiểm nghiệm vị thuốc ngũ vị tử. Còn Dược điển Hồng Kông có qui định sử dụng schisandrin và schisandrin B làm chất đánh dấu trong kiểm nghiệm dược liệu ngũ vị tử. Đây cũng là hai thành phần chính trong quả của loài ngũ vị tử Bắc *S. sinensis*.



Schisandrin



Schisandrin B

- Tác dụng dược lý: làm điều hòa huyết áp và tăng biên độ co bóp cơ tim, tăng nhịp tim, kích thích hô hấp, kích thích hệ thần kinh trung ương, giảm mệt mỏi tinh thần và thể lực, tăng hoạt động phản xạ có điều kiện với liều thấp, bảo vệ chống độc hại gan trên thực nghiệm.

- Công năng: có tác dụng liễm phế, cố thận, cố tinh, chỉ mô hôi, cường âm, bổ ngũ tạng, thêm tinh, trừ nhiệt, ích thận, sinh tân dịch.

- Chủ trị: liệt dương, thận hư, tiểu tiện trắng đục, đau buốt hai bên sườn lưng, chữa viêm phổi và ho lâu có đờm.

- Liều dùng: 4 - 20gam/24 giờ

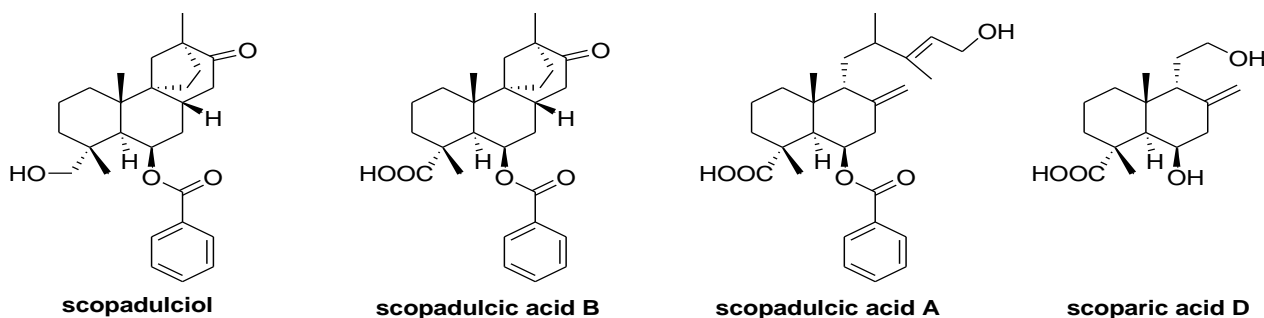
- Bài thuốc có ngũ vị tử: Chữa suy nhược cơ thể do phế khí hư (ngũ vị tử 10g, thực địa, tử uyển, tang bạch bì mỗi vị 12g, đảng sâm, hoàng kỳ mỗi vị 10g, sắc uống ngày một thang). Chữa chóng mặt, ù tai, mất ngủ, hay quên (ngũ vị tử, toan táo nhân, long nhãn, mỗi vị 12g, đương quy 8g, sắc uống ngày một thang).

* **Cam thảo đất (Cam thảo nam), *Herba et Radix Scopariae***

- Là toàn cây tươi, phơi khô sấy khô của cây cam thảo nam, tên khoa học *Scoparia dulcis* (L.), thuộc họ mồm chó (*Scrophulariaceae*).

- Tính vị quy kinh: vị ngọt, hơi đắng, tính mát

- Thành phần hóa học: toàn cây cam thảo đất chứa diterpen, flavonoid và acid hữu cơ. Các chất diterpen bao gồm scoparinol, dulanol, scopadulin, acid scoparic A, B, C, acid scopadulcic A,B. Các flavonoid là hymenoxin, apigenin, luteolin, scutelarein, scutellarin methyl ester, linarin, vitexin, isovitexin, vicenin-II. Các acid hữu cơ bao gồm acid betulinic, acid dulciscic, acid ifflaionic. Ngoài ra còn có friedelin, glutinol, dulciol, amellin, tanin, alcaloid. Tuy đến nay đã biết được nhiều thành phần hóa học của cam thảo nam và các hoạt chất của chúng, nhưng Dược điển VN vẫn chưa sử dụng chất đánh dấu trong kiểm nghiệm định tính, định lượng dược liệu cam thảo nam.



- Tác dụng dược lý: giải độc cơ thể với nhiều loại độc tố khác nhau như Cloralydrat, physostigmin, acetylcholin, pilocarpin, barbituric, histamin. Chống co thắt cơ trơn đường tiêu hóa, chống loét đường tiêu hóa theo cơ chế ức chế tiết acid dịch vị, ức chế histamin, làm cho vết loét nhanh lành. Có tác dụng an thần, làm giảm hoạt động tự nhiên của chuột. Các nghiên cứu gần đây cho biết cam thảo đất có tác dụng phòng chống các bệnh chuyển hóa như tiểu đường, mỡ máu cao do ngăn cản sự tiêu hao mô và dẫn tới sự tiêu thụ tốt hơn protein trong chế độ ăn, làm giảm mỡ trong mô mỡ.

- Công năng: Chữa sốt, chữa ho, giải độc cơ thể, loét dạ dày, thanh nhiệt, giảm ngứa, cầm tiêu chảy.

- Chủ trị: Nước sắc cam thảo nam dùng chữa ho, sốt, say sắn độc. Thụt nước ép cam thảo nam chữa ỉa chảy. Ở đảo Angti, người ta dùng rễ cam thảo

nam làm thuốc thu sáp chữa kinh nguyệt nhiều. Trị cảm sốt, ho hen. Điều trị dị ứng, mày đay, rôm sảy, eczema, lở ngứa.

- Liều dùng: 20 - 40g/24 giờ.

- Bài thuốc có cam thảo đất: chữa ho, viêm họng, ban sởi, kinh nguyệt nhiều (ngày dùng 8 - 12g khô, hoặc 20 - 40g tươi sắc uống. Dùng riêng hoặc phối hợp với các vị thuốc khác như rau má, cỏ tranh, sài hồ nam, mạn kinh, kim ngân, kinh giới). Nước hãm nóng làm thuốc lợi tiểu và nước sắc nguội được dùng điều trị sỏi thận và bệnh về thận.

Củ móp có tác dụng hóa đàm, làm chủ vị. Lá sen có tác dụng trừ thấp, Vỏ quýt có tác dụng kiện tỳ, trừ thấp, hóa đàm cùng hỗ trợ cho bài thuốc tăng tác dụng trừ thấp hóa đàm. Ngũ vị tử liễm phế, ích thận, bổ ngũ tạng, Cam thảo đất kiện tỳ, nhuận phế, Táo mèo có tác dụng kiện tỳ, cùng làm tăng chức năng vận hóa tân dịch trong cơ thể khi bổ các tạng phế, tỳ, thận. Vì tạng phế có chức năng túc giáng thông điều thủy đạo. Tạng tỳ là nguồn sinh đàm, tỳ vận hóa thủy cốc để thăng thanh giáng trọc điều hòa. Tạng thận là gốc của đàm. Thận dương làm ấm tỳ thổ, khí hóa tân dịch. Ngoài ra Lá sen, Ngũ vị tử còn có tác dụng an thần, Cam thảo đất lợi tiểu, Củ móp giải độc làm giảm triệu chứng mệt mỏi, nặng nề trên những bệnh nhân đàm thấp.

Bài thuốc HSN bao gồm 6 vị có tác dụng trừ thấp, kiện tỳ, hóa đàm là chính, nhưng cũng hỗ trợ nâng cao chính khí của cơ thể, bổ sung chức năng cho các tạng phế, tỳ và thận. Tác dụng của bài thuốc phù hợp nhất với pháp điều trị đàm thấp thể đàm trọc ứ trệ.

Các nguyên liệu trong bài thuốc HSN được dùng dưới dạng nguyên liệu khô: Lá sen, Trần bì, Ngũ vị tử, Cam thảo đất đạt tiêu chuẩn trong Dược điển Việt Nam IV được mua của các cơ sở kinh doanh dược liệu đạt tiêu chuẩn; Ráy gai thu mua tại Công ty dược phẩm Lâm Viên Lâm Đồng và đạt tiêu chuẩn cơ sở, táo mèo thu mua tại công ty dược phẩm Sơn La và Lào Cai đạt tiêu chuẩn cơ sở. Các vị thuốc còn lại mua của công ty Dược phẩm Trung

ương II đạt tiêu chuẩn dược điển IV. Tuy nhiên, chúng tôi sẽ xem xét việc nâng cấp. Tiêu chuẩn cho cả 6 vị thuốc để phù hợp với hiệu quả điều trị bệnh rối loạn lipid và để ổn định được qui trình chiết xuất các hoạt chất từ dược liệu[23], [32], [34].

1.5.3. Cấu tạo và dạng bào chế của cao lỏng HSN

- Cao lỏng HSN 100ml và được bào chế như sau:
- + Cân thuốc theo tỷ lệ, đưa vào máy sắc - chiết xuất thuốc Đông Y (Model: KTP - EP - 25).
- + Điều chỉnh máy để có dung dịch cao lỏng tỷ lệ 1 : 1
- + Đưa dung dịch cao lỏng vào máy đóng túi SAMYAN, cho ra sản phẩm cao lỏng HSN 100ml/túi.

Bảng 1. 6. Thành phần vị thuốc trong bài thuốc HSN

STT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Liều lượng
1	Củ móp	<i>Rhizoma Lasiae</i>	20 gam
2	Lá sen	<i>Folium Nelumbilis Nucifera</i>	20 gam
3	Táo mèo	<i>Fructus Docyniae</i>	10 gam
4	Vỏ quýt	<i>Pericarpium Citri Reticulatae Perenne</i>	10 gam
5	Ngũ vị tử	<i>Fructus Schizandrae</i>	20 gam
6	Cam thảo đất	<i>Herba et Radix Scopariae</i>	20 gam

Chương 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH

2.1.1. Chất liệu nghiên cứu

*** Thuốc sử dụng trong nghiên cứu**

- Độc tính cấp: Cao lỏng HSN 100ml được cô lại trên máy cất quay, cô chân không dưới áp suất giảm được dịch chiết tỷ lệ 5:1, nghĩa là 20ml/1 thang thuốc tương đương 100g dược liệu.

- Độc tính bán trường diễn: Cao lỏng HSN 100ml liều dùng cho nghiên cứu được tính theo liều dùng trên người nhân với hệ số 6 tương ứng với chuột cống.

*** Máy móc và hóa chất 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.

- 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 abcTM Animal Blood Counter.

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

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu

- Nghiên cứu độc tính cấp: 100 chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 18 – 22g

- Nghiên cứu độc tính bán trường diễn: 30 chuột cống chủng *Wistar*, cả hai giống, khoẻ mạnh, lông trắng, cân nặng 200 ± 20 g.

Tất cả động vật được nuôi 3 - 4 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn riêng (do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung Ương cung cấp) tại phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội.

2.1.3. Phương pháp nghiên cứu

2.1.3.1. Nghiên cứu độc tính cấp

Sử dụng phương pháp nghiên cứu của Litchfield – Wilcoxon

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD_{50} của thuốc thử cao lỏng HSN trên chuột nhắt trắng theo đường uống [42], [75], [100].

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 thuốc thử cao lỏng HSN với liều tăng dần trong cùng một thể tích để 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. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD_{50} của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống cao lỏng HSN.

2.1.3.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Tiến hành theo Quy chế đánh giá tính an toàn và hiệu lực thuốc cổ truyền theo quyết định 371/BYT năm 1996 [56].

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 cao lỏng HSN liều 12g dược liệu/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương trên người, tính theo hệ số 6)
- Lô trị 2 (n=10): Uống cao lỏng HSN liều 36g dược liệu/kg/ngày (gấp 3 lần lô trị 1)

Chuột được uống nước hoặc thuốc thử trong 4 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: ALT, AST trong máu
- Đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin máu.

Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống thuốc, sau 2 tuần uống thuốc, sau 4 tuần uống thuốc.

- Mô bệnh học:

Sau 4 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 (do PGS.TS. Lê Đình Roanh đọc kết quả vi thể).

2.2. NGHIÊN CỨU THỰC NGHIỆM

2.2.1. Chất liệu nghiên cứu

* Thuốc sử dụng trên thực nghiệm

- Dùng cao lỏng HSN 100ml. Liều dùng uống 1 thang/ngày/người tương đương 100g dược liệu và uống thuốc cùng thể tích 1ml/100g chuột ở tất cả các lô.

- Thuốc đối chứng: Viên nén Atorvastatin 10mg (STADA–Việt Nam). Trong đó, mô hình nội sinh sử dụng liều Atorvastatin 100mg/kg và mô hình ngoại sinh dùng liều Atorvastatin 10mg/kg/ngày.

* 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
 - Máy xét nghiệm sinh hóa bán tự động XC–55 chemistry analyzer (Trung Quốc).

- Máy li tâm HETECH

*Hoá chất:

- Cholesterol tinh khiết (Merck – Đức)
 - Dầu lạc (Công ty Trường An – Việt Nam)
 - Propylthiouracil viên nén 50mg (Biệt dược Rieserstat®–Rudolf Lomapharm Lohmann GmbH KG –Đức)
 - Acid cholic (Sigma – Singapore)
 - Atorvastatin viên nén 10mg (STADA–Việt Nam)
 - Kít định lượng các enzym và chất chuyển hóa trong máu: TC, TG, HDL-C, ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase) của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo), định lượng

trên máy Screen master của hãng Hospitex Diagnostics (Italy).

2.2.2. Đối tượng nghiên cứu

- Mô hình gây rối loạn lipid máu nội sinh: 50 chuột nhắt trắng, chủng Swiss, cả hai giới, khỏe mạnh, trọng lượng $25 \pm 2g$

- Mô hình gây rối loạn lipid máu ngoại sinh: 50 chuột cống trắng chủng *Wistar*, lông trắng, cân nặng $200 \pm 20g$

* Tất cả động vật được nuôi 3 - 4 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn riêng (do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung Ương cung cấp) tại phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội

2.2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.2.3.1. Mô hình rối loạn lipid máu nội sinh

Mô hình gây rối loạn chuyển hóa lipid máu nội sinh: Sử dụng Poloxamer-407 của Millar và cộng sự

Chuẩn bị dung dịch P-407 2% bằng cách pha 0,4g P-407 trong nước muối sinh lý 0,9% vừa đủ 20 ml, để tủ lạnh qua đêm để làm tăng độ tan của P-407. Kim và xylanh dùng để tiêm chuột được ngâm trong nước đá trước khi sử dụng [88].

Chuột nhắt trắng được chia làm 5 lô, mỗi lô 10 con. Các lô được tiêm và uống thuốc như sau:

- Lô 1 (chứng sinh học): Tiêm màng bụng nước muối sinh lý 0,9% với thể tích 0,1ml/10g thể trọng chuột và uống nước cất.

- Lô 2 (mô hình): Tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1ml/10g) và uống nước cất.

- Lô 3 (uống atorvastatin): Tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1ml/10g) và uống atorvastatin liều 100 mg/kg.

- Lô 4 (lô trị 1): Tiêm màng bụng dung dịch P-407 5% liều 200 mg/kg (0,1 ml/10g), uống HSN liều 24g dược liệu/kg/ngày (tương đương liều lâm sàng)

- Lô 5 (lô trị 2): Tiêm màng bụng dung dịch P-407 5% liều 200 mg/kg (0,1 ml/10g), uống HSN 72g dược liệu/kg/ngày (gấp 3 lần liều lâm sàng).

Chuột được uống nước cất và thuốc thử 7 ngày liên tục trước khi tiêm màng bụng dung dịch P-407. Sau khi được tiêm P-407, chuột được cho nhịn đói hoàn toàn nhưng vẫn được uống nước tự do. Sau 24 giờ kể từ khi được tiêm P-407, tất cả các chuột được lấy máu động mạch cảnh làm xét nghiệm định lượng TG, TC, HDL-C. Non - HDL-C được tính theo công thức:

$$\text{Non-HDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} \text{ (mmol/L)}$$

2.2.3.2. Mô hình gây rối loạn lipid máu ngoại sinh

Mô hình gây rối loạn chuyển hóa lipid máu ngoại sinh: Áp dụng mô hình của Nassiri và cộng sự có điều chỉnh hàm lượng acid cholic và PTU

Chuẩn bị hỗn hợp dầu cholesterol: Mỗi lần cân 50g cholesterol. Đun nóng cách thủy 200ml dầu lạc, cho cholesterol vào, khuấy đều cho tan hết, để nguội, cho thêm 5g acid cholic và 2,5g propylthiouracil, cuối cùng cho thêm dầu lạc vừa đủ 500ml. Trong 1ml hỗn hợp dầu cholesterol chứa: 0,1g cholesterol; 0,01g acid cholic và 0,005g propylthiouracil [78], [79], [88], [93].

Chuột cống được chia thành 5 lô, mỗi lô 10 con, các lô được uống thuốc trong 4 tuần như sau:

- Lô 1 (lô chứng sinh học): Hàng ngày chuột chỉ uống nước cất với cùng thể tích nhóm uống thuốc

- Lô 2 (lô mô hình): Hàng ngày chuột được uống hỗn hợp dầu cholesterol 1ml/100g chuột, sau đó 2 giờ cho uống nước cất 1ml/100g chuột

- Lô 3 (lô uống atorvastatin): Hàng ngày chuột được uống hỗn hợp dầu cholesterol 1ml/100g chuột, sau đó 2 giờ uống atorvastatin liều 10 mg/kg.

- Lô 4 (lô uống cao lỏng HSN liều thấp): Hàng ngày chuột được uống hỗn hợp dầu cholesterol 1ml/100g chuột, sau đó 2 giờ uống thuốc thử liều 12g dược liệu/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người, tính theo hệ số 6).

- Lô 5 (lô uống cao lỏng HSN liều cao gấp 3 lần): Hàng ngày chuột được uống hỗn hợp dầu cholesterol 1ml/100g chuột, sau đó 2 giờ uống thuốc thử liều 36g dược liệu/kg/ngày.

Tiến hành cân kiểm tra trọng lượng chuột ở tất cả các lô tại thời điểm trước và hàng tuần của thí nghiệm. Vào ngày đầu tiên, ngày thứ 15 (sau 2 tuần) và ngày thứ 29 (sau 4 tuần) của thí nghiệm, chuột trong các lô cho nhịn ăn qua đêm. Lấy máu đuôi của chuột và tiến hành định lượng TC, TG, HDL-C, LDL-C được tính theo công thức Friedewald: $LDL-C = TC - (HDL-C) - (TG/2,2)$ (mmol/l) và hoạt độ enzyme AST, ALT [80], [81], [82], [94].

2.3. NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG

2.3.1. Chất liệu nghiên cứu

- Cao lỏng HSN 100ml
- Thuốc đối chứng để so sánh với thuốc thử nghiệm điều trị là fenosuplidose 160mg (fenofibrat), do SMB Technology S.A – Bỉ sản xuất, số đăng ký: VN-6691-08. Là một thuốc điều trị RLLPM kinh điển thuộc nhóm fibrat, tên chung quốc tế là fenofibrate [53], [61].

2.3.2. Đối tượng nghiên cứu

- Nghiên cứu gồm 150 bệnh nhân, các BN đều được làm bệnh án, khai thác kỹ tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng toàn diện và thực hiện các xét nghiệm và chia làm 3 nhóm:

Nhóm 1 : Dùng HSN 100ml/ ngày dùng 1 lần, sau ăn, trong 30 ngày

Nhóm 2: Dùng Fenofibrat 200mg, dùng 1 lần, sau ăn, trong 30 ngày

Nhóm 3: Nhóm phối hợp: Dùng Fenofibrat 200mg, 1 viên / ngày kết hợp với HSN 100ml/ ngày, trong 30 ngày

Tất cả bệnh nhân (BN) đến khám và điều trị nội trú hoặc ngoại trú tại khoa YHCT bệnh viện Đa khoa Hà Đông tự nguyện tham gia nghiên cứu, đồng ý làm xét nghiệm đầy đủ, tuân thủ đúng phác đồ và liệu trình điều trị.

2.3.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Tuổi: từ trên 20 tuổi
- Giới: cả nam và nữ
- Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo YHHD: Đã được chẩn đoán có RLLPM theo các tiêu chuẩn sau: Xét nghiệm máu khi đói có 1 hoặc hơn 1 các chỉ số lipid ở mức nguy cơ cao, được khuyến cáo phải điều trị bằng liệu pháp dùng thuốc [103].

+ Cholesterol toàn phần	> 6,2mmol/l
+ Triglycerid	> 2,26mmol/l
+ LDL-C	> 4,1mmol/l
+ HDL-C	< 1,03mmol/l

- Chưa dùng thuốc điều trị RLLPM lần nào hoặc đã ngừng dùng thuốc từ 3 tháng trở lên. Các bệnh nhân được hướng dẫn thực hiện chế độ ăn kiêng trước nghiên cứu 3 tháng. Tiếp tục ăn kiêng trong thời gian 30 ngày điều trị

- Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo YHCT: Dựa vào tứ chẩn, bệnh nhân có triệu chứng của chứng đàm thấp. Trong đó, thể đàm thấp trệ (cơ thể nặng nề, đau đầu nặng, chân tay tê nặng, ăn kém, chất lưỡi bệu, rêu trơn nhớt, mạch huyền hoạt); thể can thận âm hư (chóng mặt, ù tai, ngũ tâm phiền nhiệt, miệng khô khát, đại tiện táo, lưỡi đỏ, ít rêu, mạch huyền tế), thể tỳ thận dương hư (mệt mỏi vô lực, chóng mặt, chân tay lạnh, bụng đầy chướng, đại tiện phân nát, lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng dày, mạch trầm tế).

* **Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Rối loạn lipid máu sau các bệnh như: Tiểu đường, suy giáp trạng, bệnh thận mạn tính, bệnh gan mật, bệnh gout

- Bệnh nhân tai biến mạch não giai đoạn cấp, nhiễm trùng cấp, suy gan thận, tăng huyết áp từ độ II trở lên hoặc các bệnh nội khoa nặng cấp hoặc mạn tính khác, phụ nữ có thai và cho con bú.

- Bệnh nhân đang trong quá trình điều trị hoặc sử dụng các thuốc ảnh hưởng tới lipid máu: Corticoid, oestrogen, progesterol, thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn giao cảm....

- Những bệnh nhân không hợp tác, bỏ dùng thuốc từ 3 ngày trở lên, không tuân thủ qui trình thăm khám và điều trị

- Chế độ ăn uống và luyện tập: Cả hai nhóm kể từ lúc bắt đầu điều trị và trong suốt quá trình tham gia nghiên cứu đều được hướng dẫn thực hiện nghiêm túc chế độ ăn, luyện tập cho người RLLP máu và THA (trong trường hợp có kèm THA độ I)

Bảng 2. 1. Phân loại tăng huyết áp theo JNC VII

Phân loại	HA tâm thu (mmHg)		HA tâm trương (mmHg)
Bình thường	< 120	và	< 80
Tiền tăng huyết áp	120 – 139	và/hoặc	80 – 89
Tăng huyết áp độ I	140 – 159	và/hoặc	90 – 99
Tăng huyết áp độ II	> 160	và/hoặc	> 100

2.3.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo mô hình thử nghiệm lâm sàng có đối chứng (so sánh trước và sau điều trị, so sánh giữa ba nhóm nghiên cứu).

* Cỡ mẫu:

Chọn cỡ mẫu theo chủ đích. Tổng số bệnh nhân trong nghiên cứu là 150, các BN đảm bảo tiêu chuẩn nghiên cứu được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm, mỗi nhóm 50 BN, chọn các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn chuyển hóa lipid máu. Tuy nhiên, trên thực tế, chúng tôi phải lấy số lượng bệnh nhân cao hơn để đề phòng phải loại trừ những bệnh nhân bỏ cuộc hoặc không tuân thủ quy trình nghiên cứu.

Cách lấy bệnh nhân ngẫu nhiên như sau: Trong số các bệnh nhân đến khám bệnh hàng ngày, có triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng đủ để chẩn đoán RLLPM. Lấy tất cả những bệnh nhân đó rồi cho phần mềm Excel chọn ngẫu nhiên 50%. Một lần nữa cho phần mềm Excel chọn ngẫu nhiên vào từng nhóm, mỗi nhóm 50 bệnh nhân.

2.3.3.2. Các chỉ số nghiên cứu

Các thông tin nghiên cứu được ghi chép đầy đủ vào bệnh án nghiên cứu theo một mẫu thống nhất.

- Các đặc điểm chung của bệnh nhân NC: Tên, tuổi, giới, nghề nghiệp.
- Các chỉ tiêu lâm sàng: tiến hành khám tại thời điểm trước điều trị (D0), sau điều trị 30 ngày (D30).
- Cân nặng: cân vào buổi sáng lúc đói, bằng cân đồng hồ.
- Chỉ số khối cơ thể (BMI - Body Mass Index): được tính theo công thức:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Cân nặng (kg)}}{\text{Chiều cao}^2 \text{ (m)}}$$

- Phân loại thừa cân - béo phì theo Khuyến nghị của cơ quan khu vực Tây Thái Bình Dương thuộc Tổ chức Y tế Thế giới (WPRO) và Hội nghiên cứu béo phì quốc tế phối hợp với Viện nghiên cứu bệnh đái tháo đường quốc tế (IDI) đề ra tiêu chuẩn phân loại thừa cân - béo phì dành cho những người trưởng thành châu Á.

Bảng 2. 2. Chỉ số nhân trắc theo tiêu chuẩn áp dụng cho người châu Á

Phân loại	BMI của người Châu Á (IDI and WPRO, 2000)
Nhẹ cân	$\leq 18,5$
Bình thường	18,5- 22,9
Thừa cân	$\geq 23,0$
Có nguy cơ	23,0 -24,9
Béo phì độ 1	25,0-29,9
Béo phì độ 2	≥ 30

- **Huyết áp (HA):** Đo HA thường qui, sử dụng máy đo nhãn hiệu ALR do Nhật Bản sản xuất, được hiệu chỉnh bằng huyết áp kế thủy ngân. Nghỉ ngơi 15 phút trước khi đo tránh những tác động của vận động và căng thẳng thần kinh.

- **Các chỉ số cận lâm sàng:** Bệnh nhân được lấy máu tĩnh mạch vào buổi sáng khi chưa ăn và cách bữa ăn hôm trước ít nhất là 12 giờ. Trong đó:

+ Các chỉ số huyết học: Hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin.

+ Các chỉ số sinh hóa: Ure, creatinin, AST, ALT, glucose, Cholesterol, triglycerid, HDL-C, LDL-C từ đó tính ra TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C.

- **Các chỉ tiêu theo YHCT:** Bệnh nhân có triệu chứng của chứng đàm thấp, thể đàm thấp trệ (cơ thể nặng nề, đau đầu nặng, chân tay tê nặng, ăn kém, chất lưỡi bệu, rêu trơn nhớt, mạch huyền hoạt); thể can thận âm hư (chóng mặt, ù tai, ngũ tâm phiền nhiệt, miệng khô khát, đại tiện táo, lưỡi đỏ, ít rêu, mạch huyền tế), thể tỳ thận dương hư (mệt mỏi vô lực, chóng mặt, chân tay lạnh, bụng đầy chướng, đại tiện phân nát, lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng dày, mạch trầm tế)..

- Các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng: Mệt mỏi, đau cơ, mẩn ngứa, khó tiêu, tiêu chảy....

2.3.3.3. Các chỉ tiêu đánh giá kết quả

* Các chỉ tiêu cận lâm sàng

Bảng 2. 3. Phân loại mức độ cải thiện các chỉ số lipid máu

Chỉ số lipid Hiệu quả	CT giảm	TG giảm	HDL-C tăng	LDL-C giảm
Hiệu quả tốt	> 20,0%	> 40,0%	> 20,0%	> 20,0%
Hiệu quả khá	10% - 20,0%	20,0% - 40,0%	10% - 20,0%	10% - 20,0%
Không hiệu quả	< 10%	< 20,0%	< 10%	< 10%

- Các thông số sinh hóa khác: Ure, Creatinin, AST, ALT được so sánh giá trị trung bình trước và sau điều trị, giữa nhóm NC và nhóm ĐC.

* Các chỉ tiêu lâm sàng:

Mức độ cải thiện các biểu hiện lâm sàng theo 3 mức độ:

- Hiệu quả tốt: Hết hẳn các biểu hiện lâm sàng.
- Hiệu quả khá: Giảm rõ rệt các biểu hiện lâm sàng.
- Không hiệu quả: Các biểu hiện lâm sàng không thay đổi hoặc thay đổi không đáng kể [57], [115].

* Tác dụng không mong muốn của điều trị

- Thông qua hỏi và khám lâm sàng để phát hiện các biểu hiện như: Mệt mỏi, đau cơ, mẩn ngứa, khó tiêu, tiêu chảy.... tính tỉ lệ %

- Thông qua các biến đổi của các giá trị trung bình và kết quả bất thường của các chỉ số Ure, Creatinin, AST, ALT được so sánh giá trị trung bình trước và sau điều trị, giữa nhóm NC và nhóm ĐC

2.3.4. Địa điểm nghiên cứu

Được thực hiện tại khoa YHCT Bệnh viện Đa khoa Hà Đông.

2.3.5. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu được sự chấp thuận tự nguyện của đối tượng nghiên cứu.
- Mọi thông tin cá nhân của đối tượng tham gia nghiên cứu được giữ bí mật.
- Trong quá trình nghiên cứu, những bệnh nhân tham gia nghiên cứu có diễn biến bất thường được đưa ra khỏi nghiên cứu để điều trị thích hợp.
- Mọi thông tin nghiên cứu chỉ nhằm mục đích đánh giá tác dụng của thuốc, góp phần vào công tác điều trị bệnh, không nhằm mục đích gì khác.
- Nghiên cứu được tiến hành sau khi đề cương nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng khoa học (ngày 31/01/2015), thông qua Hội đồng đạo đức (ngày 03/03/2017) và sự đồng ý của các đơn vị là cơ sở tiến hành đề tài như: Viện nghiên cứu Y Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh, Bộ môn Dược lý - trường Đại học Y Hà Nội, Bệnh viện Đa khoa Hà Đông.

2.3.6. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được xử lý theo thuật toán thống kê y sinh học với sự hỗ trợ của chương trình phần mềm Microsoft office excel, và SPSS 20.0 của Tổ chức Y tế thế giới. Số liệu được biểu diễn dưới dạng $\bar{x} \pm SD$. Kiểm định các giá trị bằng t-test Student hoặc test trước-sau (Avant – Après). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$

Chú thích: Sự khác biệt với lô chứng sinh học với $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$, $p \leq 0,001$ lần lượt được ký hiệu là *, **, ***. Và sự khác biệt so với lô mô hình với $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$, $p \leq 0,001$ lần lượt được ký hiệu là +, ++, +++.

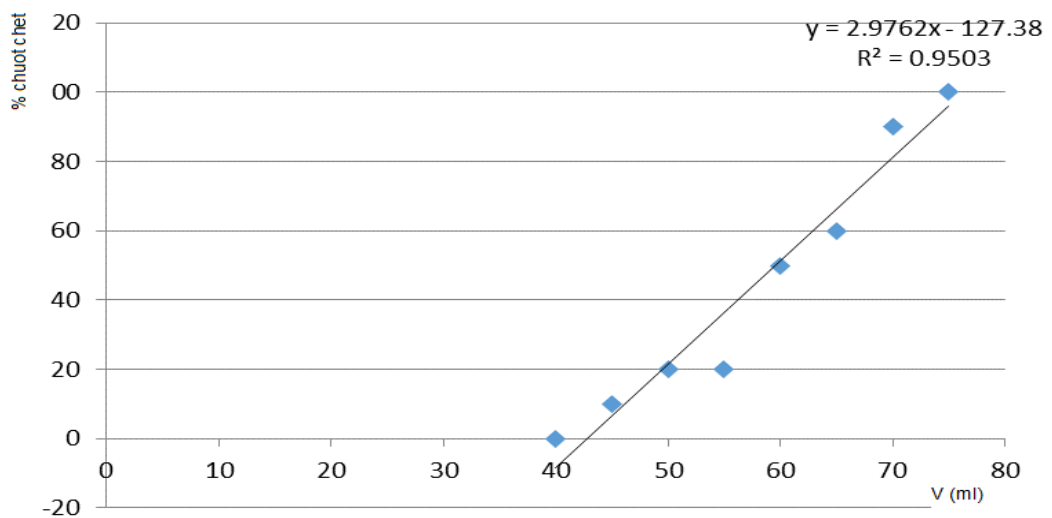
Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH

3.1.1. Kết quả độc tính cấp

Chuột nhắt trắng được uống thuốc thử cao lỏng HSN từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Lô chuột uống từ liều 45ml cao lỏng/kg thể trọng tương ứng với 225g dược liệu/kg thể trọng xuất hiện chuột bị tiêu chảy, khó thở, giảm vận động và xuất hiện chuột chết. Chuột chết ở các lô, số lượng chuột chết tỷ lệ thuận với liều dùng và được trình bày ở biểu đồ 3.1



Biểu đồ 3. 1. Mối liên quan tuyến tính giữa liều lượng của cao lỏng HSN và tỷ lệ chuột chết

Từ đó tính được LD₅₀ của cao lỏng HSN và chỉ số điều trị dự kiến:

- LD₅₀ (Lethal Dose) = 59,58 (63,11 – 55,76)ml/kg = 297,9 g dược liệu/kg
- TI (Therapeutic Index) = (297,9/2) : 12 = 12,41

3.1.2. Kết quả độc tính bán trường diễn

3.1.2.1. 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, phân khô. Chuột ở 2 lô uống thuốc đặc biệt là lô uống liều cao ăn uống kém hơn, lông không mượt so với lô chứng.

*** Sự thay đổi thể trọng chuột:**

Bảng 3. 1. Ảnh hưởng của cao lỏng HSN đến thể trọng chuột

Thời gian	Lô chứng		Lô trị 1		Lô trị 2		p
	Trọng lượng (g)	% thay đổi	Trọng lượng (g)	% thay đổi	Trọng lượng (g)	% thay đổi	
Trước uống thuốc	180,00± 17,16		183,00± 22,63		181,00± 18,53		> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	195,00± 17,32	↑ 8,51	196,00± 22,34	↑ 7,42	193,50± 19,73	↑ 6,95	> 0,05
P trước – sau	< 0,05		< 0,05		< 0,05		
Sau 4 tuần uống thuốc	213,00 ± 24,18	↑ 18,37	222,00 ± 28,98	↑ 13,41	210,00 ± 33,00	↑ 15,79	> 0,05
P trước – sau	< 0,05		< 0,05		< 0,05		

Nhận xét: Từ kết quả ở bảng 3.1 cho thấy sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử, trọng lượng chuột ở lô chứng sinh học đều tăng so với trước khi nghiên cứu, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Ở 2 lô trị, trọng lượng chuột đều tăng ở thời điểm sau 2 tuần uống thuốc và tiếp tục sau 4 tuần uống thuốc nhưng mức tăng thấp hơn so với lô chứng sinh học. Trọng lượng chuột ở 2 lô trị ở các thời điểm sau 2 và 4 tuần không có sự khác biệt so với trọng lượng chuột của lô chứng sinh học (với $p > 0,05$).

3.1.2.2. Đánh giá chức năng tạo máu:

Bảng 3. 2. Ảnh hưởng của cao lỏng HSN đến số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu trong máu chuột

Thời gian		Trước uống thuốc	Sau uống thuốc 2 tuần	P _{t-s}	Sau uống thuốc 4 tuần	P _{t-s}
Hồng cầu (T/L)	Lô chứng	6,72 ± 0,73	6,98 ± 0,31	> 0,05	7,06 ± 0,52	> 0,05
	Lô trị 1	7,07 ± 0,39	6,99 ± 0,60	> 0,05	7,06 ± 0,86	> 0,05
	Lô trị 2	7,03 ± 0,36	6,91 ± 0,48	> 0,05	6,74 ± 0,44	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05		> 0,05	
Bạch cầu (G/L)	Lô chứng	4,60 ± 0,83	5,13 ± 0,82	> 0,05	4,81 ± 1,41	> 0,05
	Lô trị 1	4,91 ± 0,80	5,02 ± 1,09	> 0,05	5,12 ± 0,67	> 0,05
	Lô trị 2	5,09 ± 0,76	5,31 ± 1,32	> 0,05	5,50 ± 0,47	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05		> 0,05	
Tiểu cầu (G/L)	Lô chứng	544,50 ± 152,27	525,70 ± 92,53	> 0,05	459,30 ± 97,52	> 0,05
	Lô trị 1	575,80 ± 58,23	549,56 ± 91,53	> 0,05	599,22 ± 93,75	> 0,05
	Lô trị 2	546,40 ± 100,89	502,50 ± 92,42	> 0,05	580,38 ± 115,62	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05		> 0,05	

Nhận xét: Từ bảng 3.2 cho thấy sau 2 tuần và 4 tuần uống cao lỏng HSN, các xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu (số lượng hồng cầu, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu) ở cả lô trị 1 (uống HSN liều 12g dược liệu/kg/ngày) và lô trị 2 (uống cao lỏng HSN liều 36g dược liệu/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

3.1.2.3. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan

Bảng 3. 3. Ảnh hưởng của cao lỏng HSN đến hoạt độ AST, ALT trong máu chuột

Thời gian		Trước uống thuốc	Sau uống thuốc 2 tuần	P _{t-s}	Sau uống thuốc 4 tuần	P _{t-s}
AST (U/L)	Lô chứng	133,00 ± 13,04	128,40 ± 29,34	> 0,05	126,10 ± 18,93	> 0,05
	Lô trị 1	141,20 ± 12,54	130,89 ± 22,88	> 0,05	127,78 ± 17,58	> 0,05
	Lô trị 2	140,30 ± 8,91	130,30 ± 13,91	> 0,05	129,13 ± 9,01	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05		> 0,05	
ALT (U/L)	Lô chứng	58,60 ± 6,98	55,20 ± 9,03	> 0,05	61,60 ± 6,00	> 0,05
	Lô trị 1	61,60 ± 6,88	58,00 ± 7,86	> 0,05	62,11 ± 8,37	> 0,05
	Lô trị 2	60,70 ± 13,58	56,00 ± 7,13	> 0,05	61,50 ± 5,15	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05		> 0,05	

Nhận xét: Từ bảng 3.3 cho thấy sau 2 tuần và 4 tuần uống cao lỏng HSN, các xét nghiệm đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan (hoạt độ AST, ALT trong máu chuột) lô trị 1 (uống cao lỏng HSN liều 12g dược liệu/kg/ngày) và lô trị 2 (uống cao lỏng HSN liều 36g dược liệu/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

3.1.2.4. Đánh giá thay đổi thành phần lipid máu:

Bảng 3. 4. Ảnh hưởng của cao lỏng HSN đến nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột

Thời gian	Cholesterol (mmol/l)			p
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	1,69 ± 0,23	1,63 ± 0,12	1,73 ± 0,11	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	1,62 ± 0,20	1,70 ± 0,16	1,71 ± 0,21	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	1,67 ± 0,15	1,69 ± 0,25	1,75 ± 0,21	> 0,05
P_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở các bảng 3.4 cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống cao lỏng HSN, các xét nghiệm đánh giá cholesterol toàn phần trong máu chuột ở cả lô trị 1 (uống cao lỏng HSN liều 12g dược liệu/kg/ngày) và lô trị 2 (uống cao lỏng HSN liều 36g dược liệu/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

3.1.2.5. Đánh giá chức năng thận:

Bảng 3. 5. Ảnh hưởng của cao lỏng HSN đến nồng độ creatinin trong máu chuột

Thời gian	Creatinin (mg/dl)			p
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	1,05± 0,05	1,06± 0,05	1,04± 0,04	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	1,06± 0,05	1,04± 0,05	1,05± 0,05	> 0,05
p_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	1,04± 0,05	1,07± 0,05	1,04± 0,05	> 0,05
p_{t-s}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.5 cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống cao lỏng HSN, ở cả lô trị 1 (uống cao lỏng HSN liều 12g dược liệu/kg/ngày) và lô trị 2 (uống cao lỏng HSN liều 36g dược liệu/kg/ngày), nồng độ creatinin trong máu chuột không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

3.1.2.6. Thay đổi về mô bệnh học

Sau 4 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 nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của chuột.

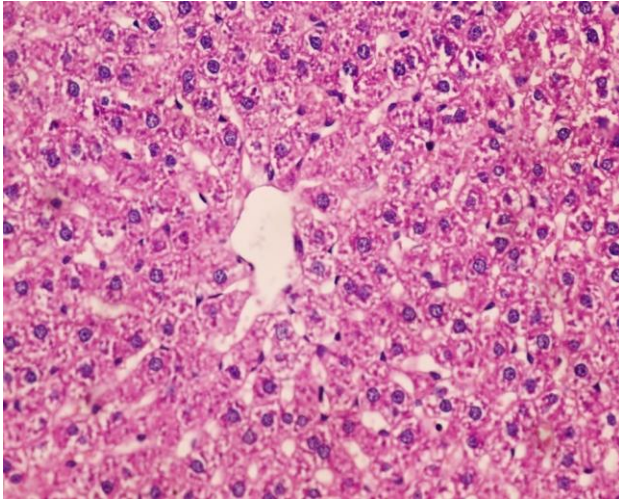
*** Vi thể:**

- Hình thái vi thể gan:

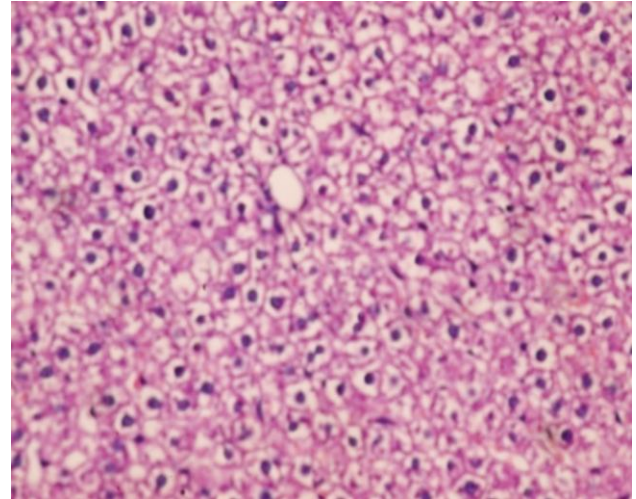
+ Lô chứng:

+ Lô trị 1 (uống cao lỏng HSN liều 12g dược liệu/kg/ngày):

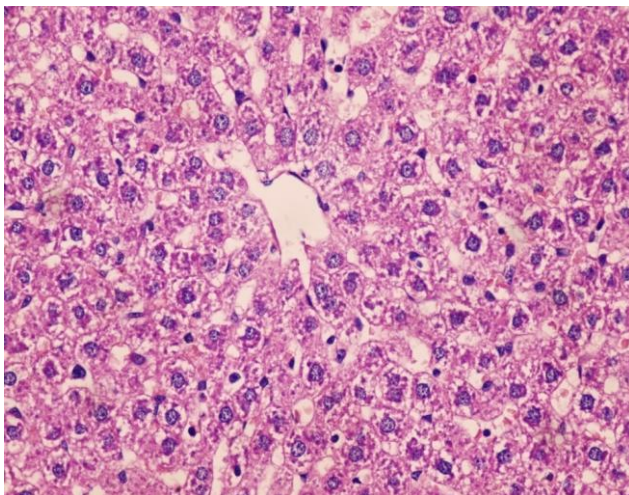
+ Lô trị 2 (uống cao lỏng HSN liều 36g dược liệu/kg/ngày):



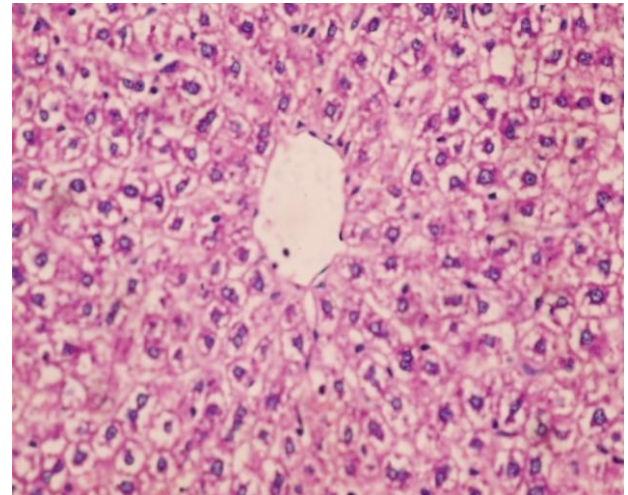
Hình 3. 1. Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (HE x 400) Tế bào gan bình thường



Hình 3. 2. Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (HE x 400) Tế bào gan thoái hóa nhẹ



Hình 3. 3. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 sau 4 tuần uống thuốc thử Tế bào gan bình thường



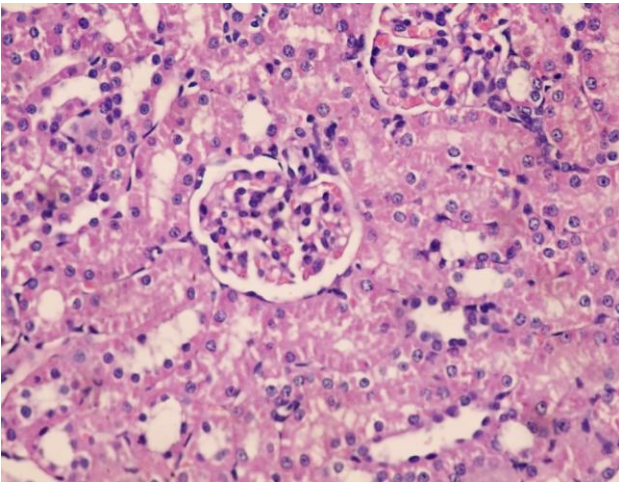
Hình 3. 4. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 sau 4 tuần uống thuốc thử Tế bào gan thoái hóa nhẹ

- Hình thái vi thể thận:

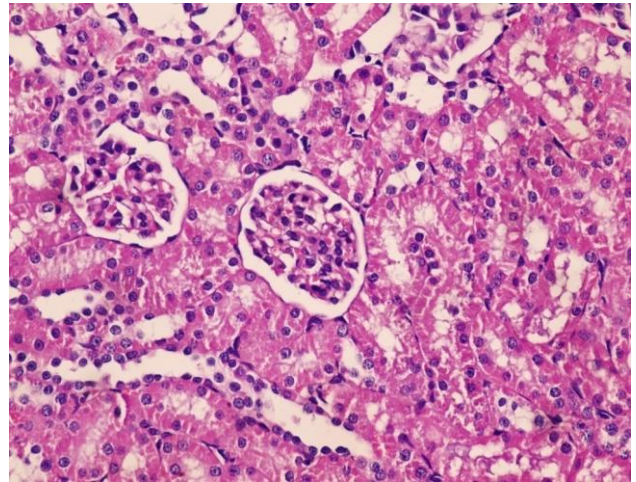
+ Lô chứng:

+ Lô trị 1 (uống cao lỏng HSN liều 12g dược liệu/kg/ngày):

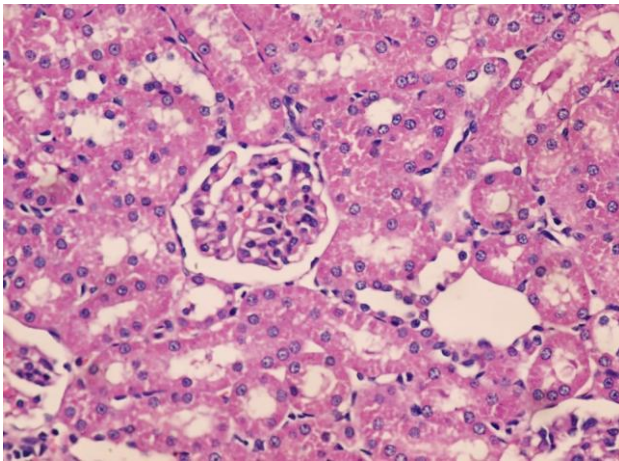
+ Lô trị 2 (uống cao lỏng HSN liều 36g dược liệu/kg/ngày):



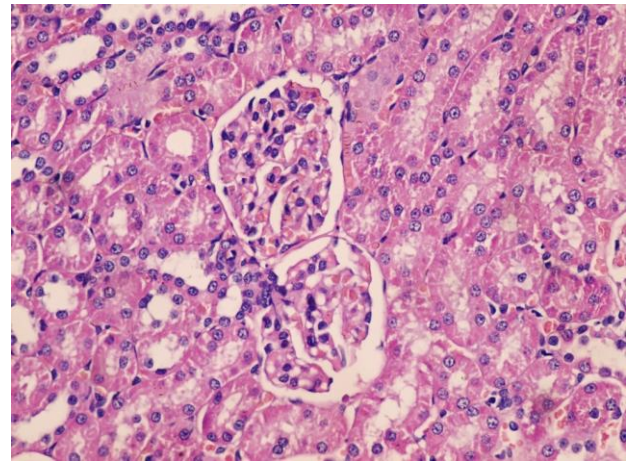
Hình 3. 5. Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (HE x 400) Thận bình thường



Hình 3. 6. Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (HE x 400) Thận bình thường



Hình 3. 7. Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 sau 4 tuần uống thuốc thử *Thận bình thường*



Hình 3. 8. Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 Sau 4 tuần uống thuốc thử *Thận bình thường*

3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM

3.2.1. Kết quả nghiên cứu mô hình rối loạn lipid máu nội sinh

Bảng 3. 6. Mô hình rối loạn lipid máu bằng Poloxamer - 407

Chỉ số lipid	Chứng sinh học (n = 10) ($\bar{X} \pm SD$, mmol/L)	Mô hình (n = 10) ($\bar{X} \pm SD$, mmol/L)
TC	2,70 ± 0,24	7,80 ± 1,06***
TG	0,62 ± 0,05	8,60 ± 1,38***
HDL-C	1,01 ± 0,14	2,07 ± 0,17***
non-HDL-C	1,69 ± 0,28	5,73 ± 1,13***

Nhận xét: Kết quả bảng 3.6 cho thấy: tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1ml/10g) có tác dụng gây RLLPM rõ rệt: ở lô mô hình, TG tăng gấp 13,87 lần; TC tăng 2,89 lần; HDL-C tăng 2,05 lần và non-HDL-C tăng 3,39 lần. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3. 7. Tác dụng của HSN lên nồng độ lipid máu ở mô hình nội sinh

Lô nghiên cứu	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	Non-HDL-C (mmol/L)
Lô 2: Mô hình (n=10)	7,80 ± 1,06	8,60 ± 1,38	2,07 ± 0,17	5,73 ± 1,13
Lô 3: Atorvastatin 100mg/kg (n=10)	5,13 ± 1,03 (↓ 34,23%)	7,56 ± 2,57 (↓ 12,09%)	1,90 ± 0,28	3,23 ± 1,11 (↓ 43,63%)
P_{lô 3 - lô 2}	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001$
Lô 4: HSN liều thấp (n=10)	6,40 ± 1,67 (↓ 17,95 %)	7,80 ± 2,08 (↓ 9,3%)	2,06 ± 0,39	4,34 ± 1,36 (↓ 24,26%)
P_{lô 4 - lô 2}	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
P_{lô 4 - lô 3}	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Lô 5: HSN liều cao (n=10)	6,36 ± 1,38 (↓ 18,46%)	7,53 ± 2,63 (↓ 12,44%)	2,02 ± 0,21	4,34 ± 1,23 (↓ 24,26%)

Lô nghiên cứu	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	Non-HDL-C (mmol/L)
P16 5 – lô 2	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,01
P16 5 – lô 3	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05
P16 5 – lô 4	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Nhận xét: Từ kết quả bảng 3.7 nhận thấy

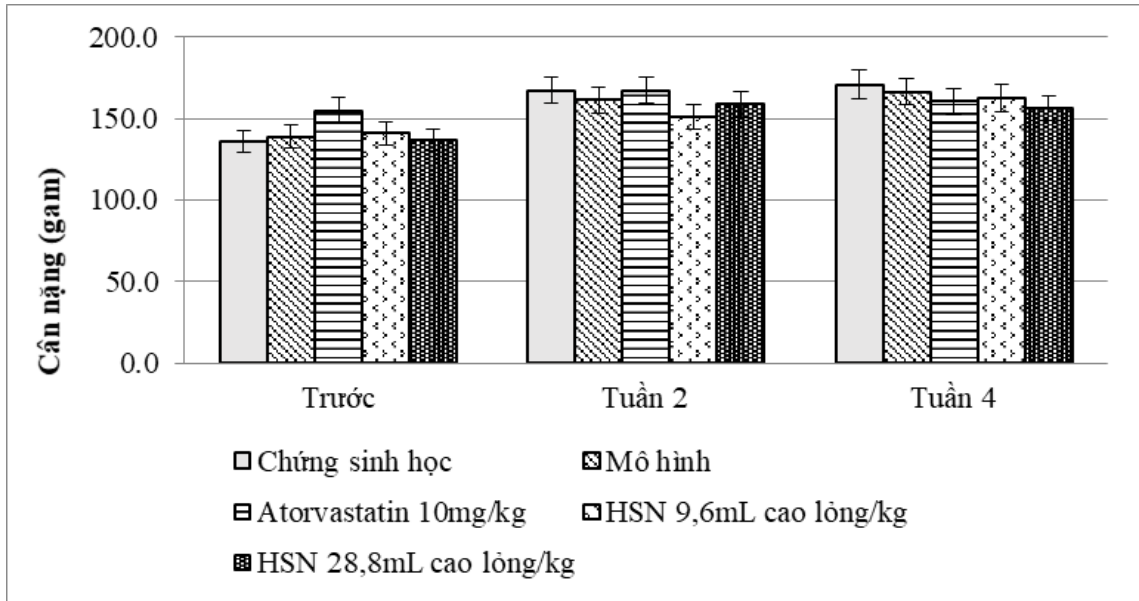
- Lô uống atorvastatin liều 100mg/kg làm giảm rõ nồng độ TC và non-HDL-C so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$), thuốc có xu hướng làm giảm nồng độ TG nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Lô uống HSN liều thấp 24g dược liệu/kg/ngày làm giảm các chỉ số TC, non-HDL-C so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), có xu hướng làm giảm nồng độ TG nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tác dụng làm giảm nồng độ TC, TG và non-HDL-C yếu hơn atorvastatin 100mg/kg chưa có sự khác biệt rõ rệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Lô uống HSN liều cao 72g dược liệu/kg/ngày làm giảm rõ rệt các chỉ số TC và non-HDL-C so với lô mô hình, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$ và $p < 0,01$). Thuốc có xu hướng làm giảm nồng độ TG so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tác dụng làm giảm nồng độ TC, TG và non-HDL-C yếu hơn atorvastatin 100mg/kg, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tác dụng làm giảm nồng độ TC, TG, non-HDL-C tương đương liều thấp, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Atorvastatin 100mg/kg và HSN cả 2 liều đều làm tăng nồng độ HDL-C rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$)

3.2.2. Kết quả nghiên cứu mô hình rối loạn lipid máu ngoại sinh



Biểu đồ 3. 2. Sự thay đổi cân nặng chuột cống trắng sau 4 tuần

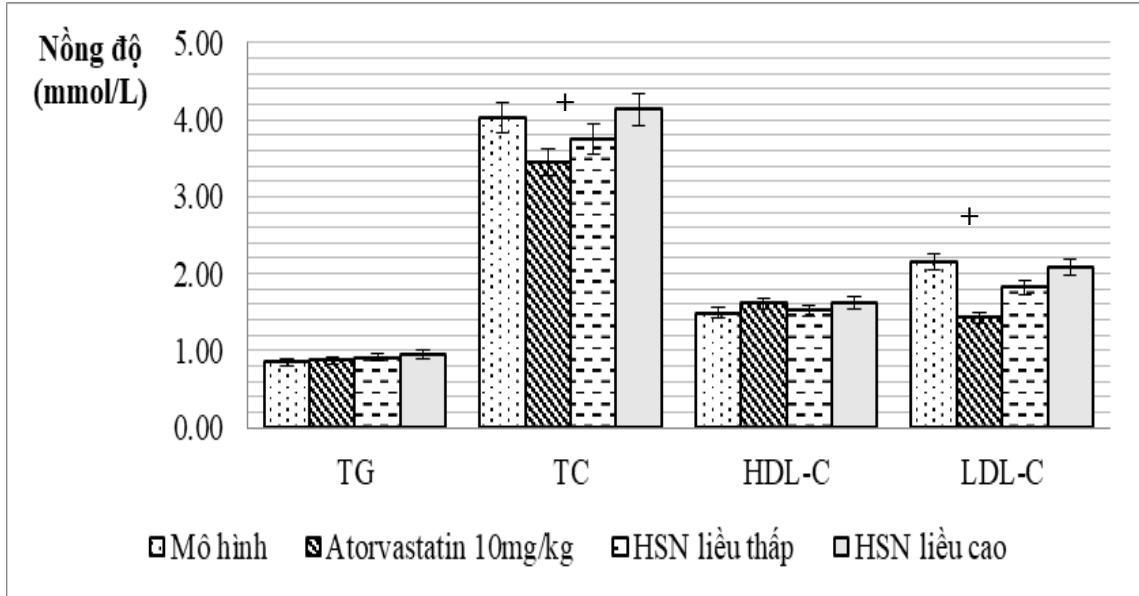
Nhận xét: Từ biểu đồ 3.2 cho thấy:chuột ở các lô đều có sự gia tăng trọng lượng theo thời gian. Lô mô hình có xu hướng tăng trọng lượng cơ thể ít hơn lô chứng sinh học, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Các lô uống thuốc atorvastatin 10 mg/kg, cao lỏng HSN liều thấp và liều cao đều có sự tăng trọng lượng theo thời gian nhưng không có sự khác biệt với lô mô hình.

Bảng 3. 8. Mô hình RLLPM bằng hỗn hợp dầu cholesterol

Chỉ số lipid	Chứng sinh học (n = 10) ($\bar{X} \pm SD$, mmol/L)			Mô hình (n = 10) ($\bar{X} \pm SD$, mmol/L)		
	Trước	Sau 2 tuần	Sau 4 tuần	Trước	Sau 2 tuần	Sau 4 tuần
TG	0,88±0,14	0,96 ± 0,17	0,86 ± 0,10	0,89± 0,12	0,85 ±0,14	0,85 ±0,12
TC	2,18±0,20	2,25 ± 0,21	2,08 ± 0,20	2,22± 0,29	4,02 ±0,56	5,08 ±1,35
HDL-C	1,21±0,16	1,16 ± 0,07	1,14 ± 0,25	1,28 ±0,10	1,49 ±0,19	1,68 ±0,21
LDL-C	0,57±0,26	0,66 ± 0,26	0,55 ± 0,25	0,54 ±0,32	2,15 ±0,54	3,01 ±1,25

Nhận xét: Kết quả bảng 3.8 cho thấy sau 4 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol đã gây được tình trạng RLLPM trên chuột cống trắng, thể hiện ở mức

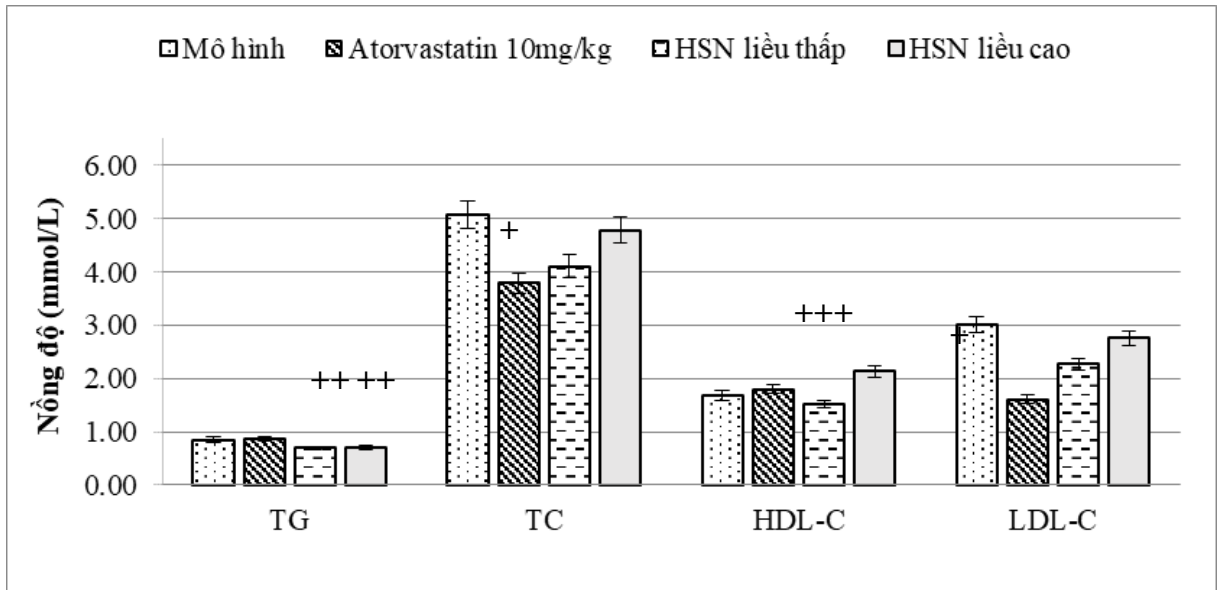
tăng rõ rệt nồng độ TC, HDL-C, LDL-C bắt đầu xuất hiện sau 2 tuần nghiên cứu. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ ở cả 3 chỉ số.



Biểu đồ 3.3. Tác dụng của cao lỏng HSN lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 2 tuần

Nhận xét: Kết quả ở biểu đồ 3.3 cho thấy: sau 2 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol để gây RLLPM trên chuột cống trắng:

- Nồng độ TG ở các lô uống atorvastatin và cao lỏng HSN chưa có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$)
- Atorvastatin 10 mg/kg làm giảm rõ rệt nồng độ TC, LDL-C so với lô mô hình với $p \leq 0,05$.
- HSN liều thấp và liều cao đều không làm thay đổi nồng độ LDL-C có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3. 4. Tác dụng của cao lỏng HSN lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 4 tuần

Nhận xét:

Từ số liệu ở biểu đồ 3.4 cho thấy: sau 4 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol để gây RLLPM trên chuột cống trắng:

- Atorvastatin 10 mg/kg làm giảm rõ rệt nồng độ TC và LDL-C so với lô mô hình ($p \leq 0,05$)
- Cao lỏng HSN ở cả 2 liều đều làm giảm rõ rệt nồng độ TG so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).
- Cao lỏng HSN ở cả 2 liều đều có xu hướng làm giảm nồng độ TC và LDL-C so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.
- Cao lỏng HSN liều cao làm tăng có ý nghĩa thống kê nồng độ HDL-C so với lô mô hình ($p < 0,001$)

Bảng 3. 9. Sự thay đổi hoạt độ AST, ALT sau 4 tuần uống thuốc

Lô nghiên cứu		Chứng sinh học	Mô hình	Atorvastatin 10mg	Cao lỏng HSN liều thấp	Cao lỏng HSN liều cao
AST (U/L)	Trước uống thuốc	123,36±7,73	139,80±24,65	139,80±24,65	135,96±21,47	143,52±36,26
	Sau 2 tuần uống thuốc	137,30±14,80	141,20±6,23	141,90±8,70	131,80±14,78	131,90±19,36
	Sau 4 tuần uống thuốc	131,60±27,00	142,10±29,77	149,90±18,22	143,80±21,62	163,40±14,83
ALT (U/L)	Trước uống thuốc	54,40 ± 7,76	62,80 ± 14,00	54,70 ± 5,29	57,10 ± 7,19	57,40 ± 9,23
	Sau 2 tuần uống thuốc	56,00 ± 7,04	54,50 ± 7,21	61,20 ± 6,43	51,10 ± 6,56	52,60 ± 7,18
	Sau 4 tuần uống thuốc	58,00 ± 6,45	58,30 ± 8,30	67,90 ± 11,13	55,00 ± 6,57	66,00 ± 11,93

Nhận xét: Kết quả bảng 3.9 nhận thấy

- Hoạt độ AST, ALT ở các lô uống cao lỏng HSN 2 liều không có sự khác biệt so với lô chứng sinh học và khi so sánh giữa 2 thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử với $p > 0,05$.

- Atorvastatin 10 mg/kg làm tăng rõ rệt hoạt độ ALT so với lô chứng sinh học và lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

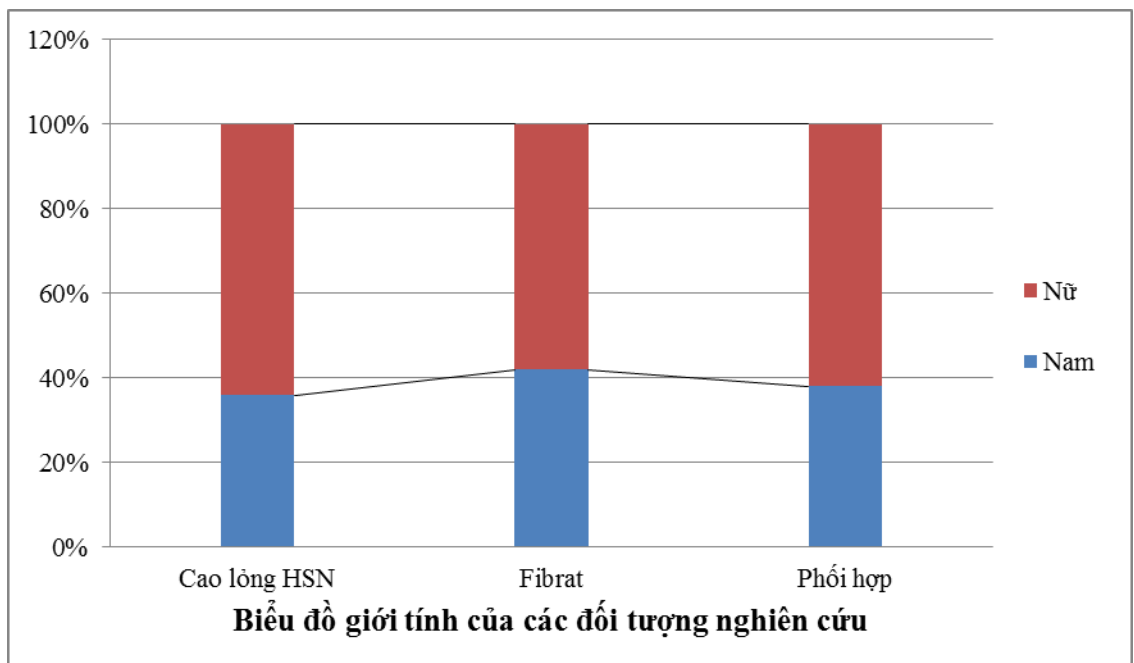
3.3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG

3.3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

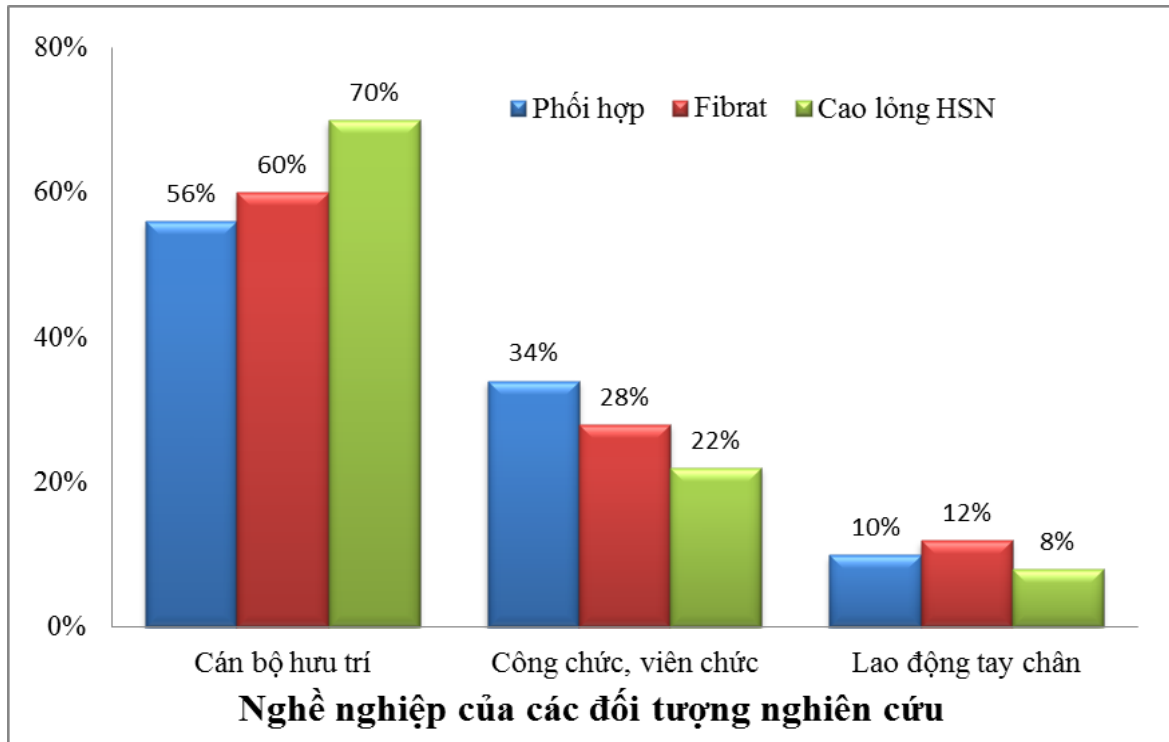
Bảng 3. 10. Phân bố độ tuổi của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm Tuổi	Cao lỏng HSN (1) (n=50)		Fibrat (2) (n=50)		Phối hợp (3) (n=50)		Tổng số (n=150)	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
< 50	3	6%	3	6%	2	4%	8	5,3%
50 – 59	19	38%	12	24%	10	20,0%	41	27,3%
60 – 69	21	42%	23	46%	25	50%	69	46%
≥ 70	7	14%	12	24%	13	26%	32	21,4%
$\bar{X} \pm SD$	61,54 ± 9,9		63,88 ± 10,18		63,52 ± 9,84		62,98 ± 9,98	
p	p ₁₋₂ > 0,05		p ₂₋₃ > 0,05		p ₁₋₃ > 0,05			

Nhận xét: Từ bảng 3.14, trung bình tuổi của các bệnh nhân là 62,98 ± 9,98 tuổi. Phần lớn bệnh nhân là người trong độ tuổi từ 50 - 70 tuổi chiếm 73,3%. Phân bố độ tuổi của các bệnh nhân nhóm nghiên cứu khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**Biểu đồ 3. 5. Biểu đồ giới tính của các đối tượng nghiên cứu**

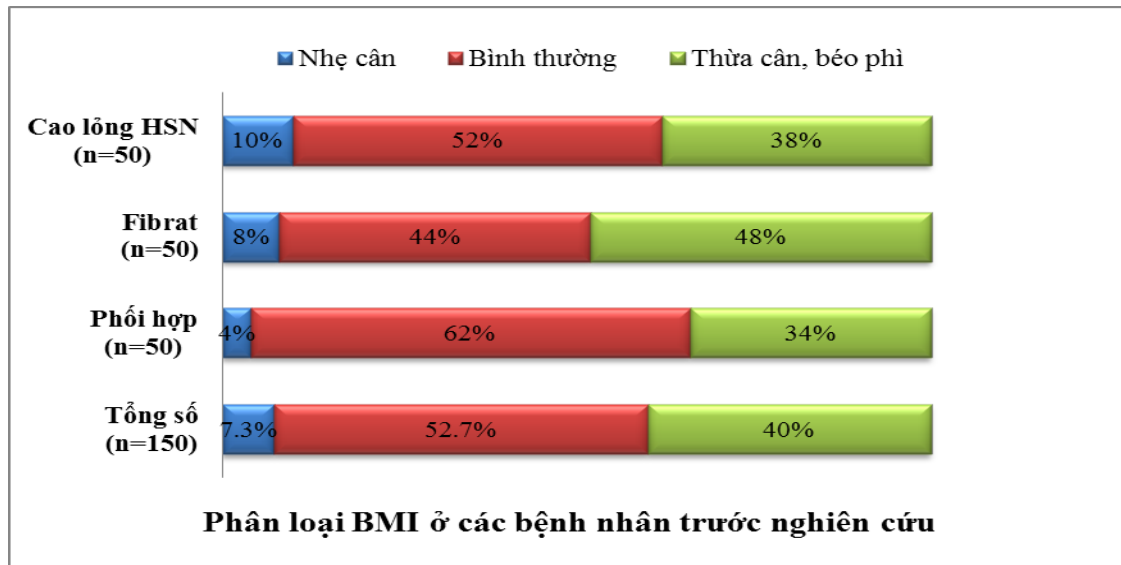
Nhận xét: Qua biểu đồ 3.5 cho thấy, ở cả 3 nhóm nghiên tử lệ RLLPM ở nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn so với nam giới. Trong đó, nhóm HSN tỷ lệ nữ giới là 64% và 58% nữ giới ở nhóm Fibrat, 62% nữ giới ở nhóm phối hợp. Phân bố giới tính của các bệnh nhân ở cả 3 nhóm khác biệt không có nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3. 6. Nghề nghiệp của các đối tượng nghiên cứu

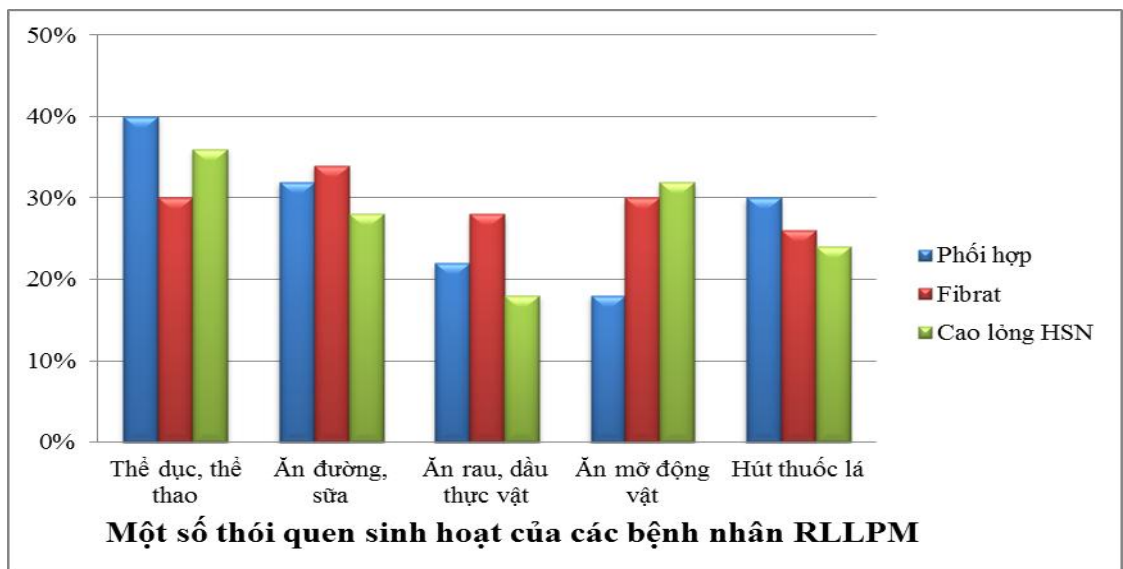
Nhận xét: Qua biểu đồ 3.6 cho thấy, nghề nghiệp của các bệnh nhân trong các nhóm nghiên cứu chủ yếu là cán bộ hưu trí với 70% ở nhóm HSN, 60% ở nhóm Fibrat và 56% ở nhóm phối hợp. Tiếp đến là công chức, viên chức và lao động chân tay chiếm tỷ lệ thấp hơn. Phân bố nghề nghiệp của các bệnh nhân giữa các nhóm là không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

3.3.2. Một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid máu



Biểu đồ 3. 7. Phân loại BMI ở các bệnh nhân trước nghiên cứu

Nhận xét: Từ biểu đồ 3.7 ta thấy, nhóm bệnh nhân có chỉ số BMI trong giới hạn bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất với 52,7% trong tổng số bệnh nhân nghiên cứu. Tỷ lệ thừa cân béo phì là 40,0% và nhẹ cân chiếm ít nhất với 7,3%. Tỷ lệ này ở cả 3 nhóm nghiên cứu là không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3. 8. Một số thói quen sinh hoạt của các bệnh nhân RLLPM

Nhận xét: Từ biểu đồ 3.8 bệnh nhân có thói quen thể dục thể thao chiếm tỷ lệ cao trong 3 nhóm nghiên cứu chiếm 35,33%, tiếp đến là các thói quen ăn đường sữa, chất ngọt (31,33%), ăn mỡ động vật, uống rượu bia và hút thuốc lá.

3.3.3. Đặc điểm rối loạn lipid máu

Bảng 3. 11. Chỉ số lipid máu của các bệnh nhân trước điều trị

Chỉ số	Cao lỏng HSN (1) (n=50) ($\bar{x} \pm SD$)	Fibrat (2) (n=50) ($\bar{x} \pm SD$)	Phối hợp (3) (n=50) ($\bar{x} \pm SD$)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}
TC	6,08 ± 0,82	5,88 ± 0,76	6,15 ± 0,92	> 0,05	> 0,05	> 0,05
TG	2,97 ± 1,25	3,31 ± 1,30	3,28 ± 1,43	> 0,05	> 0,05	> 0,05
HDL-C	1,23 ± 0,35	1,14 ± 0,25	1,27 ± 0,27	> 0,05	> 0,05	> 0,05
LDL-C	3,64 ± 0,98	3,33 ± 0,99	3,50 ± 1,14	> 0,05	> 0,05	> 0,05
TC/HDL-C	5,20 ± 1,08	5,36 ± 1,17	5,03 ± 1,34	> 0,05	> 0,05	> 0,05
LDL-C/HDL-C	3,11 ± 1,02	3,03 ± 1,04	2,85 ± 1,13	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: Từ bảng 3.11 nhận thấy sự khác biệt về trị số trung bình của tất cả các chỉ số TC, TG, LDL-C, HDL-C, TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C giữa 3 nhóm nghiên cứu trước điều trị đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3. 12. Phân loại RLLPM theo De Gennes

Phân loại	Cao lỏng HSN (1) (n=50)		Fibrat (2) (n=50)		Phối hợp (3) (n=50)		Tổng số (n=150)	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Tăng TC đơn thuần	11	22%	7	14%	6	12%	24	16%
Tăng TG đơn thuần	21	42%	30	60%	23	46%	74	49,3%
Tăng lipid hỗn hợp	18	36%	13	26%	21	42%	52	34,7%

Nhận xét: Số bệnh nhân tăng TG đơn thuần chiếm tỷ lệ cao nhất với 49,3%, tiếp đến là tỷ lệ tăng lipid máu hỗn hợp với 34,7%. Tỷ lệ tăng TG đơn thuần ở nhóm Fibrat là cao nhất trong 3 nhóm NC với 60% so với 42% và 46% ở nhóm sử dụng cao lỏng HSN và 46% nhóm sử dụng thuốc phối hợp.

Bảng 3. 13. Phân loại RLLPM theo EAS

Phân loại	Cao lỏng HSN (1) (n=50)		Fibrat (2) (n=50)		Phối hợp (3) (n=50)		Tổng số (n=150)	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
A	12	24%	7	14%	6	12%	25	16,7%
B	5	10%	2	4%	4	8%	11	7,3%
C	6	12%	8	16%	4	8%	18	12%
D	25	50%	29	58%	31	62%	85	56,7%
E	2	4%	4	8%	5	10%	11	7,3%

Nhận xét: Từ bảng 3.13 nhận thấy, theo phân loại của ESA thì số bệnh nhân RLLPM type D chiếm tỷ lệ cao nhất với 56,7% và chiếm tỷ lệ cao nhất trong cả 3 nhóm NC. 50% ở nhóm cao lỏng HSN, 58% ở nhóm Fibrat và 62% ở nhóm thuốc phối hợp và số bệnh nhân type E chiếm tỷ lệ thấp nhất với 7,3%.

Bảng 3. 14. Đặc điểm về thể bệnh theo YHCT

Nhóm Thẻ bệnh	Cao lỏng HSN (1) (n=50)		Fibrat (2) (n=50)		Phối hợp (3) (n=50)		Tổng số (n=150)	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Đàm trực ứ trệ	34	68%	31	62%	30	60%	95	63,3%
Tỳ thận dương hư	9	18%	8	16%	9	18%	26	17,3%
Can thận âm hư	7	14%	11	22%	11	22%	29	19,4%
p	p ₁₋₂ > 0,05		p ₂₋₃ > 0,05		p ₁₋₃ > 0,05			

Nhận xét: Từ bảng 3.14 nhận thấy, số bệnh nhân RLLPM thể đàm trực ứ trệ chiếm tỷ lệ cao nhất với 63,3%, tiếp đến là nhóm can thận âm hư với 19,4% và 17,3% là thể tỳ thận dương hư. Tại nhóm sử dụng HSN, số bệnh nhân thể đàm trực ứ trệ cao nhất trong 3 nhóm NC với tỷ lệ 68% so với 62%. Phân bố các thể theo YHCT ở 3 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3. 15. Sự liên quan giữa các thông số và huyết áp

Chỉ số lipid máu	Tăng huyết áp (1) (n = 49)	Huyết áp bình thường (n = 101)	p ₁₋₂
	($\bar{x} \pm SD$)	($\bar{x} \pm SD$)	
TC (mmol/l)	6,07 ± 0,77	6,02 ± 0,87	> 0,05
TG (mmol/l)	3,49 ± 1,17	3,04 ± 1,38	> 0,05
HDL-C (mmol/l)	1,24 ± 0,29	1,2 ± 0,3	> 0,05
LDL-C (mmol/l)	3,53 ± 0,94	3,47 ± 1,08	> 0,05
TC/HDL-C	5,09 ± 1,1	5,25 ± 1,25	> 0,05
LDL-C/HDL-C	2,98 ± 1,08	3,0 ± 1,06	> 0,05

Nhận xét: Từ bảng 3.15 nhận thấy bệnh nhân có biểu hiện tăng huyết áp là 49 người chiếm 32,7% so với 67,3% những bệnh nhân không có biểu hiện tăng huyết áp. Những bệnh nhân có rối loạn lipid máu có tăng huyết áp thì các trị số TC, TG, LDL-C, TC/HDL-C có xu hướng tăng hơn so với những bệnh nhân không mắc tăng huyết áp. Tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm với $p > 0,05$

3.3.4. Thay đổi các triệu chứng cơ năng theo YHCT

Bảng 3. 16. Thay đổi các triệu chứng của nhóm Đàm trọc ứ trệ

Nhóm Tr.chứng	Cao lỏng HSN (1) (n=34)				Fibrat (2) (n=31)				Phối hợp (3) (n=30)			
	D ₀	D ₃₀			D ₀	D ₃₀			D ₀	D ₃₀		
		Hết	Giảm	Không Đỏi		Hết	Giảm	Không Đỏi		Hết	Giảm	Không Đỏi
Cơ thể nặng nề	7/34 20,6%	5/7 71,4%	1/7 14,3%	1/7 14,3%	5/31 16,1%	3/5 60%	1/5 20,0%	1/5 20,0%	6/30 20,0%	4/6 66,6%	1/6 16,7%	1/6 16,7%
Đau đầu nặng	12/34 35,3%	8/12 66,7%	3/12 25%	1/12 8,3%	14/31 45,2%	7/14 50%	4/14 28,6%	3/14 21,4%	13/30 43,3%	7/13 53,8%	4/13 30,8%	2/13 15,4%
Chân tay tê nặng	6/34 17,7%	4/6 66,7%	1/6 16,7%	1/6 16,6%	5/31 16,1%	2/5 50%	1/5 20,0%	2/5 40,0%	5/30 16,7%	3/5 60%	1/5 20,0%	1/5 20,0%
Ăn kém	16/34 47,1%	13/16 81,3%	2/16 12,5%	1/16 6,2%	15/31 48,4%	7/15 46,7%	6/15 40,0%	2/15 12,3%	16/30 53,3%	10/16 62,5%	4/16 25%	2/16 12,5%
Chất lưỡi bệu	8/34 23,5%	3/8 37,5%	2/8 25%	3/8 37,5%	6/31 19,4%	3/6 50%	2/6 33,3%	1/6 16,7%	9/30 30%	4/9 44,4%	4/9 44,4%	1/9 11,2%
Rêu trong nhớt	10/34 29,4%	3/10 30%	4/10 40,0%	3/10 30%	13/31 41,9%	4/13 30,8%	7/13 53,8%	2/13 15,4%	12/30 40,0%	4/12 33,3%	5/12 41,7%	3/12 25%
Mạch huyền hoạt	21/34 61,7%	13/21 61,9%	4/21 19,1%	4/21 19,0%	20/31 64,5%	5/21 23,8%	10/21 47,6%	6/21 28,6%	19/30 63,3%	6/19 31,6%	5/19 26,3%	8/19 42,1%

Nhận xét: Từ bảng 3.16 nhận thấy, trước điều trị, ở cả 3 nhóm cho thấy nhiều bệnh nhân có các biểu hiện của chứng đàm trệ như: đau đầu nặng (35,3% ở nhóm HSN, 45,2% ở nhóm Fibrat và 43,3% ở nhóm phối hợp), ăn kém (47,1% ở nhóm HSN, 48,4% ở nhóm Fibrat và 53,3% ở nhóm phối hợp) và đặc biệt số bệnh nhân có mạch huyền hoạt là chứng điển hình của đàm trệ

chiếm tỷ lệ cao. Trong đó có 61,7% ở nhóm HSN, 64,5% ở nhóm Fibrat và 63,3% ở nhóm phối hợp.

- Sau 30 ngày điều trị, các biểu hiện này đã giảm rõ rệt ở cả 3 nhóm bệnh nhân. Tỷ lệ hết và giảm của đau đầu là 91,7% ở nhóm HSN, 78,6% ở nhóm Fibrat và 84,4% ở nhóm phối hợp, ăn kém là 93,8% ở nhóm HSN, 86,7% ở nhóm Fibrat và 87,5% ở nhóm phối hợp và 81% bệnh nhân có mạch trở về bình thường (mạch nhu hoãn) trong nhóm sử dụng HSN trong khi con số này ở 2 nhóm Fibrat và phối hợp lần lượt là 71,4% và 57,9%.

- So sánh giữa 3 nhóm cho thấy, mức độ cải thiện các biểu hiện đàm ú ở nhóm bệnh nhân sử dụng cao lỏng HSN cho kết quả tốt hơn so với 2 nhóm sử dụng Fibrat và phối hợp.

Bảng 3. 17. Thay đổi triệu chứng của nhóm tỳ thận dương hư

Nhóm Tr.chứng	Cao lỏng HSN (1) (n=9)				Fibrat (2) (n=8)				Phối hợp (3) (n=9)			
	D ₀	D ₃₀			D ₀	D ₃₀			D ₀	D ₃₀		
		Hết	Giảm	Không Đãi		Hết	Giảm	Không Đãi		Hết	Giảm	Không Đãi
Mệt mỏi vô lực	3/9 33,3%	2/3 66,7%	1/3 33,3%	0%	4/8 50%	1/4 25%	2/4 50%	1/4 25%	4/9 44,4%	2/4 50%	1/4 25%	1/4 25%
Chóng mặt	2/9 22,2%	1/2 50%	1/2 50%	0%	3/8 37,5%	1/3 33,3%	1/3 33,3%	1/3 33,4%	2/9 22,2%	1/2 50%	1/2 50%	0%
Chân tay lạnh	4/9 44,4%	2/9 22,2%	1/3 33,3%	1/4 25%	5/8 62,5%	2/5 40,0%	2/5 40,0%	1/5 20,0%	2/9 22,2%	1/2 50%	1/2 50%	0%
Bụng đầy chướng	3/9 33,3%	1/3 33,3%	1/3 33,3%	1/3 33,4%	2/8 25%	1/2 50%	1/2 50%	0%	3/9 33,3%	1/3 33,3%	1/3 33,3%	1/3 33,4%
Đại tiện phân nát	2/9 22,2%	1/2 50%	0%	1/2 50%	2/8 25%	1/2 50%	0%	1/2 50%	2/9 22,2%	1/2 50%	0%	1/2 50%
Lưỡi nhợt	4/9 44,4%	1/4 25%	1/4 25%	2/4 50%	3/8 37,5%	1/3 33,3%	2/3 66,7%	0%	3/9 33,3%	1/3 33,3%	1/3 33,3%	1/3 33,3%
Rêu lưỡi trắng dày	3/9 33,3%	1/3 33,3%	1/3 33,3%	1/3 33,3%	3/8 37,5%	0%	1/3 33,3%	2/3 66,7%	3/9 33,3%	1/3 33,3%	2/3 66,7%	0%
Mạch trầm tế	5/9 55,5%	1/5 20,0%	1/5 20,0%	3/5 60%	4/8 50%	1/4 25%	1/4 25%	2/4 50%	5/9 55,5%	2/5 40,0%	1/5 20,0%	2/5 40,0%

Nhận xét: Từ bảng 3.17 nhận thấy, trước điều trị, một số biểu hiện của chứng tỳ thận dương hư thường gặp ở các bệnh nhân RLLPM như: mệt mỏi (33,3% ở nhóm HSN, 50% ở nhóm Fibrat và 44,4% ở nhóm phối hợp), bụng đầy chướng (33,3% ở nhóm HSN, 25% ở nhóm Fibrat và 33,3% ở nhóm phối hợp), và mạch trầm tế chiếm tỷ lệ cao (55,5% ở nhóm HSN, 50% ở nhóm Fibrat và 55,5% ở nhóm phối hợp).

- Sau 30 ngày điều trị, các triệu chứng của tỳ hư đều giảm đi rõ rệt ở cả 3 nhóm NC trong đó, tỷ lệ hết và giảm mệt mỏi là 100% ở nhóm HSN so với 75% ở cả 2 nhóm còn lại.

Bảng 3. 18. Thay đổi các triệu chứng của nhóm Can thận âm hư

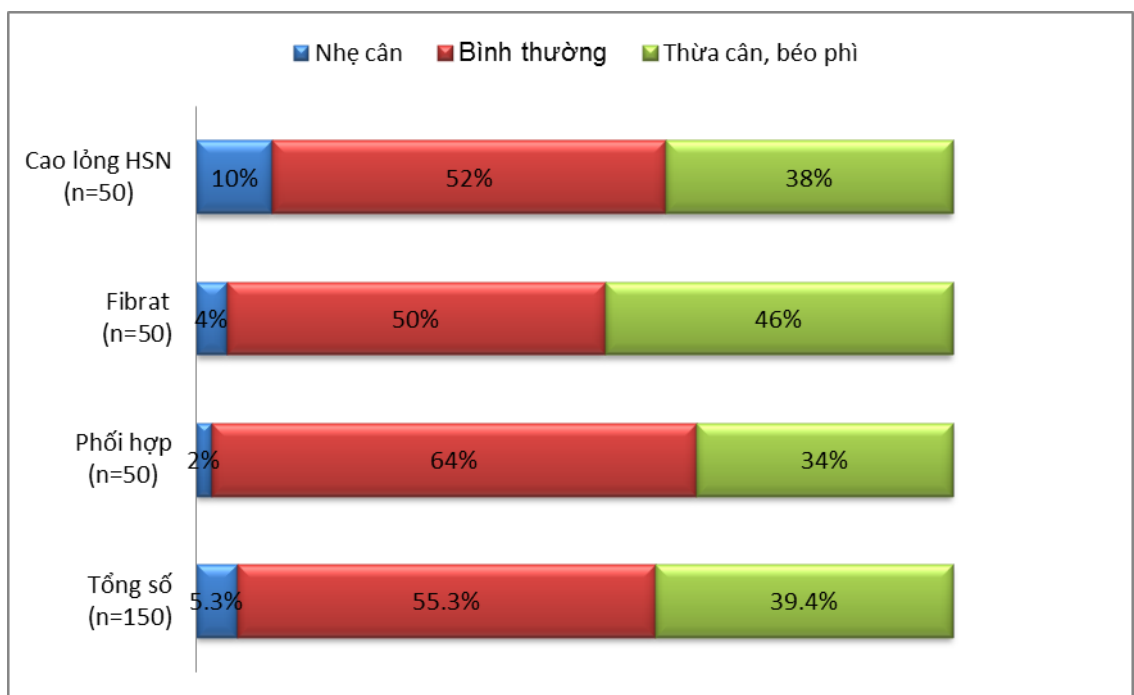
Nhóm Tr.chứng	Cao lỏng HSN (1) (n = 7)				Fibrat (2) (n = 11)				Phối hợp (3) (n = 11)			
	D ₀	D ₃₀			D ₀	D ₃₀			D ₀	D ₃₀		
		Hết	Giảm	Không Đổi		Hết	Giảm	Không Đổi		Hết	Giảm	Không Đổi
Chóng mặt	4/7 57,1%	1/4 25%	2/4 50%	1/4 25%	4/11 36,4%	1/4 25%	2/4 50%	1/4 25%	6/11 54,5%	4/6 66,6%	1/6 16,7%	1/6 16,7%
Ù tai	3/7 42,9%	1/3 33,3%	1/3 33,3%	1/3 33,3%	5/11 45,5%	3/5 60%	1/5 20,0%	1/5 20,0%	4/11 36,4%	1/4 25%	2/4 50%	1/4 25%
Ngũ tâm phiền nhiệt	5/7 71,4%	2/5 40,0%	2/5 40,0%	1/5 20,0%	6/11 54,5%	3/6 50%	2/6 33,3%	1/6 16,7%	4/11 36,4%	2/4 50%	1/4 25%	1/4 25%
Miệng khô khát	2/7 28,6%	1/2 50%	1/2 50%	0%	3/11 27,3%	1/3 33,3%	1/3 33,3%	1/3 33,3%	3/11 27,3%	1/3 33,3%	1/3 33,3%	1/3 33,3%
Đại tiện táo	2/7 28,6%	1/2 50%	0%	1/2 50%	2/11 18,2%	1/2 50%	0%	1/2 50%	2/11 18,2%	1/2 50%	0%	1/2 50%
Lưỡi đỏ, ít rêu	3/7 42,9%	1/3 33,3%	2/3 66,7%	0%	4/11 36,4%	2/4 50%	1/4 25%	1/4 25%	5/11 45,5%	2/5 40,0%	1/5 20,0%	2/5 40,0%
Mạch huyền tế	3/7 42,9%	1/3 33,3%	1/3 33,4%	1/3 33,3%	5/11 45,5%	1/5 20,0%	2/5 40,0%	2/5 40,0%	6/11 54,5%	1/6 16,7%	2/6 33,3%	3/6 50%

Nhận xét: Từ bảng 3.18 nhận thấy, rước điều trị, một số biểu hiện của chứng can thận âm hư thường gặp ở các bệnh nhân RLLPM như: chóng mặt (57,1% ở nhóm HSN, 36,4% ở nhóm Fibrat và 54,5% ở nhóm phối hợp), ngũ tâm phiền nhiệt chiếm tỷ lệ cao (71,4% ở nhóm HSN, 54,5% ở nhóm Fibrat

và 36,4% ở nhóm phối hợp), và chất lưỡi đỏ (42,9% ở nhóm HSN, 36,4% ở nhóm Fibrat và 45,5% ở nhóm phối hợp).

- Sau 30 ngày điều trị, cá triệu chứng của tỳ hư đều giảm đi rõ rệt ở cả 3 nhóm NC trong đó, tỷ lệ hết và giảm chóng mặt là 75% ở nhóm HSN và nhóm Fibrat so với 83,3% ở nhóm phối hợp. Tỷ lệ chất lưỡi đỏ giảm và hết là 100% ở nhóm HSN so với 75% và 60% ở 2 nhóm Fibrat và nhóm phối hợp.

3.3.5. Thay đổi một số triệu chứng thực thể



Biểu đồ 3. 9. Sự thay đổi BMI sau khi điều trị

Nhận xét: Từ biểu đồ 3.9, sau 30 ngày điều trị, chỉ số BMI ở cả 3 nhóm nghiên cứu đều thay đổi không đáng kể, sự thay đổi là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3. 19. Huyết áp động mạch của bệnh nhân sau điều trị

Nhóm Thời điểm		Cao lỏng HSN (1) (n=50) ($\bar{X} \pm SD$)	Fibrat (2) (n=50) ($\bar{X} \pm SD$)	Phối hợp (3) (n=50) ($\bar{X} \pm SD$)	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
		Huyết áp tâm thu (mmHg)	D ₀	125,54±7,6	124,68±8,37	125,44±10,39	> 0,05
	D ₃₀	124,78±7,72	124,76±8,53	125,64±11,17	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	p ₀₋₃₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05			
Huyết áp tâm trương (mmHg)	D ₀	79,74±6,59	80,5±7,01	81,64±7,04	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	D ₃₀	79,18±6,91	80,52±7,49	81,54±7,7	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	p ₀₋₃₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05			

Nhận xét: Từ bảng 3.19 nhận thấy; huyết áp của bệnh nhân cả 3 nhóm NC sau điều trị đều nằm trong khoảng giá trị bình thường và không có sự thay đổi so với trước điều trị. Sự thay đổi là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3.6. Biến đổi các chỉ số lipid máu trước và sau điều trị

Bảng 3. 20. Sự thay đổi Cholesterol toàn phần và triglycerid của bệnh nhân sau điều trị

Nhóm Thời điểm	Cao lỏng HSN (1) (n=50)		Fibrat (2) (n=50)		Phối hợp (3) (n=50)		p
	($\bar{X} \pm SD$) (mmol/l)	Mức giảm (%)	($\bar{X} \pm SD$) (mmol/l)	Mức giảm (%)	($\bar{X} \pm SD$) (mmol/l)	Mức giảm (%)	
TC	D ₀	6,08±0,82		5,88±0,76		6,15±0,92	
	D ₃₀	5,07±0,84	↓16,6%	5,02±0,96	↓14,6%	5,13±0,95	↓16,5%
	p	p ₀₋₃₀ < 0,001		p ₀₋₃₀ < 0,001		p ₀₋₃₀ < 0,001	
TG	D ₀	2,97±1,25		3,31±1,30		3,28±1,43	
	D ₃₀	2,24±0,96	↓24,6%	2,38±1,05	↓28,1%	2,41±1,02	↓26,5%
	p	p ₀₋₃₀ < 0,01		p ₀₋₃₀ < 0,001		p ₀₋₃₀ < 0,001	

Nhận xét: Từ bảng 3.20, nhận thấy

- Sau 30 ngày điều trị, cả 3 nhóm NC đều làm giảm rõ rệt nồng độ TC so với trước điều trị, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trong đó, nhóm HSN làm giảm TC nhiều nhất với 16,6% và 16,5% ở nhóm phối hợp và 14,6% nhóm fibrat. tuy nhiên, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm với $p > 0,05$.

- Sau 30 ngày điều trị, cả 3 nhóm NC đều làm giảm rõ rệt nồng độ TG so với trước điều trị. Nhóm Fibrat làm giảm 28,1% so với 26,5% ở nhóm phối hợp và 24,6% ở nhóm HSN. Tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê khi giữa các nhóm với $p > 0,05$.

Bảng 3. 21. Sự thay đổi HDL-C, LDL-C toàn phần của bệnh nhân sau điều trị

Nhóm		Cao lỏng HSN		Fibrat		Phối hợp		p
		(1) (n=50)		(2) (n=50)		(3) (n=50)		
Thời điểm		($\bar{X} \pm SD$) (mmol/l)	% thay đổi	($\bar{X} \pm SD$) (mmol/l)	% thay đổi	($\bar{X} \pm SD$) (mmol/l)	% thay đổi	
HDL-C	D ₀	1,23±0,35		1,14±0,25		1,27±0,27		
	D ₃₀	1,32±0,44	↑7,3 %	1,19±0,31	4,3%	1,37±0,65	↑7,9%	p ₁₋₂ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05
	p	p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05		
LDL-C	D ₀	3,64±0,98		3,33±0,99		3,50±1,14		
	D ₃₀	3,04±0,85	↓16,5%	2,82±0,84	↓15,3%	2,89±0,87	↓17,4%	p ₁₋₂ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05
	p	p ₀₋₃₀ < 0,001		p ₀₋₃₀ < 0,01		p ₀₋₃₀ < 0,01		

Nhận xét:

- Từ kết quả bảng 3.21 nhận thấy; sau 30 ngày điều trị, nồng độ HDL-C ở nhóm uống cao lỏng HSN và phối hợp có xu hướng tăng lên với 7,3% ở nhóm HSN và 7,9% ở nhóm phối hợp. Ở nhóm Fibrat nồng độ HDL-C trung bình ở thời điểm sau 30 ngày là có xu hướng thay đổi không đáng kể. Tuy nhiên sự khác biệt giữa các nhóm là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

- Nồng độ LDL-C ở cả 3 nhóm đều có xu hướng giảm, sự thay đổi là có ý nghĩa thống kê sau 30 ngày điều trị. Trong đó, nhóm phối hợp giảm chiếm tỷ lệ cao nhất với 17,4%, tiếp đến là nhóm HSN 16,5% và nhóm Fibrat là 15,3%. Tuy nhiên sự khác biệt giữa 3 nhóm là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.22. Tác dụng của cao lỏng HSN trên chỉ số TC/HDL-C, LDL/HDL

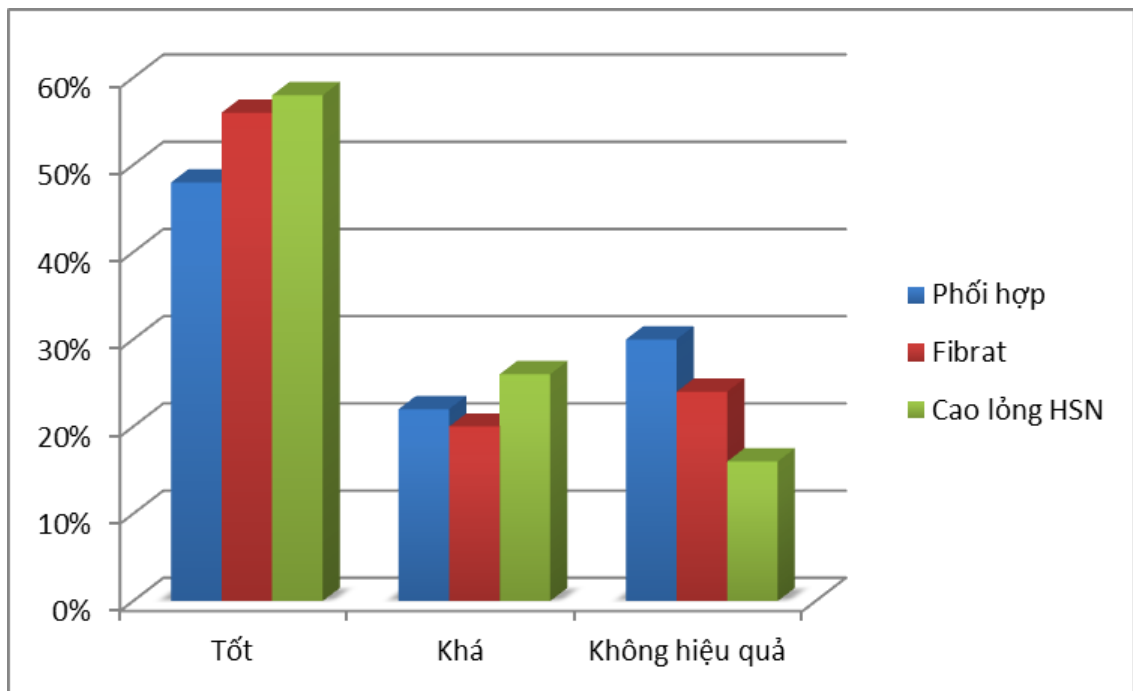
Nhóm		Cao lỏng HSN (1) (n=50)		Fibrat (2) (n=50)		Phối hợp (3) (n=50)		p
		($\bar{X} \pm SD$) (mmol/l)	Mức giảm (%)	($\bar{X} \pm SD$) (mmol/l)	Mức giảm (%)	($\bar{X} \pm SD$) (mmol/l)	Mức giảm (%)	
TC/HDL	D ₀	5,20±1,08		5,37±1,17		5,03±1,34		
	D ₃₀	4,18±1,29	↓19,6%	4,60±1,33	↓14,3%	4,17±1,24	↓17,9%	p ₁₋₂ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05
	p	p ₀₋₃₀ < 0,001		p ₀₋₃₀ < 0,001		p ₀₋₃₀ < 0,01		
LDL/HDL	D ₀	3,11±1,02		3,03±1,04		2,85±1,12		
	D ₃₀	2,55±1,09	↓18,0%	2,59±0,95	↓14,5%	2,41±1,05	↓15,4%	p ₁₋₂ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05
	p	p ₀₋₃₀ < 0,01		p ₀₋₃₀ < 0,01		p ₀₋₃₀ < 0,05		

Nhận xét: Từ bảng 3.22 nhận thấy

- Sau 30 ngày điều trị, tỷ lệ TC/HDL-C ở cả 2 nhóm sử dụng cao lỏng HSN và phối hợp đều có xu thế giảm rõ rệt so với trước khi điều trị với 19,6% và 17,9% và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Ở nhóm Fibrat, tỷ lệ TC/HDL-C giảm 14,3% và sự khác biệt giữa các nhóm là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

- Sau 30 ngày điều trị, tỷ lệ LDL-C/HDL-C ở nhóm sử dụng cao lỏng HSN có xu thế giảm rõ rệt so với trước khi điều trị với tỷ lệ 18% và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Ở nhóm phối hợp và nhóm Fibrat, tỷ lệ LDL-C/HDL-C giảm với tỷ lệ 15,4% so với với 14,5%. Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ ở cả 3 nhóm nghiên cứu.

3.3.7. Đánh giá hiệu quả điều trị theo YHHD



Biểu đồ 3. 10. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu theo tiêu chuẩn YHHD

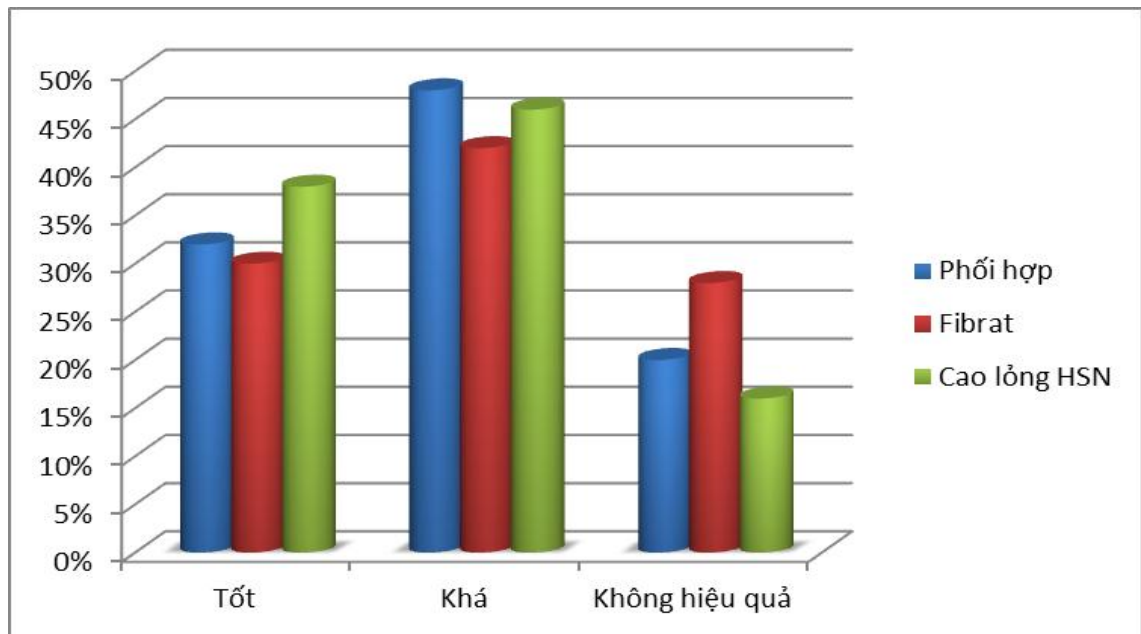
Nhận xét: Từ biểu đồ 3.14

- Sau 30 ngày dùng thuốc, nhóm cao lỏng HSN cho kết quả điều trị tốt là 58%, khá là 26%, không hiệu quả là 16%

- Sau 30 ngày dùng thuốc, nhóm Fibrat cho kết quả điều trị tốt và khá lần lượt là 56% và 20,0%; trong khi đó, không hiệu quả là 24%

- Sau 30 ngày dùng thuốc, nhóm sử dụng thuốc phối hợp cho kết quả điều trị lần lượt như sau: Tốt (48%), khá (22%), không hiệu quả (30%). Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở cả 3 nhóm với $p > 0,05$.

3.3.8. Đánh giá hiệu quả điều trị theo YHCT



Biểu đồ 3. 11. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu theo tiêu chuẩn YHCT

Nhận xét:

Từ biểu đồ 3.15 nhận thấy; sau 30 ngày điều trị chúng tôi nhận thấy ở nhóm bệnh nhân sử dụng cao lỏng HSN, bệnh nhân đạt hiệu quả tốt là 38% và 46% đạt hiệu quả khá, không đạt hiệu quả chiếm 16%. Kết quả này tốt hơn kết quả nhóm sử dụng Fibrat và nhóm phối hợp. Trong đó, nhóm Fibrat 30% bệnh nhân đạt kết quả tốt, 42% bệnh nhân đạt kết quả khá và tỷ lệ này ở nhóm phối hợp là 32% tốt, 48% khá, 20,0% không hiệu quả.

3.3.9. Một số yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu của cao lỏng HSN

Bảng 3. 23. Mối liên quan giữa tăng huyết áp và hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu

H.áp	Hiệu quả	Cao lỏng HSN (1) (n=50)		Fibrat (2) (n=50)		Phối hợp (3) (n=50)	
		Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Không THA (a)	Tốt và khá	28	82,4%	29	80,5%	18	58,1%
	Không hiệu quả	6	17,6%	7	19,5%	13	41,9%
	Tổng	34	100%	36	100%	31	100%
Có THA (b)	Tốt và khá	14	87,5%	9	64,3%	17	89,5%
	Không hiệu quả	2	12,5%	5	35,7%	2	10,5%
	Tổng	16	100%	14	100%	19	100%
p		$p_{a-b} > 0,05$		$p_{a-b} > 0,05$		$p_{a-b} < 0,05$	

Nhận xét: Từ bảng 3.23 nhận thấy

- Sau 30 ngày điều trị, ở nhóm không tăng huyết áp, thì hiệu quả điều trị tốt và khá ở nhóm bệnh nhân sử dụng cao lỏng HSN chiếm tỷ lệ cao nhất với 82,4% trong đó tỷ lệ này ở nhóm Fibrat và nhóm phối hợp là 80,5% và 58,1%.

- Sau 30 ngày điều trị, ở nhóm tăng huyết áp thì hiệu quả điều trị tốt và khá ở nhóm sử dụng thuốc phối hợp chiếm tỷ lệ cao nhất với 89,5%. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ở nhóm sử dụng thuốc phối hợp với 2 nhóm tăng huyết áp và không tăng huyết áp với $p < 0,05$.

Bảng 3. 24. Hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu theo De Gennes

Phân loại	Hiệu quả	Cao lỏng HSN (1) (n=50)		Fibrat (2) (n=50)		Phối hợp (3) (n=50)		P _{a-b-c}
		Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	
Tăng TC đơn thuần (a)	Tốt và khá	10	91%	5	71,4%	5	83,3%	P _{a-b-c} > 0,05
	Không hiệu quả	1	9%	2	28,6%	1	16,7%	
	Tổng	11	100%	7	100%	6	100%	
Tăng TG đơn thuần (b)	Tốt và khá	19	90,4%	23	76,8%	14	60,8%	P _{a-b-c} > 0,05
	Không hiệu quả	2	9,6%	7	23,3%	9	39,2%	
	Tổng	21	100%	30	100%	23	100%	
Tăng lipid hỗn hợp (c)	Tốt và khá	13	66,7%	10	61,5%	16	76,1%	P _{a-b-c} > 0,05
	Không hiệu quả	5	27,3%	3	23,1%	5	23,9%	
	Tổng	18	100%	13	100%	21	100%	

Nhận xét: Từ bảng 3.24 nhận thấy

- Sau 30 ngày điều trị, ở cả 3 nhóm nghiên cứu, hiệu quả điều trị tốt và khá ở các thể RLLPM theo De Gennes khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tuy nhiên, với những bệnh nhân thuộc nhóm tăng TG đơn thuần, nhóm cao lỏng HSN cho hiệu quả điều trị tốt và khá lên tới 90,4%; nhưng sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với cả 3 nhóm ($p > 0,05$).

Bảng 3. 25. Hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu theo các thể bệnh YHCT

Phân loại	Hiệu quả	Cao lỏng HSN (1) (n=50)		Fibrat (2) (n=50)		Phối hợp (3) (n=50)		P _{a-b-c}
		Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	
Đàm trọc ứ trệ (a)	Tốt và khá	30	88,2%	22	70,9%	23	76,7%	P _{a-b-c} > 0,05
	Không hiệu quả	4	11,8%	9	29,1%	7	23,3%	
	Tổng	34	100%	31	100%	30	100%	
Tỳ thận dương hư (b)	Tốt và khá	7	77,8%	7	87,5%	5	55,6%	P _{a-b-c} > 0,05
	Không hiệu quả	2	22,2%	1	12,5%	4	44,4%	
	Tổng	9	100%	8	100%	9	100%	
Can thận âm hư (c)	Tốt và khá	5	71,4%	9	81,9%	7	63,6%	P _{a-b-c} > 0,05
	Không hiệu quả	2	28,6%	2	18,1%	4	36,4%	
	Tổng	7	100%	11	100%	11	100%	

Nhận xét: Từ bảng 3.25 nhận thấy sau 30 ngày sử dụng thuốc, nhóm cao lỏng HSN cho tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả tốt và khá ở thể bệnh Đàm trọc ứ trệ tốt hơn ở thể bệnh Tỳ thận dương hư và Can thận âm hư. Trong đó, nhóm HSN đạt hiệu quả tốt và khá chiếm 88,2% ở thể bệnh Đàm trọc ứ trệ và tỷ lệ này ở nhóm phối hợp là 76,7%. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa các nhóm là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3.10. Đánh giá các tác dụng không mong muốn của thuốc

Bảng 3. 26. Thay đổi một số chỉ số huyết học, sinh hóa sau điều trị

Nhóm Chỉ số	Cao lỏng HSN (n=50) ($\bar{X} \pm SD$)		Fibrat (n=50) ($\bar{X} \pm SD$)		Phối hợp (n=50) ($\bar{X} \pm SD$)	
	D ₀	D ₃₀	D ₀	D ₃₀	D ₀	D ₃₀
Glucose (mmol/l)	5,86±0,75	5,95±1,12	6,26±1,52	6,16±1,35	6,08±1,22	6,21±1,26
	p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05	
Ure (mmol/l)	5,22±1,34	5,45±1,07	5,56±1,11	5,52±1,40	5,49±1,4	5,66±1,26
	p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05	
Creatinin (μ mol/l)	74,0±13,65	76,68±11,96	78,88±14,12	78,5±14,83	75,86±13,82	75,74±13,57
	p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05	
Acid Uric (mmol/l)	372,2±87,0	358,3±89,5	379,5±86,9	354,6±101,1	346,24±97,6	337,68±99,3
	p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05	
AST (U/L)	28,28±8,65	26,78±5,99	32,3±12,36	31,18±10,84	28,84±9,22	29,8±11,21
	p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05	
ALT (U/L)	28,53±17,11	25,9±7,93	33,0±19,84	30,94±16,14	24,6±9,39	28,2±14,98
	p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05	
SL hồng cầu (T/l)	4,12±0,32	4,21±0,28	4,33±0,41	4,52±0,22	4,45±0,62	4,42±0,46
	p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05	
Hemoglobin (g/l)	125,43 ±14,21	124,12 ±12,26	123,25 ±14,11	126,43 ±11,65	121,41 ±15,15	123,43 ±14,29
	p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05	
Số lượng bạch cầu (G/l)	6,23±1,23	6,34±1,31	6,73±1,23	6,84±1,62	6,49±1,72	6,53±1,13
	p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05	
Số lượng tiểu cầu (G/l)	246,12 ±43,21	223,11 ±45,28	251,32 ±32,61	248,32 ±40,21	240,19 ±42,65	246,52 ±45,76
	p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05		p ₀₋₃₀ > 0,05	

Nhận xét:

- Sau 30 ngày điều trị, các chỉ số huyết học không có sự thay đổi sau khi điều trị, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.
- Sau 30 ngày sử dụng thuốc, tất cả các chỉ số hóa sinh glucose, ure, creatinin, acid uric, ALT, AST có biến đổi trước và sau khi điều trị. Tuy nhiên, giá trị các chỉ số vẫn nằm trong giới hạn bình thường.

Bảng 3. 27. Một số tác dụng không mong muốn

Triệu chứng	Cao lỏng HSN (n=50)		Fibrat (n=50)		Phối hợp (n=50)		Tổng số (n=150)	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Mệt mỏi	1	2%	2	4%	1	2%	4	2,67%
Đau cơ	0	0%	1	2%	1	2%	2	1,33%
Mẩn ngứa	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Khó tiêu	2	4%	1	2%	1	2%	4	2,67%
Ỉa chảy	1	2%	0	0%	1	2%	2	1,33%
Táo bón	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

Nhận xét:

Từ bảng 3.27, nhận thấy trong quá trình điều trị, có 3 bệnh nhân ở nhóm cao lỏng HSN có biểu hiện rối loạn tiêu hóa chiếm 6% và 1 bệnh nhân có biểu hiện mệt mỏi chiếm tỷ lệ 2%. Các triệu chứng ở mức độ nhẹ và tự khỏi sau vài ngày mà không cần điều trị. Ở 2 nhóm Fibrat và nhóm phối hợp mỗi nhóm có 4 bệnh nhân xuất hiện các tác dụng phụ như: mệt mỏi, đau cơ, khó tiêu, ỉa chảy. Tuy ngoài ra chúng tôi chưa nhận thấy các tác dụng không mong muốn khác trên lâm sàng.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. SỰ LỰA CHỌN BÀI THUỐC CAO LỎNG HSN TRONG ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU

Bài thuốc HSN được tạo thành bởi sự phối ngũ của 6 vị thuốc Nam: Củ móp 20g, Lá sen 20g, Táo mèo 10g, Vỏ quýt 10g, Ngũ vị tử 20g, Cam thảo đất 20g. Đồng bào các dân tộc tại tỉnh Lâm Đồng và các tỉnh phía nam đã sử dụng những vị thuốc này để điều trị bệnh béo phì, tăng huyết áp, bệnh gan, bệnh thận... Thực hiện chương trình nghiên cứu kế thừa các bài thuốc, cây thuốc dân gian trong điều trị, nhóm nghiên cứu Bác sĩ Nguyễn Thế Thịnh đã thực hiện đề tài cơ sở năm 1996 tại bệnh viện YHCT Phạm Ngọc Thạch địa chỉ 49 Quang Trung, phường 9, Thành phố Đà Lạt, Lâm Đồng: “Bước đầu đánh giá tác dụng của bài thuốc HSN trong điều trị bệnh tăng lipid máu” đạt kết quả tốt 65,05%.

Năm 2016, theo Trần Thị Hồng Ngải, Nguyễn Duy Thuận, Nguyễn Văn Khiêm “Đánh giá tác dụng hạ lipid máu của bài thuốc HSN trên lâm sàng” với dạng thuốc sắc truyền thống cho thấy; đáp ứng điều trị tốt và khá đạt 73,33%. Các triệu chứng ăn kém, đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi cải thiện rõ rệt trước và sau điều trị với ($p < 0,05$).

Theo YHCT: Củ móp có tác dụng hóa đàm, làm quân. Lá sen có tác dụng trừ thấp, Vỏ quýt có tác dụng kiện tỳ, trừ thấp, hóa đàm làm thần cùng hỗ trợ cho bài thuốc tăng tác dụng trừ thấp hóa đàm. Ngũ vị tử liễm phế, ích thận, bổ ngũ tạng, Cam thảo đất kiện tỳ, nhuận phế, Táo mèo có tác dụng kiện tỳ, cùng làm tăng chức năng vận hóa tân dịch trong cơ thể khi bổ các tạng phế, tỳ, thận làm tá và sử. Ngoài ra, Lá sen, Ngũ vị tử còn có tác dụng

an thần, Cam thảo đất lợi tiêu, Củ móp giải độc làm giảm triệu chứng lâm sàng theo YHCT trên những bệnh nhân đàm thấp.

Theo cơ chế tác dụng của các vị thuốc trong bài thuốc HSN đối với việc cải thiện các triệu chứng lâm sàng của chứng đàm ẩm, cụ thể đó là biểu hiện như: Cơ thể nặng nề, đau nặng đầu, chân tay tê nặng, mệt mỏi vô lực, chóng mặt,... Ở các thể bệnh theo YHCT: Đàm trọc ứ trệ, tỳ thận dương hư, can thận âm hư mà luận văn lựa chọn vào nghiên cứu.

Đối chiếu với cơ chế bệnh sinh sinh đàm thấp có liên quan tới tạng phủ chủ yếu là tỳ, thận, phế, can. Trong đó, liên quan tới công năng thăng thanh giáng trọc, vận hóa thủy cốc và vận hóa thủy thấp của tỳ; thận dương hư không ôn ấm được tỳ, không khí hóa được tân dịch; can thận âm hư, hư hỏa chung bốc nung nấu tân dịch thành đàm; phế khí hư làm khả năng túc giáng thông điều thủy đạo bị trở ngại.

Khi phân tích dựa trên tính vị quy kinh, công năng chủ trị của một số vị thuốc trong bài thuốc HSN như: Củ móp có vị ngọt, tính bình quy kinh tâm, phế bàng quang có tác dụng thanh nhiệt lợi thấp, lợi niệu, tiêu thũng tán ứ, trị phù dinh dưỡng; Lá sen có vị đắng, tính bình, quy kinh can, tỳ, vị, có tác dụng kiện tỳ, thăng phát thanh dương; Võ quýt vị cay đắng, tính ôn quy kinh tỳ, vị, phế có tác dụng hành khí, điều trung, táo thấp, hóa đàm rất phù hợp trong trường hợp tỳ vị khí trệ, thấp trở trung tiêu trong chứng thấp đàm và hàn đàm; Cam thảo nam vị cam, hơi khô, hơi hàn quy kinh tỳ, vị, phế, can có tác dụng bổ tỳ, sinh tân, nhuận phế, lợi niệu. Tác dụng kiện tỳ, lợi niệu rất phù hợp về pháp điều trị đối với chứng đàm ẩm, đàm thấp khốn tỳ của YHCT.

Phân tích theo cơ chế bệnh sinh của YHCT : Ngũ vị tử có vị chua, mặn, tính ôn quy kinh phế, thận có tác dụng liễm phế, bổ thận để giúp tạng thận, phế thực hiện được các chức năng ôn ấm tỳ dương, vận hóa thủy thấp và thủy cốc, khí hóa thủy dịch, thông điều thủy đạo từ đó góp phần trừ đàm thấp.

Xét về tính chất của các vị thuốc trong bài thuốc HSN theo hàn nhiệt ôn lương thì ngoài củ móp tính bình (Theo Trung dược đại từ điển năm 2001), vỏ quýt, ngũ vị tử, sơn tra đều tính ôn, có lá sen tính mát, cam thảo đất tính hơi hàn đồng thời tính theo liều lượng các vị thuốc trong bài thuốc thì bài thuốc HSN thiên ôn âm. Xét về nguyên tắc dùng thuốc của YHCT thì tổng hợp các vị thuốc trong bài thuốc HSN quy kinh thận, tỳ, phế có bổ có tả kiêm thi, trị cả tiêu cả bản, có thể dùng lâu dài mà không gây hại tới tỳ vị.

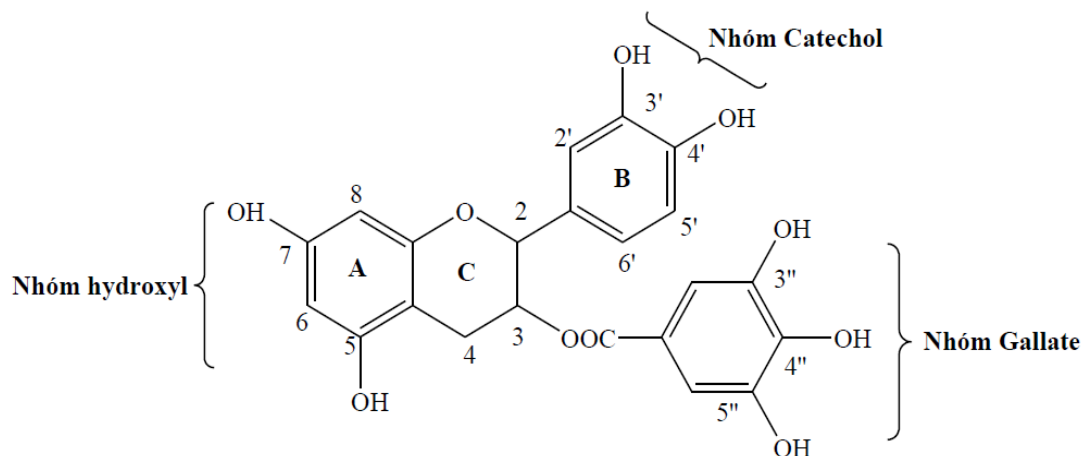
Các vị thuốc đơn lẻ trong bài thuốc cũng đã và đang được các nhà nghiên cứu trong nước và quốc tế khảo sát đã cho những kết quả tốt về tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu.

*** Củ móp (Ráy gai), *Rhizoma Lasiae***

Ráy gai trong Trung dược đại từ điển còn có tên là Trúc từ cô, có nhiều ở vùng Quảng Đông, Quảng Tây, Trung Quốc). Ráy gai chứa flavonoid, polyphenol, acid hữu cơ, acid amin, đường. Sơ bộ thấy thân rễ chứa những chất cho thấy những vết tương tự với rất nhiều loại acid amin trên sắc ký lớp mỏng. Toàn cây còn có saponin triterpen. Thân rễ chứa tinh bột [32], [34].

Như chúng ta đã thấy, các nhóm phenol có tính acid, với hydroxit kiềm dễ tạo muối tan trong nước. Đồng thời, sự có mặt của nhóm chức này làm cho polyphenol có ái lực mạnh với các ion kim loại nặng hóa trị II như Fe^{++} , Zn^{++} , Cu^{++} và có thể cho những chất phức bền với những nguyên tố chuyển tiếp thuộc chu kỳ bốn. Do đó, polyphenol ngăn chặn được dây chuyền phản ứng peroxy hóa lipid trong cơ thể. Qua đó làm giảm được cholesterol và Triglycerid. Ngoài ra, các nghiên cứu mới đây còn cho thấy thành phần saponins triterpen và flavonoid có trong Ráy gai. Saponin triterpen có thể oxy hóa các gốc tự do làm tăng số lượng LDL-receptor, làm giảm số lượng enzyme HMG-CoA reductase nhờ đó làm giảm nồng độ cholesterol và Triglycerid [32]. Flavonoid là một chất có tác dụng chống oxy hóa, làm giảm

LDL-C bị oxy hóa qua đó làm giảm LDL-C trong cơ thể góp phần làm giảm lipid máu.



Hình 4.1: Các nhóm có chức năng chống oxy hóa của các polyphenol

Tuy nhiên, đến nay chưa có một nghiên cứu cụ thể về tác dụng của Củ móp (Ráy gai), *Rhizoma Lasiae* về tác dụng lên các thành phần lipid máu.

* *Lá sen (Hà diệp)*, *Folium Nelumbilis Nucifera*

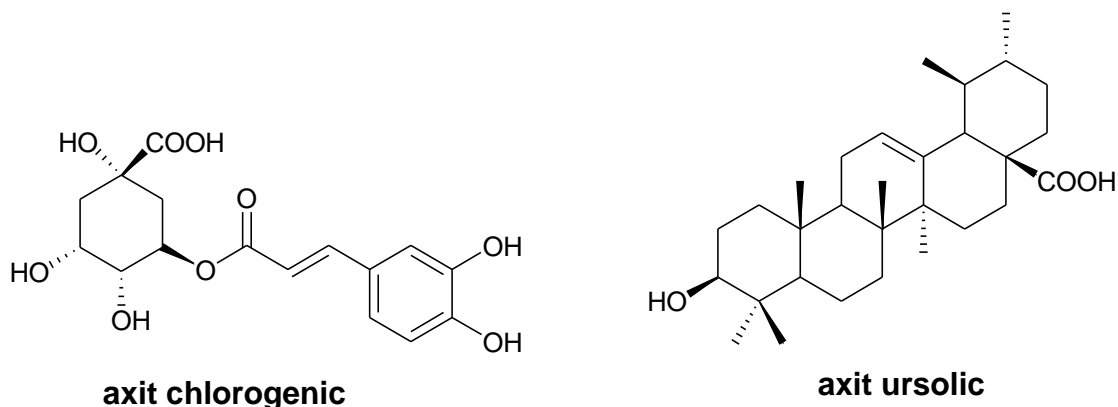
Lá sen chứa 0,2 - 0,3% tanin, 0,77 - 0,84% alkaloid, trong đó có nuciferin là chủ yếu, nor - nuciferin, roemerin, pro - nuciferin, vitamin C, các acid citric, tartaric, succinic. Ngoài ra, còn có quercetin, isoquercitrin, nelumbosid, leucocyanidin, leuco - delphinidin [32].

Chúng tôi nhận thấy, trong thành phần Lá sen có chứa quercetin – một chất có khả năng ức chế tổng hợp cholesterol nội bào có thể do tác dụng ức chế hoạt động của HMG-CoA reductase. Ngoài ra, một số nghiên cứu cho rằng lá sen còn có tác dụng như an thần, chống co thắt cơ trơn và lá sen có tác dụng an thần tốt hơn tâm sen. Nuciferin chiết xuất từ lá sen có tác dụng kéo dài giấc ngủ, thuốc không gây tác dụng phụ. Vì thế, góp phần cải thiện một số triệu chứng cơ năng của chứng đờ đẫn theo Y học cổ truyền.

* *Táo mèo (Sơn tra nam)*, *Fructus Docyniae*

Sơn tra Việt Nam chứa 2,76% tanin, 16,4% chất đường, 2,7% acid hữu cơ (tartaric, citric tính theo H₂SO₄). Mới đây người ta còn thấy các acid hữu cơ

thuộc loại triterpen như acid oleanolic, ursonic và crataegic và acid chlorogenic. Trong số này, acid chlorogenic và acid ursolic là các thành phần hóa học chính [34].



Hình 4.2: Công thức hóa học của axit chlorogenic và axit ursolic

Acid oleanolic và acid ursonic có tác dụng làm giảm nồng độ VLDL và LDL Cholesterol bằng cách ức chế enzyme acyl Co-Acholesretol acyl-transferase tại ruột (ACAT, enzyme có mặt trong quá trình chuyển hóa mevalonata để tổng hợp cholesterol). Một nghiên cứu về acid ursolic của Xue J. và cộng sự (2006) đã nhận thấy acid ursonic có khả năng làm tăng số lượng mRNA của enzyme cholesterol 7 α -hydroxylase (C7 α H), thúc đẩy quá trình vận chuyển cholesterol thành acid mật, làm giảm được cholesterol trong gan cũng như trong huyết tương.

*** Vỏ quýt (*Trần bì*), *Pericarpium Citri Neticulatae Perenne***

Thành phần hóa học: trần bì có chứa tinh dầu, carotenoid, limonoid, coumarin, alkaloid và flavonoid, polysterol [5], [34].

Trong Vỏ quýt có chứa thành phần polysterol. Các sterol thực vật có cấu trúc tương tự cholesterol và có thể thay thế cholesterol trong các hạt mixen. Sự thay thế này đã làm giảm nồng độ các hạt mixen có chứa cholesterol và làm giảm hấp thu cholesterol. Một nghiên cứu Meguro và cộng sự đã đưa ra một vài cơ chế về khả năng hạ cholesterol của các sterol thực vật (polysterol). Nghiên cứu thực nghiệm của Yang G. và cộng sự còn cho thấy sản phẩm

chiết cồn của trần bì làm giảm cholesterol toàn phần và LDL-C trên chuột gây mô hình tăng lipid máu bằng chế độ ăn giàu cholesterol. Ngoài ra, chúng tôi còn nhận thấy trong vỏ quýt có chứa thành phần lớn Coumarin, là một lớp chất thiên nhiên có tác dụng dược lý cao, thể hiện nhiều hoạt tính hữu ích trong đó có hạ huyết áp, chống loãng xương...

*** Ngũ vị tử, *Fructus Schizandrae***

Thịt quả chứa các acid hữu cơ gồm acid citric (11%), acid malic (7-8,5%), acid tatric (0,8%), đường (~1,5%), các vitamin C, các lignan, tanin và chất màu. Hạt ngũ vị tử chứa khoảng 34% chất béo gồm glycerit của acid oleic và linoleic [32].

Một số nghiên cứu cho thấy ngũ vị tử có tác dụng điều hòa huyết áp, kích thích hô hấp, kích thích hệ thần kinh trung ương, giảm mệt mỏi tinh thần và thể lực. Qua đó có thể thấy, sự kết hợp giữa Trần bì và Ngũ vị tử phần nào giúp cải thiện các triệu chứng: đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi... cũng như duy trì huyết áp ở các bệnh nhân có tăng huyết áp kèm theo.

*** Cam thảo đất (*Cam thảo nam*), *Herba Scopariae***

Về thành phần hóa học thì cam thảo đất cũng chứa các thành phần như: diterpen, flavonoid và các acid hữu cơ. Qua đó góp phần làm giảm cholesterol và triglycerid góp phần cùng các vị thuốc trong bài thuốc HSN tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu. Ngoài ra, cam thảo còn có tác dụng kiện tỳ, qua đó làm giảm một số triệu chứng của đàm thấp gây nên [32].

4.2. LỰA CHỌN THUỐC ĐỐI CHỨNG TRONG NGHIÊN CỨU

Trên mô hình thực nghiệm với 2 mô hình: mô hình nội sinh và mô hình ngoại sinh, nhóm nghiên cứu đã lựa chọn thuốc đối chứng là viên nén atorvastatin 10mg. Đây cũng được cho là một loại thuốc được dùng nhiều trong các nghiên cứu trong nước và quốc tế. Có thể kể đến như nghiên cứu của Tạ Thu Thủy (2016), nghiên cứu của Vũ Thị Thuận (2012)...

Ngoài ra, dựa vào thành phần hóa học của các vị thuốc trong bài thuốc HSN, kết hợp với tác dụng hạ lipid máu của statin chúng tôi nhận thấy cơ chế tác dụng tương tự nhau giữa cao lỏng HSN và Statin [74]. Trong Củ móp (Ráy gai) làm “Quân dược” có chứa thành phần Saponin triterpen có thể oxy hóa các gốc tự do làm tăng số lượng LDL-receptor, làm giảm số lượng enzyme HMG-CoA reductase nhờ đó làm giảm nồng độ cholesterol và triglycerid kết hợp với thành phần quercetin có trong Lá sen và Sơn tra có khả năng ức chế tổng hợp cholesterol nội bào có thể do tác dụng ức chế hoạt động của HMG-CoA reductase và có tác dụng làm giảm nồng độ VLDL và LDL cholesterol bằng cách ức chế enzyme acyl Co-Acholesretol acyl-tranferase tại ruột (ACAT, enzyme có mặt trong quá trình chuyển hóa mevalonata để tổng hợp cholesterol) do có chứa thành phần acid oleanolic và acid ursonic.

Từ kết quả trên thực nghiệm, nhóm nghiên cứu nhận thấy rằng, cao lỏng HSN có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu có chọn lọc trên mô hình nội sinh tức là làm giảm TC, giảm TG, tăng HDL-C, giảm LDL-C và trên mô hình ngoại sinh, cao lỏng HSN ở cả 2 nhóm đã có tác dụng làm giảm rõ rệt nồng độ TG. Chính vì thế, nhóm nghiên cứu đã quyết định sử dụng thuốc đối chứng trên lâm sàng là fenofibrat - một thuốc điều trị RLLPM kinh điển thuộc nhóm Fibrat, tên chung quốc tế là Fenofibrate [61]. Fenofibrat, dẫn chất của acid fibric, là thuốc hạ lipid máu. Thuốc ức chế sinh tổng hợp cholesterol ở gan, làm giảm các thành phần gây vữa xơ (lipoprotein tỷ trọng rất thấp VLDL và lipoprotein tỷ trọng thấp LDL) làm tăng sản xuất lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và còn làm giảm triglycerid máu. Do đó, cải thiện đáng kể sự phân bố cholesterol trong huyết tương. Fenofibrat được dùng để điều trị tăng lipoprotein - huyết type IIa, type IIb, type III, type IV và type V cùng với một chế độ ăn rất hạn chế về lipid. Fenofibrat có thể làm giảm 20 - 25% cholesterol toàn phần và 40 - 50% triglycerid trong máu.

4.3. NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH

4.3.1. Nghiên cứu độc tính cấp

Nhóm nghiên cứu đã xác định được độc tính cấp LD₅₀ của cao lỏng HSN là 297,9 g dược liệu/kg và chỉ số điều trị dự kiến TI là 12,41 g dược liệu/kg. Như vậy phạm vi an toàn của cao lỏng HSN là có thể chấp nhận được với liều tác dụng đều <1/10 LD₅₀. Trong đó, trên lâm sàng chúng tôi sử dụng liều 2ml cao lỏng HSN/kg/ngày = 2g dược liệu/kg/ngày tức là cao lỏng HSN an toàn khi sử dụng bằng đường uống. Tuy nhiên theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới về thuốc có nguồn gốc dược liệu với chỉ số $10 < TI < 20$, đây là những dược liệu có độc tính cấp mức trung bình.

4.3.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Trên cả hai lô chuột, một lô uống cao lỏng HSN liều 12g dược liệu/kg/ngày (liều tương đương lâm sàng) và một lô uống liều cao gấp 3 lần (HSN liều 36g dược liệu/kg/ngày) liên tục trong 4 tuần, kết quả cho thấy: Cả hai liều thuốc thử không làm giảm trọng lượng và tình trạng chung của chuột ở thời điểm sau 2 và 4 tuần uống thuốc so với trước uống thuốc và so với chứng và không làm thay đổi kết quả các xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu (số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu). Ngoài ra, cao lỏng HSN không làm thay đổi kết quả các xét nghiệm đánh giá chức năng gan (nồng độ bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần trong máu chuột) và không gây hủy hoại tế bào gan (hoạt độ AST, ALT trong máu). Không làm thay đổi kết quả xét nghiệm creatinin trong máu chuột sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử liên tục và không gây tổn thương về mặt hình thái khi quan sát đại thể các cơ quan của chuột so với chứng và không có tổn thương về cấu trúc vi thể gan, thận chuột sau 4 tuần uống thuốc so với chứng. Như vậy, mẫu thuốc thử cao

lông HSN không gây độc tính bán trường diễn trên chuột khi cho chuột uống liều 12g dược liệu/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người) và liều cao gấp 3 lần (36g dược liệu/kg/ngày) trong 4 tuần liên tục.

Tất cả các chỉ số theo dõi về tình trạng chung, cân nặng, chức năng tạo máu, chức năng gan, mức độ hủy hoại tế bào gan, chức năng thận và mô bệnh học gan, thận đều nằm trong giới hạn bình thường, không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng và so với trước nghiên cứu.

4.4. TÁC DỤNG ĐIỀU CHỈNH LIPID MÁU CỦA CAO LÔNG HSN TRÊN THỰC NGHIỆM

4.4.1. Tác dụng điều chỉnh lipid của cao lông HSN trên mô hình gây rối loạn lipid máu nội sinh

Trên mô hình gây rối loạn lipid máu nội sinh, chúng tôi đã sử dụng Poloxamer - 407 (Sigma – Singapore) 200mg/kg tiêm màng bụng để thực hiện nghiên cứu. Với nhóm chứng, chuột nhất được tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200mg/kg (0,1ml/10g) và uống atorvastatin liều 100mg/kg. Từ liều của Atorvastatin, nhóm nghiên cứu đã chọn liều cao lông HSN là 24g dược liệu/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người; tính theo hệ số 12); và liều cao hơn gấp 3 lần là 72g dược liệu/kg/ngày (liều có tác dụng gấp 3 lần liều dùng trên người; tính theo hệ số 12) và chuột nhất đều được uống nước cất và thuốc thử 7 ngày trước khi tiêm màng bụng dung dịch P-407. Sau khi được tiêm P-407, chuột được cho nhịn đói hoàn toàn nhưng vẫn được uống nước tự do. Sau 24 giờ kể từ khi được tiêm P-407, tất cả các chuột được lấy máu động mạch cảnh làm xét nghiệm định lượng TG, TC, HDL-C. Non - HDL-C được tính theo công thức:

$$\text{Non-HDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} \text{ (mmol/l)}$$

Nhóm nghiên cứu sử dụng Non-LDL-C để thực hiện nghiên cứu mặc dù chỉ số Non-LDL-C được xem là đích thứ 2 điều trị sau LDL-C; bởi vì theo chương trình giáo dục Quốc gia về Cholesterol của Mỹ (NCEP), công thức Friedewald là tương đối tin cậy và được sử dụng như một phương pháp thông thường để tính LDL-C. Tuy nhiên, công thức Friedewald không còn tin cậy khi chỉ số TG > 400mg/dl hay TG > 4,52 mmol/l. Mà kết quả nghiên cứu cho thấy, sau khi sử dụng dung dịch P-407 tiêm màng bụng cho chuột nhắt thì nồng độ TG ở các lô chuột đều tăng rất cao. Trong đó, lô sử dụng atorvastatin là $7,56 \pm 2,57$ (mmol/L); lô sử dụng HSN liều thấp là $7,8 \pm 2,08$ (mmol/L) và $7,53 \pm 2,63$ (mmol/L) ở lô sử dụng HSN liều cao. Do đó, chúng tôi đã không thể sử dụng công thức tính Friedewald và Non-LDL-C là một chỉ số thay thế đáng tin cậy [83], [89], [90], [98], [99].

Sau khi sử dụng dung dịch P-407 tiêm màng bụng, nhóm nghiên cứu đã gây được mô hình gây rối loạn lipid máu nội sinh trên chuột nhắt. Kết quả nghiên cứu cho thấy, tất cả chuột ở các lô sau khi tiêm P-407 đều không có dấu hiệu bất thường, chuột vẫn đi lại bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, phân khô và không có con chuột nào chết. Kết quả này phù hợp với đánh giá về tính an toàn của P-407. Và sau khi sử dụng P-407 thì các chỉ số lipid máu đều tăng rõ rệt so với lô mô hình. Trong đó, nồng độ TG của chuột ở tất cả các lô là tăng lên rất cao; điều đó phù hợp với các nghiên cứu trên chuột chết về sử dụng P-407 cho việc gây rối loạn lipid máu ở chuột. Tuy nhiên, dù nồng độ TG tăng cao nhưng ở cả 2 nhóm sử dụng cao lỏng HSN liều thấp, cao lỏng HSN liều đều có xu hướng làm giảm được nồng độ TG; trong đó, cao lỏng HSN liều thấp giảm $\downarrow 9,3\%$ và cao lỏng HSN liều cao giảm $12,44\%$. Tuy nhiên, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Lô uống atorvastatin liều 100mg/kg làm giảm rõ nồng độ TC và non-HDL-C so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$), thuộc

có xu hướng làm giảm nồng độ TG nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Lô uống HSN liều thấp 24g dược liệu/kg/ngày làm giảm các chỉ số TC ($\downarrow 17,95\%$), non-HDL-C ($\downarrow 24,26\%$) so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Lô uống HSN liều cao 72g dược liệu/kg/ngày làm giảm rõ rệt các chỉ số TC (18,46%) và non-HDL-C (24,26%) so với lô mô hình, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$ và $p < 0,01$). Tác dụng làm giảm nồng độ TC, TG, non-HDL-C liều cao tương đương liều thấp, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên, tác dụng làm giảm nồng độ TC, TG và non-HDL-C ở cả 2 nhóm sử dụng HSN đều yếu hơn atorvastatin 100mg/kg nhưng chưa có sự khác biệt rõ rệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Để giải thích cho điều này, nhóm nghiên cứu đã tìm hiểu và thực hiện phân tích thành phần hóa học của các vị thuốc trong bài thuốc cũng như tìm hiểu cơ chế gây hạ lipid máu theo YHHĐ và nhận thấy các vị thuốc trong bài thuốc có chứa các thành phần hóa học có tác động vào các quá trình chuyển hóa lipid máu; qua đó góp phần làm giảm lipid máu. Trong đó kể đến thành phần polyphenol có chủ yếu trong Ráy gai giúp ngăn chặn được dây chuyền phản ứng peroxy hóa lipid trong cơ thể. Và các nghiên cứu mới đây còn cho thấy thành phần Saponins triterpen có trong Ráy Gai có thể oxy hóa các gốc tự do làm tăng số lượng LDL-receptor, làm giảm số lượng enzyme HMG-CoA reductase nhờ đó làm giảm nồng độ cholesterol và triglycerid. Ngoài ra, trong thành phần hóa học của Sơn tra có xuất hiện acid ursonic – một chất có khả năng làm tăng số lượng mRNA của enzyme cholesterol 7 α -hydroxylase (C7 α H), thúc đẩy quá trình vận chuyển cholesterol thành acid mật, làm giảm được cholesterol trong gan cũng như trong huyết tương hay trong vỏ quýt có chứa thành phần polysterol. Các sterol thực vật có cấu trúc tương tự cholesterol và có thể thay thế cholesterol trong các hạt mixen. Sự thay thế này

đã làm giảm nồng độ các hạt mixen có chứa cholesterol và làm giảm hấp thu cholesterol [70].

4.4.2. Tác dụng điều chỉnh lipid máu của cao lỏng HSN trên mô hình gây rối loạn lipid máu ngoại sinh

Từ biểu đồ 3.2 cho thấy: chuột ở các lô đều có sự gia tăng trọng lượng theo thời gian. Lô mô hình có xu hướng tăng trọng lượng cơ thể ít hơn lô chứng sinh học, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Các lô uống thuốc atorvastatin 10 mg/kg, cao lỏng HSN liều thấp và liều cao đều có sự tăng trọng lượng theo thời gian nhưng không có sự khác biệt với lô mô hình [88], [93].

Kết quả bảng 3.8 cho thấy, sau 4 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol đã gây được tình trạng RLLPM trên chuột cống trắng, thể hiện ở mức tăng rõ rệt nồng độ TC, HDL-C, LDL-C bắt đầu xuất hiện sau 2 tuần nghiên cứu. Trong đó, nồng độ TC tăng 81% sau 2 tuần dùng thuốc và tăng 129% sau 4 tuần dùng thuốc, đặc biệt là LDL-C tăng 299% sau 2 tuần dùng thuốc và >400% sau 4 tuần dùng thuốc. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với cả 3 chỉ số ($p < 0,001$). Tuy nhiên thì không có sự thay đổi nồng độ TG sau 4 tuần điều trị so với trước khi nghiên cứu và so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$). Kết quả trên cho thấy sự phù hợp với nghiên cứu của Tạ Thu Thủy năm 2016 với tăng chỉ số các nhóm TC, LDL-C, HDL-C và không thay đổi chỉ số TG trên chuột thí nghiệm [64].

Theo kết quả nghiên cứu tác dụng điều chỉnh RLLPM của cao lỏng HSN trên mô hình gây RLLPM nội sinh cho thấy, cao lỏng HSN ở liều thấp (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người) và cao lỏng HSN ở liều cao (gấp 3 lần) thì có tác dụng điều chỉnh rối loạn chuyển hóa lipid máu có tính chất chọn lọc trên mô hình nội sinh. Cụ thể, cao lỏng HSN làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL-C và làm tăng chỉ số HDL-C trong đó

TC giảm 17,95% ở nhóm dùng cao lỏng HSN liều thấp và 18,46% ở nhóm dùng cao lỏng HSN liều cao. Qua đó, chúng tôi đã dùng 2 liều: 9,6ml cao lỏng/kg/ngày = 12g dược liệu/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người, tính theo hệ số 6) và liều 28,8ml cao lỏng/kg/ngày = 36g dược liệu/kg/ngày trong 4 tuần liên tiếp để đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu trên mô hình ngoại sinh của cao lỏng HSN và so sánh với nhóm sử dụng liều atorvastatin 10mg/kg/ngày trên chuột cống trắng chủng Wistar, lông trắng, cân nặng 200 ± 20 g. Đây là nhóm thuốc được nhiều nhà nghiên cứu trong nước và quốc tế sử dụng làm thuốc chuẩn để so sánh trong đó có nghiên cứu của Tạ Thu Thủy năm 2016.

Theo biểu đồ 3.3 và 3.4 cho thấy, sau 2 tuần nghiên cứu nồng độ TG ở các lô uống atorvastatin và cao lỏng HSN chưa có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với lô mô hình ($p > 0,05$). Tuy nhiên, sau 4 tuần điều trị thì cao lỏng HSN ở cả 2 liều đều làm giảm rõ rệt nồng độ TG so với lô mô hình và sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Đối với các chỉ số TC và LDL-C thì sau 4 tuần điều trị, atorvastatin làm giảm rõ rệt nồng độ TC và LDL-C so với lô mô hình ($p < 0,05$) và cao lỏng HSN ở cả 2 liều đều có xu hướng làm giảm nồng độ TC và LDL-C so với lô mô hình và nhóm dùng cao lỏng HSN liều thấp 9,6ml cao lỏng/kg/ngày = 12g dược liệu/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người, tính theo hệ số 6) có tác dụng làm giảm TC và LDL-C tốt hơn so với nhóm dùng cao lỏng HSN liều cao. Tuy nhiên, sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Dựa trên các phân tích về thành phần hóa học của một số dược liệu thành phần của cao lỏng HSN cùng một số cơ chế hạ lipid máu, chúng tôi có thể giải thích phần nào tác dụng điều chỉnh RLLPM của thuốc. Đầu tiên kể đến là thành phần acid oleanolic và acid ursonic có trong Sơn tra có tác dụng làm giảm nồng độ VLDL và LDL cholesterol bằng cách ức chế enzyme acyl Co-Acholesretol acyl-tranferase tại ruột (ACAT, enzyme có mặt trong quá trình

chuyển hóa mevalonata để tổng hợp cholesterol). Chúng tôi còn nhận thấy thành phần thành phần quercetin có trong Lá sen và Sơn tra có khả năng ức chế tổng hợp cholesterol nội bào có thể do tác dụng ức chế hoạt động của HMG-CoA reductase [33]. Ngoài ra, hiệu quả bài thuốc trong điều chỉnh RLLPM còn được bổ sung bởi các vị thuốc Cam thảo đất, Trần bì đều chứa phần lớn thành phần flavonoid – 1 chất có tác dụng chống oxy hóa, làm giảm LDL-C bị oxy hóa qua đó làm giảm LDL-C trong cơ thể góp phần làm giảm lipid máu.

Từ bảng 3.9 cho thấy, sau 4 tuần điều trị, nhóm cao lỏng HSN và atorvastatin 10mg/kg/ngày đều không làm thay đổi nồng độ AST. Tuy nhiên, nhóm cao lỏng HSN liều thấp lại có xu hướng làm giảm nồng độ ALT sau 4 tuần điều trị. Tuy nhiên, sự thay đổi là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Ở nhóm atorvastatin 10mg/kg/ngày làm tăng rõ rệt nồng độ ALT so với lô chứng sinh học và lô mô hình, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy, cao lỏng HSN ở cả 2 liều đều không làm tăng hoạt độ enzym gan AST, ALT trong máu chuột sau khi uống liên tục 4 tuần.

4.5. TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ LIPID MÁU CỦA CAO LỎNG HSN TRÊN LÂM SÀNG

4.5.1. Tuổi và giới

4.5.1.1. Đặc điểm về tuổi

Qua bảng 3.10 nhận thấy trung bình tuổi của các bệnh nhân là $62,98 \pm 9,98$ tuổi. Phần lớn bệnh nhân là người trong độ tuổi từ 50-70 tuổi (73.3%). Cụ thể, nhóm dùng cao lỏng HSN có 80%, nhóm Fibrat có 80% và nhóm phối hợp là 70%. Phân bố độ tuổi của các bệnh nhân nhóm nghiên cứu khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Vĩnh Thanh (2016) [59]: tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $61,87 \pm 8,22$; trong đó nhóm tuổi thường gặp ở cả 2 giới là 50 đến 69 tuổi chiếm tỷ lệ Nam/Nữ = 72,2%/81,4%. Tuổi từ 40 – 49 chiếm tỷ lệ lần lượt Nam/Nữ = 22,2%/11,1%. Tuổi > 70 chiếm tỷ lệ Nam/Nữ 5,6%/7,5%.

Nguyễn Văn Khiêm (2016) [22]: Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân RLLPM là $62,1 \pm 9,3$. Trong đó, hầu hết bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu ở độ tuổi 60-69 chiếm 56,67%; trong khi tỷ lệ ở nhóm đối chứng là 50,00% với nhóm tuổi 60 - 69,

Theo lý luận của YHCT, phụ nữ 7 tuổi thiên quý đến, 49 tuổi thiên quý kiệt, công năng của các tạng phủ bắt đầu suy giảm, đặc biệt là tạng tỳ (chủ vận hóa) làm công năng vận hóa thủy thấp dễ bị đình trệ từ đó gây ra chứng đàm thấp. Nam giới 8 tuổi thận khí sung túc, lông tóc dài ra, răng thay; 48 tuổi dương khí ở phần trên suy kiệt, sắc mặt khô ráo tiều tụy, tóc điểm bạc, 64 tuổi răng rụng dần, tóc cũng rụng thưa. Theo “Tổ Vấn – Thượng cổ thiên chân luận” có viết: “Nữ 49 tuổi, nam 64 tuổi mệnh nhâm hư, mạch xung suy, thiên quý suy kiệt, công năng tạng phủ suy giảm”. Như vậy, con người bắt đầu độ tuổi trung niên ở cả 2 giới công năng tạng phủ đều có sự suy giảm, sự vận hóa của tỳ vị cũng kém đi. Lúc này cơ thể chuyển từ thịnh sang suy, công năng tạng phủ bị suy giảm, khí hư huyết ú [48].

Theo Y học hiện đại, lứa tuổi ngoài 40 tuổi, lúc này nữ giới bước vào giai đoạn tiền mãn kinh, nam giới cũng có nhiều thay đổi trong chu kỳ sinh học, làm cho sức đề kháng của cơ thể yếu đi dẫn đến giảm hoạt động, chức năng chuyển hóa của các cơ quan trong cơ thể giảm sút, sức đề kháng suy giảm dẫn tới sự phát sinh của nhiều bệnh tật ảnh hưởng bởi quá trình lão hóa. Điều này đã chứng tỏ được phần nào mối quan hệ mật thiết giữa độ tuổi mắc bệnh của chứng đàm thấp theo YHCT và RLLPM theo YHHĐ.

4.5.1.2. Đặc điểm về giới

Kết quả nghiên cứu từ biểu đồ 3.5 cho thấy tỷ lệ RLLPM ở nữ giới cao hơn nam giới ở cả 3 nhóm NC. Trong đó, với nhóm dùng cao lỏng HSN thì tỷ lệ Nữ/Nam là 64%/36%, nhóm phối hợp là 62%/38%; trong khi tỷ lệ này ở nhóm Fibrat là 58%/42%. Tuy nhiên, sự phân bố giới tính của các nhóm là không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Kết quả nghiên cứu này có sự tương đồng với nghiên cứu của Trịnh Vũ Lâm (2015) [30] với tỷ lệ nữ giới cao hơn nam giới; trong đó nữ giới chiếm 66,67% ở nhóm NC và 56,67% ở nhóm ĐC.

Ngoài ra, một số nghiên cứu gần đây cho thấy về tỷ lệ bệnh nhân nam giới nhiều hơn nữ giới như nghiên cứu của Nguyễn Trung Xin (2015) [76]: tỷ lệ nam giới là 66,67% ở nhóm NC và 53,33% ở nhóm ĐC. Tuy nhiên đều không có sự khác biệt về sự phân bố giới tính về tỷ lệ nam giới và nữ giới của các nhóm NC.

4.5.2. Đặc điểm về nghề nghiệp

Qua biểu đồ 3.6 cho thấy, nhóm đối tượng bệnh nhân RLLPM của chúng tôi chủ yếu là cán bộ hưu trí, chiếm tỷ lệ 62%, cán bộ công chức chiếm 28%, còn lại số bệnh nhân lao động chân tay chiếm tỷ lệ thấp nhất với 10%. Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu của các tác giả Nguyễn Thùy Hương (2001) [43], Trương Quốc Chính (2014) [3] và Nguyễn Văn Khiêm (2016) [22].

Kết quả này phù hợp bởi những người cán bộ hưu trí thường có lối sống tĩnh tại, ít vận động tay chân. Vận động luyện tập hoặc hoạt động thể lực giúp thân thể dẻo dai, tăng cường chuyển hóa tiêu năng lượng.

Ngoài ra, nghiên cứu của Phạm Thanh Tùng (2013) [72] cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân lao động trí óc như công chức, viên chức, văn phòng chiếm đa số chiếm 63,3%. Những người này làm việc văn phòng nhiều, ngồi nhiều,

ít hoạt động thể lực, ăn uống không điều độ, không đúng giờ, chịu nhiều áp lực mà dẫn tới stress làm cho bệnh dễ phát sinh.

Theo Y học cổ truyền và một số sách cổ như Tố Vấn – “Tuyên minh ngũ khí luận” đã viết :“ Cửu ngoại thương khí, cửu tọa thương nhục” có nghĩa là thương khí dẫn đến tỳ hư, tỳ khí hư suy mà gây bệnh [48]. Ngoài ra, theo y học cổ truyền, tỳ là nguồn gốc sinh ra đàm, tỳ hư có thể do tình chí: vui, giận, buồn, lo, kinh, sợ làm ảnh hưởng đến công năng tạng phủ trong đó có can tỳ. Can mộc khắc tỳ thổ làm tổn thương tỳ vị, làm tỳ giảm hoặc mất khả năng vận hóa thủy cốc, tân dịch tích tụ lại gây ra đàm ẩm. Quá trình luyện tập và tăng cường vận động không chỉ làm cho cơ thể kháng kiện mà còn giúp cho tinh thần thoải mái, giải tỏa được căng thẳng, hạn chế stress vì thế nên nhóm bệnh nhân lao động chân tay chiếm tỷ lệ mắc bệnh thấp nhất.

4.5.3. Một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân rối loạn lipid máu

4.5.3.1. Thừa cân, béo phì

Chỉ số BMI trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $22,0 \pm 2,59$, thuộc nhóm bình thường theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới dành cho người Châu Á [105]. Bệnh nhân có chỉ số BMI trong giới hạn bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất với 52,7%; tỷ lệ thừa cân, béo phì là 40,1%. Trong đó, tỷ lệ bệnh nhân thừa cân, béo phì của các bệnh nhân ở nhóm uống cao lỏng HSN là 38% so với 48% và 34% ở 2 nhóm sử dụng Fibrat và nhóm sử dụng thuốc phối hợp. Tuy nhiên, kiểm định thống kê cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ các nhóm BMI giữa 3 nhóm với $p > 0,05$.

Tỷ lệ thừa cân béo phì trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Tạ Thu Thủy (2016) [64]: tỷ lệ bệnh nhân thừa cân, béo phì ở bệnh nhân RLLPM là 45%; của Nguyễn Vĩnh Thanh (2016) [59]: tỷ lệ bệnh nhân thừa cân, béo phì là 53%.

Lý giải phần nào nguyên nhân khiến bệnh nhân thừa cân, béo phì chiếm tỷ lệ cao có thể là do ngày nay sự phát triển của nền kinh tế xã hội kèm theo thu nhập cá nhân tăng cao đã ảnh hưởng tới chế độ sinh hoạt trong đó có nhu cầu ăn uống. Chế độ ăn uống giàu protein, nhiều acid béo bão hòa, ít chất xơ kèm theo lối sống tĩnh tại làm cho lượng calo đưa vào cơ thể nhiều hơn mức tiêu thụ vì thế đã gây nên tình trạng béo phì hiện nay. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi do đối tượng chủ yếu là độ tuổi từ 50-69, có thời gian mắc bệnh lâu ngày, chức năng chuyển hóa và hấp thu năng lượng từ đồ ăn không được nhiều, dù lượng thức ăn đưa vào ít nhưng quá trình chuyển hóa diễn ra chậm gây ra tình trạng rối loạn các thành phần lipid, glucose trong máu nhưng cân nặng thì ít thay đổi nên tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số BMI trong giới hạn bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất với 52,7%.

4.5.3.2. Mối liên quan giữa thói quen sinh hoạt và rối loạn chuyển hóa lipid

*** Chế độ ăn uống**

Từ biểu đồ 3.8 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân uống rượu, bia chiếm tỷ lệ cao nhất (37,33%), sau đó là ăn đường, sữa, chất ngọt (31,33%) và ăn trứng thịt, mỡ động vật là 26,67%. Kết quả này cho thấy tỷ lệ bệnh nhân sử dụng bia rượu, mỡ động vật cao hơn nhóm bệnh nhân của nghiên cứu Tạ Thu Thủy (2016) [64]: Tỷ lệ bệnh nhân uống rượu, bia (16,7%), ăn mỡ động vật (14,2%).

Theo Hải Thượng Lãn Ông “Con người phú quý nhàn cư, ngày đêm yến tiệc ăn no lại nằm thì khỏi sao tích trệ dễ bề chết non” [50], [51]. Vì thế, chế độ ăn uống là rất quan trọng trong điều trị rối loạn chuyển hóa lipid máu. Tuy nhiên việc thay đổi những thói quen ăn uống cần đòi hỏi thời gian lâu dài, vì phụ thuộc nhiều yếu tố trong đó có yếu tố xã hội và văn hóa của từng vùng miền nên linh hoạt áp dụng chế độ ăn kiêng phù hợp với điều kiện thức ăn từng vùng, sao cho vẫn đảm bảo được khẩu phần calo cần thiết với bệnh nhân.

Do đó, các bệnh nhân nghiên cứu đều được khuyến và hướng dẫn chế độ ăn kiêng theo hướng dẫn của Viện dinh dưỡng quốc gia. Và nhìn chung, các bệnh nhân đều cố gắng tuân thủ và thực hiện trong thời gian nghiên cứu.

*** Chế độ vận động**

Luyện tập thể dục là phương pháp điều trị bệnh, rèn luyện thể lực như: đi bộ, khí công dưỡng sinh... không những làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch, bệnh VXĐM, tinh thần thoải mái mà còn làm tăng HDL-C và giảm LDL-C. Tuy nhiên, quá trình luyện tập phải tuân thủ thời gian tập luyện hàng ngày, mỗi ngày tối thiểu 30 phút, tập đều hàng tháng hoặc ít nhất 3 lần/tuần.

Qua bảng nghiên cứu chúng tôi nhận thấy, tỷ lệ bệnh nhân rối loạn lipid máu có thói quen tập thể dục thể thao là 35,33%. Qua đó cho thấy, đa số bệnh nhân RLLPM có thói quen lười vận động (64,67%). Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Tạ Thu Thủy (2016) [64]: 60,8% bệnh nhân lười vận động và cao hơn so với nghiên cứu của Phạm Thanh Tùng (2013): 53,3% với bệnh nhân ít rèn luyện thể lực.

4.5.3.3. Mối liên quan giữa thông số lipid và huyết áp

Theo YHHĐ, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp có mối quan hệ tác động với nhau, và tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ đứng thứ hai sau rối loạn lipid máu gây xơ vữa động mạch. Vậy khi tăng huyết áp và rối loạn lipid máu cùng xảy trên một bệnh nhân sẽ làm tăng đáng kể các biến cố tim mạch gây ảnh hưởng rất lớn tới sức khỏe bệnh nhân. Lợi ích của việc hạ huyết áp đã quá rõ ràng trong đó có lợi ích của việc kiểm soát yếu tố này trên yếu tố kia và đặc biệt là lợi ích của việc điều chỉnh cùng lúc các yếu tố cân nặng, huyết áp và rối loạn lipid máu [35].

Kết quả nghiên cứu cho thấy, bệnh nhân có biểu hiện tăng huyết áp là 49 người chiếm 32,7% so với 67,3% những bệnh nhân không có biểu hiện tăng huyết áp. Kết quả này tương đương với kết quả nghiên cứu của Tạ Thu Thủy

(2016) [64] với tỷ lệ số người mắc bệnh tăng huyết áp là 32,5% nhưng lại thấp hơn nghiên cứu của Trịnh Vũ Lâm [30] là 43,3%.

Về các chỉ số lipid máu thì chúng tôi nhận thấy, ở những bệnh nhân có tăng huyết áp thì các trị số TC, TG, LDL-C, TC/HDL-C có xu hướng tăng hơn so với những bệnh nhân không mắc tăng huyết áp. Tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm với $p > 0,05$. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của các tác giả: Tạ Thu Thủy cũng như các nghiên cứu khác về sự tăng chỉ số TC, TG, TC/HDL-C ở các bệnh nhân có tăng huyết áp mắc rối loạn chuyển hóa lipid máu.

4.5.4. Đặc điểm rối loạn lipid máu theo YHHD

Dựa vào các bảng 3.11, 3.12 cho thấy:

- Phân loại theo De Gennes: Số bệnh nhân tăng TG đơn thuần chiếm tỷ lệ cao nhất với 49,3%, tiếp đến là tỷ lệ tăng lipid máu hỗn hợp với 34,7% và tăng TC đơn thuần là 16%. Tỷ lệ tăng TG đơn thuần ở nhóm Fibrat là cao nhất trong 3 nhóm NC với 60% so với 42% và 46% ở nhóm sử dụng cao lỏng HSN và 46% nhóm thuốc phối hợp.

- Phân loại theo ESA: Theo phân loại của ESA thì số bệnh nhân RLLPM type D chiếm tỷ lệ cao nhất với 56,7% và chiếm tỷ lệ cao nhất trong cả 3 nhóm NC. 50% ở nhóm cao lỏng HSN, cùng 58% ở 2 nhóm Fibrat và 62% nhóm thuốc phối hợp và số bệnh nhân type E chiếm tỷ lệ thấp nhất với 7,3%.

Kết quả trên cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân tăng TG đơn thuần trong nghiên cứu này cao hơn so với kết quả của Tạ Thu Thủy (2016) [64] với 29,2% bệnh nhân tăng TG đơn thuần và 45% bệnh nhân tăng lipid máu hỗn hợp.

4.5.5. Đặc điểm rối loạn lipid máu theo YHCT

Kết quả nghiên cứu cho thấy, số bệnh nhân RLLPM thể Đàm trực ú trệ chiếm tỷ lệ cao nhất với 63,3%, tiếp đến là nhóm can thận âm hư với 19,4%

và 17,3% là thể tỳ thận dương hư. Tại nhóm sử dụng HSN, số bệnh nhân thể đàm trọc ứ trệ cao nhất trong 3 nhóm NC với tỷ lệ 68% so với 62% nhóm Fibrat và 60% nhóm phối hợp. Phân bố các thể theo YHCT ở 3 nhóm là khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$

Thể Đàm trọc ứ trệ chiếm tỷ lệ cao nhất ở các bệnh nhân RLLPM vì đàm trọc là sản phẩm bệnh lý chủ yếu của chứng RLLPM, được tạo ra chủ yếu do tỳ khí hư yếu mất chức năng vận hoá và phân thanh giáng trọc, biểu hiện bằng giảm tiết chất cặn bã, giảm chức năng vận hoá để sinh ra các chất tinh vi của ngũ cốc đưa vào vận hành trong huyết mạch. Do sự rối loạn vận hành của chất tinh vi thuỷ cốc này mà gây ra sự mất cân bằng trong tỷ lệ bình thường của dinh huyết, dẫn đến hiện tượng Đàm trọc ứ trệ [49].

Thể Tỳ thận dương hư và Can thận âm hư có tỷ lệ tương đương nhau; trong đó 17,3% là tỷ lệ bệnh nhân thể Tỳ thận dương hư so với 19,4% thể Can thận âm hư, có thể do chứng đàm thấp phát sinh từ mối quan hệ khăng khít của thận âm, thận dương, can và tỳ dương trong quá trình sinh bệnh. Thận là gốc của sự tàng bệ, là nơi tích lũy của tinh (tinh tiên thiên và tinh hậu thiên). Nếu bản tố tiên thiên hư kém, hậu thiên không được dinh dưỡng đầy đủ hoặc bệnh lâu ngày và người cao tuổi thiên quý đã suy kiệt có thể gây nên thận tinh hư tổn, thận dương suy yếu, thận âm hư không nuôi dưỡng được can huyết hoặc can huyết hư không dưỡng được thận âm đều dẫn đến Can thận âm hư. Sách cổ viết: “Thận là gốc của đàm, thận dương suy không ôn ấm được tỳ thổ, thuỷ thấp và tân dịch không hoá khí được tràn lên thành đàm. Thận âm suy tổn, hư hỏa ở hạ tiêu chưng bốc hun nấu tân dịch cũng tạo thành đàm” [48]. Can cũng có thể sinh các chứng uất đàm, khí đàm, phong đàm... mà cổ nhân đã nói không loại nào mà không quan hệ tới can.

4.5.6. Hiệu quả của cao lỏng HSN trong điều trị rối loạn chuyển hóa lipid máu

4.5.6.1. Tác dụng cải thiện các triệu chứng trên lâm sàng

Từ bảng 3.16, 3.17, 3.18 nhận thấy trước điều trị, ở cả 3 nhóm cho thấy nhiều bệnh nhân có các biểu hiện của chứng đàm trệ như: đau đầu nặng, ăn kém, bụng đầy chướng, mệt mỏi và đặc biệt số bệnh nhân có mạch huyền hoạt là chứng điển hình của đàm trệ chiếm tỷ lệ cao.

Tuy nhiên, sau 30 ngày điều trị, các biểu hiện này đã giảm rõ rệt ở cả 3 nhóm bệnh nhân. Trong đó, đối với các bệnh nhân nhóm Đàm trọc ứ trệ tỷ lệ hết và giảm của đau đầu là 91,7% ở nhóm HSN, 78,6% ở nhóm Fibrat và 84,4% ở nhóm phối hợp, ăn kém là 93,8% ở nhóm HSN, 86,7% ở nhóm Fibrat và 87,5% ở nhóm phối hợp và 81% bệnh nhân có mạch trở về bình thường (mạch nhu hoãn) trong nhóm sử dụng HSN trong khi con số này ở 2 nhóm Fibrat và phối hợp lần lượt là 71,4% và 57,9%. Đối với các bệnh nhân nhóm Tỳ thận dương hư và Can thận âm hư các biểu hiện của tỳ hư như mệt mỏi, ăn kém, chóng mặt đã giảm đáng kể. Trong đó, tỷ lệ hết và giảm mệt mỏi là 100% ở nhóm HSN so với 75% ở cả 2 nhóm còn lại.

So sánh với các nghiên cứu gần đây, chúng tôi nhận thấy hiệu quả cải thiện các triệu chứng lâm sàng của cao lỏng HSN có tác dụng tương đương với cao lỏng Đại An của Tạ Thu Thủy (2016) [64], với cốm tan “Tiêu phi linh” của Hà Thị Thanh Hương và có hiệu quả làm giảm các triệu chứng hoa mắt, chóng mặt, đau đầu cao hơn so với viên “Hạ mỡ” của Nguyễn Thùy Hương [43], Nguyễn Thị Bay và cộng sự [1].

Các triệu chứng như đau đầu, hoa mắt chóng mặt chúng tôi có thể nhận thấy là biểu hiện của huyết vũng (tăng huyết áp) ở các bệnh nhân đàm thấp. Một số triệu chứng khác như mệt mỏi, tê nặng tay chân, đầy bụng khó tiêu là

những triệu chứng do tỳ hư gây nên nguyên nhân là do công năng vận hóa của tạng tỳ suy giảm dẫn tới thủy thấp bị đình trệ dẫn tới đàm.

Cao lỏng HSN được bào chế dựa trên sự thừa kế từ bài thuốc nghiệm phương HSN tạo thành bởi sự phối ngũ của 6 vị thuốc Nam có tác dụng trừ thấp, hóa đàm bao gồm: Củ móp, Lá sen, Vỏ quýt, Táo mèo, Ngũ vị tử, Cam thảo đất và đã được các thầy thuốc YHCT sử dụng trong các trường hợp tăng lipid máu, tăng huyết áp, béo bệu... Do bài thuốc chữa vào gốc của bệnh (bản) nên đã giảm được phần lớn các triệu chứng lâm sàng (tiêu) gây ra bởi chứng đàm thấp: đau đầu, ăn kém, lưỡi bệu, mạch huyền hoạt.

4.5.6.2. Tác dụng của cao lỏng HSN trên các chỉ số cận lâm sàng

Theo YHHĐ: Rối loạn lipid máu được coi là một nguy cơ quan trọng cho sự hình thành, phát triển của bệnh xơ vữa động mạch. Xơ vữa động mạch đã gây ra nhiều biến chứng nghiêm trọng đe dọa đến tính mạng con người: bệnh mạch vành, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não.... Vì thế, việc làm giảm các chỉ số lipid trong máu có tác dụng làm giảm tỷ lệ mắc cũng như giảm tỷ lệ tử vong cho các bệnh nhân.

Kết quả nghiên cứu cho thấy: Cao lỏng HSN có hiệu lực điều chỉnh lipid máu ở những bệnh nhân có hội chứng RLLPM. Thuốc được dùng dưới dạng thuốc sắc, đóng túi, với liều lượng 100ml/ngày trong 30 ngày liên tục cho kết quả như sau:

* Nồng độ Cholesterol:

Sau 30 ngày điều trị, cả 3 nhóm NC đều làm giảm rõ rệt nồng độ TC so với trước điều trị với $p < 0,001$. Trong đó, nhóm HSN làm giảm TC nhiều nhất với 16,6% và 16,5% ở nhóm phối hợp và 14,6% nhóm Fibrat. Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê ở cả 3 nhóm với $p > 0,05$.

Một số nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra rằng, TC máu cao là một trong các nguyên nhân dẫn đến tình trạng xơ vữa động mạch và bệnh mạch vành....

Vì thế, giảm được nồng độ TC máu là giảm nguy cơ dẫn tới các bệnh nêu trên. Theo nghiên cứu LRC (Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial, 1984) [84] trên 3806 nam giới theo dõi trong 7 – 10 năm đã cho thấy: Nếu giảm được 1% Cholesterol thì giảm được 2% nguy cơ bệnh mạch vành; nếu giảm được 20,0% cholesterol thì giảm được 40,0%; và với cholesterol > 1,8g/l thì cứ tăng 0,1g/l thì sẽ tăng 5% tử vong chung và 9% nguy cơ tử vong do tim mạch. Nghiên cứu của Kannel và cộng sự chỉ ra rằng: khi TC tăng trên 2,5g/l thì nguy cơ BMV tăng lên 2,25 - 3,25 lần; khi TC tăng từ 5,2 – 6,5 mmol/l thì tử vong do BMV tăng gấp đôi; TC từ 6,5 – 7,8 mmol/l thì tử vong do BMV tăng lên gấp bốn lần [77].

So sánh kết quả với một số các nghiên cứu khác, chúng tôi nhận thấy tác dụng giảm cholesterol toàn phần của cao lỏng HSN là tương đương so với:

- Viên hạ mỡ NK của Trương Quốc Chính (2014): Làm giảm 16,5% Cholesterol sau 30 ngày điều trị [3].

- Bài thuốc “Tiêu thực hành khí trừ thấp thang” của Nguyễn Vĩnh Thanh (2016): Làm giảm 18,4% sau 30 ngày điều trị [59].

- Và bài thuốc HSN cho hiệu quả điều trị cao hơn so với Thuốc TMP1 của Lê Thị En (2010) [10]: Làm giảm TC toàn phần được 9,95% sau 30 ngày điều trị và viên “Hạ mỡ” của Nguyễn Thùy Hương (2001): Làm giảm TC toàn phần 13% sau điều trị [43].

* Nồng độ triglycerid:

Theo khuyến cáo của hội tim mạch học Việt Nam 2015 chỉ ra: Một trong các nguy cơ cao trên lâm sàng là khi TG tăng quá cao có thể gây viêm tụy cấp. TG cao chiếm tới 10% trong các nguyên nhân gây viêm tụy, đặc biệt khi TG tăng cao trên 10 mmol/l (880mg/dl). Nhiều trường hợp xảy ra viêm tụy ngay cả khi TG chỉ 5-10 mmol/l (440-880mg/dl). Vì thế, điều trị hạ triglycerid cũng là một trong những mục tiêu quan trọng trong điều trị rối loạn lipid máu.

Sau 30 ngày điều trị, cả 3 nhóm NC đều làm giảm rõ rệt nồng độ TG so với trước điều trị; sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,01$. Trong đó, nhóm Fibrat làm giảm 28,1% so với 26,5% ở nhóm phối hợp và 24,6% ở nhóm HSN. Tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ ở cả 3 nhóm.

Các bệnh nhân tăng TG máu tăng có tỷ lệ mắc viêm tụy cấp tăng và trong hầu hết các nghiên cứu có liên quan với đặc điểm chuyển hóa sinh xơ vữa động mạch và tăng nguy cơ tim mạch.

So sánh với một số kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy cao lỏng HSN có hiệu quả làm giảm TG tương đương với các nghiên cứu:

- Cao lỏng Đại An của Tạ Thu Thủy (2016): Làm giảm 25% và 20,0% triglycerid sau 30 ngày và 60 ngày sử dụng thuốc [64].

- Cốm GCL của Vũ Việt Hằng: Làm giảm 26,65% triglycerid sau khi sử dụng thuốc [17], [18].

Và HSN có tác dụng giảm TG tốt hơn so với nghiên cứu của Lý Thị Lan Hương(2013) với bài thuốc “Trừ đàm tiêu thấp thang” làm giảm 6,3% triglycerid sau 30 ngày điều trị.

* Nồng độ HDL-C:

Sau 30 ngày điều trị, nhóm uống cao lỏng HSN và phối hợp có xu hướng tăng lên với 7,3% ở nhóm HSN và 7,9% ở nhóm phối hợp. Ở nhóm Fibrat nồng độ HDL-C trung bình ở thời điểm sau 30 ngày là có xu hướng thay đổi không đáng kể. Tuy nhiên sự khác biệt giữa các nhóm là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

HDL-C là một lipid có tác dụng loại trừ Cholesterol thừa, và dọn dẹp mảng xơ vữa. Cho nên HDL-C còn được gọi là “Cholesterol tốt cho cơ thể” và đóng vai trò quan trọng trong việc ngăn ngừa và phòng chống VXĐM. Vì thế, việc làm tăng nồng độ HDL-C chứng tỏ việc chuyển hóa trong cơ thể tốt

và sự đào thải tốt lượng Cholesterol dư thừa góp phần làm giảm tỷ lệ mắc các bệnh VXDM.

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy cao lỏng HSN đã có tác dụng làm tăng chỉ số HDL-C tuy không nhiều nhưng cao hơn với các nghiên cứu của Tạ Thu Thủy(2016) với tăng 6,5% HDL-C sau 30 ngày điều trị và tương đương so với Cốm GCL của Vũ Việt Hằng (tăng 7,14% sau khi dùng thuốc) [18], [64].

* Nồng độ LDL-C:

Theo khuyến cáo của Hội tim mạch học Việt Nam 2015 [38], LDL-C được khuyến cáo như mục tiêu thứ nhất để điều trị, Cholesterol được xem là mục tiêu điều trị nếu các chỉ số xét nghiệm lipid khác không có sẵn và Non HDL-C nên được xem là một mục tiêu thứ hai trong điều trị rối loạn lipid máu.

Theo bảng nghiên cứu nhận thấy sau 30 ngày điều trị, nồng độ LDL-C ở cả 3 nhóm đều có xu hướng giảm. Sự thay đổi là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) với giảm 16,5% ở nhóm cao lỏng HSN so với 15,3% và 17,4% ở 2 nhóm Fibrat và nhóm phối hợp. Sự khác biệt giữa 3 nhóm nghiên cứu là không có ý nghĩa thống kê sau 30 ngày điều trị với $p > 0,05$. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu “Cốm GCL” của Vũ Việt Hằng [17] giảm 10,49% LDL-c và “Thuốc TMP1” của Lê Thị En (2010) [10] giảm 11,49% LDL-C sau khi điều trị.

* Chỉ số TC/HDL-C và LDL-C/HDL-C:

- Sau 30 ngày điều trị, tỷ lệ TC/HDL-C ở cả 2 nhóm sử dụng cao lỏng HSN và phối hợp đều có xu thế giảm rõ rệt so với trước khi điều trị với 19,6% và 17,9% và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Ở nhóm Fibrat, tỷ lệ TC/HDL-C giảm 14,3% và sự khác biệt giữa các nhóm là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

- Sau 30 ngày điều trị, tỷ lệ LDL-C/HDL-C ở nhóm sử dụng cao lỏng HSN có xu thế giảm rõ rệt so với trước khi điều trị với tỷ lệ 18% và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Ở nhóm phối hợp và nhóm Fibrat, tỷ lệ LDL-C/HDL-C giảm với tỷ lệ 15,4% so với với 14,5%. Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ ở cả 3 nhóm nghiên cứu.

- Hiện nay, trên lâm sàng người ta sử dụng chỉ số LDL-C/HDL-C để đánh giá nguy cơ xơ vữa động mạch. Nếu LDL-C/HDL-C > 5 thì nguy cơ xơ vữa động mạch tăng. Vì thế, tỷ lệ LDL-C/HDL-C giảm cũng là góp phần vào việc giảm nguy cơ xơ vữa mạch. Và nghiên cứu này làm giảm tỷ lệ LDL-C/HDL-C tương đương với cao lỏng Đại An của Tạ Thu Thủy (2016) [64] với giảm 13,3% sau 60 ngày điều trị.

Bảng 4. 1. So sánh hiệu lực điều chỉnh RLLPM của một số thuốc YHCT

STT	Tên thuốc	Tác giả nghiên cứu	Hiệu lực %			
			↓TC	↓TG	↑HDL	↓LDL
1	Cao lỏng Đại An	Tạ Thu Thủy	17,7%	20,0%	8,4%	14,1%
2	Thuốc TMP1	Lê Thị En	9,9%	32,8%	11,5%	5,9%
3	Hạ mỡ NK	Trương Quốc Chính	16,5%	32,1%	9,0%	15,2%
4	Giáng chỉ ẩm	Phan Việt Hà	13,5%	32,7%	15,2%	17,0%
5	Nhị trần gia vị	Trần Thị Hiền	13,0%	17,0%	19,0%	20,0%
6	Viên “ Hạ mỡ”	Nguyễn Thùy Hương	13,0%	0,4%	20,7%	0,7%
7	Cốm GCL	Vũ Việt Hằng	16,2%	26,6%	10,5%	7,1%
9	Cao lỏng HSN	Trần Thị Hồng Ngải	16,6%	24,6%	7,3%	16,5%

4.5.6.3. Hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu của cao lỏng HSN theo tiêu chuẩn của YHHD và YHCT

* Theo YHHD:

Theo kết quả nghiên cứu, biểu đồ 3.14 sau 30 ngày điều trị Cao lỏng HSN, dựa theo tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả của YHHD, chúng tôi nhận thấy có 29 bệnh nhân đạt kết quả tốt; chiếm tỷ lệ 58% và 13 bệnh nhân đạt kết quả khá, chiếm 26%. Như vậy, sau 30 ngày, cao lỏng HSN cho 84% bệnh nhân đạt kết quả điều trị tốt và khá. Kết quả này cao hơn so với nhóm sử dụng Fibrat là 76% và nhóm phối hợp thuốc là 70% số bệnh nhân đạt kết quả tốt và khá. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa các nhóm là không có ý nghĩa thống kê.

Ngoài ra, với những bệnh nhân tăng TG đơn thuần (phân độ theo De Gennes), thì những bệnh nhân ở nhóm cao lỏng HSN cho hiệu quả điều trị tốt và khá lên tới 90,4%, tăng TC đơn thuần hiệu quả tốt và khá là 91%. Như vậy, cao lỏng HSN có thể sử dụng rất tốt cho những bệnh nhân tăng TG đơn thuần, tăng cholesterol hoặc tăng lipid máu hỗn hợp.

Bảng 4. 2. Một số so sánh với các nghiên cứu của các tác giả trong nước về hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu

STT	Tên thuốc	Tác giả nghiên cứu	Hiệu quả %		
			Tốt	Khá	Không HQ
1	Cao lỏng Đại An	Tạ Thu Thủy	35%	36,7%	28,3%
2	Trạch tả thang	Nguyễn Trung Xin	20,6%	52,9%	26,5%
3	Hạ mỡ NK	Trương Quốc Chính	80,6%		19,4%
4	Cao lỏng HSN	Trần Thị Hồng Ngãi	58%	26%	16%
5	Phối hợp HSN + Fibrat	Trần Thị Hồng Ngãi	48%	22%	26%
6	Nhóm Fibrat	Trần Thị Hồng Ngãi	56%	20,0%	24%

*** Theo YHCT:**

Theo kết quả nghiên cứu, biểu đồ 3.15 sau 30 ngày điều trị Cao lỏng HSN, dựa theo tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả của YHCT, chúng tôi nhận thấy có 19 bệnh nhân đạt hiệu quả tốt; chiếm 38% và 23 bệnh nhân đạt hiệu quả khá, chiếm 46% và 8 bệnh nhân không đạt hiệu quả chiếm 16%. Kết quả này tốt hơn kết quả nhóm sử dụng Fibrat với 30% bệnh nhân đạt kết quả tốt, 42% bệnh nhân đạt kết quả khá. Đối với những bệnh nhân có tăng huyết áp, thì sau 30 ngày sử dụng cao lỏng HSN, chúng tôi nhận thấy có 13/17 bệnh nhân đạt kết quả điều trị tốt và khá; chiếm tỷ lệ 81,3% và 18,7% bệnh nhân không đạt hiệu quả.

Như vậy, so với cả 3 nhóm thuốc nghiên cứu thì nhóm thuốc sử dụng đơn độc HSN có ưu thế hơn trong việc điều trị cũng như làm giảm các triệu chứng cơ năng trên bệnh nhân có chứng đằm thấp: đau đầu, ăn kém, hoa mắt, chóng mặt... cũng như có tác dụng tốt cho các bệnh nhân có tăng huyết áp kèm theo rối loạn lipid máu. Qua đó cho thấy, bài thuốc HSN với sự phối ngũ của 6 vị thuốc Nam có tác dụng cũng như hỗ trợ trong việc điều trị và cho hiệu quả tốt.

4.5.7. Tác dụng không mong muốn của cao lỏng HSN

Để đánh giá tác dụng không mong muốn của cao lỏng HSN, chúng tôi tiến hành theo dõi sự xuất hiện của một số triệu chứng không mong muốn trên lâm sàng cũng như một số tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng.

*** Về lâm sàng:**

Từ bảng 3.27 nhận thấy, trong quá trình điều trị, có 3 bệnh nhân ở nhóm cao lỏng HSN có biểu hiện rối loạn tiêu hóa chiếm 6% và 1 bệnh nhân có biểu hiện mệt mỏi chiếm tỷ lệ 2%. Các triệu chứng ở mức độ nhẹ và tự khỏi sau vài ngày mà không cần điều trị. Ở 2 nhóm Fibrat và nhóm phối hợp mỗi nhóm có 4 bệnh nhân xuất hiện các tác dụng phụ như: mệt mỏi, đau cơ, khó

tiêu, ỉa chảy. Ngoài ra chúng tôi chưa nhận thấy các tác dụng không mong muốn khác trên lâm sàng.

*** Về cận lâm sàng:**

Theo bảng kết quả 3.26 để đánh giá tác dụng không mong muốn của cao lỏng HSN trên cận lâm sàng, chúng tôi đã tiến hành làm các xét nghiệm đánh giá chức năng như công thức máu (chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và hemoglobin) cũng như các xét nghiệm về Glucose, Ure, Creatinin, AST, ALT. Sau 30 ngày dùng cao lỏng HSN, chúng tôi nhận thấy không có sự thay đổi nhiều về các chỉ số trên. Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ đối với tất cả các chỉ số.

Tuy nhiên, đây là những triệu chứng chủ quan của người bệnh và là những triệu chứng có thể bị ảnh hưởng bởi chế độ ăn cũng như chế độ luyện tập, cơ địa và hoàn cảnh tự nhiên; vì thế cần có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn để khảo sát được đầy đủ và toàn diện những triệu chứng không mong muốn của thuốc.

KẾT LUẬN

Thực hiện đề tài luận án “*Nghiên cứu tính an toàn, kết quả điều trị rối loạn chuyển hóa lipid máu của bài thuốc HSN trên thực nghiệm và lâm sàng*”, chúng tôi có các kết luận sau:

1. Về độc tính cấp và độc tính bán trường diễn

*** Độc tính cấp**

Xác định được độc tính cấp và chỉ số điều trị dự kiến:

- $LD_{50} = 59,58 (63,11 - 55,76) \text{ml/kg} = 297,9 \text{ g dược liệu/kg}$

- $TI = (297,9/2) : 12 = 12,41$

*** Độc tính bán trường diễn**

Mẫu thuốc thử cao lỏng HSN không gây độc tính bán trường diễn trên chuột khi cho chuột uống liều 12g dược liệu/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người) và liều cao gấp 3 lần (liều 36g dược liệu/kg/ngày) trong 4 tuần liên tục.

2. Về tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của cao lỏng HSN trên thực nghiệm

*** Trên mô hình nội sinh**

- Cao lỏng HSN có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu có chọn lọc: giảm 17,79% CT, giảm 12,09% TG, giảm 24,26 LDL-C, tăng 92,52% HDL-C ở nhóm sử dụng HSN liều thấp (24g/kg/ngày) và giảm 18,64% CT, giảm 12,44% TG, giảm 24,26 LDL-C, tăng 88,78% HDL-C ở nhóm sử dụng HSN liều cao gấp 3 lần (72g/kg/ngày).

*** Trên mô hình ngoại sinh:**

- Cao lỏng HSN ở liều tương đương lâm sàng làm giảm rõ rệt nồng độ triglycerid so với lô mô hình. Cao lỏng HSN ở liều cao gấp 3 lâm sàng làm

giảm rõ rệt nồng độ triglycerid, làm tăng rõ rệt nồng độ HDL-C so với lô mô hình. Không làm giảm nồng độ TC và LDL-C.

- Cao lỏng HSN ở cả 2 liều không làm tăng hoạt độ enzym gan AST và ALT trong máu chuột sau khi uống liên tục 4 tuần.

3. Về kết quả điều trị rối loạn lipid máu của cao lỏng HSN trên lâm sàng

- Sau 30 ngày dùng thuốc cao lỏng HSN liều 100ml/ngày có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu ở những bệnh nhân RLLPM: giảm 16,6% TC, giảm 24,6% TG, giảm 16,5% LDL-C, tăng 7,3% HDL-C, giảm 19,6% TC/HDL-C và giảm 18,0% LDL-C/HDL-C.

- Hiệu quả điều trị RLLPM của cao lỏng HSN theo tiêu chuẩn YHHĐ: đạt kết quả tốt 58%, khá là 26%, không hiệu quả là 10% và hiệu quả xấu là 6%.

- Hiệu quả điều trị của cao lỏng HSN theo thể bệnh của YHCT, nhóm sử dụng cao lỏng HSN cho tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả tốt và khá ở thể bệnh Đàm trọc ứ trệ tốt hơn ở thể bệnh Tỳ thận dương hư và Can thận âm hư. Trong đó, nhóm sử dụng cao lỏng HSN đạt hiệu quả tốt và khá chiếm 88,2% ở thể bệnh Đàm trọc ứ trệ

- Sau 30 ngày sử dụng thuốc, cao lỏng HSN không gây các tác dụng phụ trên lâm sàng cũng như cận lâm sàng: như thay đổi chức năng hệ thống tạo máu, chức năng gan, thận ở các bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid máu.

KIẾN NGHỊ

- Từ kết quả nghiên cứu độc tính cấp cho thấy $LD_{50} = 297,9g$ được liệu/kg và $TI = (297,9/2) : 12 = 12,41$, chúng tôi đưa ra kiến nghị cần nghiên cứu rõ thêm độc do vị thuốc nào?
- Được làm độc tính bán trường diễn 2, 3 tháng vì bệnh nhân RLLPM thường phải dùng thuốc kéo dài 1-3 tháng liên tục.
- Nghiên cứu tác dụng giảm xơ vữa mạch máu với cao lỏng HSN trên thực nghiệm và lâm sàng.
- Luận án còn nhiều hạn chế về số lượng bệnh nhân nghiên cứu và địa điểm nghiên cứu, nên tiếp tục nghiên cứu trên lâm sàng với số lượng bệnh nhân lớn hơn, tại nhiều bệnh viện và trên mọi vùng miền để cho ra kết quả thuyết phục hơn nữa.
- Nghiên cứu chuyển dạng viên nang để bệnh nhân dễ sử dụng và thời hạn sử dụng kéo dài.

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG
BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

- 1. Trần Thị Hồng Ngã, Nguyễn Văn Khiêm, Nguyễn Thị Bích Ngọc (2016).** Đánh giá tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của cao lỏng HSN trên lâm sàng tại Bệnh viện Thanh Nhàn. Tạp chí Y học thực hành. Số 1023. tr.50-52.
- 2. Trần Thị Hồng Ngã, Nguyễn Duy Thuận, Nguyễn Thế Thịnh (2017).** Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn chuyển hóa lipid máu trên mô hình nội sinh. Tạp chí Y dược cổ truyền Việt Nam số 10/2017, tr.30-34.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Nguyễn Thị Bay (2007), Nghiên cứu tác dụng hạ lipid máu của viên nang "Hạ mỡ ngưng tất" trên bệnh nhân rối loạn lipid máu, *Y học TP HCM*, 11(2), tr. 76-83.
2. Hoàng Bảo Châu (1997), *Đàm ẩm*, Nội khoa Y học cổ truyền, Nhà xuất bản Y học, tr. 326-343.
3. Trương Quốc Chính (2014), *Đánh giá tác dụng của bài thuốc "Hạ mỡ NK" trên bệnh nhân rối loạn lipid máu nguyên phát thể đàm thấp*, Luận văn Thạc sĩ Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
4. Viện Y học cổ truyền Quân đội (2002), *Hội chứng tăng lipid máu và bệnh xơ vữa động mạch*, Kết hợp đông tây y chữa một số bệnh khó, tr. 38-45, 75- 85.
5. Đoàn Quốc Dũng (2001), *Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh hội chứng RLLPM của bài thuốc "Nhị trần gia giảm"*, Luận văn thạc sĩ Y học, Viện Y học cổ truyền Quân Đội.
6. Nguyễn Huy Dung (2002), *Tiếp cận mới về rối loạn lipid máu*, Thời sự tim mạch học, số 28, tr. 2-10.
7. Nguyễn Huy Dung (2005), *Rối loạn lipid máu - 22 bài giảng chọn lọc nội khoa tim mạch*, Nhà xuất bản Y học, tr. 104-114.
8. Phạm Tử Dương (2002), *Rối loạn lipid máu và bệnh xơ vữa động mạch*, Bài giảng sau đại học Cục quân Y, Hà Nội, tr. 11-18.
9. Dương Thị Mộng Ngọc, Hà Thị Hồng Linh và cộng sự (2012), *Đánh giá hiệu quả điều trị của viên nang cứng Ruvintat trên bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid*, *Y học TP HCM*, 16(1), tr. 7-13.

10. Lê Thị En (2010), *Đánh giá tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của bài thuốc TMP1*, Luận văn tốt nghiệp BSCKII, Trường Đại học Y Hà Nội.
11. Nguyễn Thị Hà (1999), *Gốc tự do và các chất chống oxy hóa, những vấn đề hóa sinh học hiện đại*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật Hà Nội, tr. 195-217.
12. Nguyễn Thị Hà (2000), *Chuyển hóa lipid*, Hóa sinh, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 318-376.
13. Nguyễn Thị Hà (2007), *Chuyển hóa lipid và lipoprotein*, Hóa sinh, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội tr. 126-147.
14. Nguyễn Thị Bích Hà (1994), *Góp phần nghiên cứu các rối loạn lipid trong xơ vữa động mạch trên các thông số sinh hóa*, Luận án Tiến sĩ Y học.
15. Bạch Vọng Hải (1997), *Hóa sinh lâm sàng xơ vữa động mạch và nhồi máu cơ tim*, Tài liệu giảng dạy sau đại học, Các chuyên đề hóa sinh và dịch tễ lâm sàng, ed, Nhà xuất bản Y học, 21-53.
16. Viện nghiên cứu Y học dân tộc Thượng Hải (1992), *Âm chứng, Chữa bệnh bằng YHCT Trung Quốc*, Nhà xuất bản Thanh Hóa, tr. 41-45.
17. Vũ Việt Hằng (2005), *Nghiên cứu tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của cốm GCL*, Luận văn Thạc sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội.
18. Vũ Việt Hằng (2014), *Nghiên cứu tác dụng của chế phẩm "Giáng chỉ tiêu khát linh" điều trị rối loạn lipid máu trên động vật đái tháo đường type II thực nghiệm*, Luận án tiến sĩ Trường Đại học Y Hà Nội.
19. Võ Hiền Hạnh (1990), *Bước đầu đánh giá tác dụng hạ Cholesterol của Allisa (tôi)*, *Tạp chí nội khoa*, số 1, tr. 24-25.
20. Trần Thị Hiền (1996), *Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Nhị trần thang điều trị rối loạn lipid máu*, Luận văn Thạc sĩ Y học Trường Đại học Y Hà Nội.

21. Nguyễn Thùy Hương (1993), *Tìm hiểu mối liên quan giữa chuyển hóa lipid và đàm ảm*, Một số vấn đề lý luận lão khoa cơ bản, tr. 274-296.
22. Nguyễn Văn Khiêm (2016), *Đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid của cao lỏng HSN trên lâm sàng*, Luận văn Thạc sĩ, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
23. Nguyễn Văn Khiêm (2016), *Thuốc y học cổ truyền trong điều trị rối loạn lipid máu*, *Tạp chí y học thực hành*, số 9, tr. 174-176.
24. Phạm Khuê (1992), *Bệnh tim mạch tuổi già*, Bệnh học tuổi già, Nhà xuất bản Y học, tr. 88-112.
25. Nguyễn Nhược Kim (1996), *Đàm và phương pháp điều trị đàm qua các bài cổ phương*, *Tạp chí YHCT*, số 11, tr. 7-8.
26. Trần Văn Kỳ (1992), *Những điểm mới trong điều trị nội khoa đông tây y kết hợp tại Trung Quốc*, Viện Y học cổ truyền TPHCM, tr. 6-10,21-30.
27. Trần Văn Kỳ (1996), *250 bài thuốc Y học cổ truyền chọn lọc*, Nhà xuất bản tổng hợp Đồng Tháp, tr. 203-204.
28. Trần Văn Kỳ (2001), *Chứng mỡ máu cao*, *Tạp chí đông y Số 331*, tr. 6-9.
29. Trần Văn Kỳ (2002), *Bệnh nhiễm mỡ xơ mạch*, Đông tây y điều trị bệnh tim mạch, Nhà xuất bản Y học, tr. 76-78.
30. Trịnh Vũ Lâm (2015), *Đánh giá tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của bài thuốc "Bán hạ bạch truật thiên ma thang" kết hợp laser nội mạch*, Luận văn Thạc sĩ, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
31. Lê Thị Lan (2004), *Đánh giá tác dụng hạ lipid máu và tăng lực của viên Curpenin trên một số chỉ tiêu lâm sàng và cận lâm sàng*, Luận văn thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.

32. Viện Dược liệu (2003), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam - Quyển II*, Nhà xuất bản khoa học kỹ thuật, tr. 416-423, 555-558, 617-618, 721-726, 785-787.
33. Hoàng Châu Loan (1999), *Đánh giá tác dụng của Quercetin trên một số chỉ tiêu lâm sàng và cận lâm sàng ở người cao tuổi*, Luận văn thạc sĩ Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
34. Đỗ Tất Lợi (2004), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, tr. 335-357, 384-385, 757-758, 783-786, 870-871, 872-875.
35. Nguyễn Thị Mai (2006), *Nghiên cứu đặc điểm rối loạn lipid máu của các thể huyết vừng có tăng huyết áp*, Luận văn thạc sĩ, Viện y học cổ truyền Quân đội.
36. Bùi Thị Mẫn (2004), *Nghiên cứu tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của viên BCK*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
37. Bộ môn Nội - Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam (2015), *"Rối loạn chuyển hóa lipid máu"*, Bài giảng điều trị học nội khoa, Nhà xuất bản Y học, tr. 163-167.
38. Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam (2015), *"Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị 2015"*.
39. Hội tim mạch học Việt Nam (2006), *Khuyến cáo về bệnh lý tim mạch và chuyển hóa giai đoạn 2006-2010*, Nhà xuất bản Y học, Chi nhánh TPHCM, tr. 366-382.
40. Phí Thị Ngọc (2001), *Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc HHKV lên một số chỉ số lipid máu ở thỏ và chuột*, Luận văn Thạc sĩ Đại học Y Hà Nội.
41. Nguyễn Khang và các cộng sự. (1996), *Nghiên cứu ứng dụng củ nghệ làm thuốc hạ cholesterol máu*, *Tạp chí dược liệu*, 1(3,4), tr. 114,116,118,128.

42. Nguyễn Thế Khánh và Phạm Tử Dương (2001), *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học.
43. Nguyễn Thùy Hương và Phạm Quốc Bình (2001), *Thăm dò tác dụng hạ lipid máu của viên thuốc hạ mỡ*, Công trình nghiên cứu khoa học, Nhà xuất bản Y học, tr. 163-167.
44. Nguyễn Trần Giáng Hương và Nguyễn Tiến Chung (2005), *Nghiên cứu tác dụng của củ Tam Thất trên thực nghiệm*, Luận văn Thạc sĩ Y học Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
45. Đoàn Thị Nhu (1991), Nghiên cứu tác dụng hạ cholesterol máu của chế phẩm bidetin bào chế từ rễ ngưi tât, *Thông báo dược liệu*, 23(4), tr. 48-50.
46. Đoàn Thị Nhu (2006), *Phương pháp nghiên cứu dược lý thuốc chống tăng lipid máu và thuốc chống tác dụng trên vữa xơ động mạch*, Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ thảo dược, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, tr. 131-138.
47. Bộ môn Hóa sinh - Trường Đại học Y Hà Nội (2001), *Chuyển hóa lipid*, Nhà xuất bản Y học, tr. 318-376.
48. Khoa Y học cổ truyền - Đại học Y Hà Nội (2005), *Bài giảng Y học cổ truyền tập I*, Nhà xuất bản Y học, tr. 114-117.
49. Khoa Y học cổ truyền - Đại học Y Hà Nội (2005), *Bài giảng Y học cổ truyền tập II*, Nhà xuất bản Y học, tr. 114-117.
50. Hải Thượng Lãn Ông (1997), *Hải thượng y tông tâm lĩnh - Quyển 1*, Nhà xuất bản Y học, tr. 561-562.
51. Hải Thượng Lãn Ông (1997), *Hải thượng y tông tâm lĩnh - Quyển 2*, Nhà xuất bản Y học, tr. 561-562.
52. Đỗ Trung Quân (2015), *Chẩn đoán và điều trị bệnh đái tháo đường*, Nhà xuất bản Y học, tr. 275-315.

53. Nguyễn Nhược Kim và cộng sự (1998), So sánh tác dụng điều trị hội chứng RLLPM của bài thuốc "Giáng chỉ ẩm" với lipanthyl, *Tạp chí YHCT*, số 11, tr. 6-9.
54. Nguyễn Thế Thịnh và cộng sự (1996), *Bước đầu đánh giá tác dụng của bài thuốc HSN trong điều trị bệnh tăng Lipid máu*, Đề tài cấp cơ sở.
55. Trần Văn Năm và cộng sự (2005), Nhận dạng bệnh VXĐM bằng thuốc YHCT, Tài liệu hội nghị khoa học quốc tế Việt Nam - Ba Lan lần thứ II, tr. 92.
56. Bộ Y tế (1996), "Quyết định về việc ban hành "Quy chế đánh giá tính an toàn và hiệu lực thuốc cổ truyền"".
57. Bộ Y tế (2014), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Nội Tiết*, tr. 247-263.
58. Lương Tấn Thành (2000), *Rối loạn lipid*, Cẩm nang điều trị nội khoa, Nhà xuất bản Y học, tr. 721-733.
59. Nguyễn Vĩnh Thanh (2016), *Đánh giá tác dụng của bài thuốc "Tiêu thực hành khí trừ thấp thang" điều trị hội chứng rối loạn lipid máu trên lâm sàng*, Luận văn Thạc sĩ, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
60. Nguyễn Trọng Thông (2004), *Thuốc hạ lipoprotein*, Nhà xuất bản Y học, tr. 507-512.
61. Nguyễn Trọng Thông (2010), *Thuốc điều chỉnh rối loạn lipoprotein máu*, Dược lý học tập 2, Nhà xuất bản Y học, tr. 176-185.
62. Vũ Thị Thuận (2012), *Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu và giảm xơ vữa mạch máu của bài thuốc BBT trên thực nghiệm*, Luận văn BSCKII, Học viện y dược học cổ truyền Việt Nam.
63. Nguyễn Thị Minh Thúy (2013), Nghiên cứu tác dụng của cao lỏng ngư sâm tra lên các chỉ số lipid máu động vật thực nghiệm, *Tạp chí khoa học và công nghệ*, 112(12), tr. 229-235.

64. Tạ Thu Thủy (2016), *Đánh giá tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của cao lỏng Đại An*, Luận văn Tiến sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội.
65. Nguyễn Bá Tĩnh (1998), *Tuệ Tĩnh toàn tập*, Nhà xuất bản Y học, tr. 245-248.
66. Tuệ Tĩnh (1993), *Nam dược thần hiệu*, Nhà xuất bản Y học, tr. 87-90.
67. Hoàng Khánh Toàn (1999), Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh hội chứng rối loạn lipid máu thể phong đàm của "Bán hạ bạch truật thiên ma thang, số 300, tr. 9-12.
68. Trần Thúy, Trương Việt Bình và Đào Thanh Thủy (1996), *Đàm ẩm*, Chuyên đề nội khoa YHCT, Nhà xuất bản Y học, tr. 392-399.
69. Trần Đỗ Trinh (2000), Cách xử trí trong thực tế lâm sàng các rối loạn lipid máu, yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh mạch vành, *Tạp chí tim mạch học*, Số 21, tr. 5-14.
70. Nguyễn Quang Trung (2008), *Nghiên cứu tác dụng của bột chiết lá dâu trên các chỉ số lipid và trạng thái chống oxy hóa trong máu ở chuột cống trắng gây rối loạn lipid và đái tháo đường thực nghiệm*, Luận án Tiến sĩ Trường Đại học Y Hà Nội.
71. Trương Thanh Hương và Nguyễn Lâm Việt (2001), *Những hiểu biết cơ bản và cập nhật về mối liên hệ giữa rối loạn lipid máu với xơ vữa động mạch*, Chuyên đề hướng dẫn nghiên cứu sinh, Trường Đại học Y Hà Nội.
72. Phạm Thanh Tùng (2013), *Đánh giá hiệu quả điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của viên giao cổ lam*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện y dược học cổ truyền Việt Nam.
73. Nguyễn Lâm Việt (2007), *Rối loạn lipid máu*, Thực hành bệnh tim mạch, tr. 124-133.

74. Nguyễn Lâm Việt (2007), *Vai trò của Statin trong phòng ngừa và điều trị các tai biến mạch vành và mạch não do xơ vữa động mạch*, Tài liệu sinh hoạt khoa học Viện Tim Mạch Việt Nam.
75. Vũ Đình Vinh (2001), *Hướng dẫn sử dụng các xét nghiệm sinh hóa*, Nhà xuất bản Y học, tr. 115-287.
76. Nguyễn Trung Xin (2015), *Đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị của bài thuốc "Trạch tả thang" trên bệnh nhân rối loạn lipid máu*, Luận văn bác sĩ nội trú, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
77. N.E.Miller Baiton D (1992), *Plasma triglycerid and HDL-C as predictor of ischaemic heart disease in British men*, The British Journal of cardiology, pp. 6-9.
78. Bei W Cao Y, Hu Y et al, (2012), *Hypocholesterolemia of Rhizoma Coptidis alkaloids is related to the bile acid by up-regulated CYP7A1 in hyperlipidemic rats*, Phytomedicine, Vol. 19(8-9), pp. 686-692.
79. Wu J Dan H, Peng M et al (2011), *Hypolipidemic effects of Alismatis rhizome on lipid profile in mice fed high-fat diet*, Saudi Med J, Vol. 32(7), pp. 701-707.
80. Gu Z. L. Di J. B., Zhao X. D. et al. (2010), *Research on curcumin for the prevention and control of fatty liver in rats*, Chinese T raditional and Herbal Drugs, Vol. 19 (8), pp. 1322-1326.
81. O.S.Nimmi Dr. Philomena George. (2011), *Cent percent safe centum plants for antiobesity*, International Journal of Innovative Technology & Creative Engineering, Vol. 1(3).
82. You J. Du H., Zhao X. et al. (2010), *Antiobesity and hypolipidemic effects of lotus leaf hot water extract with taurine supplementation in rats fed a high fat diet*, Journal of Biomedical Science, 17, supplement 1, article S42.

83. Levy RI Friedewald WT, Fredrickson DS (1972), *Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge*, Clinical Chemistry, Vol. 18(6), pp. 499-502.
84. Asmann G (1993), *Lipid metabolism disorders and coronary heart disease*, MMV medicine, Munchen, pp. 57-59.
85. GlobalData (2016), EpiCast Report: Dyslipidemia-Epidemiology Forecast to 2015.
86. ESC/EAS Guidelines (2016), *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias*, European Heart Journal, Vol. 32, pp. 1769-1818.
87. Witztum J.L (1996), *Drugs used in the treatment of hyperlipoproteinemias*, Goodman and Gilman the pharmacological basis of the therapeutucs. Ninth eddition. Mc GraW- Hill, pp. 253-301.
88. Nguyen LB Johnston TP, Chu WA and Shefer S (2001), *Potency of select Statin drugs in a new mouse model of hyperlipidemia and atherosclerosis*, International Journal of Pharmaceutics, Vol. 229(1-2), pp. 75-86.
89. Palmer WK Johnston TP (1993), *Mechanism of poloxamer 407-induced hypertriglyceridemia in the rat*, Biochem Pharmacol, Vol. 46(6), pp. 1037-1042.
90. Debra A. Cromley Jonh S. Millar, Mary G. Mccoy, Daniel J. Rader, and Jeffrey T. Billheimer (2005), *Determining hepatic triglycerid 1339*, Journal of Lipid Research, Vol. 46, pp. 2023- 2028.
91. Sando K. (2015), *Chapter 23: Drugs for Hyperlipidemia*, Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology, 6th edition, Wolters Kluwer, pp. 311-332.
92. Masters S. B. Katzung B. G, Trevor A (2012), *Chapter 35: Agents Used in Dyslipidemia*, Basic and Clinical Pharmacology, 12th edition.

93. Wasan KM Leon C, Sachs-Barrable K, Johnston TP (2006), *Acute P-407 administration to mice causes hypercholesterolemia by inducing cholesterolgenesis and down-regulating low-density lipoprotein receptor expression*, Pharm Res, Vol. 23(7), pp. 1597-607.
94. Dong B Li H, Park SW et al (2009), *Hepatocyte nuclear factor 1 α plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberine*, J Biol Chem, Vol. 284(42), pp. 28885-28895.
95. Li Y. P. Li S. M., Huang H. (2011), *The effects of tanshinone HA sulfonate on hemorheology and blood lipid in patients with diabetes mellitus*, Journal of Clinical Rational Drug Use, Vol. 4, pp. 8-9.
96. Xiong Y. Lin Z. H. (2010), *Effects of cassia seeds on blood fat of rats with hyperlipemia*, The New Journal of T raditional Chinese Medicine, Vol. 42(7111), pp. 112.
97. Fauci A. S. Longo D. "L., Kasper D. L. (), (2011), *Chapter 356: Disorders of Lipoprotein Metabolism*, Harrison 's Principles of Internal Medicine, 18th edition.
98. Cromley DA Millar JS, McCoy MG (2005), *Determining hepatic triglyceride production in mice: comparison of poloxamer 407 with Triton WR-1339*, Journal of Lipid Research, Vol. 46, pp. 2023-2028.
99. Kim M. S. Nammi S., Gavande N. S. et al (2010), *Regulation of Low-Density Lipoprotein Receptor and 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Expression by Zingiber officinale in the Liver of High-Fat Diet-Fed Rats*, Basic and Clinical Pharmacology and Toxiology, Vol. 106(5), pp. 389-395.
100. World Health Organization (2000), *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.

101. Benlian P (2001), *The metabolism of lipoproteins*, Genetics of dyslipidemia, Kluwer Academic Publishers, pp. 1-40.
102. Habeeba P. U. Pai P. G., Ullal S. et al (2013), *Evaluation of Hypolipidemic Effects of Lycium Barbarum (Goji beny) in a Murine Model*, Journal of Natural Remedies, Vol. 13(1), pp. 4-8.
103. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel (2001), *Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*, Circulation, Vol. 106(25), pp. 3143-3421.
104. Seidl PR (2002), *Pharmaceuticals from natural products: current trends*, Aninals of the Brazilian Academy of Sciences, Vol. 74(1), pp. 145-150.
105. WHO (2002), *Chapter 4: Quantifying selected major risks to heart*, The World Health Report – Reducing Risks, Promoting Healthy Life, pp. 47-97.

TIẾNG TRUNG

106. 王建新 (2009). 黄精降糖降脂作用的实验研究。中国中医药远程教育, 2009年1期: No 17 (69), 93-94.
Vương Kiện Tân (2009). Nghiên cứu thực nghiệm tác dụng giáng đường giáng mỡ của Hoàng tinh. Viên trình giáo dục Trung Y Dược Trung Quốc năm 2009 kỳ 1 số 17(69), 93-94.
107. 刘海军 (2012). 自拟降脂汤治疗高脂血症临床疗效观察。光明中医, 2012年2月第27卷第2期: 261.

Luu Hải Quân (2012). Quan sát hiệu quả lâm sàng của bài thuốc Giáng chỉ thang (Tự lập phương) trong điều trị chứng lipid máu cao. Trung y Quang Minh 2/2012 số 27 kỳ 2: 261.

108. 梅仙月(2011)。自拟降脂汤对高脂血症患者调脂治疗的临床观察。四川中医, 2011年第29卷第3期: 77

Mai Tiên Nguyệt (2011). Quan sát lâm sàng tác dụng điều chỉnh lipid máu của bài thuốc Giáng chỉ thang (Tự lập phương) trên bệnh nhân tăng lipid máu. Trung y Tứ Xuyên, năm 2011, số 29, kỳ 3: 77.

109. 王朝霞, 赵静, 罗华彬, 姚新秀, 尹成晨 (2012). 中药降脂汤治疗脂肪肝 98 例临床观察。中医药导报, 2012 年 9 月, 第 18 卷 第 9 期: 116-117.

Vương Triều Hà, Triệu Tĩnh, La Hoa Bân, Diêu Tân Tú, Doãn Thành Thần (2012). Quan sát lâm sàng 98 trường hợp gan nhiễm mỡ được điều trị bằng Trung dược Giáng chỉ thang. Báo cáo Trung y dược, 9/2012, số 18, kỳ 9: 116-117.

110. 范雪梅。降脂汤治疗原发性高脂血症 48 例疗效观察。中国实用医药 2011 年 9 月第 6 卷第 25 期: 134-135.

Phạm Tuyết Mai (2011). Quan sát 48 trường hợp tăng lipid máu nguyên phát được điều trị bằng bài thuốc Giáng chỉ thang. Trung y thực dụng y dược 9/2011, số 6 kỳ 25: 134-135.

111. 邝伟文, 高艺青 (2010). 通脉降脂汤治疗颈动脉粥样硬化斑块的疗效观察。当代医学, 2010 年 9 月第 16 卷第 26 期总第 217 期: 160

Quảng Vĩ Văn, Cao Nghệ Thanh (2010). Quan sát hiệu quả của Thông mạch giáng chỉ thang trong điều trị mảng xơ vữa động mạch cảnh trong. Y học đương đại, 9/2010, quyển số 16, kỳ 26 số 217:160.

112. 汪昂. (清). “医方集解”. 北京中国中医药出版社.

Uông Ngang (Thời nhà Thanh). “Y phương tập giải”. Nhà xuất bản Trung Y Dược Bắc Kinh Trung Quốc.

113. 贾波, 李冀 (2012). “方剂学”. 上海科学技术出版社。

Giả Ba, Lý Ký (2012). “Phương tễ học”. Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật Thượng Hải.

114. 中华人民共和国药典 (2015). 中国中医药科技出版社.

Dược điển nước CHND Trung Hoa (2015). Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật Y Dược Trung Quốc.

115. 郑筱萸 (2002) . 中药新药临床研究指导原则, 中国医药科技出版社: 86-89.

Trịnh Tiêu Du (2002). Nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng Trung dược Tân dược, NXB Khoa học kỹ thuật Y Dược Trung Quốc, tr. 86-89.