

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM

---\*\*\*---



NGUYỄN TRUNG HÀ

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG HẠ MEN GAN  
VÀ VÀNG DA TRONG HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ  
VIÊM GAN B ĐỢT CẤP CỦA  
“NHÂN TRẦN THOÁI HOÀNG ĐẠN”**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN TRUNG HÀ

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG HẠ MEN GAN  
VÀ VÀNG DA TRONG HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ  
VIÊM GAN B ĐỘT CẤP CỦA  
“NHÂN TRẦN THOÁI HOÀNG ĐẠN”**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 8720115

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

TS. Nguyễn Văn Nhưồng

**HÀ NỘI - 2020**

## LỜI CẢM ƠN

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến: Ban Giám đốc, Phòng Đào tạo sau đại học và các thầy cô giáo của Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam đã trang bị kiến thức, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt thời gian học tập và nghiên cứu.*

*Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc đến TS. Nguyễn Văn Nhường – Trưởng khoa Y học cổ truyền – Bệnh viện Bạch Mai đã hết lòng dạy dỗ, tận tình hướng dẫn và truyền đạt cho tôi những kiến thức và kinh nghiệm quý báu trong suốt quá trình thực hiện nghiên cứu và hoàn thành luận văn.*

*Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc đến Trung tâm Bệnh Nhiệt đới – Bệnh viện Bạch Mai đã tạo điều kiện giúp đỡ, hướng dẫn cho tôi trong suốt quá trình nghiên cứu.*

*Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới gia đình, bạn bè và đồng nghiệp đã giúp đỡ, động viên và ủng hộ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận văn này.*

Hà Nội, ngày      tháng      năm 2020

**Nguyễn Trung Hà**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Trung Hà, học viên cao học khóa 10, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của TS Nguyễn Văn Nhưông.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào 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, được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

*Hà Nội, ngày      tháng      năm 2020*

***Nguyễn Trung Hà***

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ALT	Amino alanin transferase
AND	Axit desoxyribonucleic
AntiHBc	Kháng thể kháng kháng nguyên lõi virus viêm gan B
AntiHBe	Kháng thể kháng kháng nguyên e virus viêm gan B
AntiHBs	Kháng thể kháng kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B
AST	Amino aspartate transferase
ALT/AST	Men gan ALT và AST
BN	Bệnh nhân
HBcAg	Kháng nguyên lõi virus viêm gan B
HBeAg	Kháng nguyên e virus viêm gan B
HBsAg	Kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B
HBV	Virus viêm gan B
HCV	Virus viêm gan C
HDV	Virus viêm gan D
IFN	Interferon
NĐC	Nhóm đối chứng
NNC	Nhóm nghiên cứu
RLLP	Rối loạn lipid máu
THA	Tăng huyết áp
WHO	Tổ chức Y tế Thế giới
YHCT	Y học cổ truyền
YHĐ	Y học hiện đại

# MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN.....</b>	<b>3</b>
1.1. Tình hình và một số kiến thức cơ bản về viêm gan B .....	3
1.1.1. Định nghĩa.....	3
1.1.2. Tình hình nhiễm HBV trên thế giới và tại Việt Nam .....	3
1.1.3. Virus viêm gan B .....	5
1.1.4. Đáp ứng miễn dịch trong viêm gan B và ý nghĩa của các dấu ấn huyết thanh.....	7
1.1.5. Diễn biến tự nhiên viêm gan B mạn tính.....	9
1.1.6. Lâm sàng và cận lâm sàng của viêm gan B.....	12
1.1.7. Điều trị .....	13
1.2. Viêm gan B theo Y học Cổ truyền.....	15
1.2.1 Khái niệm.....	15
1.2.2. Các thể bệnh viêm gan virus B theo y học cổ truyền. ....	17
1.2.3. Bài thuốc Nhân trần cao thang.....	18
1.3. Tổng quan các nghiên cứu về viêm gan virus B.....	23
1.3.1. Nghiên cứu trong nước .....	23
1.3.2. Nghiên cứu nước ngoài.....	23
1.4. Nghiên cứu về Nhân trần cao thang.....	24
1.4.1. Nghiên cứu về tác dụng dược lý của “ Nhân trần cao thang” .....	24
1.4.2. Nghiên cứu trên lâm sàng của “Nhân trần cao thang” [60].....	25
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>28</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	28
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân .....	28
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân .....	28
2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	29

2.2.1. Địa điểm nghiên cứu.....	29
2.2.2. Thời gian nghiên cứu.....	29
2.3. Vật liệu nghiên cứu.....	29
2.3.1. Thuốc tại khoa Truyền Nhiễm.....	29
2.3.2. Thuốc “ Nhân trần thoái hoàng đan” của khoa Y học cổ truyền....	29
2.4. Phương pháp nghiên cứu.....	30
2.4.1. Thiết kế nghiên cứu.....	30
2.4.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu.....	30
2.4.3. Phác đồ nghiên cứu.....	30
2.4.4. Công cụ thu thập số liệu: Bệnh án mẫu thiết kế sẵn.....	32
2.4.5. Phương pháp thu thập số liệu.....	32
2.4.6. Các chỉ số nghiên cứu.....	32
2.4.7. Một số tiêu chuẩn chẩn đoán và đánh giá.....	32
2.4.8. Đánh giá về tác dụng không mong muốn.....	33
2.5. Xử lý số liệu.....	33
2.6. Đạo đức trong nghiên cứu.....	34
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>35</b>
3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.....	35
3.1.1. Phân bố ca bệnh theo giới tính.....	35
3.1.2. Phân bố theo tuổi.....	36
3.2. Hiệu quả điều trị trên các chỉ số cận lâm sàng.....	37
3.2.1. Sự thay đổi chỉ số men AST trước và sau điều trị.....	37
3.2.2. Sự thay đổi chỉ số men ALT trước và sau điều trị.....	39
3.2.3. Sự thay đổi men GGT.....	41
3.2.4. Hiệu quả cải thiện men gan sau điều trị 14 ngày ở 2 nhóm.....	42
3.2.5. Sự thay đổi chỉ số Bilirubin toàn phần.....	43
3.2.6. Thay đổi một số chỉ số cận lâm sàng khác trước và sau điều trị....	46
3.2.7. Công thức máu.....	47

3.2.8. Sự biến đổi ở một số chỉ số khác trước và sau điều trị ở 2 nhóm ..	48
3.3. Sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị 14 ngày ....	49
<b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>54</b>
4.1. Đặc điểm về giới tính và tuổi của nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng .	54
4.1.1. Đặc điểm về giới tính.....	54
4.1.2. Đặc điểm về độ tuổi .....	55
4.2. Kết quả nghiên cứu trên các chỉ số cận lâm sàng .....	55
4.2.1. Sự thay đổi chỉ số Men gan trước và sau điều trị .....	55
4.2.2. Sự thay đổi chỉ số Bilirubin trước và sau điều trị.....	60
4.2.3. Sự thay đổi chỉ số Albumin trước và sau điều trị .....	61
4.3. Sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng dưới góc độ y học hiện đại và y học cổ truyền trước và sau điều trị 14 ngày.....	62
4.4. Các chỉ số huyết học của hai nhóm nghiên cứu.....	65
4.4.1. Chỉ số hồng cầu trung bình.....	65
4.4.2. Chỉ số bạch cầu trung bình) .....	66
4.4.3. Chỉ số tiểu cầu trung bình .....	67
4.5. Tác dụng không mong muốn của “Nhân trần thoái hoàng đan” .....	68
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>69</b>
<b>KHUYẾN NGHỊ.....</b>	<b>70</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	



## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1 Các dấu ấn huyết thanh của virus HBV và ý nghĩa.....	9
Bảng 3.1. Phân bố ca bệnh theo tuổi.....	36
Bảng 3.2. Sự thay đổi chỉ số men AST trung bình .....	37
Bảng 3.3. Sự thay đổi mức độ men AST .....	38
Bảng 3.4. Sự thay đổi của ALT trung bình trước và sau điều trị.....	39
Bảng 3.5. Sự thay đổi mức độ ALT .....	40
Bảng 3.6. Sự thay đổi chỉ số GGT trước và sau điều trị.....	41
Bảng 3.7. Chỉ số hiệu quả trên sự cải thiện men gan ở 2 nhóm trước và sau điều trị 14 ngày .....	42
Bảng 3.8. Hiệu quả can thiệp trên các chỉ số men gan trước và sau điều trị 14 ngày ở 2 nhóm.....	43
Bảng 3.9. Sự thay đổi về mức độ Bilirubin Toàn phần .....	44
Bảng 3.10. Hiệu quả cải thiện bilirubin sau 14 ngày điều trị ở 2 nhóm. ....	45
Bảng 3.11. Sự thay đổi về Albumin và Protein trước và sau điều trị .....	46
Bảng 3.12. Sự thay đổi công thức máu theo thời gian.....	47
Bảng 3.13. Các chỉ số khác .....	48
Bảng 3.14. Sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng sau 14 ngày điều trị .....	49
Bảng 3.15. Chỉ số hiệu quả thay đổi các triệu chứng lâm sàng ở 2 nhóm trước và sau điều trị 14 ngày. ....	51
Bảng 3.16. Hiệu quả can thiệp lên các triệu chứng lâm sàng ở 2 nhóm sau 14 ngày.....	52

## **DANH MỤC BIỂU ĐỒ**

Biểu đồ 3.1. Phân bố ca bệnh theo giới tính .....	35
Biểu đồ 3.2. Sự thay đổi chỉ số Bilirubin TP trung bình trước và sau điều trị .....	43

## **DANH MỤC HÌNH**

Hình 1.1. Phân bố địa lý genotype virus HBV và ảnh hưởng của di cư.....	4
Hình 1.2. Tỷ lệ nhiễm HBV trong các nghiên cứu cộng đồng và trên các đối tượng khỏe mạnh.....	4
Hình 1.3. Cấu trúc virus Viêm gan .....	5
Hình 1.4. Quá trình nhân lên của virus Viêm gan B.....	7
Hình 1.5. Đáp ứng miễn dịch của tế bào T với nhiễm HBV .....	8
Hình 1.6. Diễn biến tự nhiên nhiễm HBV mạn tính .....	11

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan virus B là một bệnh truyền nhiễm do virus viêm gan B (HBV) gây ra. Đây là loại virus gây viêm gan thường gặp nhất và dẫn đến viêm gan mạn tính, xơ gan, ung thư gan... Nhiễm virus viêm gan B mạn tính được chẩn đoán bằng sự xuất hiện của kháng nguyên HBs trong máu tồn tại kéo dài trên 6 tháng, có hoặc không kèm theo HBeAg dương tính. Viêm gan B mạn tính là tình trạng viêm hoại tử nhu mô gan mạn tính do nhiễm HBV mạn tính.

Theo tổ chức Y tế thế giới, ước tính có trên 2 tỷ người nhiễm HBV; trong số đó có khoảng 240 triệu người nhiễm virus mạn tính và khoảng 600.000 người tử vong mỗi năm do hậu quả của VGVR B [58]. Việt Nam là một trong những nước có tỷ lệ nhiễm HBV cao nhất trên thế giới. Trong một nghiên cứu lớn gần đây, khi xét nghiệm máu của các bệnh nhân tới khám và điều trị tại 12 bệnh viện ở Việt Nam từ năm 2005 đến 2008, có tới 12% bệnh nhân mang HBsAg .

Triệu chứng lâm sàng của viêm gan B mạn tính rất thay đổi; từ không triệu chứng tới suy gan giai đoạn cuối dẫn đến tử vong. Các triệu chứng rất không đặc hiệu: mệt mỏi, chán ăn, đầy bụng, rối loạn tiêu hóa, sốt, gầy sút cân. Trong giai đoạn viêm gan B mạn tính, tải lượng virus trong máu thường cao, có tình trạng viêm hoại tử tế bào gan thể hiện bằng sự tăng men gan liên tục hoặc từng đợt [24]. Nhiễm HBV mạn tính có thể dẫn tới xơ gan và ung thư tế bào gan, kể cả ở những người mang virus không có triệu chứng lâm sàng. Tại Việt Nam, HBV gây ra 49,7% trường hợp viêm gan cấp, 87,6% trường hợp xơ gan và 57,6%-80,0% các trường hợp ung thư tế bào gan (HCC) [5].

Hiện nay Interferon và các thuốc kháng virus được sử dụng trong điều trị viêm gan B. Mục đích của điều trị là ngăn cản quá trình phát triển thành xơ gan

và giảm nguy cơ ung thư tế bào gan. Tuy nhiên, điều trị khá tốn kém và việc tiếp cận điều trị còn hạn chế ở nhiều nước đang phát triển, trong đó có Việt Nam.

Từ xa xưa, Y học cổ truyền (YHCT) đã có nhiều bài thuốc cổ phương có tác dụng hỗ trợ điều trị bệnh nhân bệnh lý xơ gan, viêm gan virus, viêm gan rượu. Thuốc YHCT không điều trị được nguyên nhân nhưng lại rất tốt cho chức năng đào thải mật, hỗ trợ tiêu hóa, kích thích ăn ngon miệng. Trong số đó có bài thuốc Nhân trần cao thang, một bài thuốc cổ phương đã được ghi trong sách Thương hàn luận [13]. Tới nay, chưa có nghiên cứu nào đánh giá tác dụng cụ thể của bài thuốc Nhân trần cao thang cũng như các sản phẩm bào chế từ bài thuốc đó như “Nhân trần thoái hoàng đan” với các bệnh nhân viêm gan B cấp hoặc đợt cấp của viêm gan B mạn tính.

Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: *Đánh giá tác dụng hạ men gan và vàng da trong hỗ trợ điều trị Viêm gan B đợt cấp của “Nhân trần thoái hoàng đan”* nhằm mục tiêu:

1. *Đánh giá kết quả hạ men gan trong hỗ trợ điều trị Viêm gan B đợt cấp của “Nhân trần thoái hoàng đan”*
2. *Theo dõi hiệu quả lâm sàng và tác dụng không mong muốn của “Nhân trần thoái hoàng đan”.*

## **Chương 1**

### **TỔNG QUAN**

#### **1.1. Tình hình và một số kiến thức cơ bản về viêm gan B**

##### ***1.1.1. Định nghĩa***

Bệnh viêm gan B cấp tính là khi virus viêm gan B chỉ tồn tại trong cơ thể người một thời gian ngắn dưới 6 tháng và đặc biệt là có thể chữa trị được dứt điểm [39].

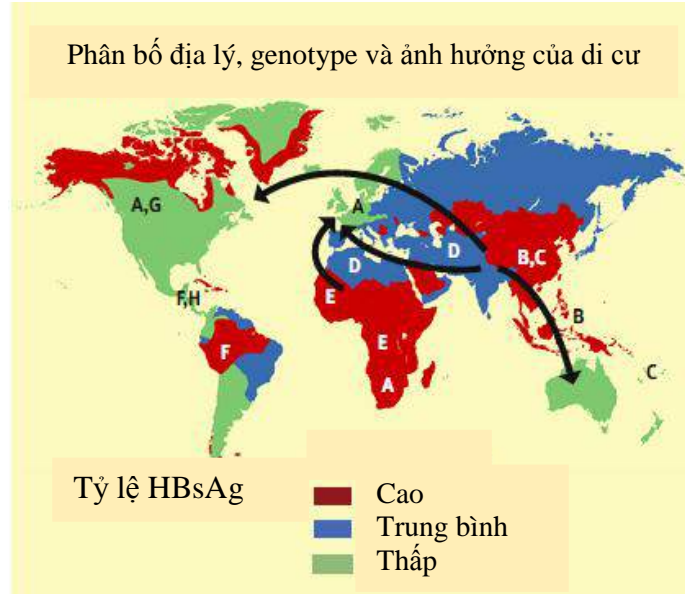
Viêm gan B mạn tính là tình trạng viêm hoại tử nhu mô gan mạn tính do nhiễm HBV mạn tính. Viêm gan B mạn tính có thể chia làm hai loại: HBeAg (+) hoặc HBeAg (-) [39]

##### ***1.1.2. Tình hình nhiễm HBV trên thế giới và tại Việt Nam***

###### ***1.1.2.1. Trên thế giới***

Theo WHO, ước tính có trên 2 tỷ người nhiễm HBV trên toàn thế giới; trong số đó có khoảng 360 triệu người nhiễm virus mạn tính; 600.000 người tử vong mỗi năm do hậu quả của nhiễm HBV [58].

Tỷ lệ nhiễm HBV trên thế giới thay đổi theo các vùng địa lý khác nhau. Ở châu Á (đặc biệt là Đông Nam Á, Trung Quốc, Phillipin, Indonesia), Trung Đông, châu Phi và một số vùng Nam Mỹ, tỷ lệ nhiễm HBV ở mức cao, từ 8-15% [37]. Vùng có tỷ lệ nhiễm virus trung bình (2-7%) bao gồm Nhật Bản, Nam Mỹ, Đông Âu, Nam Âu, và một phần trung tâm châu Á. Tỷ lệ này thấp nhất ở các nước Bắc Âu, Úc, vùng phía Nam Nam Mỹ, Canada và Mỹ, với số người nhiễm HBV dưới 2% dân số [34].

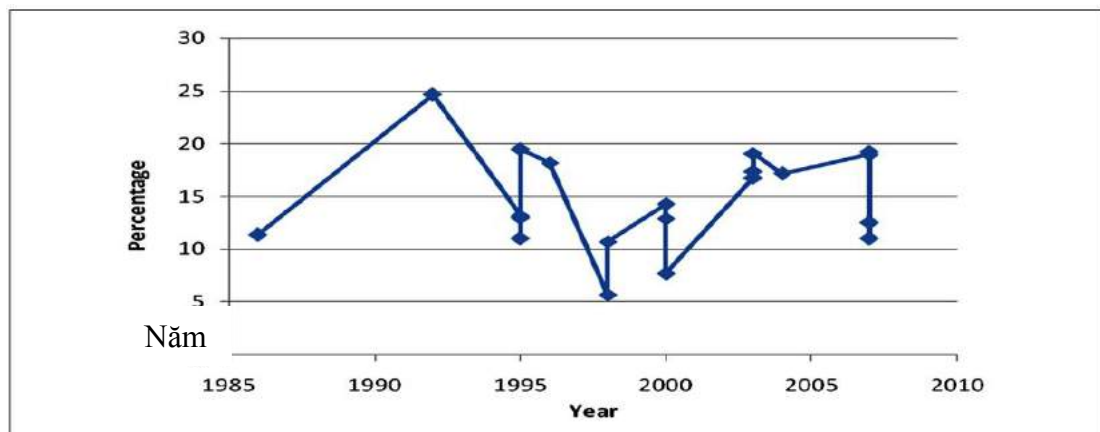


**Hình 1.1. Phân bố địa lý genotype virus HBV và ảnh hưởng của di cư [35]**

#### 1.1.2.2. Tại Việt Nam

Tại Việt Nam, tính đến năm 2005 ước tính có 8,4 triệu người mang virus HBV mạn tính và có 233.000 người chết do các bệnh liên quan, bao gồm viêm gan B cấp và mạn, xơ gan, suy gan, ung thư gan do virus HBV [48].

Tùy theo thiết kế nghiên cứu và đối tượng nghiên cứu, tỷ lệ nhiễm HBV ở Việt Nam trong cộng đồng thay đổi từ 5,7-24,7% [49].



**Hình 1.2. Tỷ lệ nhiễm HBV trong các nghiên cứu cộng đồng và trên các đối tượng khỏe mạnh [48]**

Virus HBV lây truyền qua đường truyền máu hoặc tiếp xúc với các chế phẩm máu, quan hệ tình dục và từ mẹ sang con.

Tỷ lệ mang HBsAg cao ở những nhóm đối tượng có nguy cơ cao:

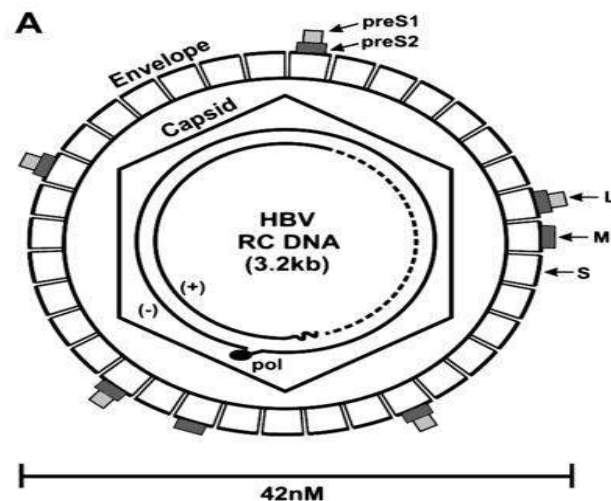
- 12,4 % ở nhóm nhân viên Y tế [36].
- 21,1 % ở nhóm cho máu nhiều lần [41].
- 19,2 % ở nhóm tiêm chích và mại dâm [57].
- 24,7% ở nhóm HIV dương tính [56].

Theo Hipgrave và cộng sự, phân bố tỷ lệ nhiễm HBV theo tuổi tại Việt Nam thay đổi như sau: 12,5% ở trẻ sơ sinh, 18,4% ở trẻ nhỏ, 20,5% ở thanh thiếu niên và 18,8% ở người lớn [45]. Điều này cho thấy ở nước ta đường lây truyền từ mẹ sang con đóng góp một tỷ lệ lớn trong việc lây truyền virus HBV.

### 1.1.3. Virus viêm gan B

#### 1.1.3.1. Cấu trúc virus viêm gan B

Virus viêm gan B (HBV) thuộc họ Hepadnaviridae. Có 8 genotype với sự phân bố khác nhau theo vị trí địa lý trên thế giới. Virus viêm gan B hoàn chỉnh (còn gọi là tiểu thể Dane) là một khối hình cầu đường kính 42nm, gồm 3 lớp [53].



**Hình 1.3. Cấu trúc virus Viêm gan**

Lớp ngoài cùng: Lớp lipid kép gắn nhiều glycoprotein của virus, có kháng nguyên bề mặt HbsAg.

Lớp giữa: Lớp vỏ nucleocapsid đường kính 27 nm và có hình lăng trụ, được cấu thành từ 240 protein lõi (HBcAg).

Lớp trong cùng: Bộ gen chứa một chuỗi xoắn kép ADN khoảng 3200 nucleotid và ADN polymerase. Bộ gen có 4 khung đọc mở, mã hóa cho 4 protein chính của virus: S – bề mặt, P – polymerase, C- lõi, X – protein X [55].

#### 1.1.3.2. Sự nhân lên của virus

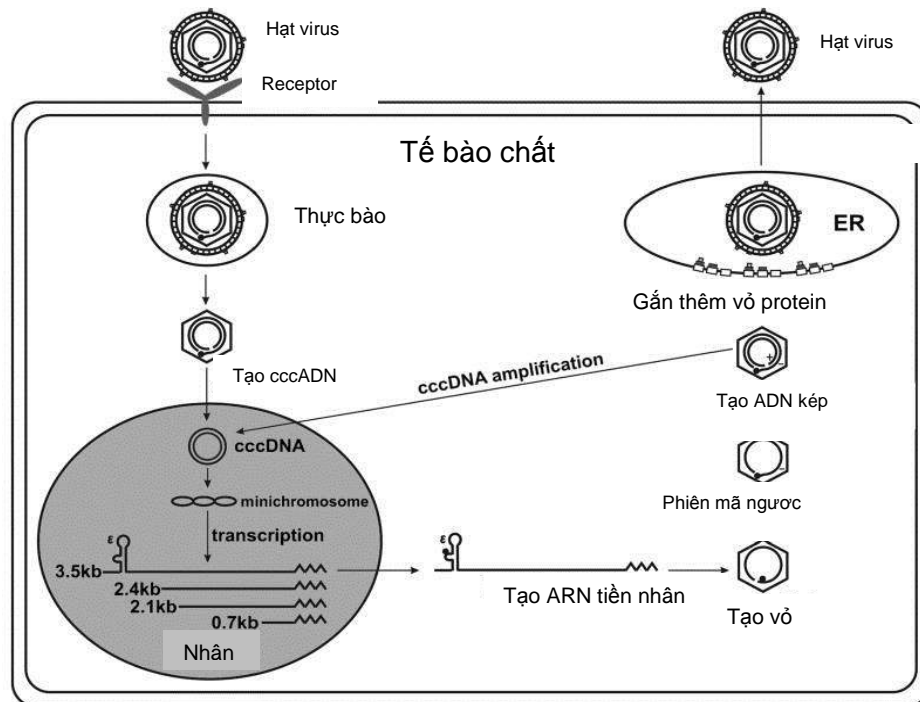
- Hạt virus gắn với tế bào gan qua một protein thuộc họ carboxypeptidase của vật chủ. Sau khi cởi vỏ, phần nucleocapsid của virus xâm nhập vào bào tương. Tại đây, phần lõi di chuyển vào nhân tế bào.

- Trong nhân tế bào, gen của virus được chuyển thành dạng vòng khép kín (cccADN). Virus sử dụng ARN polymerase II của vật chủ để sao chép từ cccADN thành ARN genome và tiền genome ổn định.

- Toàn bộ ARN được vận chuyển ra tế bào chất để dịch mã và tổng hợp lớp vỏ, lõi và tiền lõi (pre-core), ADN polymerase và protein X.

- Sau cùng, phần nucleocapsid được lắp ráp tại bào tương và ARN bắt đầu thực hiện phiên mã ngược để tạo ra ADN virus. Sau khi tạo chuỗi ADN kép, một phần nhỏ lõi virus được vận chuyển vào nhân. Tại đây, chúng chuyển thành dạng cccADN để tồn tại lâu dài với vai trò khuôn mẫu sao chép trong nhân tế bào vật chủ; phần lớn các nucleocapsid sẽ nảy chồi vào lưới nội sinh chất hoặc thể Golgi để lắp ráp tiếp phần vỏ. Sau đó virus được giải phóng ra khỏi tế bào bằng túi vận chuyển dưới dạng hạt virus hoàn chỉnh [44].





**Hình 1.4. Quá trình nhân lên của virus Viêm gan B [53]**

#### **1.1.4. Đáp ứng miễn dịch trong viêm gan B và ý nghĩa của các dấu ấn huyết thanh**

##### **1.1.4.1. Đáp ứng miễn dịch trong viêm gan B**

##### **1.1.4.1.1. Đáp ứng miễn dịch tự nhiên**

Thông thường, sự xâm nhập của virus khởi động miễn dịch tự nhiên, giải phóng các INF  $\alpha$ ,  $\beta$  từ những tế bào nhiễm virus để ngăn cản sự phát tán và nhân lên của virus. Tuy nhiên, các nghiên cứu cho thấy khi vào cơ thể và phát tán trong tế bào gan, HBV không gây ra được các đáp ứng miễn dịch tự nhiên. Đó là nhờ một số cơ chế giúp HBV “ẩn mình” đối với hệ miễn dịch tự nhiên: giữ lại khuôn mẫu phiên mã trong nhân tế bào; sản xuất các mRNA giống với tế bào vật chủ và bao bọc bộ gen đã nhân lên trong vỏ capsid khi di chuyển ra tế bào chất [31].

##### **1.1.4.1.2. Đáp ứng miễn dịch thu được**

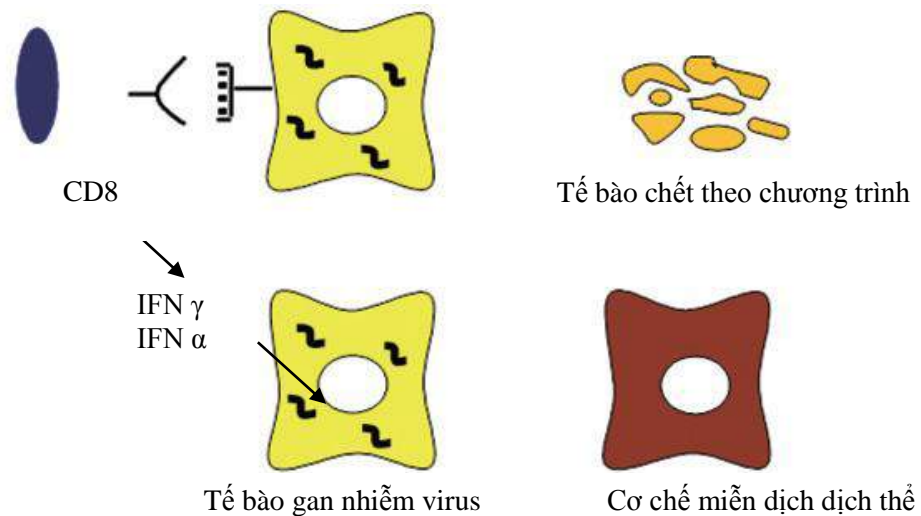
Miễn dịch dịch thể: Các kháng thể đóng vai trò quan trọng trong việc thanh thải virus bằng cách gắn với các thành phần của virus trong máu, loại bỏ và không cho chúng vào tế bào gan [29].

Tế bào T CD4: Tế bào CD4 không tham gia trực tiếp vào quá trình thanh thải virus và hủy hoại tế bào. Nhiệm vụ của chúng là hoạt hóa các tế bào B đặc hiệu với virus và tế bào T CD8 [41].

Tế bào T CD8: Các tế bào CD8 đặc hiệu với virus đóng vai trò chủ chốt trong thanh thải virus và dẫn đến các tổn thương gan. Ở những người nhiễm virus mạn tính, cơ thể sản xuất ra các CD8 thiếu hụt về chất lượng và/hoặc số lượng, nên không thể loại trừ hoàn toàn virus [25].

Tế bào T độc CTL (T CD8) có nhiệm vụ tiêu diệt các tế bào nhiễm virus qua hai cơ chế [32]:

- Gắn trực tiếp với tế bào gan và gây chết theo chương trình
- Tiết ra các IFN gamma, từ đó khuếch đại phản ứng viêm và hoạt hóa các đáp ứng miễn dịch ngoài tế bào



**Hình 1.5. Đáp ứng miễn dịch của tế bào T với nhiễm HBV [32]**

Ngoài ra, các cytokine như IFN  $\alpha$ ,  $\beta$  được tiết ra từ nhiều tế bào khác của hệ miễn dịch như tế bào NK, NKT, CD4... cũng góp phần ngăn cản sự nhân lên của virus [50]. Những đáp ứng miễn dịch không đầy đủ của cơ thể gây nên một phản ứng tiêu diệt virus và hủy hoại tế bào gan ở mức thấp, dẫn tới nhiễm virus mạn tính.

### 1.1.4.2. Ý nghĩa của các dấu ấn huyết thanh

**Bảng 1.1 Các dấu ấn huyết thanh của virus HBV và ý nghĩa [35]**

Dấu ấn huyết thanh	Định nghĩa	Ý nghĩa lâm sàng
HBsAg	Kháng nguyên bề mặt virus HBV	Chẩn đoán nhiễm virus
antiHBs	Kháng thể kháng nguyên bề mặt virus HBV	Đáp ứng miễn dịch/phục hồi sau khi nhiễm virus hoặc tiêm vaccine
HBcAg	Kháng nguyên lõi virus HBV	Không tìm thấy trong huyết thanh, chỉ xuất hiện trong tế bào gan
antiHBc	Kháng thể của kháng nguyên lõi virus HBV	Biểu hiện nhiễm virus giai đoạn cấp (IgM) hoặc giai đoạn muộn hơn (IgG)
HBeAg	Kháng nguyên xuất hiện trong huyết thanh	Thường thể hiện tải lượng virus cao trong máu
antiHBe	Kháng thể của kháng nguyên HBeAg	Có thể xuất hiện khi lượng virus nhân lên nhiều/ít
HBV ADN	Vật liệu gen của virus trong huyết thanh	Thể hiện sự nhân lên của virus; đáp ứng với điều trị

### 1.1.5. Diễn biến tự nhiên viêm gan B mạn tính

Diễn biến tự nhiên của viêm gan B mạn tính trải qua 3 giai đoạn [45]

#### 1.1.5.1. Giai đoạn dung nạp miễn dịch

Đặc điểm:

- HBeAg (+)
- ALT/AST bình thường
- HBV DNA > 10<sup>5</sup> bản sao/ml
- Gần như không có phản ứng viêm và xơ hóa tế bào gan.

### 1.1.5.2. Giai đoạn miễn dịch hoạt động

Đặc điểm:

- HBeAg (+) khi virus đang nhân lên mạnh hoặc HBeAg (-) khi virus nhân lên ít hoặc không nhân lên

- ALT/AST tăng cao

- HBV DNA thấp hơn nhưng vẫn cao ( $>10^4$  bản sao/ml)

- Có biểu hiện viêm gan, kèm theo hoặc không kèm theo xơ gan

Những người nhiễm virus sau khi sinh chuyển sang giai đoạn này khá nhanh, trong khi những người nhiễm virus từ trong bào thai phải mất vài năm trước khi kết thúc giai đoạn dung nạp miễn dịch. Trong giai đoạn này, cơ thể vật chủ nhận ra HBV là một vật thể lạ, từ đó khởi động các đáp ứng miễn dịch, dẫn đến tổn thương gan. Ở những bệnh nhân có HBeAg (+), nồng độ HBV ADN giảm rất nhanh và sau đó diễn ra chuyển đảo huyết thanh – HBeAg (-) và antiHBe (+).

Sau khi chuyển đảo huyết thanh, có 4 khả năng có thể xảy ra:

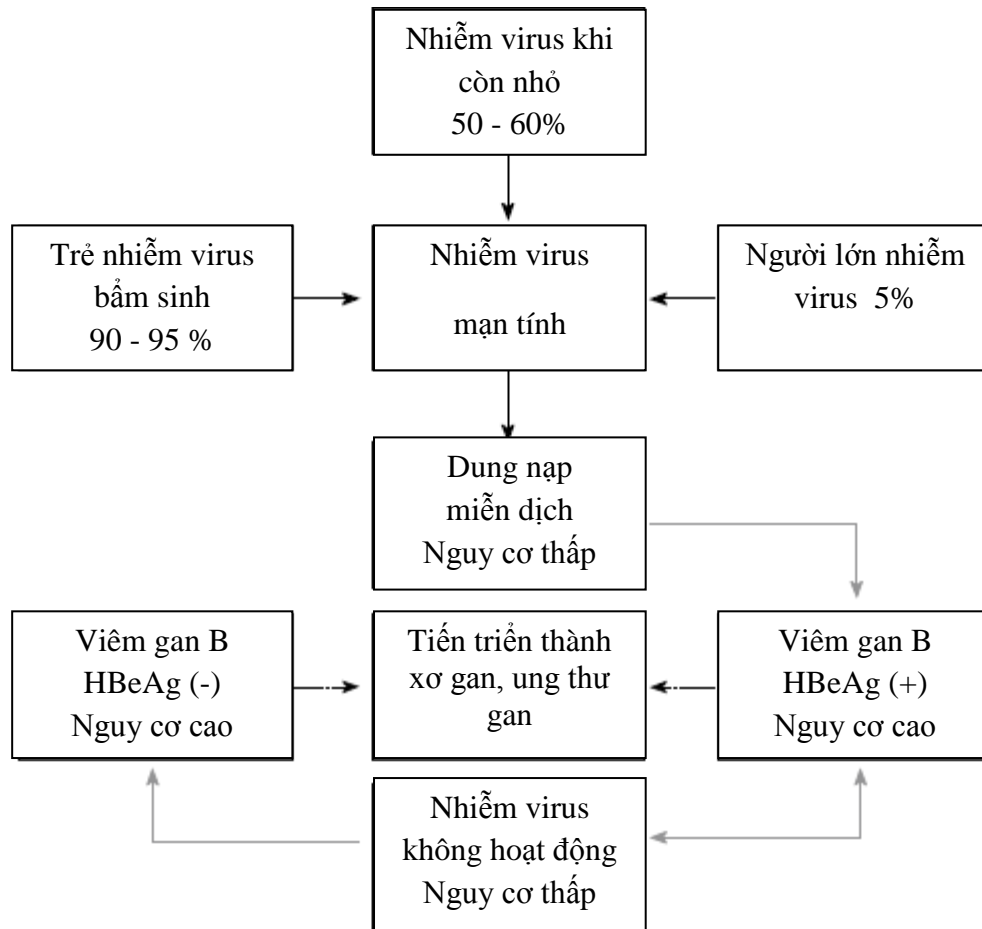
- Chuyển đảo ngược lại HBeAg (+)/ antiHBe (-), kèm theo một đợt cấp viêm gan (1).

- Vẫn tiếp tục giai đoạn miễn dịch hoạt động, với ALT/AST tăng, HBV ADN cao trên  $10^4$  bản sao/ml (2).

- Bước vào giai đoạn nhiễm virus không hoạt động và ở giai đoạn này đến suốt đời (3).

- Bước vào giai đoạn nhiễm virus không hoạt động, tuy nhiên có những đợt viêm gan cấp antiHBe (+), ALT/AST tăng, HBV ADN cao trên  $10^4$  bản sao/ml (4).

Những bệnh nhân ở nhóm (1) và (4) có nguy cơ tiến triển thành ung thư gan và xơ gan cao hơn.



**Hình 1.6. Diễn biến tự nhiên nhiễm HBV mạn tính [51]**

### 1.1.5.3. Giai đoạn nhiễm virus không hoạt động

Đặc điểm:

- HBeAg (-)/ anti HBeAg (+).
- ALT/AST bình thường.
- HBV DNA thấp (dưới  $10^4$  bản sao/ml).
- Cải thiện tình trạng xơ hóa gan và phản ứng viêm.

Phần lớn các bệnh nhân sau khi bước vào giai đoạn này, phản ứng xơ hóa và viêm gan sẽ ngừng tiến triển hoặc tiến triển rất ít. Tuy nhiên, một phần nhỏ vẫn tiếp tục xơ hóa gan ở mức trung bình, hoặc nặng. Điều này có thể do những bệnh nhân này đã có xơ gan ở mức trung bình trước khi chuyển sang giai đoạn 3, hoặc họ có những đợt viêm gan cấp tái đi tái lại nhưng không phát hiện được.

### **1.1.6. Lâm sàng và cận lâm sàng của viêm gan B**

#### **1.1.6.1 Lâm sàng và cận lâm sàng của viêm gan B cấp [2]**

*Chẩn đoán:*

- Có tiền sử truyền máu hay các chế phẩm của máu, tiêm chích, quan hệ tình dục không an toàn trong khoảng từ 4 tuần đến 6 tháng.

- Lâm sàng: có thể có các triệu chứng chán ăn, mệt mỏi, vàng da, tiểu ít sẫm màu, đau tức vùng gan, nôn, buồn nôn, phân bạc màu...

- Cận lâm sàng:

+ AST, ALT tăng cao (thường tăng trên 5 lần so với giá trị bình thường).

+ Bilirubin tăng cao, chủ yếu là Bilirubin trực tiếp.

+ HBsAg (+) hoặc (-) và anti-HBc IgM (+)

#### **1.1.6.2 Lâm sàng viêm gan B mạn**

- *Triệu chứng lâm sàng*

Triệu chứng lâm sàng của viêm gan B mạn tính rất thay đổi từ không triệu chứng tới suy gan giai đoạn cuối dẫn đến tử vong.

Các triệu chứng rất không đặc hiệu: mệt mỏi, chán ăn, đầy bụng, rối loạn tiêu hóa, sốt, gầy sút cân. Đôi khi bệnh nhân có cảm giác đầy tức bụng, đau nhẹ hạ sườn phải [3].

Mệt mỏi là triệu chứng thường gặp; vàng da liên tục hoặc từng đợt hay gặp ở những trường hợp nặng hoặc tiến triển. Vàng da đậm lên từng đợt, chán ăn, mệt mỏi tăng dần là các triệu chứng của các đợt viêm gan cấp. Các đợt cấp này có thể xảy ra tự nhiên, dẫn tới tổn thương gan tiến triển.

Các biến chứng của xơ gan xuất hiện ở giai đoạn muộn, bao gồm cổ chướng, phù, chảy máu đường tiêu hóa, bệnh não gan, rối loạn đông máu, hoặc lách to.

Các triệu chứng ngoài gan trong viêm gan B mạn tính là kết quả của sự lắng đọng các phức hợp miễn dịch, bao gồm viêm đau khớp (hay gặp), các tổn thương xuất huyết trên da, viêm cầu thận, viêm mạch (hiếm gặp hơn) [27].

- *Cận lâm sàng viêm gan B mạn tính*

Men gan AST/ALT tăng cao liên tục hoặc từng đợt trong viêm gan B mạn tính.

Những xét nghiệm chức năng gan khác cũng thay đổi khi có tổn thương gan: tăng bilirubin, giảm albumin, giảm prothrombin.

Có sự khác nhau về các chỉ số này giữa viêm gan B cấp và mạn tính. Trong viêm gan cấp, tổn thương viêm hoại tử ở mức độ nặng hơn, dẫn đến nồng độ bilirubin và men gan tăng cao hơn. Ngược lại, viêm gan B mạn tính gây ra tổn thương trường diễn và làm suy giảm chức năng gan, dẫn đến giảm albumin máu và giảm tỷ lệ prothrombin nhiều hơn viêm gan cấp tính [38].

Ở giai đoạn nặng, tiến triển thành xơ gan, có thể thấy sự biến đổi các chỉ số công thức máu như thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, làm tăng nguy cơ chảy máu và nhiễm trùng [26].

### **1.1.7. Điều trị**

Người ta thấy rằng sự nhân lên và tình trạng hoạt động của virus chính là tác nhân dẫn đến tổn thương gan và sự tiến triển của bệnh. Chính vì vậy, điều trị viêm gan B mạn tính nhằm làm thuyên giảm bệnh gan, ức chế sự nhân lên của virus. Mục đích cuối cùng là ngăn cản sự tiến triển thành xơ gan, suy gan và ung thư gan. Để đánh giá kết quả điều trị người ta dựa vào các chỉ số men gan, tải lượng virus trong máu, sự mất kháng nguyên HBeAg (có hoặc không kèm theo antiHBe), cũng như mức độ tổn thương gan và xơ gan trên mô bệnh học.

#### **1.1.7.1. Thuốc kháng virus**

Hiện nay trên thế giới có 7 loại thuốc được sử dụng trong điều trị viêm gan B mạn tính, chia làm hai nhóm thuốc điều trị chính:

❖ *Interferon(IFN) (nhóm dung hòa miễn dịch)*

Nhóm này bao gồm các thuốc: Interferon- $\alpha$ ; pegIFN- $\alpha$ . IFN- $\alpha$  có tác dụng chống virus và củng cố hệ miễn dịch của cơ thể. Dạng pegIFN- $\alpha$  cải thiện tính chất dược động học nên có thể tiêm hàng tuần thay vì uống hàng

ngày. Các nghiên cứu cho thấy những bệnh nhân điều trị IFN- $\alpha$  có đáp ứng giảm ALT, giảm HBV ADN, mất HBeAg nhiều hơn so với nhóm chứng không dùng thuốc [28]. Đáp ứng với điều trị phụ thuộc vào men gan và tải lượng virus trước khi điều trị: ALT cao, HBV ADN thấp có xu hướng đáp ứng tốt hơn với điều trị.

❖ *Thuốc kháng virus*

Nhóm này bao gồm các thuốc: lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine, tenofovir.

Các thuốc kháng virus làm giảm tỷ lệ ung thư gan, giảm và thậm chí cải thiện tình trạng xơ gan [30],[40]. Nồng độ ALT cao trước khi điều trị tiên lượng kết quả điều trị tốt đối với bệnh nhân HBeAg (+), tuy nhiên không có một tiêu chuẩn cụ thể nào đối với bệnh nhân HBeAg (-) [62].

Việc lựa chọn thuốc phụ thuộc vào tác dụng, sự kháng thuốc, tác dụng phụ và tình trạng bệnh nhân [38], [39]:

- Lamivudine có tác dụng ức chế sự nhân lên của HBV, cải thiện tình trạng bệnh gan. Tỷ lệ chuyển đảo huyết thanh sau 1 năm điều trị Lamivudine bằng với 16 tuần điều trị IFN- $\alpha$  nhưng thấp hơn 1 năm điều trị pegIFN- $\alpha$ . Thuốc ít tác dụng phụ, dung nạp tốt, là thuốc được lựa chọn đầu tay với bệnh nhân xơ gan mất bù và trẻ em. Tuy nhiên, tác dụng của Lamivudine giảm theo thời gian do kháng thuốc.

- Adefovir ức chế hoạt động của cả men ADN polymerase và men sao chép ngược. Tốc độ kháng thuốc của Adefovir chậm hơn so với Lamivudine.

- Entecavir có hiệu quả hơn Lamivudine và Adefovir, đặc biệt với những trường hợp kháng Lamivudine.

- Telbivudine có tác dụng ức chế virus tốt hơn Lamivudine, nhưng cũng có tỷ lệ kháng thuốc cao.

- Tenofovir là thuốc điều trị HBV và HIV; có cấu trúc gần giống Adefovir nhưng tác dụng phụ ít hơn nên liều an toàn cao hơn: 300mg/ngày so



với liều Adefovir 10mg/ngày. Với liều này, tác dụng ức chế virus của Tenofovir cũng tốt hơn. Tenofovir không gây kháng thuốc khi điều trị trong thời gian dưới 3 năm.

Ngoài ra có thể sử dụng phác đồ phối hợp các thuốc khác nhau để tăng tác dụng của kháng virus và giảm nguy cơ kháng thuốc.

#### *1.1.7.2. Điều trị hỗ trợ*

Các biện pháp điều trị hỗ trợ với viêm gan B mạn tính bao gồm [1]:

Thể nhẹ:

- Dịch đẳng trương: glucose 5%, muối, ringerlactat...
- Tăng bền vững tế bào gan: fortec, legalon...
- Các vitamin nhóm B
- Nhuận mật: sorbitol, chophytol...
- Thuốc lợi tiểu: furocemid, spironolacton...

Thể nặng:

- Truyền đạm, vòng morihepamin
- Nếu có rối loạn đông máu: tiêm vitamin K, truyền plasma tươi
- Nếu có xuất huyết tiêu hóa: truyền khối hồng cầu, thuốc chống chảy máu transamine
- Giảm ammoniac đường tĩnh mạch bằng phylorpa, đường ruột bằng lactulose

## **1.2. Viêm gan B theo Y học Cổ truyền (YHCT)**

### ***1.2.1 Khái niệm***

Trong những y văn cổ của YHCT, người xưa đã sớm đề cập đến một số chứng bệnh thường gặp trong lĩnh vực gan mật. Trong “Hoàng đế nội kinh” – một bộ sách kinh điển nhất của YHCT Trung Quốc- ở chương “Binh nhân khí tượng luận” đã mô tả chứng bệnh có biểu hiện vàng da, vàng mắt...trên lâm sàng và gọi đó là hoàng đản [6]. Nguyên nhân chính của Hoàng đản là thấp.

Do thấp trệ ở trung tiêu, công năng tỳ vị suy yếu, ảnh hưởng đến sơ tiết của can đởm mà dẫn đến đờm dịch không đi theo đường bình thường mà thẩm nhập vào huyết dịch, tràn ra bì phu mà phát sinh Hoàng đản. Trong bộ sách “Kim quỹ yếu lược” đã phân Hoàng đản ra làm 5 loại: Hoàng đản, cốc đản, tửu đản, nữ lao đản và hắc đản; các phương pháp điều trị tương ứng như thanh nhiệt trừ thấp, thẩm thấp lợi niệu thoái hoàng...với các bài thuốc cổ phương điều trị có hiệu quả như: “Nhân trần cao thang”, “Nhân trần ngũ linh tán”...vẫn được các thầy thuốc lâm sàng ứng dụng cho đến ngày nay [6]. Ở Việt Nam thế kỷ thứ XIV danh y Tuệ Tĩnh cũng phân Hoàng đản ra thành 5 loại, nhưng lấy Hoàng hãn thay Hắc đản; ông cũng đưa ra một số vị thuốc để điều trị như Chi tử, Ý dĩ, Hoàng cầm...trong bộ sách “Nam dược thần hiệu” của mình [21]. Trong “Hải Thượng y tông tâm lĩnh”, Hải Thượng Lãn Ông (thế kỷ thứ XVIII) đã cho Hoàng đản là bệnh thuộc về thấp và chủ trương dùng các vị thuốc và bài thuốc thiên về thẩm thấp lợi niệu như bài “Tứ linh tán” hay “Ngũ linh tán”gia vị, luôn phối hợp với Nhân trần là vị thuốc được coi là chủ dược trong điều trị Hoàng đản [22].

Trong bệnh lý gan mật, còn một dấu hiệu cơ năng nữa thường gặp trên lâm sàng là biểu hiện đau tức vùng hạ sườn phải. YHCT thường mô tả trong chứng hiếp thống. “Hiếp” là vùng mạng sườn, “thống” là đau. Theo YHCT, vùng mạng sườn là chỗ trú của can đởm, do vậy hiếp thống có mối liên quan chặt chẽ với rối loạn chức năng can đởm. Can với chức năng điều đạt, đờm có chức năng sơ tiết; bởi vậy khi Can khí thăng giáng thất thường, đờm dịch sơ tiết bị rối loạn làm cho mạch lộ không thông, huyết ứ đình ngưng hoặc kinh mạch mất nuôi dưỡng đều có thể là những nguyên nhân dẫn đến Hiếp thống. Chứng Hiếp thống có thể khái quát thành hai loại hư và thực. Thực chứng có thể phân thành: Khí ngưng huyết ứ, Can đởm thấp nhiệt.

Đây chính là nền tảng về mặt lý luận cho những người thầy thuốc y học cổ truyền vận dụng để đưa ra những nguyên lý, phương pháp điều trị và chọn lựa, xây dựng những bài thuốc điều trị phù hợp với từng thể bệnh trên lâm sàng.

### **1.2.2. Các thể bệnh viêm gan virus B theo y học cổ truyền [11], [12].**

Được miêu tả trong trạng hoàng đả, hiệp thông của YHCT. Trên lâm sàng chia làm hai thể: cấp tính và mạn tính. Thể cấp tính do thấp nhiệt gây ra thuộc phạm vi chứng dương hoàng (nếu có hoàng đả). Thể mạn tính do sự giảm sút công năng của các tạng can, tý thuộc phạm vi chứng âm hoàng (nếu có vàng da kéo dài).

#### **1.2.2.1. Thể cấp tính (do thấp nhiệt gây ra)**

-Triệu chứng: Da mắt vàng tươi, bứt rứt khó chịu, người nóng, bực tức, chán ăn miệng đắng khô, bụng đầy hoặc nôn, buồn nôn, mệt mỏi, ngứa hoặc không, tiểu ít vàng như nước vôi, táo bón, ria lưỡi đỏ, rêu vàng nhớt, mạch Huyền Hoạt, Sác hoặc Nhu Sác.

- Pháp: Thanh lợi thấp nhiệt. Dùng bài Nhân Trần Cao Thang gia giảm:

Nhân trần 40g	Bồ công anh 10g
Chi tử 12g	Thỏ phục 10g
Sinh đại hoàng 8g	

+ Nhiệt thịnh: Thêm Hoàng bá, Thạch cao.

#### **1.2.2.2. Thể mạn tính (là thể viêm gan có vàng da kéo dài gọi là âm hoàng)**

- Triệu chứng: miệng đắng, không muốn ăn, bụng đầy trướng, ngực sườn đầy tức, miệng khô, lưỡi nhợt, đau nóng vùng gan, da vàng tối, tiểu tiện vàng táo, lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch huyền.

- Pháp chữa: thanh nhiệt lợi thấp, thoái hoàng, kiện tý trừ thấp.

- Bài thuốc: Nhân trần ngũ linh tán gia giảm

Bạch truật 10g	Đẳng sâm 16g
Nhân trần 12g	Phục linh 10g

Trạch tả 12g

Trư linh 8g

Xa tiền tử 12g

Ý dĩ nhân 12g

**1.2.3. Bài thuốc Nhân trần cao thang [13]***1.2.3.1. Thành phần: Nhân trần 18g, Chi tử 9g, Đại hoàng 6g.***a. Nhân trần [17].**Tên khoa học: *Adenosma caeruleum* R. Br

Trong Y học cổ truyền, cây nhân trần còn có tên gọi là hoắc hương núi, họ hoa Mồm chó. Thân cây nhỏ, màu tím, có lông trắng mịn. Lá mọc đối, hình trứng, đầu lá dài và nhọn, mép có răng cưa, hai mặt lá có nhiều lông mịn, toàn thân và lá có mùi thơm. Hoa mọc thành chùm dạng bông ở kẽ lá, tràng hoa màu tím xanh, môi trên hình lưỡi, môi dưới xẻ thành năm thùy đều nhau. Quả nang có nhiều hạt nhỏ.

***Cơ chế dược lý và tác dụng của nhân trần***

Nhân trần vị hơi đắng, tính hơi hàn, có công dụng thanh nhiệt, lợi thấp, lợi mật, được dùng để chữa các chứng hoàng đản, tiểu tiện bất lợi, viêm loét da do phong thấp....

Các nghiên cứu hiện đại cho thấy, nhân trần có tác dụng làm tăng tiết và thúc đẩy quá trình bài xuất dịch mật, bảo vệ tế bào gan, ngăn ngừa tình trạng gan nhiễm mỡ, làm hạ huyết áp, thúc đẩy tuần hoàn, giải nhiệt, giảm đau và chống viêm:

- Tác dụng lợi mật: nước sắc thuốc có tác dụng làm giảm trương lực cơ vòng Oddi của chó gây mê. Chất 6,7-dimethoxycoumarin là chất có tác dụng lợi mật chủ yếu, cùng dùng với Chi tử tăng thêm tác dụng lợi mật.
- Thuốc có tác dụng bảo vệ gan chống nhiễm độc của carbon tetrachloride trên chuột cống thí nghiệm.
- Có tác dụng hạ lipid huyết, làm giãn mạch vành và hạ áp.

- Thành phần dầu bay hơi có tác dụng ức chế mạnh loại nấm gây bệnh ngoài da. Nước sắc thuốc có tác dụng ức chế có mức độ khác nhau đối với các loại vi khuẩn lao, trực khuẩn bạch hầu, thương hàn, phó thương hàn A, trực khuẩn mũ xanh, trực khuẩn coli, trực khuẩn lî, tụ cầu vàng, não mô cầu, virus cúm. Thuốc còn có tác dụng giết xoắn khuẩn, tăng hấp thu Gentamycin nâng cao hiệu quả điều trị của thuốc.

Nhân trần giúp cải thiện công năng miễn dịch và ức chế sự tăng sinh của tế bào ung thư.

Trên lâm sàng, nhân trần đã được sử dụng để điều trị các bệnh: viêm gan truyền nhiễm cấp tính thể vàng da, vàng da tán huyết do thương hàn ở trẻ sơ sinh, giun chui ống mật, rối loạn lipid máu, thiếu năng mạch vành, eczema dai dẳng ở trẻ em, viêm loét miệng, nấm da...

#### *Cách dùng trà nhân trần*

Với những người uống rượu, bia nhiều mỗi ngày uống một chai nước nhân trần sẽ giảm phần nào tác hại của rượu đến gan: Nhân trần, hạt muồng sao, cam thảo sống, rau má khô sắc lên uống hàng ngày.

Viêm gan kèm theo sốt, vàng da, ra nhiều mồ hôi ở đầu, miệng khô, bụng đầy, tiểu tiện khó. Dùng nhân trần, chi tử, đại hoàng sắc lấy nước uống chia làm 3 lần trong ngày.

Chữa viêm túi mật hiệu quả dùng nhân trần, bồ công anh, nghệ vàng sắc uống hàng ngày.

Khi bị say nắng, đau đầu, sốt nóng dùng nhân trần, hành tằm sắc lên để nguội uống.

Mắt bị sưng, đỏ, đau lấy nhân trần, mã đề mỗi thứ một nắm sắc uống cho tới khi hết đau

Mát gan lợi mật, thanh nhiệt dùng nhân trần, bông mã đề, bán biên liên sấy hoặc phơi khô, tán vụn. Mỗi ngày dùng 50g hãm với nước sôi uống thay trà trong ngày.

**b. Chi tử [17].**

Chi tử là tên thuốc của quả Dành dành còn gọi là Sơn chi, Sơn chi tử (Fructus Gardeniae) là quả chín phơi hay sấy khô của cây Dành dành (Gardenia Jasminoides Ellis) thuộc họ Cà phê (Rubiaceae).

Vị đắng tính hàn, qui kinh Tâm Phế Can Vị. Có tác dụng thanh nhiệt, lợi thấp, lương huyết.

Chi tử có một glucozit màu vàng gọi là Gardenin, khi thủy phân cho phần không đường gọi là Gardenidin, tương tự với chất anpha croxetin  $C_{20}H_{24}O_4$  hoạt chất của vị Hồng hoa. Ngoài ra trong Dành dành còn có Tanin, tinh dầu, chất pectin.

Tác dụng:

+ Ưc chế trung khu sản nhiệt như Hoàng cầm, Hoàng liên nhưng yếu hơn.

+ Lợi mật: quả Dành dành làm tăng tiết mật. Thực nghiệm chứng minh trên súc vật sau khi thất ống dẫn mật, Chi tử có tác dụng ức chế không cho bilirubin trong máu tăng, dịch Chi tử làm tăng co bóp túi mật.

Cầm máu: Chi tử sao cháy thành than có tác dụng cầm máu.

Kháng khuẩn: thuốc có tác dụng ức chế trực khuẩn lỵ, tụ cầu vàng, trực khuẩn mủ xanh.

An thần: thuốc có tác dụng chữa mất ngủ trong các bệnh viêm nhiễm do sốt cao làm não xung huyết và hưng phấn thần kinh.

Thực nghiệm đã chứng minh nước ngâm kiệt Chi tử có tác dụng an thần đối với chuột trắng.

Hạ huyết áp: trên súc vật thực nghiệm cũng đã chứng minh thuốc có tác dụng hạ áp.

Ngoài ra trên súc vật thực nghiệm, thuốc có tác dụng ức chế tế bào ung thư trong nước bụng.

**c. Đại hoàng [17].**

Tên khoa học: Rhizoma Rhei

Đại hoàng còn gọi là Xuyên Đại hoàng, Tướng quân, Cẩm Văn dùng làm thuốc được ghi đầu tiên trong sách Bản kinh, là thân rễ phơi hay sấy khô của nhiều loại Đại hoàng như Chưởng diệp Đại hoàng (*Rheum palmatum* L.); Đường cỏ Đại hoàng (*Rheum officinale* Baill.) đều thuộc họ Rau răm (*Polygenaceae*). Vị thuốc này màu vàng nên gọi là Đại hoàng. Còn gọi là Tướng quân vì vị thuốc này có khả năng tống cái cũ sinh cái mới rất nhanh như dẹp loạn.

Đại hoàng vị đắng, tính hàn, qui kinh Tỳ, Vị, Đại tràng, Can, Tâm.

Trong Đại hoàng có 2 loại hoạt chất có tác dụng ngược nhau. Loại có tác dụng tẩy là các dẫn chất của anthraquinone glycoside tổng lượng chiếm khoảng 3 - 5% phần lớn ở trạng thái kết hợp gồm có chrysophanol emodin, aloe-emodin, rhein và physcion, loại có tác dụng thu liễm là các hợp chất có tanin (rheotannoglycosid) chủ yếu có glucogallin, rheumtannic acid, gallic acid, catechin, tetrarin, cinnamic acid, rheosmin. Ngoài ra còn có acid béo, calcium axalate, glucose, fructose, sennoside A,B,C,D,E, các acid hữu cơ và các chất giống oestrogene.

Đại hoàng có tác dụng: tả hạ công tích, tả hỏa, thanh nhiệt giải độc, hoạt huyết hóa ứ, lợi thủy thanh nhiệt hóa thấp. Chủ trị các chứng: tích trệ chứng thực, lỵ tật, đau đầu do thực hỏa, mắt đỏ họng đau, mồm lở, xuất huyết do nhiệt, nhọt lở do nhiệt độc, bông, trường ung (viêm ruột thừa), kinh bế, sau sanh nước ối không ra, trung hà, chấn thương do té ngã, phù thũng, hoàng đản, chứng lâm.

Chất gây tiêu chảy của Đại hoàng là Anthraquinone. Tác dụng của thuốc chủ yếu là ở Đại tràng, thuốc làm cho trương lực của đoạn giữa và cuối đại tràng tăng, nhu động ruột tăng, nhưng không trở ngại cho việc hấp thu chất

đinh dưỡng của tiểu tràng. Nhưng trong Đại hoàng có chất Tanin nên sau tiêu chảy thường hay táo bón, hoặc liều nhỏ (ít hơn 0,3g/Kg) thường gây táo bón.

Tác dụng lợi mật: thuốc tăng co bóp túi mật, giãn cơ vòng oddi khiến mật bài tiết.

Tác dụng cầm máu: thuốc có tác dụng cầm máu, rút ngắn thời gian đông máu, làm giảm tính thấm của mao mạch, cải thiện độ bền của thành mạch, làm tăng fibrinogene trong máu, làm mạch máu co thắt tăng, kích thích tủy xương chế tạo tiểu cầu, nhờ vậy làm tăng nhanh thời gian đông máu. Thành phần cầm máu chủ yếu là chrysophanol.

Tác dụng kháng khuẩn: Đại hoàng có tác dụng kháng khuẩn rộng chủ yếu đối với tụ cầu, liên cầu, song cầu khuẩn lậu, trực khuẩn bạch hầu, thương hàn, phó thương hàn, kiết lỵ. Thành phần ức chế vi khuẩn chủ yếu là dẫn chất của anthraquinone. Thuốc còn có tác dụng ức chế một số nấm gây bệnh và virus cúm.

#### *1.2.3.2. Tác dụng của bài thuốc [43].*

Nghiên cứu lâm sàng điều trị các bệnh lý gan mật bằng bài thuốc Nhân trần cao thang

Bài thuốc có tác dụng thanh nhiệt lợi thấp thoái hoàng.

- Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy Nhân trần cao thang có hiệu quả tốt trong điều trị bệnh viêm gan B mạn, viêm gan vàng da đợt cấp, xơ gan, vàng da do viêm túi mật...

- Có tác dụng hồi phục tổn thương tế bào gan
- Tác dụng chống xơ gan
- Có tác dụng cải thiện chuyển hóa mỡ tại gan
- Tác dụng lợi mật
- Hồi phục tổn thương gan do rượu.



### **1.3. Tổng quan các nghiên cứu về viêm gan virus B**

#### ***1.3.1. Nghiên cứu trong nước***

Trịnh Thị Xuân Hòa (1998) và cộng sự (1998) đã tiến hành nghiên cứu một số biến đổi mô bệnh học gan và marker virus viêm gan B trên 60 bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động được điều trị bằng thuốc HAINA (được bào chế từ cây Cà gai leo (*Solanum Hainanense* Hance)), sau 2 tháng điều trị: Tổn thương mô học gan giảm rõ rệt, có sự hồi phục tế bào gan. Những biến đổi marker HBV rõ rệt: 23,3 % bệnh nhân mất HBsAg và 44% xuất hiện anti HBe [9].

Đình Công Hợp và cộng sự (1997) đã nghiên cứu viên hoàn cứng MC (được bào chế từ quả Ngũ vị tử khô) cùng với lô đối chứng dùng Liv 52 trên 35 bệnh nhân viêm gan mạn tính hoạt động đã đưa ra nhận xét: Thuốc MC có tác dụng làm giảm enzym AST, ALT và làm cải thiện các triệu chứng lâm sàng tương đương với Liv 52 [8].

Mai Thị Kim Loan (2002) nghiên cứu “Đánh giá tác dụng của bài thuốc Tiêu giao tán gia giảm đối với viêm gan mạn tiến triển qua một số chỉ tiêu lâm sàng và sinh hóa”, sau 2 tháng cho thấy có sự cải thiện đáng kể qua một số chỉ tiêu lâm sàng và sinh hóa, kết quả tốt 56,7%, trung bình 33,3%, không kết quả 10% [14].

#### ***1.3.2. Nghiên cứu nước ngoài***

Tăng Chấn Đông và cộng sự (2001) dùng viên Diệp hạ châu điều trị 36 lượt bệnh nhân VGBMT, kết quả đạt 91,6% [54].

Vương Dục Quân (1984)(Học viện Trung Y Thượng Hải- Trung Quốc) sử dụng bài thuốc “Sơ can kiện tỳ thang” gồm có: Sài hồ 12g, Hương phụ 12g, Uất kim 15g, Chi xác 12g, Trần bì 12g, Sâm cát lâm 15g, Xuyên khung 12g, Bán hạ chế 12g, Phục linh 15g, Bạch truật 15g, Hoàng cầm 15g. Tất cả làm thang sắc uống, ngày 1 thang chia 2 lần. Liệu trình điều trị 4 tháng. Kết quả: điều trị 102 ca viêm gan B mạn tính, ổn định: triệu chứng lâm sàng hết, chức năng gan trở về bình thường, HBsAg trở về âm tính 23 ca (22,55%). Kết

quả rõ rệt: Gan nhỏ lại, triệu chứng lâm sàng cải thiện rõ, chức năng gan gần trở lại bình thường 44 ca (43,14%). Có tiến bộ: 15 ca (14,71 %). Không có kết quả: 20 ca (19,6%).

Tạp chí Bệnh gan mật của Trung Quốc số 4-242 năm 1985 công bố sử dụng bột Linh chi điều trị 367 ca viêm gan mạn hoạt động đã có nhận xét: Phần lớn các triệu chứng chủ quan được cải thiện, SGOT và SGPT giảm với tỷ lệ 67,7%.

#### **1.4. Nghiên cứu về Nhân trần cao thang**

##### ***1.4.1. Nghiên cứu về tác dụng dược lý của “ Nhân trần cao thang”***

Nghiên cứu của Méng Shu và cộng sự in trên tạp chí sử dụng hợp lý dược lâm sàng tháng 5/2011 cho thấy: [59]

- Tác dụng bảo vệ gan bị tổn thương

Nghiên cứu thực nghiệm thể hiện rõ hoạt chất 6,7 dimethoxyoumarin có trong Nhân, ngăn ngừa được mức Blood alanine aminotransferase (ALT) cải thiện sự hình thành malonaldehyde (MDA), có tác dụng chống oxy hóa Lipid tự do , từ đó mà có tác dụng bảo vệ gan; nghiên cứu thực nghiệm cũng cho thấy Anthraquinones có trong đại hoàng có tác dụng bảo vệ gan , ức chế CCL4 chất gây ra tổn thương gan cấp tính ở chuột thí nghiệm làm cho ALT tăng và protein toàn phần (TP) , albumin (ALB) trong máu giảm nhờ đó mà có tác dụng bảo vệ gan.

- Trên thực nghiệm cũng chứng minh rằng D-galactosamine trong dịch chiết cồn của Nhân trần cao thang có tác dụng làm giảm ALT với chuột thí nghiệm gây tổn thương tế bào gan có ALT tăng cao .

- Ức chế quá trình xơ gan: cơ chế chủ yếu của xơ gan là do hoạt hóa tế bào hình sao của gan quá mức; các nghiên cứu đã chứng minh Nhân trần cao thang có tác dụng làm giảm sự lắng đọng . Trên in vitro cũng chứng minh rằng nhân trần cao thang có tác dụng ức chế gan xơ hóa.

- Tác dụng lợi mật

+ Nghiên cứu của Li lanfang thấy có tác dụng tăng lượng mật được bài tiết ra trên chuột thí nghiệm

+ Tác dụng kháng viêm giảm đau: Zhou jiang... dùng giấm, dĩa, tampon gây viêm, quan sát trên thực nghiệm ảnh hưởng sự thấm dịch, sưng nề, tăng sinh và đau; kết quả cho thấy dùng nhân trần cao thang ở liều lượng cao 3g/ kg đối với giấm làm tăng tính lưu thông và thoát quản mạch máu, dĩa gây sưng đau chân chuột, tampon làm tổ chức lợi tăng sinh, và phản ứng của chuột khi uống giấm tỷ lệ ức chế đạt 41,2%, 47%, 50,1% và 59,8% .

Tác dụng điều hòa lipid máu , giảm đường máu

- Pan Jingxing... quan sát trên thực nghiệm thấy thuốc có tác dụng kháng alloxan (ALX) gây nên tăng đường máu ở chuột thí nghiệm tương tự như Biguanidine và Sulfonylurea

- Zhou jiang... nghiên cứu trên chuột cho ăn chế độ giàu chất béo thấy có thuốc có tác dụng giảm Triglycerid, cholesterol và , làm tăng LDL

#### ***1.4.2. Nghiên cứu trên lâm sàng của “Nhân trần cao thang” [60]***

*Thế hoàng đản trở trẻ*

Do các nguyên nhân khác nhau gây ra tắc ống mật làm cho dịch mật không được lưu thông, dẫn đến bì phu, thế dịch, làm cho vàng da ngày càng nặng. Bản chất bệnh không phải do bệnh thương hàn , nhưng lâm sàng phù hợp cho việc dùng bài thuốc Nhân trần cao thang .Vì vậy, bệnh tắc đường mật ngoài điều trị bằng phẫu thuật ra từ năm 2001 đến năm 2008 , các tác giả Kobayashi và Kaiho đã dùng Nhân trần cao thang điều trị cho bệnh nhân sau phẫu thuật tắc ống mật và cắt gan bán phần thấy bài thuốc có tác dụng làm giảm Bilirubin máu toàn phần, làm tăng muối mật , cải thiện đáng kể chức năng của gan sau phẫu thuật. Wu ximing và cộng sự đã chứng minh rằng : Bệnh nhân hoàng đản do sỏi mật sau phẫu thuật được dùng Nhân trần cao thang kết hợp Đại sài hồ thang thấy vàng da giảm và thời gian nằm viện ngắn

hơn . Ngoài ra Nhân trần cao thang còn có tác dụng cải thiện chức năng của gan, tăng tái tạo đường mật ở những bệnh nhân ung thư đường mật đã được phẫu thuật. Wufeng và cộng sự thấy rằng kết hợp điều trị Nhân trần cao thang với Tây y với bệnh tắc đường mật , nhóm đối chứng dùng Diammonium Glycyrrhizinate (tiêm), sau 1 tuần cho kết quả rõ , nhóm dùng kết hợp Nhân trần cao thang chức năng gan cải thiện rõ rệt hơn so với nhóm chứng .

#### *Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu*

Liu dan và CS quan sát 80 trường hợp viêm gan do gan nhiễm mỡ không do rượu nhóm dùng Nhân trần cao thang gồm 42 bệnh nhân và nhóm đối chứng 38 bệnh nhân , sau 2 tuần điều trị quan sát các triệu chứng lâm sàng theo y học cổ truyền, đánh giá chức năng gan, mỡ máu , đường máu ... Kết quả cho thấy nhóm dùng Nhân trần cao thang các triệu chứng như: mệt mỏi không có lực , chóng mặt , khó chịu vùng gan , ngực sườn đầy tức, miệng đắng... được cải thiện tốt hơn so với nhóm đối chứng; mỡ máu , đường máu được khống chế , nhưng chức năng gan không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Liu wanli đối với bệnh gan nhiễm mỡ đã tiến hành biện chứng phân thể điều trị kết hợp với tây y nghiên cứu có nhóm chứng , nhóm thấp nhiệt trở trệ dùng Nhân trần cao thang hợp tiểu sài hồ thang, kết quả nhóm điều trị cho kết quả tốt hơn nhóm dùng Oleic acid. Ren yulian quan sát Nhân trần cao thang gia vị điều trị 48 bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu so với nhóm chứng dùng Carduus marianus (Silymarin) cho thấy có kết quả ưu thế hơn so với nhóm chứng , cải thiện tốt chức năng gan và giảm mỡ máu

#### *Đối với Viêm gan B mạn tính*

Huang jingquan nghiên cứu có đối chứng nhóm điều trị Nhân trần cao thang kết hợp Tây y thể thấp nhiệt trở trệ trong bệnh HBV mạn tính mức độ nặng so với nhóm điều trị đơn thuần bằng tây y chức năng gan nhóm điều trị Nhân trần cao thang có hiệu quả rõ rệt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng . Yang rong dùng Nhân trần cao thang điều trị cho bệnh nhân

thể thấp thiên về nhiệt cũng thấy rõ bài thuốc có tác dụng trợ giúp cải thiện chức năng của gan. Luo zhiping nghiên cứu trước và sau điều trị có nhóm chứng đối với bệnh nhân HBV thời kỳ đầu cho kết quả tương tự và có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Đối với HBV mạn tính nhóm nghiên cứu của Zhang jian, Wang zhi, Guo shuiping dùng đơn thuần Nhân trần cao thang điều trị cho bệnh nhân HBV kết quả điều trị cũng cho kết quả tương đương với các tác giả khác ở trên.

#### 4, Đối với bệnh xơ gan

Bệnh xơ gan bao gồm do viêm gan virus, do rượu , do ký sinh trùng...

Lu kun chọn 140 bệnh nhân xơ gan do bệnh lý gan do tiểu đường nghiên cứu có đối chứng: nhóm nghiên cứu dùng Nhân trần cao thang kết hợp với tiết chế dinh dưỡng, nhóm đối chứng dùng Glycyrrhizic diamine, glutathione... kết quả cho thấy chức năng gan ở nhóm nghiên cứu được cải thiện rõ rệt. Chu zhan quan sát bệnh nhân Xơ gan mất bù dùng Nhân trần cao thang thấy có tác dụng cải thiện các triệu chứng lâm sàng, làm chậm quá trình tiến triển của bệnh, nâng cao chất lượng cuộc sống. Wang feng...nghiên cứu Nhân trần cao thang kết hợp với Đại thừa khí thang gia vị đối với bệnh nhân xơ gan kèm theo viêm gan sau 2 tuần điều trị cho thấy chức năng gan, đông máu và mức độ độc tố gan *Lipopolysaccharide (LPS)* được cải thiện rõ rệt.

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

###### *\*Theo YHHĐ*

- Đợt cấp của viêm gan B mạn tính hoặc đợt cấp viêm gan B mà chưa từng được phát hiện viêm gan trước đó.

- Men gan ALT/AST tăng trong ít nhất 1 lần xét nghiệm.
- Vàng da.

###### *\*Theo YHCT*

- Thể bệnh dương hoàng:
  - + Vọng: Toàn thân sắc vàng sáng, rêu lưỡi vàng dày, dính.
  - + Vãn: Đoản hơi
  - + Vấn: Đau mạng sườn phải, lợm giọng, buồn nôn, ăn kém, đầy bụng, mệt mỏi, nước tiểu vàng sẫm, tiểu tiện ít, hơi sợ lạnh, miệng đắng, rêu lưỡi vàng dày dính,
  - + Thiết: Mạch huyền sác.

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

###### *\* Theo YHHĐ*

- Bệnh nhân nhiễm HCV, HDV, HIV kèm theo.
- Viêm gan B tối cấp, cần sử dụng các biện pháp can thiệp mạnh.
- Bệnh nhân có bệnh gan do nguyên nhân khác.
- Không tuân thủ phác đồ điều trị.
- Bệnh nữ đang có thai, trẻ dưới 12 tuổi.

###### *\* Theo YHCT*

- Vàng da thể âm hoàng:
  - + Sắc vàng tối, ăn ít, bụng đầy hoặc chướng, sợ lạnh, tiêu lỏng, mệt mỏi
  - + Rêu lưỡi dày
  - + Mạch nhu hoãn.

## 2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

2.2.1. *Địa điểm nghiên cứu:* Trung tâm Bệnh nhiệt đới - Bệnh viện Bạch Mai

2.2.2. *Thời gian nghiên cứu*

Nghiên cứu được tiến hành từ 07/2019 – 12/ 2019.

## 2.3. Vật liệu nghiên cứu

2.3.1. *Thuốc tại khoa Truyền Nhiễm (Theo phác đồ Bộ Y tế) [2]*

- *Thuốc kháng virus.*

+ Tenofovir (300mg/ngày) hoặc entecavir (0,5 mg/ngày).

+ Adefovir dùng phối hợp với lamivudine khi có kháng thuốc.

- *Thuốc điều trị hỗ trợ:*

+ Dịch đẳng trương: glucose 5%, muối, ringerlactat...

+ Các vitamin nhóm B

2.3.2. *Thuốc “Nhân trần thoái hoàng đan” của khoa Y học cổ truyền*

Thuốc “Nhân trần thoái hoàng đan” được bào chế từ bài thuốc cổ phương Nhân trần cao thang. Thuốc đã được kiểm nghiệm và kết luận không có độc tính cấp tại Trung tâm y tế dự phòng của sở Y tế Hà Nội. Đồng thời Hội đồng khoa học bệnh viện Bạch Mai đã thông qua quy trình kỹ thuật sản xuất cho thuốc này.

STT	Tên thuốc	Nguồn gốc	Tiêu chuẩn	Tên khoa học	Số lượng (kg)
1	Nhân trần	Nam	ĐĐVN IV	<i>Herba Adenosmatis caerulei</i>	72
2	Chi tử	Nam	ĐĐVN IV	<i>Fructus Gardeniae</i>	36
3	Đại hoàng	Bắc	ĐĐVN IV	<i>Rhizoma Rhei</i>	18
4	Cam thảo	Bắc	ĐĐVN IV	<i>Radix Glycyrrhizae</i>	12

- Quy trình sản xuất: Cao lỏng từ bài thuốc sau khi được cô lại, kết hợp tá dược dập thành viên nén, đóng lọ, mỗi lọ 100 viên, (tham khảo phụ lục 2).

- Thuốc sản xuất tại khoa YHCT bệnh viện Bạch Mai theo tiêu chuẩn cơ sở.

- Ngày uống 03 lần, mỗi lần 5 viên, sau ăn.

## 2.4. Phương pháp nghiên cứu

### 2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

Sử dụng phương pháp nghiên cứu can thiệp lâm sàng so sánh trước sau, có đối chứng

### 2.4.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

- Sử dụng công thức:

$$n = \frac{\left\{ Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + 2p_2(1-p_2)} \right\}^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

n: cỡ mẫu nghiên cứu

$\alpha$ : mức ý nghĩa thống kê, chọn  $\alpha = 0,05$

$1 - \beta$ : Lực mẫu, lấy  $1 - \beta = 0,8$

$p_1$ : tỉ lệ kỳ vọng ở nhóm nghiên cứu, lấy  $p_1 = 0,76$

$p_2$ : tỉ lệ kỳ vọng ở nhóm đối chứng, lấy  $p_2 = 0,4$

$Z_{(1-\alpha/2)}$ : hệ số tin cậy, với  $\alpha = 0,05$  thì  $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$

Sử dụng phần mềm WHO sample size 2.0, tính được  $n = 29$ , làm tròn ta có cỡ mẫu  $n_1 = n_2 = 30$ .

- Phương pháp chọn mẫu có chủ đích.

### 2.4.3. Phác đồ nghiên cứu

- Lựa chọn các BN đủ điều kiện đưa vào nghiên cứu; sắp xếp vào hai nhóm là nhóm nghiên cứu (NNC) và nhóm đối chứng (NĐC)

#### Nhóm đối chứng

- Các bệnh nhân của NĐC sử dụng phác đồ nền của Bộ Y tế [1] điều trị đợt cấp viêm gan B.

• *Thuốc kháng virus.*

+ Tenofovir (300mg/ngày) x 01 viên / ngày/

• *Thuốc điều trị hỗ trợ:*

+ Dịch đẳng trương: glucose 5%, muối, ringerlactat...

+ Các vitamin nhóm B

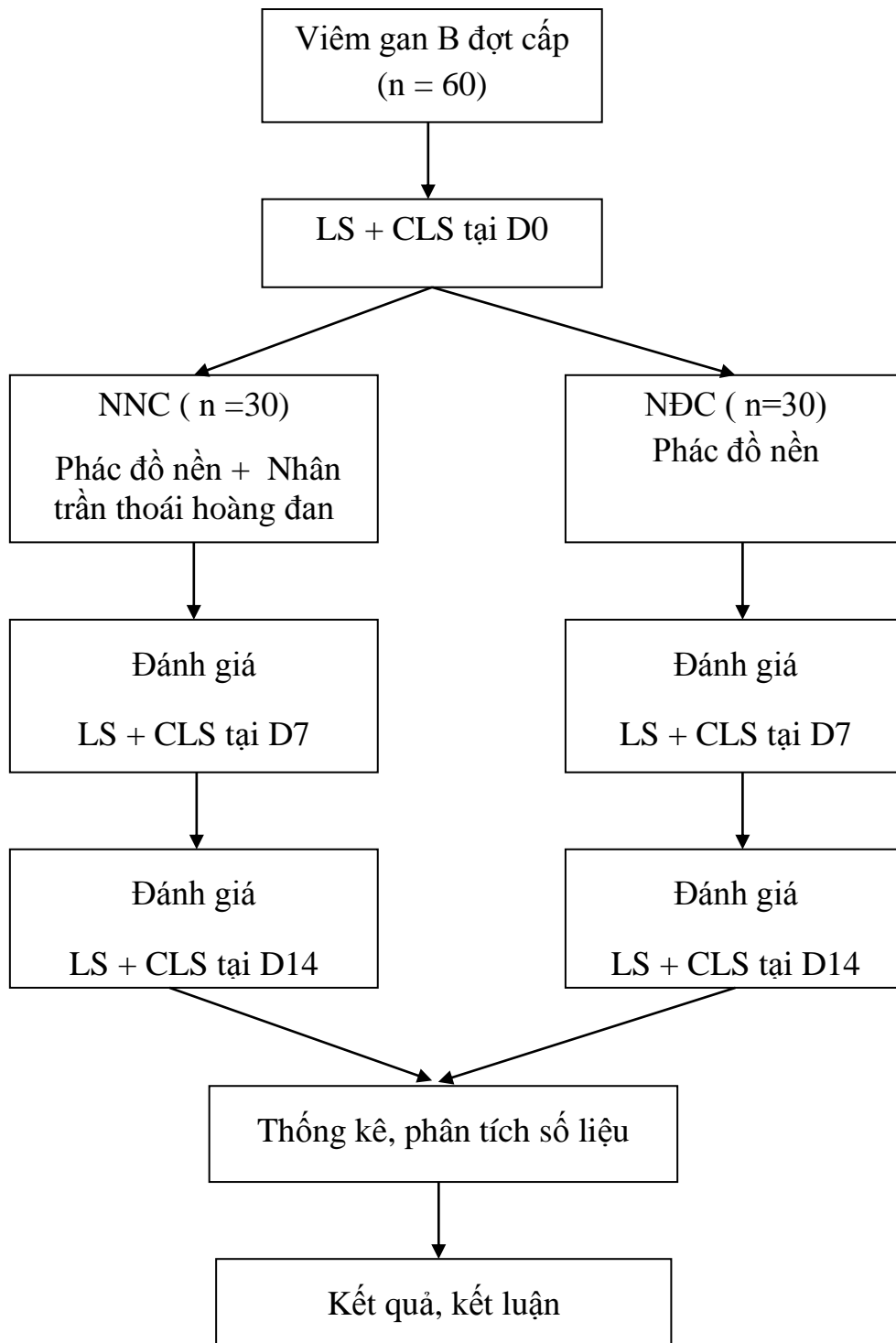


### Nhóm nghiên cứu

- Các bệnh nhân của NNC thì ngoài phác đồ nền, uống “*Nhân trần thoái hoàng đan*” 15 viên/ngày chia sáng – chiều – tối, mỗi lần 5 viên.

- BN dùng thuốc và theo dõi trong 14 ngày dựa trên các triệu chứng lâm sàng (LS) và cận lâm sàng (CLS) tại các thời điểm: ngày đầu tiên (D0), ngày thứ 7 (D7), ngày thứ 14 (D14).

### Sơ đồ nghiên cứu



**2.4.4. Công cụ thu thập số liệu:** Bệnh án mẫu thiết kế sẵn (phần phụ lục).

**2.4.5. Phương pháp thu thập số liệu**

Thông tin từ quá trình điều trị được lựa chọn được điền vào bệnh án mẫu.

**2.4.6. Các chỉ số nghiên cứu**

**2.4.6.1. Một số đặc điểm chung**

- Phân bố tuổi, giới, nghề nghiệp, vùng sinh sống.
- Tiền sử phát hiện bệnh và dùng thuốc kháng virus.

**2.4.6.2. Các đặc điểm lâm sàng**

- Các triệu chứng cơ năng: đau bụng, mệt mỏi, ăn uống kém, rối loạn tiêu hóa, tiểu sẫm màu, đau bụng hạ sườn phải, chướng bụng...
- Các triệu chứng thực thể: vàng da vàng mắt, sốt, gan to, lách to, xuất huyết dưới da, tuần hoàn bàng hệ...

**2.4.6.3. Các đặc điểm cận lâm sàng**

- Chức năng gan: men gan, bilirubin, albumin, protein toàn phần.
- Các marker, virus học: HBsAg, HBeAg, antiHBe, HBV DNA.
- Các chỉ số huyết học: Hồng cầu (RBC), Bạch cầu (WBC), Tiểu cầu (PLT).

**2.4.7. Một số tiêu chuẩn chẩn đoán và đánh giá**

**2.4.7.1. Đánh giá về nhóm các triệu chứng lâm sàng**

- Hết các triệu chứng lâm sàng (tốt).
- Giảm triệu chứng lâm sàng (khá).
- Không giảm triệu chứng lâm sàng (trung bình).
- Các triệu chứng nặng lên (kém).

**2.4.7.2. Đánh giá về cận lâm sàng**

- Men gan:
  - ✓ Dưới 2 lần ngưỡng bình thường trên (ULN): AST $\leq$ 74 UI/l; ALT $\leq$ 80 UI/l (tốt).

- ✓ Dưới 3 lần và trên 2 lần ngưỡng bình thường trên ( ULN):  $74 < AST \leq 111$  UI/l;  $80 < ALT \leq 120$  UI/l (khá).
- ✓ Trên 3 lần ngưỡng bình thường trên ( ULN):  $AST > 111$ U/l;  $ALT > 120$ U/l (trung bình).
- Bilirubin toàn phần
  - ✓ Dưới 2 lần ngưỡng: Bilirubin toàn phần  $\leq 34$   $\mu\text{mol/l}$  (tốt).
  - ✓ Dưới 3 và trên 2 lần ngưỡng:  $34 < \text{Bilirubin toàn phần} \leq 51$   $\mu\text{mol/l}$  (khá).
  - ✓ Trên 3 lần ngưỡng: Bilirubin toàn phần  $> 51$   $\mu\text{mol/l}$  (trung bình).

#### 2.4.7.3 Đánh giá hiệu quả can thiệp ( HQCT) của 2 phác đồ

- $CSHQ_{NC} = (P1_{NC} - P2_{NC}) / P1_{NC} \times 100\%$
- $CSHQ_{ĐC} = (P1_{ĐC} - P2_{ĐC}) / P1_{ĐC} \times 100\%$
- $HQCT = CSHQ_{NC} - CSHQ_{ĐC}$

#### 2.4.8. Đánh giá về tác dụng không mong muốn

- Lâm sàng: Đau bụng, đại tiện lỏng, buồn nôn, mất ngủ...
- Cận lâm sàng: công thức máu, ure, glucose, creatinin, PT

### 2.5. Xử lý số liệu

Số liệu thu được trong nghiên cứu được phân tích, xử lý theo phương pháp xác suất thống kê y sinh học bằng phần mềm SPSS 20.0.

- Tính tỉ lệ phần trăm (%).
- Tính trung bình thực nghiệm ( $\bar{X}$ ) và độ lệch chuẩn thực nghiệm (SD).
- So sánh sự khác nhau giữa hai giá trị trung bình bằng Student – T test.
- So sánh giá trị trung bình trước và sau điều trị bằng Student – T test ghép cặp.
- So sánh sự khác nhau giữa các tỉ lệ (%) bằng kiểm định  $\chi^2$ .
- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

## **2.6. Đạo đức trong nghiên cứu**

- Nghiên cứu được thông qua hội đồng đạo đức Y học của Học viện Y dược học Cổ truyền Việt Nam và Bệnh viện Bạch Mai.

- Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao hiệu quả điều trị cho bệnh nhân, không nhằm mục đích nào khác.

- BN được giải thích rõ về tác dụng của thuốc trong quá trình điều trị.

- BN tự nguyện tham gia nghiên cứu.

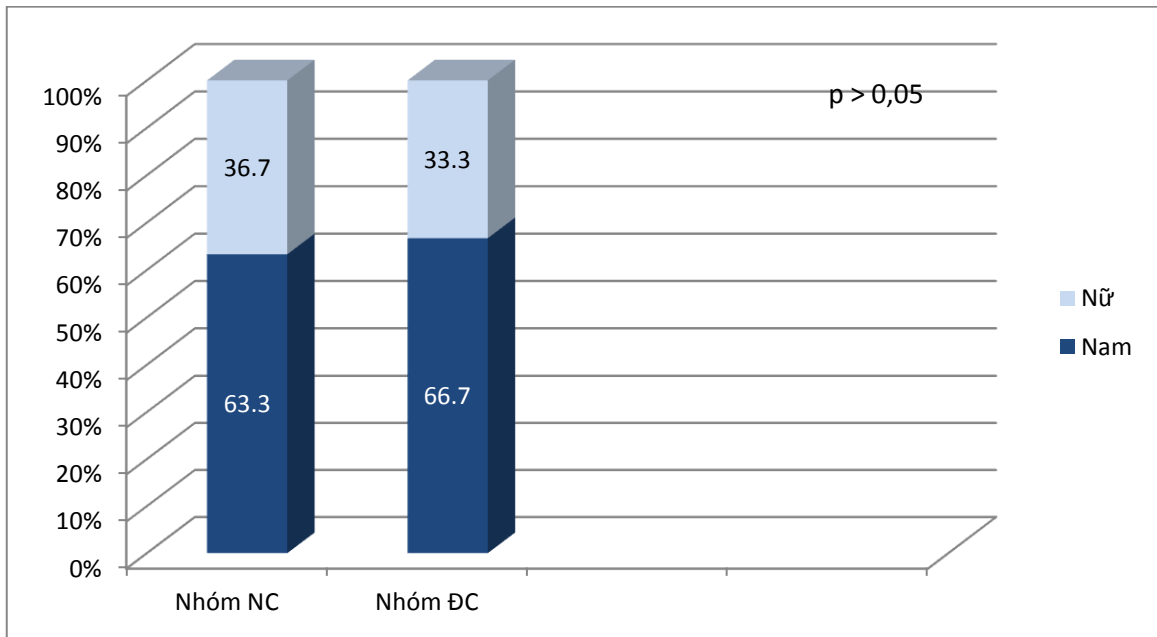
- Nếu có dấu hiệu bất thường trong quá trình điều trị hoặc bệnh nặng thêm, BN đều được theo dõi, xử trí phù hợp tùy theo tình trạng bệnh.

## Chương 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

##### 3.1.1. Phân bố ca bệnh theo giới tính



**Biểu đồ 3.1. Phân bố ca bệnh theo giới tính**

**Nhận xét:** Tỷ lệ viêm gan B cấp ở Nam so với Nữ ở nhóm Nghiên cứu là 63,3/36,7 phần trăm, ở nhóm đối chứng là 66,7/33,3 phần trăm. Sự khác biệt về giới giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

### 3.1.2. Phân bố theo tuổi

**Bảng 3.1. Phân bố ca bệnh theo tuổi**

Đối tượng Độ tuổi	Chung N = 60		NNC n = 30		NĐC n = 30		p
	sl	Tỷ lệ%	sl	Tỷ lệ %	sl	Tỷ lệ %	
< 20	1	1,7	0	0	1	3,3	>0,05
20 - 29	17	28,3	8	26,7	9	30,0	
30- 39	15	25,0	9	30,0	6	20,0	
40 – 49	14	23,3	6	20,0	8	26,7	
50 – 59	8	13,3	4	13,3	4	13,3	
60 - 69	4	6,7	3	10,0	1	3,3	
>70	1	1,7	0	0	1	3,3	
Trung bình	39		39,3		38,6		

#### Nhận xét:

Tỷ lệ mắc bệnh ở 2 nhóm đều tập trung nhiều ở nhóm tuổi từ 20 đến 39 tuổi 56,75% ở nhóm NC và 50% ở nhóm chứng. Độ tuổi trung bình ở nhóm nghiên cứu là 39,3, nhóm đối chứng là 38,6, khác biệt không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

### 3.2. Hiệu quả điều trị trên các chỉ số cận lâm sàng

#### 3.2.1. Sự thay đổi chỉ số men AST trước và sau điều trị

##### 3.2.1.1. Sự thay đổi AST trung bình trước và sau điều trị

**Bảng 3.2. Sự thay đổi chỉ số men AST trung bình**

Chỉ số		NNC ( $\bar{X} \pm SD$ ) n = 30	NĐC ( $\bar{X} \pm SD$ ) n = 30	p
Đối tượng				
<b>AST (U/L)</b>	<b>D0</b>	1118,59 ± 525,88	1031,37 ± 636,30	>0,05
	<b>D7</b>	274,64 ± 190,23	315,27 ± 216,51	>0,05
	<b>D14</b>	81,63 ± 36,90	151,2 ± 69,36	<0,05
	<b>PD0- D7</b>	< 0,05	< 0,05	
	<b>PD0 – D14</b>	< 0,05	< 0,05	

#### Nhận xét:

- Chỉ số AST trung bình trước điều trị đều ở mức rất cao ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng. Sau điều trị 7 ngày và 14 ngày, AST đều giảm ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm chứng so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .
- Mức AST trung bình ở nhóm nghiên cứu tại D14 giảm mạnh hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

## 3.2.1.2. Sự thay đổi về mức độ men AST trước và sau điều trị

**Bảng 3.3. Sự thay đổi mức độ men AST**

Đối tượng		Chỉ số	AST (U/L)		
			Dưới 2 lần ngưỡng (tốt)	Trên 2 lần ngưỡng (Khá)	Trên 3 lần ngưỡng (Trung bình)
NNC n = 30	D0	sl	0	0	30
		%	0	0	100
	D7	sl	3	4	23
		%	10	13,3	76,7
	D14	sl	17	7	6
		%	56,7	23,3	20
NDC n = 30	D0	sl	0	0	30
		%	0	0	100
	D7	sl	1	4	25
		%	3,3	13,3	83,4
	D14	sl	9	8	13
		%	30	26,7	43,3

**Nhận xét:**

- Sau 7 ngày điều trị có sự thay đổi mức độ Men AST ở cả 2 nhóm. 10% bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu có AST về mức dưới 2 lần ngưỡng (Tốt), 13.3% bệnh nhân có AST về mức dưới 3 lần ngưỡng (Khá). Ở nhóm đối chứng có 3.3 % bệnh nhân có AST về mức tốt và 13,3 % bệnh nhân có AST về mức khá. Sự khác biệt ở 2 nhóm sau 7 ngày không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .
- Sau 14 ngày điều trị, số bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu có AST trở về mức tốt đạt 56.7% và khá đạt 23,3%. Ở nhóm đối chứng số bệnh nhân có AST về mức tốt đạt 30% và mức khá 26,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,05$



### 3.2.2. Sự thay đổi chỉ số men ALT trước và sau điều trị

#### 3.2.2.1. Sự thay đổi của ALT trung bình trước và sau điều trị

**Bảng 3.4. Sự thay đổi của ALT trung bình trước và sau điều trị**

Chỉ số		NNC ( $\bar{X} \pm SD$ ) n = 30	NDC ( $\bar{X} \pm SD$ ) n = 30	p
Đối tượng				
ALT (U/L)	<b>D0</b>	1563,46 ± 771,17	1452,05 ± 843,76	>0,05
	<b>D7</b>	628,10 ± 545,05	648,33 ± 380,66	>0,05
	<b>D14</b>	132,96 ± 89,98	226,57 ± 208,73	<0,05
	<b>Pd0 – d7</b>	< 0,05	< 0,05	
	<b>Pd0 – d14</b>	< 0,05	< 0,05	

#### Nhận xét:

- Lượng ALT trung bình trước điều trị đều ở mức rất cao ở cả nhóm Nghiên cứu và nhóm Đối chứng. Sau điều trị 7 ngày và 14 ngày, ALT đều có sự giảm đáng kể ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm chứng so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .
- Mức ALT trung bình ở nhóm nghiên cứu tại D14 giảm mạnh hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$

## 3.2.2.2. Sự thay đổi về mức độ của ALT trước và sau điều trị

**Bảng 3.5. Sự thay đổi mức độ ALT**

Đối tượng		Chỉ số	ALT (U/L)		
			Dưới 2 lần ngưỡng	Trên 2 lần ngưỡng	Trên 3 lần ngưỡng
NNC n = 30	D0	sl	0	0	30
		%	0	0	100
	D7	sl	0	4	26
		%	0	13,3	86,7
	D14	sl	15	5	10
		%	50	16,7	33,3
NĐC n = 30	D0	sl	0	0	30
		%	0	0	100
	D7	sl	0	2	28
		%	0	6,7	93,3
	D14	sl	7	8	15
		%	23,3	26,7	50

**Nhận xét:**

- Sau 7 ngày điều trị có sự thay đổi mức độ Men ALT ở cả 2 nhóm. Không có bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu có ALT về mức dưới 2 lần ngưỡng (Tốt), 13.3% bệnh nhân có ALT về mức dưới 3 lần ngưỡng (Khá). Ở nhóm đối chứng có không có bệnh nhân có ALT về mức tốt và 6,7 % bệnh nhân có ALT về mức khá. Sự khác biệt ở 2 nhóm sau 7 ngày không có ý nghĩa thống kê.

- Sau 14 ngày điều trị, số bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu có ALT trở về mức tốt đạt 50% và khá đạt 16%. Ở nhóm đối chứng số bệnh nhân có ALT về mức tốt đạt 23.3% và mức khá 26,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,05$

### 3.2.3. Sự thay đổi men GGT

**Bảng 3.6. Sự thay đổi chỉ số GGT trước và sau điều trị**

Chỉ số		NNC ( $\bar{X} \pm SD$ ) n = 30	NĐC ( $\bar{X} \pm SD$ ) n = 30	p
Đối tượng				
<b>GGT (U/L)</b>	<b>D0</b>	345,68 ± 250,70	332,35 ± 272,13	>0,05
	<b>D7</b>	172,83 ± 90,19	181,1 ± 107,87	>0,05
	<b>D14</b>	103,73 ± 68,19	127,63 ± 81,96	< 0,05
	<b>Pd0- d7</b>	< 0,05	< 0,05	
	<b>Pd0 – d14</b>	< 0,05	< 0,05	

#### Nhận xét:

- GGT ở cả 2 nhóm đều tăng cao trong ngày đầu tiên vào viện, sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê
- Sau 14 ngày điều trị chỉ số GGT trung bình ở nhóm nghiên cứu giảm nhiều hơn so với nhóm đối chứng, có ý nghĩa thống kê  $p < 0.05$

### 3.2.4. Hiệu quả cải thiện men gan sau điều trị 14 ngày ở 2 nhóm

**Bảng 3.7. Chỉ số hiệu quả trên sự cải thiện men gan ở 2 nhóm trước và sau điều trị 14 ngày**

Chỉ số	Nhóm	D0 ( $\bar{X} \pm SD$ )	D14 ( $\bar{X} \pm SD$ )	CSHQ (%)	P
ALT	Nhóm NC	1563,46 ± 771,17	132,96 ± 89,98	<b>91,5</b>	P < 0,05
	Nhóm ĐC	1452,05 ± 843,76	226,57 ± 208,73	<b>84,4</b>	P < 0,05
AST	Nhóm NC	1118,59 ± 525,88	81,63 ± 36,90	<b>92,7</b>	P < 0,05
	Nhóm ĐC	1031,37 ± 636,30	151,2 ± 69,36	<b>85,3</b>	P < 0,05
GGT	Nhóm NC	345,68 ± 250,70	103,73 ± 68,19	<b>70,0</b>	P < 0,05
	Nhóm ĐC	332,35 ± 272,13	127,63 ± 81,96	<b>61,6</b>	P < 0,05

$$CSHQ_{NC} = (P1_{NC} - P2_{NC}) / P1_{NC} \times 100\%$$

$$CSHQ_{ĐC} = (P1_{ĐC} - P2_{ĐC}) / P1_{ĐC} \times 100\%$$

#### Nhận xét:

- Sau 14 ngày điều trị các chỉ số men gan ở cả 2 nhóm đều giảm có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,05$ .
- Chỉ số hiệu quả đạt từ 70% đến 92,7% ở nhóm nghiên cứu, trong đó cao nhất là giảm chỉ số AST.
- Ở nhóm đối chứng, chỉ số hiệu quả đạt từ 61,6% đến 85,3%, cao nhất là chỉ số AST.

**Bảng 3.8. Hiệu quả can thiệp trên các chỉ số men gan trước và sau điều trị 14 ngày ở 2 nhóm**

Chỉ số	CSHQ <sub>NC</sub> (%)	CSHQ <sub>ĐC</sub> (%)	HQCT (%)
ALT	91,5	84,4	7,1
AST	92,7	85,3	7,4
GGT	70	61,6	8,4

$$\text{HQCT} = \text{CSHQ}_{\text{NC}} - \text{CSHQ}_{\text{ĐC}}$$

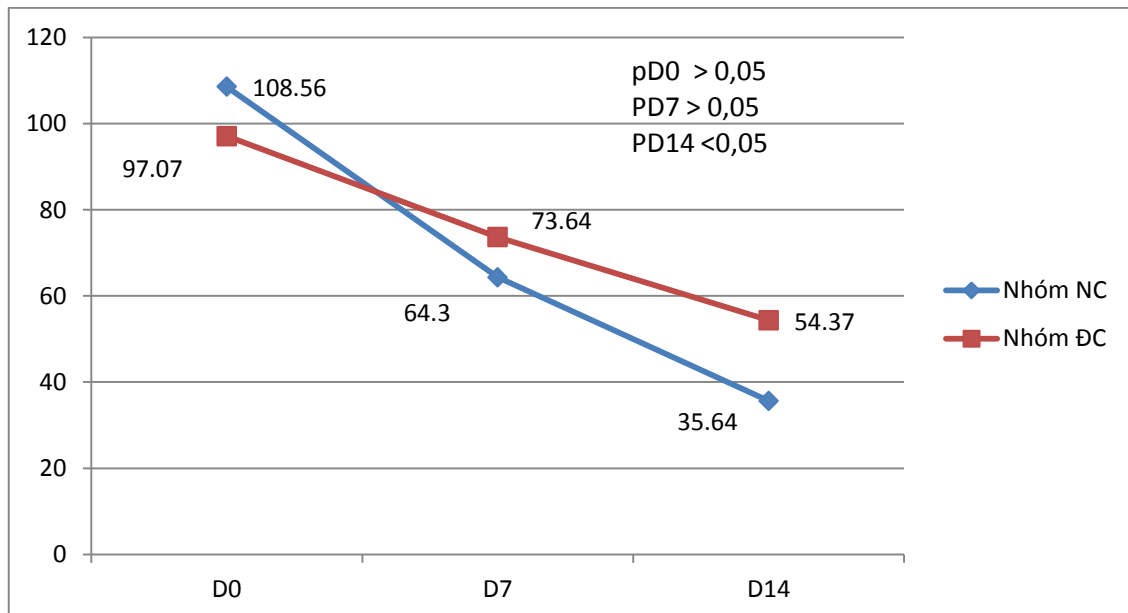
**Nhận xét:**

Cả 2 nhóm đều có sự cải thiện về men gan của bệnh nhân sau 14 ngày điều trị; nhóm “Nghiên cứu sử dụng nhân trần thoái hoàng đan” + phác đồ nền cho chỉ số hiệu quả lớn hơn nhóm Đối chứng chỉ sử dụng phác đồ nền.

Hiệu quả can thiệp của nhóm nghiên cứu so với nhóm đối chứng thay đổi từ 7,1% - 8,4%, cao nhất ở chỉ số GGT

**3.2.5. Sự thay đổi chỉ số Bilirubin toàn phần**

**3.2.5.1. Sự thay đổi về giá trị trung bình của Bilirubin toàn phần**



**Biểu đồ 3.2. Sự thay đổi chỉ số Bilirubin TP trung bình trước và sau điều trị**

**Nhận xét:**

- Trước điều trị chỉ số bilirubin toàn phần trung bình ở cả 2 nhóm đều ở mức cao, khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ .
- Sau 7 ngày điều trị, chỉ số Bilirubin toàn phần trung bình ở 2 nhóm đều giảm, tuy nhiên sự khác biệt ở 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ .
- Sau 14 ngày điều trị, chỉ số Bilirubin toàn phần ở nhóm nghiên cứu giảm nhanh hơn nhóm đối chứng có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

## 3.2.5.2. Sự thay đổi về mức độ Bilirubin toàn phần

**Bảng 3.9. Sự thay đổi về mức độ Bilirubin Toàn phần**

Đối tượng			Chỉ số	Billirubin toàn phần ( $\mu\text{mol/l}$ )		
				Dưới 2 lần ngưỡng (tốt)	Trên 2 lần ngưỡng (khá)	Trên 3 lần ngưỡng (Trung bình)
NNC n = 30	D0	sl	5	2	23	
		Tỷ lệ %	16,7	6,7	76,7	
	D7	sl	9	6	15	
		Tỷ lệ %	30	20	50	
	D14	sl	16	7	7	
		Tỷ lệ %	53,4	23,3	23,3	
NĐC n = 30	D0	sl	6	1	23	
		Tỷ lệ %	20	3,3	76,7	
	D7	sl	8	5	17	
		Tỷ lệ %	26,7	16,7	56,6	
	D14	sl	8	9	13	
		Tỷ lệ %	26,7	30	43,3	

**Nhận xét:**

- Trước điều trị, tỷ lệ bệnh nhân viêm gan B cấp ở 2 nhóm có Bilirubin toàn phần tăng trên 3 lần ngưỡng chiếm tỷ lệ cao, 76,7 %.
- Sau điều trị 7 ngày, ở nhóm nghiên cứu có tỷ lệ bệnh nhân có Bilirubin toàn phần huyết thanh mức tốt là 30%, khá 20%, ở nhóm đối chứng tỷ lệ bệnh nhân có bilirubin huyết thanh về mức tốt là 26,7%, khá 16,7%. Sự khác biệt ở 2 nhóm sau 7 ngày điều trị không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ .
- Sau điều trị 14 ngày điều trị, ở nhóm nghiên cứu có tỷ lệ bệnh nhân có Bilirubin toàn phần huyết thanh mức tốt là 53,4%, khá 23,3%, ở nhóm đối chứng tỷ lệ bệnh nhân có bilirubin huyết thanh về mức tốt là 26,7%, khá 30%. Như vậy nhóm nghiên cứu có tỷ lệ Bilirubin huyết thanh giảm nhanh hơn so với nhóm đối chứng có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.10 Hiệu quả cải thiện bilirubin sau 14 ngày điều trị ở 2 nhóm.**

Chỉ số	Nhóm	D0 ( $\bar{X} \pm SD$ )	D14 ( $\bar{X} \pm SD$ )	CSHQ (%)	P
Billirubin	Nhóm NC	108,56 ± 16,4	35,64 ± 19,5	<b>67,2</b>	P < 0,05
	Nhóm ĐC	97,7 ± 67,3	54,37 ± 36,4	<b>44,4</b>	P < 0,05

Hiệu quả cải thiện Bilirubin - HQCT = CSHQ – CSHQ = 22,8%

**Nhận xét:**

Chỉ số Billirubin ở cả 2 nhóm đều có sự cải thiện, chỉ số hiệu quả ở nhóm nghiên cứu 67,2% cao hơn so với nhóm đối chứng 44,4%, Hiệu quả can thiệp là 22,8 %. Điều này cho thấy hiệu quả làm giảm Billirubin máu ở nhóm nghiên cứu có sử dụng Nhân trần thoái hoàng đan cao hơn nhóm chứng không dùng.

**3.2.6. Thay đổi một số chỉ số cận lâm sàng khác trước và sau điều trị**

**Bảng 3.11. Sự thay đổi về Albumin và Protein trước và sau điều trị**

Chỉ số		NNC ( $\bar{X} \pm SD$ ) n = 30	NĐC ( $\bar{X} \pm SD$ ) n = 30	p
Đối tượng				
<b>Albumin (g/L)</b>	<b>D0</b>	$38,37 \pm 4,26$	$37,67 \pm 4,15$	$>0,05$
	<b>D7</b>	$37,46 \pm 3,59$	$37,17 \pm 3,69$	$>0,05$
	<b>D14</b>	$38,69 \pm 2,62$	$38,25 \pm 3,32$	$>0,05$
	<b>pD0- D7</b>	$>0,05$	$>0,05$	
	<b>pD0 – D14</b>	$>0,05$	$>0,05$	
<b>Protein toàn phần (g/L)</b>	<b>D0</b>	$74,05 \pm 6,10$	$69,6 \pm 5,07$	$>0,05$
	<b>D7</b>	$72,45 \pm 4,90$	$69,88 \pm 3,51$	$>0,05$
	<b>D14</b>	$72,71 \pm 4,37$	$70,43 \pm 3,60$	$>0,05$
	<b>pD0 – D7</b>	$>0,05$	$>0,05$	
	<b>pD0 – D14</b>	$>0,05$	$>0,05$	

**Nhận xét:**

- Giá trị trung bình Albumin và Protein toàn phần ở 2 nhóm trước và sau điều trị nằm trong giới hạn bình thường, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ .



## 3.2.7. Công thức máu

Bảng 3.12. Sự thay đổi công thức máu theo thời gian

Đối tượng		Chỉ số	Hồng cầu (T/L)	Bạch cầu (G/L)	Tiểu cầu (G/L)
NNC ( $\bar{X} \pm SD$ ) n = 30	D0		4,83 $\pm$ 0,56	7,04 $\pm$ 1,97	210,76 $\pm$ 68,72
	D7		4,70 $\pm$ 0,65	7,05 $\pm$ 1,62	225,67 $\pm$ 69,14
	D14		4,64 $\pm$ 0,60	7,29 $\pm$ 1,49	243,33 $\pm$ 80,65
	p		>0,05	>0,05	>0,05
NDC ( $\bar{X} \pm SD$ ) n = 30	D0		4,89 $\pm$ 0,44	7,08 $\pm$ 2,38	201,27 $\pm$ 66,30
	D7		4,72 $\pm$ 0,56	7,20 $\pm$ 1,91	226,17 $\pm$ 100,54
	D14		4,75 $\pm$ 0,69	6,93 $\pm$ 1,56	231,5 $\pm$ 92,13
	p		>0,05	>0,05	>0,05

**Nhận xét:**

- Giá trị hồng cầu, Bạch cầu, Tiểu cầu trước và sau điều trị ở cả 2 nhóm thay đổi không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ .
- Giá trị hồng cầu, Bạch cầu, tiểu cầu ở thời điểm trước điều trị và sau điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ . Và trong giới hạn bình thường.

**3.2.8. Sự biến đổi ở một số chỉ số khác trước và sau điều trị ở 2 nhóm**

**Bảng 3.13. Các chỉ số khác**

Chi số		Ure (mmol/l)	Creatinine ( $\mu\text{mol/l}$ )	Glucose (mmol/l)
Đối tượng				
<b>NNC</b> ( $\bar{X} \pm \text{SD}$ ) <b>n = 30</b>	<b>D0</b>	$4,23 \pm 1,40$	$67,81 \pm 10,04$	$5,37 \pm 2,15$
	<b>D7</b>	$4,0 \pm 1,55$	$66,33 \pm 12,45$	$4,29 \pm 1,52$
	<b>D14</b>	$4,49 \pm 1,43$	$68,17 \pm 13,09$	$4,79 \pm 1,80$
	<b>p</b>	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
<b>NDC</b> ( $\bar{X} \pm \text{SD}$ ) <b>n = 30</b>	<b>D0</b>	$3,98 \pm 1,22$	$69,07 \pm 18,49$	$4,89 \pm 1,69$
	<b>D7</b>	$3,72 \pm 0,87$	$68,23 \pm 13,30$	$4,24 \pm 0,69$
	<b>D14</b>	$4,06 \pm 1,48$	$72,63 \pm 14,0$	$4,45 \pm 1,10$
	<b>p</b>	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$

**Nhận xét:**

- Các chỉ số trung bình ure, creatinin, glucose huyết thanh trước và sau điều trị của cả hai nhóm đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ) và đều nằm trong giới hạn bình thường.

### 3.3. Sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị 14 ngày

**Bảng 3.14. Sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng sau 14 ngày điều trị**

Triệu chứng	Nhóm	D0		D7		D14		p
		sl	%	sl	%	sl	%	
Sốt	Nhóm NC (n=30)	25	83,3	0	0	0	0	
	Nhóm chứng (n=30)	27	90	0	0	0	0	
	p	>0,05		-		-		
Mệt mỏi	Nhóm NC (n=30)	30	100	22	73,3	7	23,3	<0,05
	Nhóm chứng (n=30)	30	100	20	66,7	11	36,7	<0,05
	p <sub>NC-C</sub>	-		<0,05		<0,05		
Chán ăn, đầy bụng	Nhóm NC (n=30)	28	93,3	17	56,6	5	16,7	<0,05
	Nhóm chứng (n=30)	26	86,7	20	66,7	14	46,7	<0,05
	p <sub>NC-C</sub>	>0,05		>0,05		<0,05		
Rối loạn đại tiện	Nhóm NC (n=30)	20	63,3	7	23,3	4	13,3	<0,05
	Nhóm chứng (n=30)	15	50,0	10	33,3	9	30,0	<0,05
	p <sub>NC-C</sub>	>0,05		>0,05		>0,05		
Vàng da, vàng mắt	Nhóm NC (n=30)	25	83,3	11	36,7	4	13,3	<0,05
	Nhóm chứng (n=30)	23	76,7	17	56,7	14	46,6	<0,05
	p <sub>NC-C</sub>	>0,05		>0,05		<0,05		
Nước tiểu vàng	Nhóm NC (n=30)	21	70,0	17	56,7	9	30	<0,05
	Nhóm chứng (n=30)	23	76,7	19	63,3	12	40	<0,05
	p <sub>NC-C</sub>	>0,05		>0,05		>0,05		
Đau hạ sườn phải	Nhóm NC (n=30)	24	80	16	53,3	5	16,7	<0,05
	Nhóm chứng (n=30)	22	73,3	17	56,7	9	30	<0,05
	p <sub>NC-C</sub>	>0,05		>0,05		>0,05		

**Nhận xét:**

\* Sốt: Bệnh nhân có biểu hiện sốt trong ngày đầu tiên thăm khám ở nhóm nghiên cứu là 25 bệnh nhân chiếm 83,3 %, ở nhóm đối chứng là 27 bệnh nhân chiếm 90%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ . Tất cả các bệnh nhân đều hết sốt trước 7 ngày điều trị.

\* Triệu chứng mệt mỏi:

Qua kết quả nghiên cứu cho thấy, trước điều trị các triệu chứng mệt mỏi, chán ăn đều chiếm tỷ lệ cao.

Triệu chứng mệt mỏi gặp ở 100% bệnh nhân ở cả hai nhóm. Trước điều trị triệu chứng mệt mỏi chiếm 100% ở cả hai nhóm.

Triệu chứng mệt mỏi giảm dần theo thời gian điều trị. Sau 14 ngày, chỉ còn 23,3% bệnh nhân nhóm nghiên cứu và 36,7% bệnh nhân nhóm chứng còn triệu chứng mệt mỏi, khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

\* Triệu chứng chán ăn, đầy bụng khó tiêu

Tỷ lệ bệnh nhân chán ăn, đầy bụng, khó tiêu chiếm tỷ lệ cao ở cả hai nhóm trước điều trị: 93,3% và 86,7%. Sau điều trị 7 ngày, triệu chứng chán ăn, đầy bụng có sự cải thiện, còn 56,6% ở nhóm nghiên cứu và 66,7% ở nhóm chứng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Sau 14 ngày điều trị, có thể thấy ở nhóm nghiên cứu giảm nhiều hơn nhóm chứng: 16,7% so với 46,7%; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

\* Triệu chứng rối loạn đại tiện

Bệnh nhân rối loạn đại tiện ( bao gồm cả bệnh nhân đại tiện táo và đại tiện phân nát) chiếm tỷ lệ lần lượt là 63,30% ở nhóm nghiên cứu và 50% nhóm chứng. Sau 14 ngày điều trị, triệu chứng rối loạn đại tiện giảm xuống còn 13,3% ở nhóm nghiên cứu và 30% ở nhóm chứng, sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê.

\* Triệu chứng nước tiểu vàng

Bệnh nhân tiểu vàng chiếm tỷ lệ cao ở cả hai nhóm trước điều trị: 70,0% ở nhóm nghiên cứu và 76,7% ở nhóm chứng, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm

Sau điều trị 14 ngày, triệu chứng này giảm xuống còn 30% ở nhóm nghiên cứu và 40% ở nhóm chứng, khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$

\* Triệu chứng đau hạ sườn phải:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân đau tức hạ sườn phải trước điều trị ở nhóm nghiên cứu là 80%, ở nhóm chứng là 73,3%. Sau 14 ngày điều trị, chỉ còn 16,7% bệnh nhân đau tức hạ sườn phải ở nhóm nghiên cứu, và 30% bệnh nhân ở nhóm đối chứng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.15. Chỉ số hiệu quả thay đổi các triệu chứng lâm sàng ở 2 nhóm trước và sau điều trị 14 ngày.**

Triệu chứng	Nhóm	D0		D14		CSHQ %	P
		sl	%	sl	%		
Sốt	Nhóm NC (n=30)	25	83,3	0	0	-	
	Nhóm chứng (n=30)	27	90	0	0	-	
Mệt mỏi	Nhóm NC (n=30)	30	100	7	23,3	<b>76</b>	<0,05
	Nhóm chứng (n=30)	30	100	11	36,7	<b>63</b>	<0,05
Chán ăn, đầy bụng	Nhóm NC (n=30)	28	93,3	5	16,7	<b>82</b>	<0,05
	Nhóm chứng (n=30)	26	86,7	14	46,7	<b>46</b>	<0,05
Rối loạn đại tiện	Nhóm NC (n=30)	20	63,3	4	13,3	<b>79</b>	<0,05
	Nhóm chứng (n=30)	15	50,0	9	30,0	<b>40</b>	<0,05
Vàng da, vàng mắt	Nhóm NC (n=30)	25	83,3	4	13,3	<b>84</b>	<0,05
	Nhóm chứng (n=30)	23	76,7	14	46,6	<b>39</b>	<0,05
Nước tiểu vàng	Nhóm NC (n=30)	21	70,0	9	30	<b>57</b>	<0,05
	Nhóm chứng (n=30)	23	76,7	12	40	<b>48</b>	<0,05
Đau hạ sườn phải	Nhóm NC (n=30)	24	80	5	16,7	<b>79</b>	<0,05
	Nhóm chứng (n=30)	22	73,3	9	30	<b>59</b>	<0,05

Chỉ số hiệu quả (CSHQ) được tính bằng sự giảm của các triệu chứng lâm sàng. P1 là tỷ lệ trước can thiệp, P2 là tỷ lệ sau can thiệp.

$$CSHQ_{NC} = (P1_{NC} - P2_{NC}) / P1_{NC} \times 100\%$$

$$CSHQ_{DC} = (P1_{DC} - P2_{DC}) / P1_{DC} \times 100\%$$

**Nhận xét:**

- Chỉ số hiệu quả cải thiện của các triệu chứng lâm sàng ở nhóm nghiên cứu đạt từ 57% đến 84%.
- Chỉ số hiệu quả cải thiện các triệu chứng lâm sàng ở nhóm đối chứng đạt từ 39% đến 63%
- Cả 2 nhóm đều có sự cải thiện về các triệu chứng lâm sàng

**Bảng 3.16. Hiệu quả can thiệp lên các triệu chứng lâm sàng ở 2 nhóm sau 14 ngày**

<b>Triệu chứng</b>	<b>CSHQ<sub>NC</sub></b> <b>(%)</b>	<b>CSHQ<sub>ĐC</sub></b> <b>(%)</b>	<b>HQCT</b>
<b>Mệt mỏi</b>	76	63	<b>13</b>
<b>Chán ăn, đầy bụng</b>	82	46	<b>36</b>
<b>Rối loạn đại tiện</b>	79	40	<b>39</b>
<b>Vàng da, vàng mắt</b>	84	39	<b>45</b>
<b>Nước tiểu vàng</b>	57	48	<b>9</b>
<b>Đau hạ sườn P</b>	79	59	<b>20</b>

$$\text{HQCT} = \text{CSHQ}_{\text{NC}} - \text{CSHQ}_{\text{ĐC}}$$

**Nhận xét:**

- Cả 2 nhóm đều làm cải thiện các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân sau 14 ngày điều trị, nhóm Nghiên cứu sử dụng “Nhân trần thoái hoàng đan” + phác đồ nền cho chỉ số hiệu quả lớn hơn nhóm Đối chứng chỉ sử dụng phác đồ nền.
- Hiệu quả can thiệp của nhóm nghiên cứu so với nhóm đối chứng thay đổi từ 9% - 45%, trong đó nhóm triệu chứng vàng da, vàng mắt cho hiệu quả can thiệp lớn nhất 45%.

### **3.4. Triệu chứng không mong muốn**

Qua theo dõi về lâm sàng trên 30 bệnh nhân sử dụng “Nhân trần thoái hoàng đan” chúng tôi không ghi nhận bệnh nhân nào có triệu chứng mẩn ngứa, mào đay, khó thở, đau đầu, hoa mắt, chóng mặt, buồn nôn.

Với những bệnh nhân có các triệu chứng như rối loạn phân, mệt mỏi, chán ăn, sốt... Không có triệu chứng nào tăng lên trong quá trình điều trị.

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. Đặc điểm về giới tính và tuổi của nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng**

##### **4.1.1. Đặc điểm về giới tính**

Tỷ lệ viêm gan B cấp ở Nam so với Nữ ở nhóm Nghiên cứu là 60/40 phần trăm, ở nhóm đối chứng là 66.7/33.3 phần trăm. Sự khác biệt về giới giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê

Ở biểu đồ 3.1 chúng tôi nhận thấy bệnh nhân nhiễm VGB cấp ở nam giới cao hơn so với nữ ở cả 2 nhóm, và tỷ lệ chung là 63,3 % ở nam và 36,7 % ở nữ. Điều này có sự tương đồng với các nghiên cứu trước đó.

Theo Nguyễn Hữu Chí [4] , dù ở bất kỳ địa dư nào, dù bất cứ lứa tuổi nào, tỷ lệ phái nam mang mầm bệnh vẫn cao hơn nhiều lần so với phái nữ. Quan điểm trên cũng được nhiều tác giả công nhận, các nghiên cứu của nhiều tác giả khác như Lê Minh Hồng, Nguyễn Thạc Tuấn, Nguyễn Anh Trí nhiễm HBV ở nam là 71,9%, nữ là 28,1% [ 10] , Nguyễn Thị Kim Thanh thì ở nam là 77,4%, nữ là 22,6% [16], theo Hà Thị Minh Thi, Võ Hữu Toàn, Nguyễn Hoàng Vũ thì ở nam là 58%, nữ là 42% [ 23], theo Châu Hữu Hà nguy cơ nhiễm HBsAg ở nam cao gấp đôi nữ [ 7] .

Tỷ lệ nam cao hơn nữ có lẽ vì nam giới là người tham gia hoạt động xã hội nhiều hơn, tiếp xúc với nhiều yếu tố nguy cơ hơn, một phần là do sự ít thận trọng hơn ở nam giới.

Như chúng ta đã biết đường lây truyền của virus viêm gan B là đường máu, tình dục, trong đó nhóm người hay tiêm chích ma túy, xăm hình, quan hệ tình dục không an toàn thường nam giới nên có lẽ đó cũng là nguy cơ mà nam giới mắc bệnh nhiều hơn nữ giới.



#### **4.1.2. Đặc điểm về độ tuổi**

Tỷ lệ mắc bệnh ở 2 nhóm đều tập chung nhiều ở nhóm tuổi từ 20 đến 39 tuổi 56,75% ở nhóm NC và 50% ở nhóm chứng. Độ tuổi trung bình ở nhóm nghiên cứu là 39,3, nhóm đối chứng là 38,6, khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Trong 60 trường hợp nhiễm HBV được xếp theo nhóm tuổi, ở bảng 3.1 chúng tôi nhận thấy:

Nhóm gặp tỷ lệ cao nhất từ 20 đến 50 tuổi, chiếm tỷ lệ 76,6%

Theo thống kê của Hà Thị Minh Thi, Võ Hữu Toàn, Nguyễn Hoàng Vũ thì nhóm tuổi  $\leq 50$  chiếm tỷ lệ 94%, và nhóm tuổi  $> 50$  chiếm tỷ lệ 6% [45]. Theo Nguyễn Thị Kim Thanh thì nhóm tuổi  $< 55$  chiếm tỷ lệ 95,2%, nhóm tuổi  $\geq 55$  chỉ chiếm tỷ lệ 4,8%.

Theo nghiên cứu của Cao Thị Ngọc Nga, Phạm Thị Lê Hoa, Nguyễn Đỗ Nguyên ghi nhận nhóm mang HBV cao nhất là nhóm tuổi 15-19, 20-29 và 30-39 và giảm dần ở lứa tuổi trên 40 [ 18]

Độ tuổi từ 20 - 50 chiếm tỷ lệ cao nhất. Đây là nhóm tuổi trưởng thành có thể có nhiều nguy cơ do cách sống (tiêm chích ma túy, hoạt động tình dục với nhiều bạn tình), nghề nghiệp (nhân viên y tế, công an), tiếp xúc với máu (thảm phân phức mạc, bệnh nhân ưa chảy máu) và tiếp xúc với người thân trong gia đình có người mang HBV nên khả năng lây nhiễm cao hơn rồi giảm dần trên lứa tuổi 50.

### **4.2. Kết quả nghiên cứu trên các chỉ số cận lâm sàng**

#### **4.2.1. Sự thay đổi chỉ số Men gan trước và sau điều trị**

##### **4.2.1.1. Sự thay đổi của men ALT trước và sau điều trị.**

Enzyme ALT có nhiều ở gan và có ít ở thận, tim và cơ. Khi có tổn thương hoặc bệnh lý ảnh hưởng đến nhu mô gan sẽ phóng thích enzyme ALT từ tế bào gan vào máu làm tăng nồng độ ALT trong huyết thanh. Xét nghiệm này đặc hiệu để chẩn đoán bệnh lý về gan và để theo dõi điều trị bệnh viêm gan, xơ gan sau hoại tử dạng hoạt động và tác dụng điều trị của thuốc. Trị số của

phòng xét nghiệm tại Bệnh Viện Bạch Mai ở người bình thường với ALT là 40 U/l. Tăng nồng độ ALT trong huyết thanh gặp trong bệnh lý biểu mô tế bào gan, xơ gan thể hoạt động, tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, viêm tụy cấp, nhồi máu cơ tim, bông nặng, sóc nặng, vàng da tắc mật, viêm gan do virus, hoặc ngộ độc.

Từ bảng 3.4 Chúng tôi nhận thấy

- Lượng ALT trung bình trước điều trị đều ở mức rất cao ở cả nhóm Nghiên cứu và nhóm Đối chứng. Sau điều trị 7 ngày và 14 ngày, ALT đều có sự giảm đáng kể ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm chứng so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- Mức ALT trung bình ở nhóm nghiên cứu tại D14 giảm mạnh hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$

Như vậy bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu ngoài phác đồ nên được sử dụng thêm “*Nhân trần thoái hoàng đan*” có mức trung bình ALT giảm tốt hơn so với nhóm chứng chỉ sử dụng phác đồ nền

Biểu đồ 3.5 cho thấy

- Sau 7 ngày điều trị có sự thay đổi mức độ Men ALT ở cả 2 nhóm. Không có bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu có ALT về mức dưới 2 lần ngưỡng (Tốt), 13,3% bệnh nhân có ALT về mức dưới 3 lần ngưỡng (Khá). Ở nhóm đối chứng có không có bệnh nhân có ALT về mức tốt và 6,7 % bệnh nhân có ALT về mức khá. Sự khác biệt ở 2 nhóm sau 7 ngày không có ý nghĩa thống kê.

- Sau 14 ngày điều trị, số bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu có sử dụng “*Nhân trần thoái hoàng đan*” cho tỷ lệ ALT trở về mức tốt đạt 50% và khá đạt 16%. ở nhóm đối chứng số bệnh nhân có ALT về mức tốt đạt 23,3% và mức khá 26,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu sử dụng Fortec của Đào Văn Long, Nguyễn Trường Khanh (63,3 %) [15], tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trong thời gian ngắn hơn 14 ngày so với 28 ngày.

- Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trước đó chứng minh Nhân trần cao thang có tác dụng làm giảm ALT. Nghiên cứu thực nghiệm thể hiện rõ hoạt chất 6,7dimethoxyoumarin có trong Nhân, ngăn ngừa được mức Blood alanine aminotransferase (ALT) cải thiện sự hình thành malonaldehyde (MDA), có tác dụng chống oxy hóa Lipid tự do, từ đó mà có tác dụng bảo vệ gan; nghiên cứu thực nghiệm cũng cho thấy Anthraquinones có trong đại hoàng có tác dụng bảo vệ gan, ức chế CCL4 chất gây ra tổn thương gan cấp tính ở chuột thí nghiệm làm cho ALT tăng và protein toàn phần (TP), albumin (ALB) trong máu giảm nhờ đó mà có tác dụng bảo vệ gan. [60]

- Trên thực nghiệm cũng chứng minh rằng D-galactosamine trong dịch chiết cồn của Nhân trần cao thang có tác dụng làm giảm ALT với chuột thí nghiệm gây tổn thương tế bào gan có ALT tăng cao [60]

#### 4.2.1.2. Sự thay đổi của men AST trước và sau điều trị.

AST là enzyme được phân bố rộng rãi trong các mô của cơ thể, có nhiều ở gan, tim, cơ xương, thận, não, tụy, lách và phổi. Enzyme này được phóng thích vào máu khi tế bào bị tổn thương hoặc chết. Khi bệnh lý ảnh hưởng đến các mô nêu trên thì AST sẽ tăng lên. Lượng AST trong máu sẽ phản ánh trực tiếp lượng tế bào bị tổn thương và khoảng thời gian đã xảy ra từ lúc có tổn thương mô đến lúc thực hiện xét nghiệm. Trị số của phòng xét nghiệm người bình thường với AST 37 U/l, AST tăng trong huyết thanh trong những trường hợp nhồi máu cơ tim, bệnh gan (viêm gan cấp hoặc viêm gan mạn tính tiến triển, viêm gan do rượu).

Chỉ số AST trung bình trước điều trị đều ở mức rất cao ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng. Sau điều trị 7 ngày và 14 ngày, AST đều giảm ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm chứng so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Mức AST trung bình ở nhóm nghiên cứu tại D14 giảm mạnh hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

$p < 0,05$ . Như vậy sau 14 ngày điều trị, bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu ngoài phác đồ nền được sử dụng thêm “*Nhân trần thoái hoàng đan*” có mức trung bình AST giảm tốt hơn so với nhóm chứng chỉ sử dụng phác đồ nền

Kết quả cho thấy

- Sau 7 ngày điều trị có sự thay đổi mức độ Men AST ở cả 2 nhóm. 10% bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu có AST về mức dưới 2 lần ngưỡng (Tốt), 13.3% bệnh nhân có AST về mức dưới 3 lần ngưỡng (Khá). Ở nhóm đối chứng có 3.3 % bệnh nhân có AST về mức tốt và 13,3 % bệnh nhân có AST về mức khá. Sự khác biệt ở 2 nhóm sau 7 ngày không có ý nghĩa thống kê.

- Sau 14 ngày điều trị, số bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu có AST trở về mức tốt đạt 56.7% và khá đạt 23,3%. ở nhóm đối chứng số bệnh nhân có AST về mức tốt đạt 30% và mức khá 26,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

#### 4.2.1.3. Sự thay đổi của men GGT trước và sau điều trị.

GGT là một enzyme gắn ở màng tế bào, có vai trò xúc tác vận chuyển nhóm gamma- glutamyl từ các phân tử như glutathione tới chất nhận có thể là amino acid, peptide...

GGT đóng vai trò chủ đạo trong việc tổng hợp và giáng hóa của glutathione, thuốc, các chất xenobiotic. GGT có mặt ở nhiều loại mô như thận, đường mật, tụy, tim, não, ...

Mặc dù mô thận là nơi có nồng độ GGT cao nhất trong cơ thể, nhưng sự hiện diện của GGT trong máu chủ yếu có nguồn gốc từ hệ thống gan mật. Hoạt độ GGT tăng cao trong tất cả các bệnh lý gan mật, đặc biệt là các trường hợp tắc mật tại gan và sau gan, hoạt độ GGT có thể tăng 5-30 lần so với giới hạn bình thường. GGT là enzyme nhạy hơn ALP, AST, ALT trong phát hiện vàng da tắc mật, viêm đường mật, viêm túi mật, đồng thời cũng là enzyme tăng sớm hơn và kéo dài hơn các enzyme còn lại.

Tăng hoạt độ GGT trong máu có thể đến từ các cơ chế sau:

- Tăng tổng hợp GGT do cảm ứng bởi thuốc và rượu

- Tổn thương màng tế bào: GGT được giải phóng bởi các độc chất (bao gồm cả rượu), hậu quả của thiếu máu tổ chức, tổn thương tế bào gan vì nhiễm virus
- GGT bị tách khỏi màng tế bào do tác dụng hoạt động bề mặt của acid mật, tổn thương đường mật gây giải phóng GGT vào máu dẫn đến hoạt độ GGT tăng cao trong máu

Theo bảng 3.6:

Tại thời điểm nghiên cứu, giá trị trung bình của GGT ở nhóm nghiên cứu là  $345,68 \pm 250,70$ , của nhóm đối chứng là  $332,35 \pm 272,13$ , giá trị này ở cả 2 nhóm là tương đồng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Sau 1 tuần điều trị tại D7, chỉ số GGT đều giảm ở cả 2 nhóm

Ở nhóm nghiên cứu GGT giảm xuống còn  $172,83 \pm 90,19$ , sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$

Ở nhóm đối chứng, GGT giảm xuống còn  $181,1 \pm 107,87$ , sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

So sánh sự thay đổi giá trị trung bình GGT của nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng sau 7 ngày điều trị tương đồng với nhau, khác biệt không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

Sau 14 ngày điều trị tại D14

Ở nhóm nghiên cứu GGT giảm xuống còn  $103,73 \pm 68,19$ , sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$

Ở nhóm đối chứng, GGT giảm xuống còn  $127,63 \pm 81,96$ , sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

So sánh sự thay đổi giá trị trung bình GGT của nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng sau 14 ngày điều trị có thể nhận thấy GGT trung bình của nhóm nghiên cứu giảm nhiều hơn so với ở nhóm đối chứng, khác biệt này có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,05$ .

Kết quả trên cho thấy hiệu quả của phác đồ sử dụng “ Nhân trần thoái hoàng đan” cho hiệu quả giảm GGT cao hơn so với phác đồ không sử dụng “ Nhân trần thoái hoàng đan”.

Điều này cho thấy có thể mở rộng phạm vi nghiên cứu của “ Nhân trần thoái hoàng đan” trên các bệnh lý gan mật khác.

#### **4.2.2. Sự thay đổi chỉ số Bilirubin trước và sau điều trị**

##### **Sự thay đổi về giá trị Bilirubin TP trung bình trước và sau điều trị**

- Trước điều trị chỉ số bilirubin toàn phần trung bình ở cả 2 nhóm đều ở mức cao, khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ .

- Sau 7 ngày điều trị, chỉ số Bilirubin toàn phần trung bình ở 2 nhóm đều giảm, tuy nhiên sự khác biệt ở 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ .

- Sau 14 ngày điều trị, chỉ số Bilirubin toàn phần ở nhóm nghiên cứu giảm nhanh hơn nhóm đối chứng có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$

- Trước điều trị, tỷ lệ bệnh nhân viêm gan B cấp ở 2 nhóm có Bilirubin toàn phần tăng trên 3 lần ngưỡng chiếm tỷ lệ cao, 76,7 %.

##### **Về mức độ giảm:**

- Sau điều trị 7 ngày, ở nhóm nghiên cứu có tỷ lệ bệnh nhân có Bilirubin toàn phần huyết thanh mức tốt là 30%, khá 20%, ở nhóm đối chứng tỷ lệ bệnh nhân có bilirubin huyết thanh về mức tốt là 26,7%, khá 16,7%. Sự khác biệt ở 2 nhóm sau 7 ngày điều trị không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ .

- Sau điều trị 14 ngày điều trị, ở nhóm nghiên cứu có tỷ lệ bệnh nhân có Bilirubin toàn phần huyết thanh mức tốt là 53,4%, khá 23,3%, ở nhóm đối chứng tỷ lệ bệnh nhân có bilirubin huyết thanh về mức tốt là 26,7%, khá 30%. Như vậy nhóm nghiên cứu có tỷ lệ Bilirubin huyết thanh giảm nhanh hơn so với nhóm đối chứng có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

Như vậy ở nhóm nghiên cứu có sử dụng “*Nhân trần thoái hoàng đan*” cho thấy việc giảm Bilirubin toàn phần tốt hơn so với nhóm chỉ dùng phác đồ nền. Trong thành phần của “*Nhân trần thoái hoàng đan*” có nhiều vị thuốc

đã được chứng minh theo YHHD là có tác dụng chống viêm, lợi mật; theo YHCT có tác dụng thanh nhiệt trừ thấp nên có tác dụng giảm Bilirubin

### **Hiệu quả can thiệp:**

Có sự cải thiện Bilirubin ở cả 2 nhóm đều có sự cải thiện, chỉ số hiệu quả ở nhóm nghiên cứu 67,2% cao hơn so với nhóm đối chứng 44,4%, Hiệu quả can thiệp là 22,8 %. Điều này cho thấy hiệu quả làm giảm Billirubin máu ở nhóm nghiên cứu có sử dụng Nhân trần thoái hoàng đan cao hơn nhóm chứng không dùng.

### **4.2.3. Sự thay đổi chỉ số Albumin trước và sau điều trị**

Albumin là một trong những thành phần protein quan trọng nhất của huyết thanh, chiếm tới 58 – 74% hàm lượng protein toàn phần. 40% Albumin nằm ở huyết tương và 60% nằm ở dịch ngoại bào. Albumin máu có nhiều chức năng quan trọng như:

- Duy trì áp lực thẩm thấu keo trong máu, giữ cho nước không rò rỉ ra ngoài mạch máu;
- Cung cấp acid amin cho quá trình tổng hợp protein ở ngoại vi;
- Đảm nhiệm vai trò liên kết, vận chuyển một số chất sinh ra trong quá trình chuyển hóa của cơ thể như acid béo, bilirubin, hormone steroid và các hoạt chất khác,... đi khắp cơ thể.

Gan là cơ quan duy nhất trong cơ thể sản xuất Albumin (mỗi ngày gan tạo ra khoảng 10,5g Albumin). Cũng vì vậy, chỉ số Albumin thể hiện rõ tình trạng chức năng của gan. Albumin giảm khi chức năng gan bị suy yếu do các nguyên nhân như viêm gan viruts, viêm gan do rượu, xơ gan, ung thư gan, ở người mắc bệnh thận, sốc, suy dinh dưỡng, viêm nhiễm,... Albumin máu cao khi cơ thể mất nước.

Trong nghiên cứu của tôi, giá trị Albumin trung bình tại thời điểm nhập viện ở nhóm nghiên cứu là  $38,37 \pm 4,26$  g/L và nhóm chứng là  $37,67 \pm 4,15$  g/L, đều trong giới hạn bình thường, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Sau điều trị, giá trị Albumin trung bình ở nhóm nghiên cứu là  $38,69 \pm 2,62$  g/L, nhóm chứng là  $38,25 \pm 3,32$  g/L, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Sự khác biệt về Albumine trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

Giải thích về điều này là do các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được chẩn đoán và điều trị ngay từ sớm do đó chức năng tổng hợp Albumin chưa bị ảnh hưởng nhiều. Đồng thời trong quá trình lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu chúng tôi đã loại bớt các bệnh nhân viêm gan tối cấp, hay những bệnh nhân xơ gan mất bù cần những biện pháp can thiệp mạnh hơn.

#### **4.3. Sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng dưới góc độ y học hiện đại và y học cổ truyền trước và sau điều trị 14 ngày**

##### **\* Sốt:**

Trong bệnh lý viêm gan B cấp, một trong những biểu hiện đầu tiên là sốt, thường là sốt nhẹ. Trong nghiên cứu của tôi, bệnh nhân có biểu hiện sốt trong ngày đầu tiên thăm khám ở nhóm nghiên cứu là 25 bệnh nhân chiếm 83,3 %, ở nhóm đối chứng là 27 bệnh nhân chiếm 90%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tất cả các bệnh nhân đều hết sốt trước 7 ngày điều trị.

##### **\* Triệu chứng mệt mỏi:**

Trong viêm gan B, chức năng gan bị suy giảm do sự phá hủy tế bào gan của virus viêm gan B dẫn đến các rối loạn như: giảm khả năng dung nạp Glucose, ứ đọng các sản phẩm chuyển hóa trung gian, giảm tổng hợp protein, ảnh hưởng đến chức năng bài tiết mật, ảnh hưởng đến tiêu hóa, dẫn đến mệt mỏi, kèm theo đó là triệu chứng chán ăn, đầy bụng khó tiêu, rối loạn đại tiện. Có thể thấy các triệu chứng này đều chiếm tỷ lệ cao trước điều trị.

Qua kết quả nghiên cứu cho thấy, trước điều trị các triệu chứng mệt mỏi, chán ăn đều chiếm tỷ lệ cao.

Triệu chứng mệt mỏi gặp ở 100% bệnh nhân ở cả hai nhóm. Nguyên nhân do gan là tuyến lớn nhất của cơ thể, có nhiều chức năng phức tạp, trong



đó chức năng rất quan trọng là tham gia vào quá trình chuyển hóa glucid, lipid và protein. Nhiều bệnh nhân có triệu chứng đầu tiên là mệt mỏi. Trước điều trị triệu chứng mệt mỏi chiếm 100% ở cả hai nhóm, chán ăn chiếm tỷ lệ 93,3% ở nhóm nghiên cứu, 86,7 % ở nhóm đối chứng.

Triệu chứng mệt mỏi giảm dần theo thời gian điều trị. Sau 14 ngày, chỉ còn 23,3% bệnh nhân nhóm nghiên cứu và 36,7% bệnh nhân nhóm chứng còn triệu chứng mệt mỏi.

**\* Triệu chứng chán ăn, đầy bụng khó tiêu**

Theo sinh lý bệnh, gan có chức năng bài tiết mật, tham gia vào quá trình tiêu hoá, trong viêm gan mạn chức năng này giảm dẫn đến việc nhũ tương hoá mỡ trong thức ăn kém, kéo theo giảm các men tiêu hoá ở dịch tụy, dịch ruột. Tiêu hóa kém dẫn đến chán ăn, đầy bụng, khó tiêu, rối loạn đại tiện .

Kết quả bảng 3.14 cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân chán ăn, đầy bụng, khó tiêu chiếm tỷ lệ cao ở cả hai nhóm trước điều trị: 93,3% và 86,7%. Sau điều trị 7 ngày, triệu chứng chán ăn, đầy bụng có sự cải thiện, còn 56,6% ở nhóm nghiên cứu và 66,7% ở nhóm chứng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ). Sau 14 ngày điều trị, có thể thấy ở nhóm nghiên cứu giảm nhiều hơn nhóm chứng: 16,7% so với 46,7%; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p<0,05$ ).

**\* Triệu chứng rối loạn đại tiện**

Bệnh nhân rối loạn đại tiện bao gồm cả bệnh nhân đại tiện táo và đại tiện phân nát, chiếm tỷ lệ lần lượt là 63,30% ở nhóm nghiên cứu và 50% nhóm chứng. Sau 14 ngày điều trị, triệu chứng rối loạn đại tiện giảm xuống còn 13,3% ở nhóm nghiên cứu và 30% ở nhóm chứng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Theo lý luận của YHCT: Can trợ giúp sự vận hoá của tỳ vị, can giúp cho sự thăng giáng của tỳ vị được thuận lợi và can bài tiết ra đờm chấp để giúp cho sự vận hoá đồ ăn uống được dễ dàng. Virus viêm gan B ảnh hưởng đến chức năng tạng can, dẫn đến ảnh hưởng đến công năng vận hoá của tỳ vị, cụ thể

là có sự thăng giáng bất thường của Tỳ vị kèm theo giảm và rối loạn bài tiết đờm dịch gây nên những biểu hiện rối loạn tiêu hoá thường gặp trên lâm sàng như: Chán ăn, đầy bụng chậm tiêu, đại tiện táo hoặc lỏng... sự rối loạn bài tiết đờm dịch còn có thể gây nên tình trạng hoàng đản hay gặp trên lâm sàng .

**“Nhân trần thoái hoàng đản”** gồm những vị thuốc Nhân trần có tác dụng thanh nhiệt lợi thấp, thoái hoàng, để chữa hoàng đản, là quân. Chi tử thanh nhiệt giáng hỏa, thông lợi tam tiêu, dẫn thấp nhiệt xuất ra theo đường tiểu tiện, là thần. Đại hoàng tả nhiệt trực ú, thông lợi đại tiện, dẫn ú nhiệt ra ngoài. Cam thảo kiện tỳ, hòa vị. Do đó giúp cải thiện rất tốt các triệu chứng mệt mỏi, chán ăn, đầy bụng...

**\* Triệu chứng nước tiểu vàng**

Nước tiểu có thể vàng hoặc sẫm màu, do tăng Bilirubin và chủ yếu là tăng urobilin trong nước tiểu.

Tiểu vàng theo biện chứng của Y học cổ truyền là do thấp nhiệt, yếu tố thấp nhiệt xuyên suốt cả quá trình bệnh viêm gan B nên có thể lý giải bệnh nhân tiểu vàng chiếm tỷ lệ cao ở cả hai nhóm trước điều trị: 70,0% ở nhóm nghiên cứu và 76,7% ở nhóm chứng

Sau điều trị 14 ngày, triệu chứng này giảm xuống còn 30% ở nhóm nghiên cứu và 40% ở nhóm chứng, khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê.

**\* Triệu chứng đau hạ sườn phải:**

Đau tức hạ sườn phải là một triệu chứng hay gặp và gây khó chịu thường xuyên cho người bệnh. Theo Y học hiện đại virus viêm gan B gây hủy hoại tế bào gan mạnh mẽ dẫn tới căng giãn bao Glisson. Y học cổ truyền thì cho rằng kinh mạch của tạng can chạy qua vùng hạ sườn vì vậy khi Can mất sơ tiết sẽ có biểu hiện đau vùng mạng sườn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân đau tức hạ sườn phải trước điều trị ở nhóm nghiên cứu là 80%, ở nhóm chứng là 73,3%. Sau 14 ngày điều trị, chỉ

còn 16,7% bệnh nhân đau tức hạ sườn phải ở nhóm nghiên cứu, và 30% bệnh nhân ở nhóm đối chứng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Sau 14 ngày điều trị, tất cả các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân đều giảm ở cả hai nhóm, trong đó các triệu chứng mệt mỏi, chán ăn, đầy bụng khó tiêu, vàng da đều giảm nhiều hơn ở nhóm nghiên cứu có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Điều này bước đầu khẳng định “*Nhân trần thoái hoàng đan*” có tác dụng hỗ trợ làm giảm một số các triệu chứng do viêm gan virus B gây ra.

**\*Đánh giá hiệu quả can thiệp lên các triệu chứng lâm sàng sau 14 ngày điều trị:**

- Cả 2 nhóm đều làm cải thiện các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân sau 14 ngày điều trị, nhóm Nghiên cứu sử dụng “*Nhân trần thoái hoàng đan*” + phác đồ nền cho chỉ số hiệu quả lớn hơn nhóm Đối chứng chỉ sử dụng phác đồ nền.

- Hiệu quả can thiệp của nhóm nghiên cứu so với nhóm đối chứng thay đổi từ 9% - 45%, trong đó nhóm triệu chứng vàng da, vàng mắt cho hiệu quả can thiệp lớn nhất 45%.

Điều này chứng tỏ “*Nhân trần thoái hoàng đan*” có hiệu quả trong việc cải thiện các triệu chứng lâm sàng của viêm gan B đợt cấp.

#### **4.4. Các chỉ số huyết học của hai nhóm nghiên cứu.**

##### **4.4.1. Chỉ số hồng cầu trung bình (RBC)**

Hồng cầu là những tế bào không có nhân, có hình đĩa tròn, lõm 2 mặt. chức năng vận chuyển oxy tới các tổ chức và mang khí cacbonic từ các tổ chức về phổi để thải ra ngoài, chức năng này do huyết sắc tố đảm nhiệm. Ngoài ra HC còn tham gia điều hòa cân bằng acid base, trao đổi muối nước, khử độc và nhiều quá trình chuyển hóa khác. Hồng cầu có khoảng 57 - 68% là nước, còn lại là chất khô. Dòng HC chứa hemoglobin, có chức năng vận chuyển oxy trong máu. HC giảm là dấu hiệu của thiếu máu. Hemoglobin

chiếm khoảng 95% các chất hữu cơ tương đương với 40% khối lượng hồng cầu hay 15 gram hemoglobin/dl máu. Lượng hemoglobin thay đổi tùy theo lứa tuổi.

Khi bị bệnh lý Hồng cầu có thể thay đổi về kích thước, hình dạng, màu sắc, thể tích và số lượng. Trong đó thay đổi về số lượng chỉ xảy ra khi người bệnh bị thiếu máu làm cho số lượng HC giảm xuống. Số lượng HC giảm là dấu hiệu cơ bản của sự thiếu máu. Người có chế độ dinh dưỡng tốt thì khả năng thiếu máu ít xảy ra. Nguyên nhân chủ yếu của thiếu máu là do thiếu sắt.

Tóm lại, các trị số của dòng hồng cầu cho những thông tin về tình trạng hồng cầu của máu người được làm xét nghiệm, tất nhiên không đầy đủ, gợi ý bệnh lý thiếu máu và nguyên nhân gây thiếu máu. Thông thường, các bác sỹ dựa vào nồng độ hemoglobin để chẩn đoán và đánh giá mức độ thiếu máu.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy

Chỉ số dòng Hồng cầu trước điều trị ở nhóm nghiên cứu là  $4,83 \pm 0,56$  T/L, ở nhóm đối chứng là  $4,89 \pm 0,44$ T/L, nằm trong giới hạn bình thường, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm trước điều trị.

Sau điều trị 14 ngày chỉ số Hồng cầu trung bình ở nhóm nghiên cứu là  $4,64 \pm 0,60$  T/L, ở nhóm đối chứng là  $4,75 \pm 0,69$  T/L, nằm trong giới hạn bình thường,

Sự khác nhau về chỉ số Hồng cầu trung bình trước và sau 14 ngày điều trị ở cả 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

#### **4.4.2. Chỉ số bạch cầu trung bình (WBC)**

Bạch cầu giúp cơ thể chống lại các bệnh truyền nhiễm và các vật thể lạ trong máu. Số lượng BC tăng lên khi ăn uống, khi hoạt động thể lực, tháng cuối của thời kỳ mang thai, sau khi sinh. Đó là những thay đổi sinh lý của BC. Đặc biệt số lượng BC tăng lên khi nhiễm khuẩn, bệnh BC và đặc biệt cao trong các bệnh bạch huyết cấp hoặc mãn tính (ung thư máu – leucemie). Số

lượng BC giảm khi lạnh, khi bị đói, khi già yếu, suy nhược tủy, nhiễm virus, nhiễm độc, nhiễm trùng quá nặng, hoặc điều trị bằng các hormon corticoid, insulin kéo dài.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy

Chỉ số Bạch cầu trung bình trước điều trị ở nhóm nghiên cứu là  $7,04 \pm 1,97$  G/L, ở nhóm đối chứng là  $7,08 \pm 2,38$  G/L, đều nằm trong giới hạn bình thường. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Chỉ số Bạch cầu trung bình sau 14 ngày điều trị ở nhóm nghiên cứu là  $7,29 \pm 1,49$  G/L, ở nhóm đối chứng là  $6,93 \pm 1,56$  G/L, đều nằm trong giới hạn bình thường. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm sau điều trị.

Sự khác nhau về chỉ số Bạch cầu trung bình trước và sau 14 ngày điều trị ở cả 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

#### **4.4.3. Chỉ số tiểu cầu trung bình (PLT):**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy.

Chỉ số Tiểu cầu trung bình trước điều trị ở nhóm nghiên cứu là  $210 \pm 68,72$  G/L, ở nhóm đối chứng là  $201,27 \pm 66,30$  G/L. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Chỉ số Tiểu cầu trung bình sau 14 ngày điều trị ở nhóm nghiên cứu là  $243,33 \pm 80,65$  G/L, ở nhóm đối chứng là  $231 \pm 92,13$  G/L. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm sau điều trị.

Chỉ số Tiểu cầu trung bình ở cả 2 nhóm sau 14 ngày điều trị đều có xu hướng tăng, tuy nhiên sự khác biệt giữa trước và sau 14 ngày điều trị là không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

Sau điều trị 14 ngày giá trị trung bình các biến số trên không có sự khác biệt trước và sau điều trị, giữa nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng.

Như vậy việc can thiệp không làm thay đổi chỉ số huyết học của bệnh nhân

#### **4.5. Tác dụng không mong muốn của “Nhân trần thoái hoàng đan”**

Qua theo dõi về lâm sàng trên 30 bệnh nhân sử dụng “Nhân trần thoái hoàng đan” chúng tôi không ghi nhận bệnh nhân nào có triệu chứng mẩn ngứa, mày đay, khó thở, đau đầu, hoa mắt, chóng mặt, buồn nôn.

Với những bệnh nhân có các triệu chứng như rối loạn phân, mệt mỏi, chán ăn, sốt... Không có triệu chứng nào tăng lên trong quá trình điều trị.

Không có sự biến đổi về chỉ số Ure và Creatinin ( $p > 0.05$ ) trên nhóm bệnh nhân sử dụng “ Nhân trần thoái hoàng đan”.

Không có sự biến đổi về công thức máu giữa 2 nhóm trước và sau điều trị.

Như vậy “Nhân trần thoái hoàng đan” an toàn với bệnh nhân chúng tôi nghiên cứu.

## KẾT LUẬN

### 1. “ Nhân trần thoái hoàng đan” có tác dụng hạ men gan trong hỗ trợ điều trị viêm gan B đợt cấp.

Việc sử dụng phác đồ nền kết hợp với “*Nhân trần thoái hoàng đan*” có tác dụng hạ men gan tốt hơn so với việc chỉ sử dụng phác đồ nền trong điều trị đợt cấp Viêm gan B, ở cả 2 chỉ số AST và ALT.

- Sau 14 ngày điều trị, số bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu có sự cải thiện men ALT trở về mức tốt đạt 50% và khá đạt 16% và men AST trở về mức tốt đạt 56.7% và khá đạt 23,3%, có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,05$ .

- Chỉ số men ALT và AST trung bình ở nhóm nghiên cứu tại D14 giảm mạnh hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

### 2. “ Nhân trần thoái hoàng đan” có tác dụng cải thiện triệu chứng vàng da, và các triệu chứng lâm sàng một cách đáng kể.

- Sau điều trị 14 ngày điều trị, ở nhóm nghiên cứu có tỷ lệ bệnh nhân có Bilirubin toàn phần huyết thanh trở về mức tốt là 53,4%, khá 23,3%, cao hơn so với ở nhóm đối chứng tỷ lệ bệnh nhân có bilirubin huyết thanh về mức tốt là 26,7%, khá 30%. Như vậy nhóm nghiên cứu có tỷ lệ Bilirubin huyết thanh giảm nhanh hơn so với nhóm đối chứng có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ . Qua đó nhóm nghiên cứu sử dụng “*Nhân trần thoái hoàng đan*” có sự cải thiện triệu chứng vàng da một cách đáng kể so với nhóm không sử dụng.

- Phác đồ kết hợp “ Nhân trần thoái hoàng đan” còn cho sự cải thiện về các triệu chứng lâm sàng tốt hơn so với trước điều trị và so với nhóm đối chứng. Trước điều trị, ở nhóm nghiên cứu, các bệnh nhân có triệu chứng chán ăn, đầy bụng 93,3%, rối loạn đại tiện 63,3%, đau hạ sườn phải 80%.; sau điều trị các triệu chứng trên giảm có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,05$ : triệu chứng chán ăn, đầy bụng giảm còn 16,7%, rối loạn đại tiện giảm xuống 13,3 %, đau hạ sườn phải giảm còn 16,7%..

- Hiệu quả can thiệp của nhóm nghiên cứu so với nhóm đối chứng thay đổi từ 9% - 45%, trong đó nhóm triệu chứng vàng da, vàng mắt cho hiệu quả can thiệp lớn nhất 45%.

Qua nghiên cứu, chưa ghi nhận tác dụng không mong muốn của “*Nhân trần thoái hoàng đan*”

## **KHUYẾN NGHỊ**

Qua nghiên cứu trên 30 bệnh nhân viêm gan B cấp, chúng tôi nhận thấy việc sử dụng phác đồ nền kết hợp với “ Nhân trần thoái hoàng đan” cho hiệu quả điều trị khả quan hơn so với nhóm đối chứng chỉ sử dụng phác đồ nền trên phương diện hạ men gan và vàng da, đồng thời giúp cải thiện tốt hơn các triệu chứng lâm sàng. Qua đó chúng tôi xin khuyến nghị:

- Có thể sử dụng phối hợp phác đồ nền với ‘Nhân trần thoái hoàng đan’ trong điều trị Viêm gan B đợt cấp.
- Đề tài cần tiếp tục nghiên cứu trong thời gian dài hơn và trên cỡ mẫu lớn hơn, để đưa ra các bằng chứng thuyết phục hơn



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Tiếng Việt

1. **Bộ môn Truyền nhiễm - Đại học Y Hà Nội** (2015), *Bài giảng Bệnh Truyền nhiễm*, Trường Đại học Y Hà Nội, tr 231 – 242.
2. **Bộ y tế** (2019), Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan vi rút B.
3. **Ngô Quý Châu và Cộng sự**, (2018), *Bệnh học nội khoa (tập 2)*, Nhà xuất bản Y học, tr 65-72.
4. **Nguyễn Hữu Chí** (2003), *Bệnh viêm gan siêu vi B*, NXB Thành Phố Hồ Chí Minh, tr 16-22.
5. **Bùi Đại** (2002), *Viêm gan virus B và D*, Nhà xuất bản Y học.
6. **Vũ Bằng Đình, Đặng Kim Thanh** (2005), *Viêm gan virus và những hậu quả*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 352-357
7. **Châu Hữu Hậu** (2001), *Tìm hiểu virus VGB*, Nhà xuất bản Y học, TP HCM.
8. **Đình Công Hợp** (1997), *Đánh giá tác dụng của thuốc Ngũ vị tử làm giảm enzyme transaminase trên bệnh nhân viêm gan mạn hoạt động*, Luận văn bác sỹ chuyên khoa II, trường Đại học Y Hà Nội.
9. **Trịnh Thị Xuân Hoà** (1998), *Một số đặc điểm lâm sàng, siêu cấu trúc gan và hiệu quả điều trị của thuốc Haina ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính*, Luận án tiến sỹ Y dược, Học viện Quân Y.
10. **Lê Minh Hồng, Nguyễn Thạc Tuấn, Nguyễn Anh Trí** (2003), *Khảo sát dấu ấn HBeAg và Anti HBc ở người có HBsAg dương tính*, *Tạp chí Y học thực hành (2)*, tr.96-98.
11. **Khoa Y học cổ truyền- Đại học Y Hà Nội** (2005), *Bài giảng Y học cổ truyền tập II*, Trường Đại học Y Hà Nội, tr 218-225.
12. **Khoa Y học cổ truyền- Đại học Y Hà Nội** (2006), *Chuyên đề Nội khoa Y học cổ truyền*, Trường Đại học Y Hà Nội, tr115-120.

13. **Khoa Y học cổ truyền- Đại học Y Hà Nội** (2006), *Thương Hàn luận*, Trường Đại học Y Hà Nội, tr115.
14. **Mai Thị Kim Loan** (2002), Đánh giá tác dụng của bài thuốc Tiêu giao gia giảm đối với viêm gan mạn tính tiến triển qua một số chỉ tiêu lâm sàng, sinh hóa, *Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội*.
15. **Đào Văn Long, Vũ Trường Khanh** (2010), Đánh giá hiệu quả diphenyl dimethyl dicardoxilate (fortec) trong điều trị viêm gan, *Tạp chí Y học thực hành tr 16 ( 727). Số 7 – 2010*.
16. **Phạm Văn Linh, Trần Thị Minh Diễm** (2005), Nghiên cứu tình hình nhiễm virus VGB và C tại tỉnh Thừa Thiên Huế và đề xuất biện pháp dự phòng lây nhiễm cho cộng đồng, *Đề tài cấp tỉnh, Đại học Y Dược Huế*.
17. **Đỗ Tất Lợi** (2005), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học tr 123, 476, 589.
18. **Cao Ngọc Nga** (2003), Nhiễm virus VGB ở người đi chùng ngựa tại thành phố Hồ Chí Minh năm 2001-2003, *Tạp chí Y học thực hành (2), 111-113*
19. **Hoàng Trọng Thắng** (2006), *Bệnh tiêu hoá gan mật*, NXB Y học Hà Nội.
20. **Hà Thị Minh Thi, Võ Hữu Toàn** (2002), *Tìm hiểu các yếu tố nguy lây truyền virus*.
21. **Tuệ Tĩnh** (1993), *Nam dược thần hiệu*, Nhà xuất bản Y học, 161 - 163.
22. **Hải Thượng Lãn Ông Lê Hữu Trác** (2008), *Hải Thượng Y tôn tâm lĩnh tập 1*, Nhà xuất bản Y học, 30-31
23. **VGB ở những người có HBsAg dương tính**, *Tạp chí Y học thực hành (3), tr 57-59*.

### **Tiếng Anh**

24. **Lok AS and McMahon BJ** (2007), Chronic Hepatitis B. *Hepatology, February 2007: 507-539*.

25. **Penna A, Chisari FV, Bertolotti A et al** (1991), Cytotoxic T lymphocytes recognize an HLA-A2-restricted epitope within the hepatitis B virus nucleocapsid antigen, *J Exp Med* 174:1565-70.
26. **Qamar AA, Grace ND** (2009), Abnormal hematological indices in cirrhosis, *Can J Gastroenterol* 2009; 23(6): 441-445.
27. **Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL** (2008), Harrison's principles of internal medicine 17<sup>th</sup> Edition.
28. **Asian Pacific Association for the Study of the Liver** (2012), Asian – Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update, *Hepatol Int* May 2012.
29. **Moss B, Smith GL, Gerin JL et al** (1984), Liver recombinant vaccinia virus protects chimpanzees against hepatitis B, *Nature* 311
30. **Chang TT, Liaw YF, WU SS, et al** (2010), Long term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*; 52: 886-893
31. **D Ganem D, Prince AM** (2004), Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences, *N Engl J Med* 350:1118-29 A20
32. **Glebe D, Baumert TF, Thimme R et al** (2007), Pathogenesis of hepatitis B virus infection, *World J Gastroenterol* 2007 January 7; 13(1): 82-90.
33. **Hipgrave DB, Van NT, Huong VM, et al** (2003), Hepatitis B infection in rural Viet Nam and the implications for a national programme of infant immunisation, *Am J Trop Med Hyg.* 69:288-294.
34. **Lavanchy D** (2005), Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden and vaccine prevention, *J Clin, Virol* 34,S1-S3.
35. **Mutimer DJ** (2011), Hepatitis B, *Medicine* 39:9; 546-9.

36. **Duong CL, Nguyen TV, Hoang TL et al** (2000), Investigation results of hepatitis B infection in health workers and healthy people in Ha Tinh province, *J Prac Med*, 11:16-8.
37. **Andre E** (2000), Hepatitis B epidemiology in Asia, the Middle East and Africa, *Vaccine* 18, S20-S22
38. **Han Y, Tang Q, Zhu W et al** (2008), Clinical, Biochemical, immunological and virological profiles of, and differential diagnosis between, patients with acute hepatitis B and chronic hepatitis B with acute flare. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 23:11; 1728-33.
39. **Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ et al** (2006), Management of Hepatitis B: Summary of a Clinical Research Workshop, *Hepatology* 2007 Apr; 45(4):1056-75.
40. **Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, et al** (2008), Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma, *Aliment pharmacol Ther* 28:1067-1077.
41. **Guidotti LG, Rochford R, Chung J et al** (1999), Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection, *Science* 284: 825-9.
42. **La TN** (1995), *Hepatitis B and C infections in Different Population Groups in Southern Vietnam*; Hanoi Medical University.
43. **Li jian yuan** (2015), Nghiên cứu cơ chế tác dụng điều trị bệnh lý gan mật của bài thuốc Nhân trần cao thang, *Tạp chí lâm sàng và dược lý Trung y dược*; 31(6), Tr 241- 243
44. **Rizzetto M, Ciancio A** (2008), Chronic HBV-related liver disease, *Molecular Aspects of Medicine* 2972-84.
45. **Mc Mahon BJ** (2009), The Natural History of Chronic Hepatitis B Virus infection, *Hepatology*, Vol 49, No 5, S45-S55.

46. **Brook MG, Karayinannis P, Thomas HC** (1989), Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha-interferon therapy? A statistical analysis of predictive factors, *Hepatology* 10:761-763.
47. **Nguyen HD, Le NT, Nguyen CD et al** (2010), International epidemiological collaborative surveillance, epidemiology and prevention of HBV, HCV, HIV and rabies in the greater Mekong sub-region, *Hanoi Medical University*.
48. **Nguyen VTT** (2012), Hepatitis B infection in Vietnam; Current Issues and Future Challenges, *Asia Pac J Public Health* 2012, 24:361-373.
49. **NguyenVTT, Law MG, Dore GJ** (2008), An enormous hepatitis B virus-related liver disease burden projected in Vietnam by 2025, *Liver Int.* 28:525-531.
50. **Wieland SF, Guidotti LG, Chisari FV** (2000), Intrahepatic induction of alpha/beta interferon eliminates viral RNA-containing capsids in hepatitis B virus transgenic mice, *J Virol* 74: 4165-73.
51. **YH, Shi CH** (2009), Molecular characteristics and stages of chronic hepatitis B virus infection, *World J Gastroenterol* 2009 July 7 15(25) 3099-105.
52. **J Scaglione SJ, Lok AS** (2012), Effectiveness of Hepatitis B Treatment in Clinical Practice, *Gastroenterology* 142: 1360-68.
53. **Block TM, Guo H, Guo JT** (2007), Molecular virology of hepatitis B virus for clinician, *Clin Liver Dis* 11(4): 685-706.
54. **Tăng Chấn Đông và cộng sự** (2001), Viên Diệp Hạ Châu điều trị viêm gan B mạn tính, *Tạp chí đông y dược Nội Môn – Trung Quốc*; 3: 5-6.
55. **Kumar V, Abbas A, Fausto N et al** (2010), Robbins and Cotran *Pathologic basis of disease*. 845-847.

56. **Vu DV** (2003), Prevalence of HCV infection among patients infected with HIV and patients with viral hepatitis at the national institute for clinical research in tropical medicine between 1999 and 2003; *Hanoi medical university*.
57. **Vu HC** (1998), A survey of HbsAg, Anti-HBs Prevalence in Thanh Hoa city and Immune Response of Hepatitis B Vaccine Produced in Vietnam. Hanoi, Vietnam: *Hanoi Medical University*.
58. **WHO** (2016), Fact sheet *N<sup>o</sup>204 July*.
59. **Yin Chen Hao, Li Musong, Tian Yanhong, Zhao Yuqian, Yang Huixuan** (2018), *Progress in the Clinical*, Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy, 2018, Vol. 27, No. 16, Chinese, Page. 51-53
60. **Zhou jiang, Méng shu, Li lanfang** (2011), Tạp chí sử dụng hợp lý dược lâm sàng 2011/05/ Vol4 No. 5B

**PHỤ LỤC**  
**BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU**

Mã BN:.....

**I. Hành chính**

- 1.1. Họ và tên:  
1.2. Tuổi:  
1.3. Giới :            Nam                            Nữ  
1.4. Ngày vào viện:  
1.5. Ngày ra viện:

**II. Thời gian phát hiện viêm gan B**

- 2.1. Đã từng phát hiện viêm gan B cách (tháng/năm) :  
2.2. Tiền sử điều trị thuốc kháng virus:  
 Có    Không                    Không rõ  
Loại thuốc điều trị:  
Thời gian điều trị (tháng):

**A. Y học hiện đại**

**1. Đặc điểm lâm sàng**

1.1. Lâm sàng

Thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện:  
ngày

1.2 Các triệu chứng:

Triệu chứng	D0		D7		D14	
	Có	Không	Có	Không	Có	Không
Sốt						
Tuần hoàn bàng hệ						
Bụng chướng, gan to, lách to, phù						
Vàng da, vàng mắt, tiểu sẫm màu						
Rối loạn phân, mệt mỏi, ăn uống kém						
Khác (ghi rõ)						

## 2. Cận lâm sàng

### 2.1. Sinh hóa máu

Ngày Chỉ số	D0	D7	D14
Ure (mmol/l)			
Glucose (mmol/l)			
Creatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )			
Bilirubin TP ( $\mu\text{mol/l}$ )			
Bilirubin TT ( $\mu\text{mol/l}$ )			
Protein TP (g/l)			
Albumin (g/l)			
AST (U/l)			
ALT (U/l)			
GGT (U/l)			
Na + (mmol/l)			
K + (mmol/l)			

### 2.2. Công thức máu

Ngày Chỉ số	D0	D7	D14
Hồng cầu (T/l)			
Bạch cầu (G/l)			
Tiểu cầu (G/l)			



### 2.3. Dấu ấn VGB

Chỉ số \ Ngày	Dương tính	Âm tính
HBsAg		
HBeAg		
Anti-HBe		
Anti-HBc		
HBV DNA		

### 2.4 Siêu âm ổ bụng

Bình thường     Gan to     Xơ gan     U gan

Khác (ghi rõ):

### 2.5 Xét nghiệm khác:

- Fibroscan:
- Giải phẫu bệnh:
- Khác (ghi rõ)

## **B. Phần Y học cổ truyền.**

### ***1. Tứ chẩn***

#### *1. Vọng chẩn:*

- Thể trạng:    Trung bình                          Gầy                          Béo
- Thần:            Tỉnh, tiếp xúc tốt                          Lơ mơ                          Chậm
- Sắc:            Nhuận                          Xanh                          Nhợt                          §á

Mô tả: .....

- Trạng thái:                      Nhanh nhẹn                          Chậm chạp
- Rêu lưỡi:    Trắng                          Vàng                          Mỏng                          Dày
- Chất lưỡi:    Hồng                          Nhợt                          Bệu                          Sần

Mô Tả: .....

### 2. Vấn chẩn.

- Hơi thở: Bình thường  Hôi
- Tiếng nói: To  Nhỏ
- Ho: Có  Không

Mô tả: .....

### 3. Vấn chẩn.

- Hàn, nhiệt: Sợ lạnh, thích ấm  Sợ nóng, thích mát
- Mồ hôi: Bình thường  Tụ hãn  Đạo hãn
- Ăn: Bình thường  Kém
- Uống: Bình thường  Thích mát  Thích ấm
- Khát: Không  Có
- Ngủ: Bình thường  Kém

Mô tả: .....

- Đau đầu: Không  Thường xuyên  Từng cơn

Mô tả: .....

- Thân mình: Bình thường  Đau nhức

Mô tả: .....

- Tứ chi: Không  Có

Mô tả: .....

- Đau bụng: Không  Có

Mô tả: .....

- Đại tiện: Bình thường  Táo  Nát

Mô tả: .....

- Tiểu tiện: Bình thường  Vàng  Trong

Mô tả: .....

- Ù tai: Không  Có

#### 4.Thiết chẩn

- Da: Bình thường  Khô  Ẩm
- Cơ nhục: Bình thường  Nhẽo  Co cứng
- Bụng: Bình thường  Chướng  U cục
- Mạch: Sác  Trì  Trầm  Nhược   
Phù  Huyền  Tế

2. Các triệu chứng khác: .....

.....

#### II.Chẩn đoán theo YHCT

- Chẩn đoán bát cương: .....
- Chẩn đoán tạng phủ: .....
- Chẩn đoán nguyên nhân : .....
- Chẩn đoán bệnh danh, thể bệnh:.....

#### C.Điều trị

2.6 Thuốc kháng virus: Có  Không

Loại thuốc kháng virus điều trị	Liều lượng (mg/ngày)	Thời gian điều trị (từ ngày... đến ngày...)

2.7 Kết quả điều trị

Tình trạng khi ra viện

- Hết vàng da
- Giảm vàng da
- Không giảm vàng da
- Vàng da nặng hơn

Ngày thực hiện: tháng năm

**Bác sĩ**

# QUY TRÌNH BÀO CHẾ VIÊN NÉN NHÂN TRẦN THOÁI HOÀNG ĐẠN TỪ BÀI THUỐC CỔ PHƯƠNG NHÂN TRẦN CAO THANG

## 1, Thành phần bài thuốc cho 1 lô sản xuất

STT	Tên thuốc	Nguồn gốc	Tiêu chuẩn	Tên khoa học	Số lượng(kg)
1	Nhân trần	N	ĐĐVN IV	<i>Herba Adenosmatis caerulei</i>	72
2	Chi tử	N	ĐĐVN IV	<i>Fructus Gardeniae</i>	36
3	Đại hoàng	B	ĐĐVN IV	<i>Rhizoma Rhei</i>	18
4	Cam thảo	B	ĐĐVN IV	<i>Radix Glycyrrhizae</i>	12

- Các vị thuốc được cung ứng bởi các công ty đã trúng thầu tại Bệnh viện Bạch mai, xuất trình đủ giấy kiểm nghiệm và nguồn gốc xuất xứ theo quy định.
- Các vị thuốc được bào chế, sơ chế theo quy định của Bộ Y tế (Phương pháp bào chế 85 vị thuốc) hoặc theo Dược điển Việt nam IV.

## 2, Phương pháp bào chế, sơ chế

STT	Tên thuốc	Phương pháp bào chế, sơ chế
1	Nhân trần	-Rửa thái phiến phơi sấy khô
2	Chi tử	-Phơi sấy khô
3	Đại hoàng	-Rửa thái phiến, tằm gừng, rượu phơi sấy khô - Tán bột mịn 0.5 mm
4	Cam thảo	-Rửa thái phiến, phơi sấy khô

## 3, Công đoạn nấu cao, làm cốm (Thực hiện tại Khoa Dược -Viện YHCT TW)

### 3.1. Nấu cao

- Các vị thuốc: Nhân trần, chi tử, cam thảo được chiết lấy cao
- Cô cao lỏng bằng nồi cô màng mỏng
- Trộn dịch cô cao với bột Đại hoàng tiếp tục sấy khô ở nhiệt độ 60 – 70 °C

### 3.3. Làm cốm

- Sau khi sấy khô cao, tiếp tục cho xay tạo cốm mịn bằng sàng 0.5 mm
- Cốm phải đảm bảo độ ẩm 5%

## **4. Dập viên, đóng gói, kiểm nghiệm, bảo quản (Thực hiện tại khoa YHCT)**

### 4.1. Làm viên nén

- Trộn với tá dược (0,5% Magne sium và 0,5% bột Talc), tạo độ ẩm thích hợp

- Tiến hành dập viên nén trọng lượng 0,3g bằng máy dập viên 1 chày do Trung quốc sản xuất.

### 4.2. Sấy khô, đóng lọ, dán nhãn, kiểm nghiệm, bảo quản

- Thuốc viên được sấy khô ở nhiệt độ 70 °C
- Đóng lọ: 100 viên nén / lọ
- Liều dùng: ngày uống 3 lần, mỗi lần uống 5 viên, sau ăn.
- Hạn sử dụng: 2 năm kể từ ngày sản xuất
- Bảo quản nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C

**Người viết quy trình**

**Nguyễn Văn Nhường**

## **BẢN CAM KẾT TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU**

**Tên tôi là:**.....

**Giới:**.....**Tuổi:**.....

Hiện đang điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai. Sau khi được bác sỹ giải thích về nghiên cứu, tôi tự nguyện tham gia nghiên cứu này.

Tôi đã có thời gian và cơ hội để cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này. Tôi đã hiểu được rằng tôi có quyền được tiếp cận với các dữ liệu mà những người có trách nhiệm mô tả trong tờ thông tin. Sau khi nghiên cứu kết thúc, tôi sẽ được thông báo (nếu muốn) về bất cứ phát hiện nào liên quan đến tình trạng sức khỏe của tôi.

Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì. Tôi có toàn quyền quyết định về việc sử dụng trong tương lai, tiếp tục lưu giữ hay hủy các mẫu xét nghiệm đã thu thập. Tôi tình nguyện tham gia và chịu trách nhiệm khi không tuân thủ theo quy định của Bệnh viện.

**Tôi đồng ý tham gia trong nghiên cứu này.**

*Hà Nội, ngày tháng năm 2019*

**Người cam kết**

*(kí và ghi rõ họ tên)*

## DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

### TẠI TRUNG TÂM BỆNH NHIỆT ĐỚI – BỆNH VIỆN BẠCH MAI

**Đề tài: “Đánh giá tác dụng hạ men gan và vàng da trong hỗ trợ điều trị Viêm gan B đợt cấp của “Nhân trần thoái hoàng đan”**

STT	Họ và tên	Giới		Ngày vào viện	Mã ICD
		Nam	Nữ		
1	Đình Văn N	x		10/09/2019	B18/195
2	Đặng Thị Ph		x	02/09/2019	B18/180
3	Nguyễn Quang S	x		05/09/2019	B18/184
4	Phan Thị Nh		x	30/07/2019	B18/164
5	Nguyễn Văn Th	x		26/07/2019	B18/159
6	Nguyễn Thị L		x	09/08/2019	B18/162
7	Bùi Nguyễn Kh	x		01/08/2019	B18.1/163
8	Lại Văn Th	x		26/08/2019	B16/159
9	Nguyễn Thị Nh		x	25/07/2019	B18/167
10	Vũ Văn C	x		18/08/2019	B16/158
11	Lương Trường Th	x		23/01/2019	B16/12
12	Nguyễn Văn M	x		23/09/2019	B16/162
13	Đình Mạnh P	x		27/08/2019	B16/152
14	Phạm Anh Đ	x		10/10/2019	B18/226
15	Lưu Việt Ph	x		28/09/2019	B16/170
16	Nguyễn Văn T	x		28/08/2019	B16/157
17	Phạm Thị Hồng U		x	07/10/2019	B16/166
18	Trần Khánh H	x		01/10/2019	B16/165
19	Bạc Thị V		x	15/06/2019	B18/132
20	Phạm Văn M	x		17/10/2019	B16/171
21	Đỗ Phương Th		x	19/10/2019	B16/168
22	Lê Văn T	x		25/09/2019	B16/163
23	Vũ Văn T	x		18/09/2019	B16/161

STT	Họ và tên	Giới		Ngày vào viện	Mã ICD
		Nam	Nữ		
24	Nguyễn Thị H		x	01/09/2019	B18/191
25	Nguyễn Văn L	x		28/08/2019	B18/189
26	Cao Đình B	x		20/08/2019	B18/188
27	Ngô Thị L		x	10/09/2019	B18/185
28	Đặng Thị B		x	06/08/2019	B18/165
29	Hoàng T	x		11/09/2019	B16/151
30	Đặng Thị B		x	20/08/2019	B16/147
31	Vũ Thị Thùy D		x	18/07/2019	B16/126
32	Vũ Thị V		x	23/10/2019	B18/246
33	Ngọc Thị Ch		x	13/10/2019	B18/245
34	Phan Thị Th		x	14/10/2019	B18/244
35	Vi Văn Ng	x		01/11/2019	B18/240
36	Nguyễn Văn Mnh	x		15/11/2019	B18/238
37	Nguyễn Đức Th	x		23/10/2019	B18/236
38	Ngô Văn Tr	x		23/10/2019	B18/235
39	Nguyễn Quang Th	x		18/10/2019	B18/234
40	Trần Bá Đ	x		24/10/2019	B18/231
41	Hà Tùng L	x		14/10/2019	B18/230
40	Bùi Thị H		x	15/10/2019	B18/223
43	Hồ Thị Phương H		x	03/09/2019	B16/150
44	Lê Thị Th		x	23/08/2019	B18/186
45	Lê Văn D	x		23/07/2019	B16/139
46	Nguyễn Văn Ngh	x		24/09/2019	B16/164
47	Cao Nhật Th	x		10/09/2018	B18/220
48	Đỗ Thị Nh		x	30/09/2019	B16/160
49	Nguyễn Quang Ch	x		27/09/2019	B18/204
50	Hà Huy H	x		18/10/2019	B18/207
51	Phạm Thị M		x	05/10/2019	B18/221



STT	Họ và tên	Giới		Ngày vào viện	Mã ICD
		Nam	Nữ		
52	Nguyễn Bá K	x		12/08/2019	B16/149
53	Trịnh Thị Thúy H		x	08/08/2019	B16/138
54	Bùi Thị H		x	02/08/2019	B16/127
55	Tạ Văn B	x		15/08/2019	B16/136
56	Cao Huy C	x		30/07/2019	B18/154
57	Nguyễn Văn Gi	x		05/09/2019	B16/156
58	Đỗ Thị M		x	02/08/2019	B16/128
59	Ngô Thế Ch	x		08/08/2019	B16/146
60	Trần Đức Th	x		05/08/2019	B16/144

Hà nội, ngày tháng năm 2020

**XÁC NHẬN CỦA BỘ PHẬN  
LƯU TRỮ HỒ SƠ**

*Học viên: Nguyễn Trung Hà đã nghiên cứu 60  
bệnh án có tên và mã lưu trữ như trên*

***Người xác nhận***

**PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP  
BỆNH VIỆN BẠCH MAI**