

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



TRẦN THỊ THU HIỀN

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA
VIÊN NÉN GANMO TRONG ĐIỀU TRỊ
GAN NHIỄM MỠ TRÊN LÂM SÀNG**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

HÀ NỘI, NĂM 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



TRẦN THỊ THU HIỀN

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA
VIÊN NÉN GANMO TRONG ĐIỀU TRỊ
GAN NHIỄM MỠ TRÊN LÂM SÀNG**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 8.720.115

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC: TS. PHẠM BÁ TUYẾN

HÀ NỘI, NĂM 2020

LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận văn này, tôi đã nhận được sự chỉ bảo nhiệt tình của các thầy cô, sự giúp đỡ của các bạn đồng nghiệp, sự động viên của gia đình và người thân.

Tôi xin trân trọng cảm ơn

Ban giám đốc, Phòng đào tạo sau đại học Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.

Ban giám đốc, Khoa Chẩn đoán hình ảnh & TDCN, Khoa Khám bệnh, Khoa Xét Nghiệm, Khoa Dược & Bào chế thuốc Bệnh viện Y học cổ truyền Bộ Công an.

Đã tạo điều kiện cho tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành nghiên cứu này.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn Thiếu tướng. Tiến sỹ – Phạm Bá Tuyến người thầy mẫu mực đã hết lòng chỉ bảo, dìu dắt tôi trên con đường học tập và nghiên cứu khoa học.

Tôi xin cảm ơn các anh chị, các đồng chí đồng nghiệp đi trước, các bạn bè đồng nghiệp đã luôn sẵn sàng giúp đỡ tôi trong học tập và trong cuộc sống.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời biết ơn đến bố mẹ, chồng và các con của tôi cùng những người thân trong gia đình, những người luôn hết lòng vì tôi trong cuộc sống cũng như trên con đường nghiên cứu khoa học.

Hà Nội, tháng năm 2020

Trần Thị Thu Hiền

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan các số liệu, kết quả trong luận văn là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác. Nếu sai tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm!

Tác giả luận văn

Trần Thị Thu Hiền

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN.....	3
1.1. BỆNH GAN NHIỄM MỠ KHÔNG DO RƯỢU THEO YHHĐ	3
1.1.1. Khái niệm	3
1.1.2. Dịch tễ học	3
1.1.3. Sinh lý bệnh của gan nhiễm mỡ không do rượu	7
1.1.4. Mối quan hệ giữa bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và rối loạn lipid máu.....	9
1.1.5. Chẩn đoán.....	12
1.1.6. Điều trị gan nhiễm mỡ không do rượu.....	16
1.2. TỔNG QUAN VỀ GAN NHIỄM MỠ THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN	21
1.2.1. Bệnh danh.....	21
1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh	21
1.2.3. Phân loại các thể lâm sàng theo YHCT [75]	23
1.3. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ ĐIỀU TRỊ GAN NHIỄM MỠ TRONG NƯỚC VÀ TRÊN THẾ GIỚI.....	25
1.3.1. Trên thế giới	25
1.3.2. Tại Việt Nam.....	26
1.4. TỔNG QUAN VỀ THUỐC NGHIÊN CỨU.....	27
1.4.1. Cấu tạo bài thuốc.....	27
1.4.2. Quá trình nghiên cứu của bài thuốc	28
CHƯƠNG 2. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN	

CỨU	29
2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU.....	29
2.1.1. Thuốc nghiên cứu.....	29
2.1.2. Quy trình sản xuất và liều dùng	30
2.1.3. Quy trình bào chế.....	30
2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	30
2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân	31
2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân ra khỏi diện nghiên cứu (YHHĐ)	31
2.2.3. Địa điểm thực hiện nghiên cứu	32
2.2.4. Hóa chất phương tiện sử dụng trong nghiên cứu.....	32
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	32
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	32
2.3.2. Các chỉ số nghiên cứu	33
2.3.3. Phương pháp đánh giá kết quả điều trị	34
2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU	36
2.5. KIỂM SOÁT SAI SỐ.....	36
2.6. KHÍA CẠNH ĐẠO ĐỨC CỦA ĐỀ TÀI	36
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	38
3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA CÁC BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU.....	38
3.1.1. Một số đặc điểm chung của các bệnh nhân nghiên cứu.....	38
3.1.2. Một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân nghiên cứu	39
3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng	41
3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA VIÊN GANMO TRÊN	

LÂM SÀNG	42
3.2.1. Thay đổi các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị	42
3.2.2. Biến đổi các chỉ số cận lâm sàng trước và sau điều trị	43
3.2.3. Kết quả điều trị chung	49
3.2.4. Tác dụng không mong muốn	49
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	52
4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN BGNMKD CÓ RỐI LOẠN LIPID MÁU.....	52
4.1.1. Tuổi, giới và nghề nghiệp	52
4.1.2. Một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân rối loạn lipid máu	54
4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng theo y học hiện đại.....	56
4.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CHUNG	56
4.2.1. Tác dụng cải thiện các triệu chứng lâm sàng của viên GANMO .	56
4.2.2. Kết quả điều trị của viên nén GANMO	58
4.2.3. Tác dụng không mong muốn của viên nén GANMO	59
4.3. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA BÀI THUỐC GANMO	61
4.3.1. Cơ chế tác dụng của bài thuốc GANMO theo y học hiện đại	61
4.3.2. Cơ chế tác dụng của viên nén GANMO theo y học cổ truyền	63
KẾT LUẬN	65
KIẾN NGHỊ	66
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

ALT	: Alanin aminotransferase
AST	: Aspartat aminotransferase
BN	: Bệnh nhân
BMI	: Body mass index – chỉ số khối cơ thể
BGNMKDR	: Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu;
CT	: Computed tomography
ĐĐVN IV	: Dược điển Việt Nam IV
ĐTĐ	: Đái tháo đường
GGT	: Gamma-glutamyl transpeptidase
GNM	: Gan nhiễm mỡ
HDL-C	: High density lipoprotein- Cholesterol (lipoprotein tỷ trọng cao)
LDL-C	: Low density lipoprotein- Cholesterol (lipoprotein tỷ trọng thấp)
MRI	: Magnetic resonance imaging
RLLPM	: Rối loạn lipid máu
THA	: Tăng huyết áp
TC	: Cholesterol toàn phần
TG	: Triglycerid
UDCA	: Acid Ursodeoxycholic
VGMKDR	: Viêm gan mỡ không do rượu
XVĐM	: Xơ vữa động mạch
YHCT	: Y học cổ truyền
YHHĐ	: Y học hiện đại
WHO	: World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế giới)

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Tỷ lệ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu trên toàn thế giới.....	5
Bảng 1.2. Các yếu tố của cách tiếp cận lối sống toàn diện với việc điều trị BGNMKDR	17
Bảng 2.1. Thành phần, liều lượng thuốc nghiên cứu	29
Bảng 2.2. Triệu chứng của thể đàm thấp nội trở theo tứ chẩn.....	311
Bảng 3.1. Thói quen sinh hoạt nhóm nghiên cứu	39
Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân nghiên cứu theo nghề nghiệp	39
Bảng 3.3. Sự thay đổi tổng điểm các triệu chứng theo YHCT	42
Bảng 3.4. Nồng độ cholesterol toàn phần của các bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị	42
Bảng 3.5. Nồng độ triglycerid của các bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị	43
Bảng 3.6. Nồng độ HDL-C của các bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị	44
Bảng 3.7. Nồng độ LDL-C của các bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị	45
Bảng 3.8. Biến đổi chức năng gan trước và sau điều trị	46
Bảng 3.9. Một số tác dụng không mong muốn.....	49
Bảng 3.10. Thay đổi các chỉ số về xét nghiệm công thức máu	49
Bảng 3.11. Thay đổi các chỉ số sinh hóa máu.....	50
Bảng 4.1. Hiệu quả điều trị RLLPM của viên GANMO so với một số thuốc khác.....	57

DANH MỤC HÌNH VẼ, BIỂU ĐỒ

Hình 1.1. Các yếu tố liên quan trong bệnh sinh gan nhiễm mỡ.....	7
Hình 1.2. Mối liên quan giữa GNM và RLLPM.....	11
Hình 2.1. Quy trình bào chế.....
Error! Bookmark not defined.	
Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới.....	38
Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân nghiên cứu theo nghề nghiệp	39
Biểu đồ 3.3. Phân bố bệnh nhân theo BMI và giới	39
Biểu đồ 3.4. Phân bố bệnh nhân theo tình trạng gan nhiễm mỡ.....	41
Biểu đồ 3.5. Sự thay đổi triệu chứng lâm sàng theo YHCT.....	42
Biểu đồ 3.6. Mức độ thay đổi hình ảnh gan nhiễm mỡ trên siêu âm của các bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị	48
Biểu đồ 3.7. Đánh giá kết quả điều trị chung	49

ĐẶT VẤN ĐỀ

Gan nhiễm mỡ (GNM) là tình trạng tích tụ chất béo (chủ yếu là triglyceride) bất thường trong tế bào gan do nhiều nguyên nhân gây nên như rượu, rối loạn chuyển hóa, rối loạn về dinh dưỡng, nhiễm độc thuốc, viêm gan virus bệnh gan nhiễm mỡ có thể đơn thuần hoặc kết hợp viêm. Theo thống kê Tổ chức y tế thế giới tỷ lệ GNM trên toàn thế giới giao động từ 4% đến 46% tùy theo từng vùng và khu vực [70]. Hiện nay, GNM không do rượu là bệnh phổ biến ở các nước phát triển như Châu Âu, Châu Mỹ. Ở Châu Á bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (BGNMKDR) cũng ngày một tăng nhanh và rất thay đổi theo từng khu vực kinh tế xã hội. Trong những năm gần đây, tại Việt Nam BGNMKDR ngày một gia tăng cùng với sự gia tăng của các bệnh chuyển hóa, đái tháo đường (ĐTĐ), rối loạn lipid máu (RLLPM), béo phì...

BGNMKDR tiến triển âm thầm không triệu chứng từ giai đoạn nhiễm mỡ đơn thuần, theo thời gian nếu không được phát hiện và điều trị sẽ tiến triển thành viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (VGNMKDR), hậu quả cuối cùng dẫn đến xơ gan và ung thư gan [7].

RLLPM là tình trạng mất cân bằng giữa các thành phần lipoprotein trong máu. Mối liên quan rất chặt chẽ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu với rối loạn lipid máu đã được xác định [7].

Cho đến nay, y học hiện đại (YHHĐ) vẫn chưa thực sự có một phác đồ cụ thể và thống nhất để điều trị gan nhiễm mỡ không do rượu. Mặc dù việc làm giảm các yếu tố nguy cơ như béo phì, tăng mỡ máu, đái tháo đường kiểm soát kém đã được đề cập nhưng vẫn chưa có một liệu pháp thực sự hiệu quả.

Hiện nay các chế phẩm thuốc YHCT sản xuất trong nước dùng hỗ trợ điều trị gan nhiễm mỡ không do rượu còn hạn chế và chưa phát huy được hết nội lực của YHCT. Tại Bệnh viện Y học cổ truyền Bộ công an, chúng tôi đã ứng dụng bài thuốc nghiệm phương của bác sĩ Phạm Bá Tuyên dưới dạng

thuốc sắc để điều trị các chứng trong bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và thu được kết quả khả quan trong điều trị RLLPM. Từ những kết quả bước đầu, chúng tôi đã nghiên cứu chuyển dạng bào chế thành chế phẩm viên nén GANMO và tiến hành nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn, nghiên cứu tác dụng dược lý ảnh hưởng đến các chỉ số Lipid máu trên thực nghiệm. Kết quả cho thấy chế phẩm có độ an toàn cao, tác dụng làm giảm Cholesterol (TC), triglyceride (TG), tăng lipoprotein tỷ trọng cao trên thực nghiệm [16]. Để tiếp tục khẳng định tác dụng của chế phẩm trên lâm sàng chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Nghiên cứu tác dụng viên nén GANMO trong điều trị gan nhiễm mỡ trên lâm sàng”** với hai mục tiêu:

- 1. Đánh giá tác dụng của viên nén GANMO trên một số chỉ tiêu lâm sàng và cận lâm sàng trong điều trị gan nhiễm mỡ không do rượu.*
- 2. Theo dõi tác dụng không mong muốn của viên nén GANMO.*

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. BỆNH GAN NHIỄM MỠ KHÔNG DO RƯỢU THEO YHHĐ

1.1.1. Khái niệm

Chất béo là thành phần tất yếu của tế bào gan cũng như các tế bào sống khác, chiếm khoảng 20% trọng lượng của gan, hầu hết là phospholipid của màng tế bào. Triglyceride (mỡ trung tính) chỉ chiếm dưới 5% trọng lượng gan. Ở người bình thường không thấy hoặc rất ít TG trong tế bào gan khi quan sát dưới kính hiển vi quang học.

Gan đóng một vai trò trung tâm trong sự tích trữ và chuyển hoá của các chất béo. Gan nhiễm mỡ định nghĩa như là một sự tích lũy của chất béo trong gan, tích lũy mỡ vượt quá 5% trọng lượng gan hoặc quan sát dưới kính hiển vi thấy nhiều hơn 5% số tế bào gan chứa các hạt mỡ TG [7].

Hiệp hội Gan mật châu Âu, Hiệp hội nghiên cứu đái tháo đường Châu Âu và Hiệp hội nghiên cứu béo phì Châu Âu thống nhất BGNMKDR được đặc trưng bởi sự tích tụ chất béo ở gan quá mức đi kèm với sự kháng insulin và được xác định bởi sự hiện diện của nhiễm mỡ ở > 5% tế bào gan theo phân tích mô học hoặc bởi sự phân đoạn chất béo gan theo mật độ proton (cung cấp một ước tính phỏng chừng về khối lượng chất béo ở gan) > 5,6% được đánh giá bằng quang phổ cộng hưởng từ proton hoặc chụp cộng hưởng từ chọn lọc định lượng chất béo/ nước [7].

Việc chẩn đoán BGNMKDR đòi hỏi loại trừ cả nguyên nhân thứ phát và việc uống rượu hàng ngày $\geq 30\text{g}$ đối với nam giới và $\geq 20\text{g}$ đối với nữ giới. BGNMKDR bao gồm các giai đoạn: GNM đơn thuần không do rượu, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và cuối cùng là xơ gan [7], [31].

1.1.2. Dịch tễ học

* Trên thế giới:

Theo những nghiên cứu mới đây của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) cho

thấy có hơn 100 triệu người trên thế giới hiện đang mắc gan nhiễm mỡ. Hơn 50% số người mắc bệnh thường không biết mình đang bị gan nhiễm mỡ cho đến khi đi xét nghiệm điều trị một căn bệnh khác mới phát hiện thấy. Tuy nhiên, bệnh thường gặp hơn ở những người bị đái tháo đường, béo phì và đề kháng insulin. Nghiên cứu trên 1.266 bệnh nhân từ 2004 - 2008, Neuschwander -Tetri và cs. nhận thấy có 49% mắc THA; 31% mắc ĐTĐ typ 2 [60].

Các nghiên cứu về dịch tễ học cho thấy tỷ lệ gan nhiễm mỡ ở nam cao hơn nữ. Tỷ lệ gan nhiễm mỡ trong dân số tại các nước là 10 - 24% và tỷ lệ này gia tăng đến 57,5 - 74% ở những người béo phì. Sự liên quan giữa béo phì với gan nhiễm mỡ biến thiên tăng từ 30 - 100%, ĐTĐ tuýp 2 là 10 - 75%, tăng lipid máu là 20 - 92%. Qua nghiên cứu các chuyên gia cho rằng nguy cơ mắc gan nhiễm mỡ tăng gấp 4,6 lần ở những người béo phì. Ngay cả khi bệnh nhân có chỉ số khối cơ thể (BMI) bình thường, thì béo bụng, vòng bụng to cũng làm tăng nguy cơ mắc bệnh gan nhiễm mỡ. Sự hiện diện của tiểu đường tuýp 2 cũng làm gia tăng nguy cơ và độ nặng của bệnh gan nhiễm mỡ. Sự kết hợp tiểu đường và béo phì là một yếu tố nguy cơ cộng lực.

Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu được mô tả lần đầu vào năm 1980 và kể từ đó nhiều nghiên cứu khác nhau đã cho thấy hậu quả nghiêm trọng của bệnh đối với cá nhân cũng như xã hội. Do bệnh thường không triệu chứng nên chưa biết chính xác bao nhiêu người bị VGMKDR, 7 - 9% dân số Hoa kỳ được chẩn đoán VGMKDR qua sinh thiết gan. Đa số bệnh nhân ở vào độ tuổi từ 40 - 60 tuổi. Nhưng bệnh cũng có thể xảy ra ở trẻ em trên 10 tuổi và tỉ lệ mắc bệnh ở nữ cao hơn nam.

Tỷ lệ BGNMKDR thay đổi tùy theo độ tuổi, giới tính, vị trí địa lý và các phương pháp đánh giá. Ở Hoa Kỳ tỷ lệ BGNMKDR ở các nghiên cứu là 24 - 34%, trong đó tỷ lệ viêm gan thoái hóa mỡ không do rượu chiếm khoảng 3 -

5%. Tại Nhật Bản có khoảng 31/1000 trường hợp bị BGNMKDR/ năm và có khoảng 10% trường hợp GNM mới mắc/ năm. Ở Hy Lạp tỷ lệ BGNMKDR khoảng 31%. Ở khu vực Đông Nam Á tỷ lệ nam xấp xỉ gấp 2 lần so với nữ (31/16) [38], [70].

Bảng 1.1. Tỷ lệ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu trên toàn thế giới [70]

Vị trí	GNM không do rượu	VGNMKDR
Thế giới	4 - 46%	3 - 5%
Các nước phương Tây	20 - 40%	2 - 3%
Các nước phương Đông	10 - 20%	không có dữ liệu
Nigeria	9 %	không có dữ liệu
Sudan	20 %	không có dữ liệu
Châu Á	15 - 30%	không có dữ liệu
Trung Quốc	15 - 30%	không có dữ liệu
Nhật Bản	9 - 30%	không có dữ liệu
Hàn Quốc	18 %	không có dữ liệu
Hồng Kông	16 %	không có dữ liệu
Ấn Độ	16 - 32 %	không có dữ liệu
Indonesia	30%	không có dữ liệu
Malaysia	17 %	không có dữ liệu
Pakistan	18%	không có dữ liệu
Singapo	5 %	không có dữ liệu
Đài Loan	11 - 42 %	không có dữ liệu
Australia	20 - 30%	không có dữ liệu
Châu Âu	25 %	không có dữ liệu
Hy Lạp	31%	40%
Ý	23 %	không có dữ liệu

Vị trí	GNM không do rượu	VGNMKDR
Trung Đông	20 - 30%	không có dữ liệu
Iran	4,1 %	không có dữ liệu
Isarel	30 %	không có dữ liệu
Ả Rập	16,6 %	không có dữ liệu
Châu Mỹ La Tinh	17 - 33,5 %	không có dữ liệu
Mexico	16 %	không có dữ liệu
Hoa Kỳ	24 - 34%	3 - 5%
Mỹ gốc Phi	24%	không có dữ liệu
Mỹ gốc Ấn Độ	0,2 - 4%	không có dữ liệu
Âu - Mỹ	33 %	không có dữ liệu
Canada	7 %	3%

* Tại Việt Nam: chưa tìm thấy một nghiên cứu dịch tễ nào về tỷ lệ GNM không do rượu. Tuy nhiên, sự gia tăng của tỷ lệ béo phì, bệnh đái tháo đường type 2 và hội chứng chuyển hóa cũng như sự thay đổi về lối sống, thói quen ăn uống cũng dự báo một tình trạng gia tăng đáng kể của bệnh GNM không do rượu.

Phan Xuân Sỹ (2001) khảo sát 31 bệnh nhân gan tăng âm độ 3 so với thận thấy GNM chiếm tới 96,8% với mức độ nhiễm mỡ từ nhẹ đến nặng. Tăng lipid máu gặp tỷ lệ khá cao: tăng cholesterol chiếm 67,7%, tăng TG chiếm 74,2%, tăng LDL- C chiếm 54,8%, và có 5 bệnh nhân có HDL- C giảm [26].

Lê Thành Lý (2001) nghiên cứu giá trị của siêu âm hai chiều trong chẩn đoán GNM cho thấy: độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm trong chẩn đoán GNM là 96,8%. Tăng TG gặp 73,1% và chỉ có một trường hợp tăng cholesterol [19].

Nghiên cứu của Trịnh Hùng Trường (2004) thấy RLLPM gặp ở 74% các BN gan nhiễm mỡ và chủ yếu là tăng TG, nồng độ các thành phần lipid máu

không khác nhau theo mức độ nặng của GNM trên siêu âm [32].

1.1.3. Sinh lý bệnh của gan nhiễm mỡ không do rượu

1.1.3.1. Cơ chế bệnh sinh gan nhiễm mỡ

Sự tích tụ mỡ trong tế bào gan là hậu quả của bốn quá trình [72]:

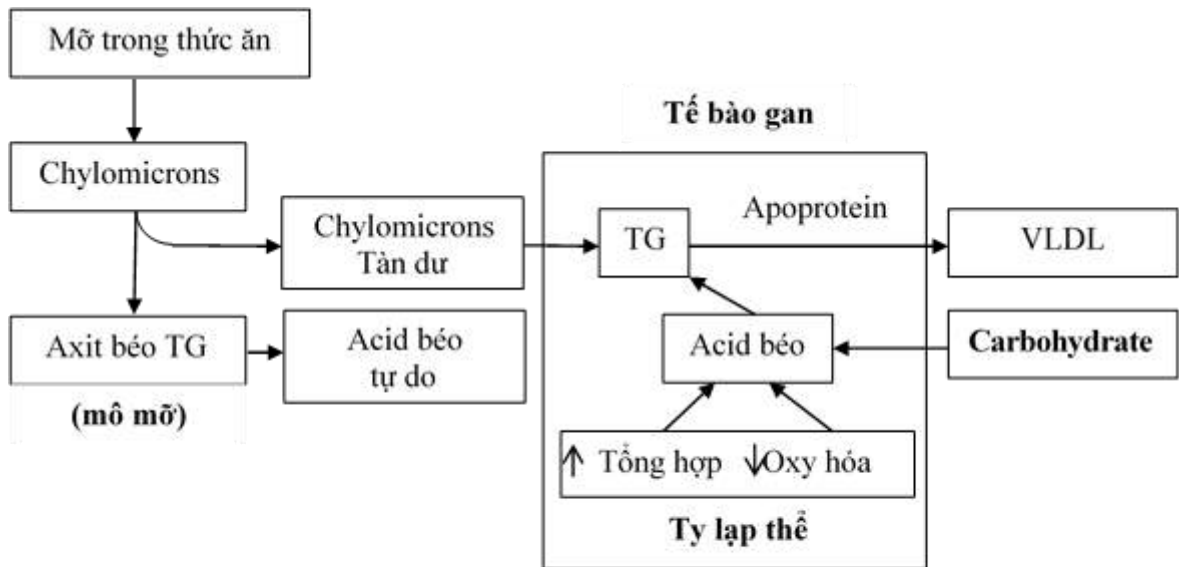
- Tăng hấp thu các acid béo tự do (từ mỡ trong thức ăn hoặc mỡ trong cơ thể) từ các tĩnh mạch cửa.

- Tăng tổng hợp các acid béo tự do trong gan từ glucose hay acetat.

- Giảm quá trình oxy hóa của các acid béo tự do trong các ty thể.

- Giảm tổng hợp hoặc tiết lipoprotein (các lipoprotein trọng lượng phân tử thấp, VLDL) là các con đường chính để đưa lipid ra khỏi gan.

Về cơ chế bệnh sinh của GNM, cho đến nay vẫn chưa hoàn toàn sáng tỏ, có khá nhiều giả thuyết đã được đưa ra.



Trích từ Sheila Sherlock, Jame Dooly, "Nutritional and metabolic liver diseases in Diseases of the liver and biliarysystem", 10th edition, Blackwell science 1997:427-434

Hình 1.1. Các yếu tố liên quan trong bệnh sinh gan nhiễm mỡ

1.1.3.2. Cơ chế bệnh sinh của bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu

Giả thuyết về 2 con đường dẫn đến BGNMKDR của Day và cộng sự năm 1988 đã cung cấp cho chúng ta sự hiểu biết về cơ chế bệnh sinh của

BGNMKDR. Cho đến nay sinh lý bệnh của BGNMKDR vẫn không ngừng được nghiên cứu và ngày càng trở nên phức tạp. Nó liên quan đến quá trình nội tiết- trao đổi chất, viêm, miễn dịch và yếu tố di truyền. BGNMKDR là kết quả của sự tương tác phức tạp của nhiều yếu tố như sức đề kháng insulin, các yếu tố tiền viêm cytokine, oxy hóa khử chất béo, rối loạn chức năng của ty lạp thể và stress oxy hóa. [42], [43], [34], [52], [53], [64].

*** Con đường dẫn đến thoái hóa mỡ**

Cơ chế bệnh sinh chính của BGNMKDR chủ yếu liên quan đến béo phì, béo nội tạng và sự đề kháng insulin. Ở những bệnh nhân có đề kháng insulin, sự hấp thu glucose của cơ xương bị giảm dẫn đến tăng nồng độ glucose trong huyết thanh. Glucose dư thừa được đưa đến các tế bào gan và chuyển thành acid béo. Glucose đi vào chu trình Krebs làm tăng tổng hợp Acetyl- CoA dẫn đến tăng tổng hợp TG. Mặt khác ở người khỏe mạnh insulin ức chế hormone phân giải nhạy cảm trong các mô mỡ, do đó ức chế quá trình thủy phân TG và sản xuất acid béo tự do. Trong trạng thái kháng insulin, mặc dù nồng độ insulin cao trong huyết thanh nhưng sự ly giải ở mô mỡ vẫn tăng lên do đó làm tăng nồng độ acid béo tự do. Acid béo tự do được vận chuyển đến gan làm tăng lượng acid béo tự do trong gan do đó tăng tổng hợp TG trong gan. Ngoài ra, tăng insulin máu mãn tính làm giảm sự tổng hợp của apolipoprotein B 100 do đó làm suy yếu vận chuyển các lipoprotein trọng lượng phân tử thấp từ các tế bào gan ra ngoài.

*** Con đường từ thoái hóa mỡ đến viêm gan nhiễm mỡ**

Cơ chế bệnh sinh nổi bật của viêm gan nhiễm mỡ là tế bào gan tổn thương hoặc tế bào, viêm và xơ hóa. Sự tích tụ của acid béo trong các tế bào dẫn đến tăng sự trao đổi chất trong các peroxisome, ty thể và lưới nội chất, kết quả là tổn thương các ty lạp thể, suy giảm hoạt động của chuỗi hô hấp tế bào. Trong peroxisome, acid béo β -oxy hóa được xúc tác bởi acetyl coenzyme A

hình thành hydrogen peroxide. Microsome ω oxy hóa được xúc tác bởi cytochrome P450 Enzyme 2E1, 4A10 và 4A14, hình thành các gốc tự do thông qua việc cho các electron tới các phân tử oxygen của các protein thơm. Các acid béo không no là cực kỳ nhạy cảm với oxy hóa lipid bởi các gốc tự do. Sản phẩm phụ của các acid béo không no chính là aldehyde- tác nhân gây độc tế bào. Các gốc tự do và aldehyde gây stress oxy hoá và chết tế bào thông qua ATP và sự cạn kiệt NADH, DNA và tổn thương protein, và sự suy giảm glutathione. Ngoài ra, chúng gây ra viêm nhiễm thông qua việc sản xuất các cytokine tiền viêm, dẫn đến hóa ứng động bạch cầu trung tính. Cuối cùng, các gốc tự do và sản phẩm của quá trình oxy hóa lipid có thể dẫn đến xơ hóa bằng cách kích hoạt các tế bào hình sao trong gan [31].

1.1.4. Mối quan hệ giữa bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và rối loạn lipid máu

1.1.4.1. Khái niệm RLLPM

Rối loạn lipid máu là tình trạng mất cân bằng giữa các thành phần lipoprotein trong máu [12]:

- Tăng cholesterol: bình thường cholesterol toàn phần trong máu < 5,2mmol/L; tăng giới hạn khi cholesterol trong máu từ 5,2 - 6,2mmol/L; tăng cholesterol máu khi > 6,2mmol/L.

- Tăng LDL-C: bình thường LDL-C trong máu < 3,4mmol/L; tăng giới hạn từ 3,4 - 4,1mmol/L; tăng nhiều khi > 4,1mmol/L.

- Tăng triglycerid: bình thường triglycerid trong máu < 2,26mmol/L; tăng giới hạn từ 2,26 - 4,5mmol/L; tăng TG từ 4,5 - 11,3 mmol/L; rất tăng khi TG trong máu > 11,3mmol/L.

- Tăng hỗn hợp lipid máu: khi cholesterol > 6,2mmol/L và $2,26 < TG < 4,5$ (giữa khoảng 2,26 – 4,5mmol/L).

- Giảm HDL-C: bình thường HDL-C trong máu > 0,9mmol/L; khi HDL-C

trong máu < 0,9mmol/L là giảm.

1.1.4.2. Hậu quả của hội chứng rối loạn lipid máu

RLLPM là một trong các nguyên nhân gây nên các mảng xơ vữa tại thành động mạch, gây xơ cứng và hẹp lòng động mạch dẫn tới tình trạng thiếu năng động mạch vành, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não [72].

- **Xơ vữa động mạch**

Xơ vữa động mạch là tình trạng thành mạch dày lên và có lắng đọng cục bộ của lipid (cholesterol este và các lipid khác). Các lipoprotein lắng đọng, kết tụ tạo mảng xơ vữa động mạch, làm hẹp lòng mạch, giảm tính đàn hồi của mạch máu, suy giảm tuần hoàn, có thể dẫn đến nhồi máu [72].

Trong bệnh XVĐM hay gặp tăng triglycerid, cholesterol và LDL-C, nhất là khi có giảm đồng thời HDL-C. Nghiên cứu dịch tễ về cholesterol máu trong bệnh xơ vữa động mạch tại Framingham cho thấy giữa nồng độ cholesterol máu và tỷ lệ tử vong do XVĐM có mối tương quan tỷ lệ thuận.

- **Tăng huyết áp**

RLLPM gây nên XVĐM, làm chít hẹp động mạch nhất là động mạch thận, đây là nguyên nhân gây tăng huyết áp hoặc làm cho tăng huyết áp nặng thêm. RLLPM ở người tăng huyết áp ở trong các dạng sau: VLDL (chứa chủ yếu triglycerid) tăng nhưng LDL-C (chủ yếu chứa cholesterol) vẫn ở mức bình thường hoặc cả LDL-C và VLDL (TG và cholesterol) đều tăng.

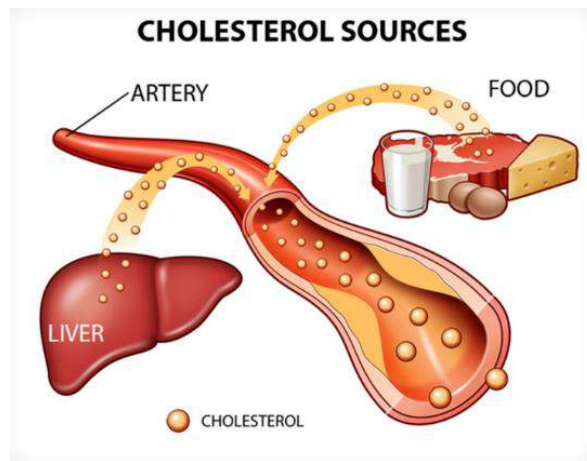
1.1.4.3. Mối quan hệ giữa bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và rối loạn lipid máu

**** Rối loạn lipid máu là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn đến bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu***

Thực tế cho thấy, bệnh nhân mắc gan nhiễm mỡ thường kèm theo rối loạn lipid máu với biểu hiện đặc trưng là tăng TG, tăng các lipoprotein tỷ trọng thấp, tăng LDL-C và giảm lượng HDL. Theo Phạm Thị Bình (2016), có

92,7% bệnh nhân gan nhiễm mỡ có RLLPM đi kèm. Nghiên cứu của Nguyễn Hải Thủy ghi nhận tỷ lệ tăng TG ở bệnh nhân GNM là 68,9% [28]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Việt Hồng về hội chứng chuyển hóa trên bệnh nhân GNM là 84% [13], của Lê Thành Lý là 73% [19].

Tăng triglyceride máu là bất thường chính về lipid có liên quan đến sự hiện diện mức độ trầm trọng của GNM. Tăng lipid máu (gồm tăng TG, tăng cholesterol hoặc cả hai) đã được báo cáo và phát hiện ở 20 - 80% ở bệnh nhân xơ gan không do rượu [7], [33].



Hình 1.2. Mối liên quan giữa GNM và RLLPM

*** Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu có thể gây rối loạn chuyển hóa lipid máu**

Gan là một cơ quan quan trọng giúp đảm nhiệm nhiều chức năng khác nhau cho cơ thể. Một trong số các chức năng đó là tổng hợp và chuyển hóa chất béo. Gần 80% cholesterol của cơ thể được tổng hợp ở gan nhờ xúc tác của men HMG – CoA reductase. Chỉ 20% cholesterol còn lại được tổng hợp từ thức ăn. Các acid béo tự do hấp thụ qua gan sẽ chuyển thành cholesterol. Nếu acid béo dư thừa sẽ chuyển thành triglycerid. Tại gan, triglycerid sẽ kết hợp với thành phần apoprotein do gan sản xuất ra và đưa ra ngoài dưới dạng lipoprotein tỷ trọng thấp. Do vậy, nếu có tình trạng rối loạn chuyển hóa cholesterol ở gan sẽ làm tăng cholesterol toàn phần, tăng LDL và triglycerid,

giảm HDL. Khi gan bị nhiễm mỡ, chức năng gan bị suy giảm dẫn tới quá trình điều hòa và chuyển hóa lipid bị rối loạn [7].

1.1.5. Chẩn đoán

1.1.5.1. Triệu chứng lâm sàng

Phần lớn các trường hợp không có triệu chứng. Các bệnh nhân thường được phát hiện một cách tình cờ khi đi khám bệnh định kỳ với tình trạng gan to hay những bất thường nhẹ về chỉ số aminotransferase hoặc alkaline phosphatase. Trong các trường hợp khác, tình trạng GNM được nghĩ đến khi bệnh nhân được chỉ định làm siêu âm hoặc chụp cắt lớp vi tính để tầm soát một bệnh khác. Một số trường hợp bệnh GNM có thể có những biểu hiện lâm sàng như triệu chứng mệt mỏi, ăn kém, rối loạn tiêu hóa, đầy chướng bụng và cảm giác khó chịu ở vùng thượng vị và hạ sườn phải. Với tình trạng GNM nặng có thể có triệu chứng vàng da, đau bụng, buồn nôn, ói mửa và gan to nhẹ. Ở những bệnh nhân GNM do những nguyên nhân khác nhau thì cũng có kèm theo những triệu chứng toàn thân và những dấu hiệu đặc trưng của những nguyên nhân đó. [7], [31].

1.1.5.2. Chẩn đoán cận lâm sàng

*** Siêu âm**

Siêu âm là phương pháp đơn giản, thuận tiện, rẻ tiền, thường được sử dụng nhất cho việc sàng lọc GNM và thường là lựa chọn đầu tiên để đánh giá GNM. Các báo cáo về độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm để phát hiện tất cả các giai đoạn của thoái hóa mỡ gan tương ứng là 60 - 94% và 66 - 95% [48]. Tuy nhiên siêu âm chỉ có giá trị tốt trong các trường hợp GNM vừa và nặng (> 30% số tế bào gan bị thoái hóa mỡ) [46], [62], [50], trong một nghiên cứu phân tích tổng hợp gần đây cho thấy độ nhạy của siêu âm trong phát hiện GNM vừa và nặng là 84,8% [47], với GNM nhẹ độ nhạy của siêu âm khá thấp chỉ 47 - 55% [58]. Độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm đối với GNM cũng

giảm đi khi có tổn thương viêm và xơ hóa [47], [50].

*** *Biểu hiện của gan nhiễm mỡ trên siêu âm [23], [48]***

Nhu mô gan bình thường là đồng nhất với độ hồi âm bằng hoặc cao hơn rất ít so với thận phải, và thường có hình ảnh rõ ràng của các mạch máu, đường mật trong gan và cơ hoành. Khi bị nhiễm mỡ, các vi giọt mỡ sắp xếp kề cận nhau tạo nên nhiều mặt phẳng phân cách cho sự phản hồi sóng âm, mỡ lại là môi trường có hệ số giảm âm cao, do vậy khi gan bị nhiễm mỡ sẽ có một số đặc điểm sau.

Độ hồi âm của nhu mô gan tăng tạo nên hình ảnh đặc trưng mà một số tác giả gọi là “gan sáng”. Độ hồi âm của nhu mô gan sẽ chênh lệch rất nhiều so với các cơ quan lân cận khi khảo sát ở cùng độ sâu như thận bên phải. Bình thường độ hồi âm của nhu mô gan và nhu mô thận là gần tương đương nhau, khi bị nhiễm mỡ, độ hồi âm của nhu mô gan tăng hơn nhiều so với nhu mô thận. Và thông thường thành của các cấu trúc ống, mạch tăng âm hơn so với nhu mô gan nên tương phản hẳn so với nhu mô gan xung quanh. Trong GNM thì sự tương phản này giảm rõ rệt đến mức khó phân biệt được cấu trúc ống mạch trên nền GNM nên quan sát thấy cấu trúc mạch máu thưa thớt. Những giọt chất béo cũng làm giảm tia thâm nhập qua gan dẫn đến giảm độ hút âm của các cơ quan ở sâu, do đó không thấy rõ được các cấu trúc ở sâu ví dụ như không nhìn thấy rõ ràng được cấu trúc của cơ hoành, các mạch máu, giường túi mật ở rốn gan.

Theo tác giả Hagen-Ansert và một số tác giả khác [23], [48], có thể chia GNM thành 3 mức độ chính trên siêu âm:

- Độ 1: Gan tăng nhẹ độ hồi âm lan tỏa của nhu mô, mức độ hút âm chưa đáng kể nên vẫn còn xác định được cơ hoành và đường bờ các tĩnh mạch trong gan.

- Độ 2: Gan tăng lan tỏa độ hồi âm và độ hút âm, khả năng nhìn thấy cơ hoành và đường bờ các tĩnh mạch trong gan bị giảm nhiều.

- Độ 3: Gan tăng rõ rệt mức độ hồi âm, tăng độ hút âm đến mức không còn nhận diện được cơ hoành và đường bờ các tĩnh mạch trong gan, và một phần nhu mô gan ở phân thùy sau gan phải- trên mặt cắt dưới sườn.

* ***Chụp cắt lớp vi tính (Computed tomography - CT)***

Chụp CT có cản quang và không có cản quang đã được dùng rộng rãi để chẩn đoán GNM. Không giống như siêu âm, chụp CT sử dụng các phép đo mật độ mô bằng đơn vị Hounsfield. Mật độ mô phụ thuộc vào thành phần mô.

Đánh giá GNM trên phim chụp CT ổ bụng cho thấy sự giảm tỷ trọng của gan so với lách. Khi tỷ trọng của gan giảm 10 độ Hounsfield so với lách thì có thể chẩn đoán là GNM. Thường tính tỷ lệ về tỷ trọng gan/lách theo độ Hounsfield, trong trường hợp GNM, tỷ lệ này nhỏ hơn 1. Chụp CT có cản quang có độ nhạy là 74% và độ đặc hiệu là 70% để phát hiện tất cả các mức độ của thoái hóa mỡ gan [74]. Với GNM vừa và nặng ($\geq 30\%$ trên mô học), chụp CT có độ nhạy là 84% và độ đặc hiệu là 100% [48], [63]. Các báo cáo cũng đã chứng minh chụp CT không nhạy cảm với GNM nhẹ [41]. Chụp CT có độ nhạy thấp với các trường hợp GNM nhẹ dưới 30% và độ đặc hiệu chẩn đoán GNM cũng bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như xơ hóa, viêm và phù nề cũng có thể làm giảm tỷ trọng của gan. Do đó chụp CT không phân biệt được GNM đơn thuần và viêm GNM.

Sự đánh giá thoái hóa mỡ gan trên phim CT có cản quang chịu ảnh hưởng bởi sự tưới máu gan và các bệnh gan cơ bản khác. Chính vì những hạn chế trên, chụp CT không phải là một phương pháp được lựa chọn để chẩn đoán sàng lọc hoặc theo dõi GNM.

* ***Chụp cộng hưởng từ (Magnetic resonance imaging - MRI)***

Chụp MRI là một kỹ thuật chính xác và tương đối vượt trội hơn so với

siêu âm và chụp CT để phát hiện những trường hợp GNM nhẹ. MRI có thể được sử dụng để định tính và định lượng chất béo trong nhu mô gan. Nguyên tắc cơ bản của chụp cộng hưởng từ là dựa trên sự khác nhau về bản chất hóa học của nước và chất béo do đó các proton nước và chất béo tạo ra các tín hiệu khác nhau trong từ trường tạo ra các tần số cộng hưởng từ khác nhau giữa nước và chất béo. Các phương pháp định lượng thường được sử dụng nhiều nhất là gọi là hình ảnh giai đoạn ngoài và trong, trong đó các tín hiệu từ các proton chất béo được thêm hoặc trừ, tương ứng với các tín hiệu từ các proton trong nước. Giảm của tín hiệu giai đoạn ra trên T1W là một yếu tố dự báo chính xác về nội dung chất béo gan so với đánh giá mô học [48], [56], [63], [71]. Kỹ thuật MRI có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán và đo lường GNM. Nhiều kỹ thuật MRI đã được phát triển để nâng cao hiệu quả của nó trong chẩn đoán và định lượng chất béo trong GNM tuy nhiên chụp MRI vẫn khó phân biệt được khi có viêm và xơ hóa gan, mặt khác do chi phí tốn kém nên MRI vẫn chưa được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng để chẩn đoán GNM.

*** Các kỹ thuật đo độ đàn hồi gan**

Các kỹ thuật đo độ đàn hồi gan đều dựa trên nguyên lý chung là đo sự biến dạng của mô gan dưới tác động của một lực. Sự biến dạng này tùy thuộc vào độ cứng của gan. Kỹ thuật đo độ đàn hồi của gan gồm 3 bước: tạo ra lực tác động lên mô gan gây ra sự biến dạng, ghi nhận vận tốc sóng biến dạng bằng siêu âm theo dõi, xử lý và cho kết quả độ cứng của gan bằng các thuật toán.

Các phương pháp khác nhau sẽ sử dụng các kỹ thuật khác nhau tác động lên 3 khâu này. Có nhiều kỹ thuật khác nhau để đo độ đàn hồi gan như: đo độ đàn hồi thoáng qua (Transient elastography sử dụng máy Fibroscane), kỹ thuật ghi hình ARFI, kỹ thuật đo độ đàn hồi cộng hưởng từ (MRE)... [40], [67],

[30]. Giá trị chung của các phương pháp đo độ đàn hồi gan trong bệnh GNM là cho phép đánh giá độ xơ hóa gan, Fibroscan cũng cho phép đánh giá được độ nhiễm mỡ gan nhưng không đánh giá chính xác được các giai đoạn cũng như các loại tổn thương trong bệnh gan nhiễm mỡ.

*** Sinh thiết tế bào gan**

Phương pháp này được xem là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán GNM, tuy nhiên sinh thiết gan là một xét nghiệm xâm nhập có biến chứng và giá thành cao [7].

1.1.6. Điều trị gan nhiễm mỡ không do rượu

Đến nay, vẫn chưa có một phác đồ cụ thể và thống nhất để điều trị gan nhiễm mỡ, mặc dù việc làm giảm các yếu tố nguy cơ như béo phì, tăng mỡ máu, đái tháo đường kiểm soát kém... đã được đề cập nhưng vẫn chưa có một liệu pháp thực sự hiệu quả. Đã có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của các biện pháp khác nhau, kể cả dùng thuốc hoặc không dùng thuốc. Hiện tại, có 4 hướng chính thường áp dụng gồm: thay đổi lối sống, giảm lipid máu, tăng nhạy cảm insulin và dùng các tác nhân chống oxy hóa [7], [9].

- Thay đổi lối sống: Bao gồm một chế độ vận động thể lực thích hợp, khẩu phần ăn hợp lý và hạn chế các yếu tố có hại như rượu, bia...

Việc giảm cân là hết sức cần thiết, nhưng cần từ từ, vì giảm cân nhanh có thể làm cho bệnh gan nặng lên. Người ta cho rằng mức độ giảm cân không nên quá 1,6kg/ tuần ở người lớn. Giảm cân và tăng hoạt động thể lực có thể giúp duy trì sự cải thiện về men gan, mô bệnh học của gan và mức insulin huyết tương cũng như chất lượng sống. Kết quả này được minh chứng qua một nghiên cứu trên 799 bệnh nhân VGMKDR khi so sánh các chỉ số sinh hoá phản ánh tình trạng viêm gan, đề kháng insulin giữa nhóm có và không tập aerobic. Sự cải thiện về tình trạng nhiễm mỡ (nhưng không có viêm và xơ

hóa) cùng với sự giảm các yếu tố điều hòa tổng hợp fibrinogen của gan đã được quan sát trong một năm ở những ca phẫu thuật điều trị béo phì. Trong một báo cáo khác, mức độ nhiễm mỡ và đề kháng insulin ban đầu đã giảm sau khi phẫu thuật chữa béo phì một năm [68].

Bảng 1.2. Các yếu tố của cách tiếp cận lối sống toàn diện với việc điều trị BGNMKDR [7]

Lĩnh vực	Can thiệp đề nghị
Hạn chế về năng lượng	<ul style="list-style-type: none"> - Khiếm khuyết năng lượng 500- 1000 kcal, để tạo ra sự giảm cân 500- 1000 g/ tuần. - Mục tiêu giảm cân tổng cộng 7-10% - Tiếp cận duy trì kéo dài, kết hợp hoạt động thể chất theo nguyên tắc của điều trị nhận thức- hành vi.
Thành phần dinh dưỡng đa lượng	Lượng tiêu thụ chất béo từ ít đến trung bình và carbohydrat từ trung bình đến cao.
Lượng tiêu thụ fructose	<ul style="list-style-type: none"> - Những chế độ ăn ketogenic ít carbohydrat hoặc nhiều protein. - Tránh các đồ uống và thực phẩm chứa fructose
Uống rượu	Duy trì nghiêm ngặt việc uống rượu dưới ngưỡng nguy cơ (30g ở nam, 20 g ở nữ)
Uống cà phê	Không có giới hạn nào liên quan đến gan
Tập luyện/ hoạt động thể chất	<ul style="list-style-type: none"> -Các hoạt động thể chất aerobic cường độ trung bình 150-200 phút/ tuần trong 3-5 đợt thường được ưa thích hơn (đi bộ nhanh, đạp xe tại chỗ). -Tập luyện sức chịu đựng cũng có hiệu quả và thúc đẩy sức chịu đựng của khung cơ- xương với những yếu tố tác động đến các yếu tố nguy cơ về chuyển hóa.

Lĩnh vực	Can thiệp đề nghị
	-Tỷ lệ cao về mệt mỏi do không hoạt động và buồn ngủ ban ngày làm giảm việc tuân thủ tập luyện.

- Sử dụng thuốc hạ lipid máu: Việc sử dụng statin cũng như fibrate ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ có 2 mục tiêu là: vừa kiểm soát sự tăng lipid máu (yếu tố liên quan chặt chẽ với gan nhiễm mỡ) vừa điều trị gan nhiễm mỡ.

Các statin, gồm cả pravastatin và atorvastatin đều có thể dùng để điều trị tăng lipid máu ở đối tượng bị bệnh gan mạn tính với nguy cơ nhiễm độc gan ở mức tối thiểu [55]. Các nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy tính an toàn của việc sử dụng statin ở những người bị các bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu .

- Các thuốc làm tăng nhạy cảm insulin và một số thuốc khác:

+ Metformin: Một thử nghiệm có kiểm soát ở 36 bệnh nhân VGMKDR được phân ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm có hoặc không dùng metformin (850 mg x 2 lần mỗi ngày) kết hợp chế độ ăn hạn chế lipid và calo trong 6 tháng. Nồng độ men gan và nồng độ insulin, peptid C trung bình trong huyết thanh đã giảm một cách có ý nghĩa ở cả 2 nhóm, nhưng ưu thế hơn ở nhóm có dùng metformin. Sự cải thiện trong viêm gan hoại tử cũng đã được ghi nhận ở nhóm bệnh nhân có dùng metformin nhưng kết quả không có ý nghĩa thống kê.

+ Pioglitazon: Nhiều nghiên cứu đã đánh giá vai trò của pioglitazon khi sử dụng đơn thuần hay phối hợp với tiết thực hoặc vitamin E ở bệnh nhân VGMKDR. Những nghiên cứu này đã cho thấy sự cải thiện về mặt sinh hóa cũng như mô bệnh học nhờ pioglitazon nhưng sự cải thiện này dường như ngược lại do gián đoạn. Ở một nghiên cứu, 74 bệnh nhân VGMKDR không bị đái tháo đường đã được phân ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm: dùng giả dược hoặc 30mg pioglitazon hằng ngày cùng với chế độ ăn chuẩn kết hợp tập

thể dục [55]. Pioglitazon làm tăng cân và giảm mức glucose, HbA1c và các xét nghiệm hóa sinh gan cũng như giảm thiểu quá trình xơ hóa và tổn thương tế bào gan.

Một liệu trình điều trị dài hạn với thiazolidinedions có thể sẽ đạt được lợi ích quan trọng trên lâm sàng nhưng nó lại làm gia tăng nguy cơ bệnh tim. Hơn nữa, việc điều trị này có thể liên đới đến sự tăng cân (do đó làm nặng thêm tình trạng VGMKDR). Do vậy, cần cân nhắc kỹ lưỡng hơn giữa nguy cơ và lợi ích.

+ Rosiglitazon: Hiệu quả của rosiglitazon đã được đánh giá trong một thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm chứng trên 63 bệnh nhân VGMKDR giữa nhóm dùng giả dược và rosiglitazon. Những bệnh nhân dùng rosiglitazon đã có sự cải thiện đáng kể trong mức độ thoái hóa mỡ. Tuy nhiên không có sự cải thiện ở những tổn thương mô bệnh học khác, bao gồm cả sự xơ hóa. Tác dụng phụ chủ yếu là lên cân và sưng đau 2 chân. Nhiều lợi ích nổi bật hơn đã được ghi nhận trong một nghiên cứu không kiểm chứng trước đây [55].

+ Betain: Betain là một thành phần trong chu trình chuyển hóa methionin, có hiệu quả chống lại sự thoái hóa mỡ ở các mẫu động vật thí nghiệm. Vai trò nổi bật của nó trong điều trị VGMKDR đã được đề cập trong một nghiên cứu ban đầu ở 10 bệnh nhân. Một năm điều trị giúp cải thiện đáng kể về mức men gan và mô học gan. Những kết quả này cần được khẳng định thêm bằng các thử nghiệm có kiểm chứng tiếp theo.

+ Acid Ursodeoxycholic (UDCA): Một tác dụng đáng chú ý của UDCA đã được nêu ra trong một nghiên cứu ban đầu ở 40 bệnh nhân. Tuy nhiên, kết quả của một thử nghiệm có kiểm chứng lớn hơn lại không cho thấy lợi ích nào. Một nghiên cứu mới đây lại cho rằng có sự cải thiện về mặt sinh hóa ở những bệnh nhân dùng kết hợp UDCA và vitamin E [39].

+ Losartan: Angiotensin II liên quan tới sinh bệnh học của xơ gan và

làm tăng sự lắng đọng sắt cũng như đề kháng insulin. Một nghiên cứu ban đầu về chất đối kháng cụ thể angiotensin II - losartan ở 7 bệnh nhân VGMKDR đã cho thấy có tác dụng trên các chất chỉ điểm xơ gan trong máu và mức men gan [54]. Tuy nhiên, cần có nhiều nghiên cứu hơn nữa.

+ Pentoxifyllin: Pentoxifyllin ức chế sự sản xuất TNF alpha, yếu tố tham gia vào cơ chế VGMKDR. Sự cải thiện sinh hóa đã được mô tả trong 2 nghiên cứu khởi đầu với tổng số 38 bệnh nhân. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu [44], 9 trong 20 bệnh nhân đã bị đưa ra khỏi nghiên cứu do nhiều tác dụng phụ.

+ Orlistat: Orlistat là chất ức chế lipase dạ dày ruột, được sử dụng trong điều trị béo phì và đái tháo đường type 2. Một thử nghiệm có kiểm soát ngẫu nhiên ở những bệnh nhân VGMKDR cho thấy sự giảm đáng kể khối mỡ trong gan khi đánh giá qua siêu âm. Mức men gan huyết thanh cũng giảm nhiều hơn ở nhóm dùng orlistat so với dùng giả dược. Hiệu quả về mô bệnh học và sinh hóa cũng được tìm thấy ở một loạt trường hợp bệnh nhân VGMKDR béo phì.

- Các tác nhân chống oxi hóa

Vitamin E và C: dựa trên vai trò làm giảm các stress oxi hóa của vitamin E, người ta đã dùng nó cho bệnh nhân VGMKDR. Một thử nghiệm không kiểm soát ở trẻ em cho thấy rằng chế độ bổ sung 400 - 1200 UI vitamin E mỗi ngày có thể làm giảm một cách có ý nghĩa các men gan. Tác dụng giảm men gan của vitamin E cũng được ghi nhận trong báo cáo sơ bộ của một thử nghiệm có kiểm soát khi so sánh giữa dùng vitamin E đơn thuần với dùng kết hợp vitamin E và pioglitazon; tuy nhiên, sự cải thiện mô học chỉ thấy trong liệu pháp kết hợp [64] dùng giả dược có kiểm soát ở 45 bệnh nhân đã kết luận rằng liệu trình điều trị 6 tháng với sự kết hợp 1000IU vitamin E và 1000mg vitamin C mỗi ngày làm cải thiện đáng kể tình trạng xơ hóa gan nhưng lại không có lợi về phương diện hoại tử.

+ Probuco: Probuco là một thuốc làm hạ lipid với hoạt tính chống oxy hóa, một số nghiên cứu lâm sàng bước đầu cho thấy thuốc có tác dụng làm giảm men gan một cách có ý nghĩa, tuy nhiên hiệu quả của nó trên mô học của gan thì chưa được chứng minh.

1.2. TỔNG QUAN VỀ GAN NHIỄM MỠ THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

1.2.1. Bệnh danh

Gan nhiễm mỡ là bệnh danh của Tây y, trong các y văn cổ của y học cổ truyền không có bệnh danh “gan nhiễm mỡ”. Đối chứng với đặc điểm gây bệnh và triệu chứng lâm sàng “gan nhiễm mỡ” thuộc các chứng bệnh của y học cổ truyền như hiệp thống, tích tụ, đàm trọc, bĩ mãn...

1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

1.2.2.1. Nguyên nhân

Theo tác giả Vương Kiến Nghị cho rằng có 3 nhóm nguyên nhân gây ra gan nhiễm mỡ bao gồm: thứ nhất là do chế độ ăn thích ăn đồ dầu mỡ, uống rượu bia, nhàn rỗi ít vận động; thứ hai là do tuổi cao cơ thể suy nhược hoặc do bẩm thụ bất thường gây ra; thứ ba là do ngũ chí thất tình nội thương [77].

Tôn Kiên Quang thông qua việc nghiên cứu phân tích các y tịch cổ cho rằng, nguyên nhân dẫn đến gan nhiễm mỡ bao gồm:

- Chế độ ăn uống không lành mạnh, ăn quá nhiều đồ ngọt béo dầu mỡ.
- Uống quá nhiều rượu bia, lâu dần sinh thấp nhiệt.
- Lao động và nghỉ ngơi không điều độ, ngồi nhiều ít vận động.
- Thấp nhiệt độc tà lưu trữ không hết.
- Những người thể trạng béo phì, đàm trệ.

Mặc dù hiểu biết của các y gia hiện đại đối với nguyên nhân gây bệnh gan nhiễm mỡ không hoàn toàn giống nhau nhưng tựu chung thì có thể thấy, nguyên nhân gây bệnh cũng không ngoài các yếu tố sau: chế độ ăn uống không điều độ, lao động và nghỉ ngơi không cân bằng, tình chí thất điều, thể

trạng đàm trệ, tạng phủ hư suy, ngoại cảm thấp trọc, các bệnh khác điều trị không dứt điểm [78].

1.2.2.2. Cơ chế bệnh sinh

Đa số các tác giả cho rằng vị trí bệnh tại Can, có liên quan mật thiết tới Tỳ và Thận. Bệnh cơ đều do công năng tạng phủ thất điều, đàm thấp huyết ú kết lại ở hạ sườn mà gây bệnh.

- Tạng tỳ: Tỳ là nguồn sinh đàm. Tỳ khí hư không vận hóa được thủy thấp làm cho chất thanh khó thăng lên, chất trọc khó giáng xuống, chất tinh vi của thủy cốc không thể vận hóa, lưu chuyển được bình thường, tụ lại mà hóa thành đàm trọc gây ra bệnh. Mặt khác, do tỳ thổ suy yếu không chế được thủy thấp khiến thủy thấp ngưng đọng lại trong kinh mạch, tạng phủ, bì phu thành đàm, cản trở lưu thông khí huyết, tân dịch, thủy cốc.

Do lưu thông khí huyết, tân dịch, thủy cốc giảm sút, việc dinh dưỡng cho các tạng phủ kém đi, dẫn đến mệt mỏi. Mệt mỏi nhiều làm cho khí hoá tại phế, bàng quang giảm sút mà sinh ra đoản khí, hao khí [4].

Theo Hải Thượng Lãn Ông: “Đàm sinh hoá là do tỳ, căn bản của đàm là do ở thận. Hễ có chứng đàm, không ở tạng nọ thì ở tạng kia. Đàm vốn là tân dịch trong cơ thể, nó tùy theo vị trí tà cảm vào mà thành tên bệnh. Vì chính khí bị hư, không có sự cai quản, tà thừa cơ nhập vào, kích động sinh ra đàm mà không phải vì đàm mà sinh bệnh” [20].

Theo YHCT, “Đàm do tỳ hư không vận hóa được thủy thấp, thận dương hư không ôn dưỡng tỳ dương nên không vận hoá được thủy cốc và không khí hoá được nước, phế khí hư không túc giáng thông điều thủy đạo, trên lâm sàng thấy: đờm nhiều, ngực sườn đầy tức...” [4]

- Tạng thận: Thận là gốc của đàm. Thận dương hư suy, hỏa không ôn ấm được tỳ thổ, thủy thấp tân dịch không hóa khí được tràn lên thành đàm. Thận âm hư, hư hỏa ở hạ tiêu bốc lên hun nấu tân dịch cũng tạo đàm [18].

- Tạng can: các chứng uất đàm, khí đàm, kinh đàm, phong đàm mà cổ nhân đã nói không có loại nào mà không có quan hệ tới can. Tình chí uất kết gây tổn thương đến can, can khí uất kết khắc tỳ thổ làm tỳ thổ tổn thương không vận hoá được thủy thấp gây đàm trệ [18].

1.2.3. Phân loại các thể lâm sàng theo YHCT [75]

1.2.3.1. Thể Đàm thấp nội trở

Triệu chứng: Hay ăn các chất bở, ngọt, béo; đầu nặng căng chướng; bụng ngực bĩ tức, buồn nôn hoặc nôn khan, miệng khô không khát, tứ chi gầy gò, cơ thể nặng nề tê mỏi, bụng chướng, rêu lưỡi trắng nhớt, mạch huyền hoạt.

Pháp điều trị: Kiện tỳ hóa đàm trừ thấp.

Phương: Nhị trần thang.

Châm cứu các huyệt: Nội quan, Phong long, Trung quản, Giải khê.

1.2.3.2. Thể Đàm nhiệt phủ thực

Triệu chứng: Hình thể tráng kiện, đại tiện bí kết, ngực bụng đầy chướng, đầu căng chướng, thường cảm thấy đau giật, tính tình cáu gắt, miệng đắng tâm phiền, mặt hồng, mắt đỏ, rêu lưỡi vàng nhờn, chất lưỡi hồng, mạch huyền hoạt có lực.

Pháp điều trị: Thanh nhiệt, hóa đàm, thông phủ.

Bài thuốc: Tiểu hãm hung thang và Tăng dịch thừa khí thang.

Châm cứu các huyệt: Phế du, Xích trạch, Phong long, Đại trường du, Hợp cốc, Khúc trì.

1.2.3.3. Thể Tỳ thận dương hư

Triệu chứng: Lưng gối mỏi mệt, chi lạnh sợ hàn, tinh thần mệt mỏi, mặt phù chi nặng, tứ chi thiếu lực, đại tiện lỏng nát, tiểu đêm nhiều, lưỡi bệu nhợt, rìa lưỡi có hần răng, rêu lưỡi trắng dày, mạch trầm trì.

Pháp điều trị: Ôn bổ tỳ thận.

Phương: Phụ tử lý trung thang.

Châm cứu các huyệt: Tỳ du, Trung quản, Chương môn, Thần khuyết, Túc tam lý, Mệnh môn, Quan nguyên.

1.2.3.4. Thể Can thận âm hư

Triệu chứng: Lưng gối đau mỏi, ngũ tâm phiền nhiệt, thể trạng gầy, hay mệt, đau đầu, hoa mắt chóng mặt, ù tai, tự hãn, miệng khô, họng ráo, lưỡi đỏ, ít rêu, mạch tế sắc.

Pháp điều trị: Tư dưỡng can thận.

Phương: Kỳ cúc địa hoàng hoàn .

Châm cứu các huyệt: Can du, Thận du, Huyền chung, Dương lăng tuyền.

1.2.3.5. Thể Đàm ứ giao trở

Triệu chứng: Thể trạng béo, tức ngực, cơ thể nặng nề, tê mỏi; chất lưỡi tía xám hoặc có điểm, ban ứ huyết, rêu nhờn, mạch huyền hoạt hoặc mạch sáp.

Pháp điều trị: Kiện tỳ hóa đàm - hoạt huyết khứ ứ.

Phương: Qua lâu giới bạch bán hạ thang hợp phương Đào hồng tứ vật thang.

Châm cứu các huyệt: Trung quản, Phong long, Huyết hải, Hành gian.

1.2.3.6. Thể Can uất tỳ hư

Triệu chứng: Hay đau tức mạng sườn, đau không cố định, mệt mỏi, ăn kém, tinh thần bất định, đại tiện lỏng nát, kinh nguyệt không đều, đầu vú chướng đau, rêu lưỡi mỏng nhờn, mạch huyền.

Pháp điều trị: Sơ can giải uất- kiện tỳ dưỡng huyết.

Phương: Tiêu dao tán .

Châm cứu các huyệt: Can du, Tỳ du, Chương môn, Trung quản, Thiên khu, Túc tam lý.

1.3. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ ĐIỀU TRỊ GAN NHIỄM MỠ TRONG NƯỚC VÀ TRÊN THẾ GIỚI

1.3.1. Trên thế giới

Thế giới đã có nhiều công trình nghiên cứu sử dụng các chế phẩm dạng: thuốc thang, thuốc hoàn, cao, viên nang, tễ... để điều trị GNM. Trong số này, có nhiều chế phẩm có nguồn gốc từ thảo dược vừa đảm bảo tác dụng điều trị, lại vừa làm giảm bớt được các tác dụng phụ không mong muốn do việc sử dụng thuốc kéo dài và có độ an toàn tương đối cao [81].

Những năm gần đây các nghiên cứu về bài thuốc điều trị GNM tương đối nhiều, một số bài thuốc cổ phương kinh điển như Đại sài hồ thang, Sài hồ sơ can tán... Thông qua biện chứng gia giảm điều trị GNM đã được chứng minh hiệu quả trên lâm sàng. Ngoài ra còn có rất nhiều y gia đã dựa vào kinh nghiệm lâm sàng đưa ra các bài thuốc điều trị GNM cũng có kết quả tốt. Thạch Thác và cs. [81] đã nghiên cứu ra bài thuốc Hóa đàm hoạt huyết (Pháp bán hạ, Toàn qua lâu, Hoàng liên, Đương quy, Thổ miết trùng, Sơn tra, Phục linh...) điều trị GNM không do rượu đem lại kết quả tốt, điều trị có kết quả đạt 92%, cao hơn so với nhóm đối chứng sử dụng thuốc Huyết chi kháng (58%).

Thiệu Quang Tú và cs. (2008) đã nghiên cứu lấy bài thuốc Giảm mỡ bảo can thang (Sài hồ 10g, Chỉ xác 10g, Xích thực 12g, Bạch thực 12g, Sơn tra 30g, Đan sâm 30g, Trạch tả 15g, Uất kim 12g, Thảo quyết minh 15g, Hoàng tinh 15g, Cam thảo 06g) làm bài thuốc nền, dựa vào biện chứng lâm sàng gia giảm để điều trị cho 58 trường hợp gan nhiễm mỡ và đạt kết quả tốt với tỷ lệ chiếm 98% ưu thế hơn so với nhóm đối chứng sử dụng thuốc Haperin của công ty dược Đông Bảo (chỉ đạt 69%) [80].

Đường Á Quân và cs. đã tổng kết thành phần của những vị thuốc đông y có tác dụng trong điều trị gan nhiễm mỡ thấy chủ yếu là các thành phần sau: Panax Ginseng Leaves Extract, Curcumin, Puerarin, total glucosides of

paeonia, hawthorn leaf flavonoids, Reynoutria japonica Houtt, Osthole, Lycium barbarum polysaccharides, Quercetin. Tóm lại các thuốc đông y thường dùng để điều trị gan nhiễm mỡ thường là các vị có tác dụng tiêu đờm đạo trệ, kiện tỳ lợi thấp, sơ can lý khí, hoạt huyết hóa ứ, tư dưỡng can thận.

1.3.2. Tại Việt Nam

Cho đến nay các chế phẩm thuốc y học cổ truyền sản xuất trong nước dùng hỗ trợ điều trị bệnh gan nhiễm mỡ hiện còn hạn chế và chưa có nhiều đề tài nghiên cứu bài bản về vấn đề này. Một số chế phẩm hiện đang có mặt trên thị trường như:

Hamomax bao gồm các thành phần Cao rễ Nân Vàng (*Dioscorea collettii*), Cao lá Đỏ Ngọn (*Cratoxylum pruniflorum*), Cao Giảo Cổ Lam (*Gynostemma pentaphyllum*), Cao nụ Hoa hòe (*Styphnolobium japonicum*) có tác dụng điều trị hiệu quả gan nhiễm mỡ, mỡ máu cao. Trong đó thành phần chủ yếu được chiết xuất từ Nân vàng (Nân nghệ) tên khoa học *Dioscorea collettii* Hook.f; Họ Củ nâu (*Dioscoreaceae*) một thảo dược quý được người Dao ở khu vực cao nguyên Mộc Châu, Sơn La sử dụng để chữa hết béo bụng. Nân nghệ cũng được y học hiện đại chứng minh có tác dụng hạ mỡ thừa trong gan, trong máu, giảm mỡ nội tạng rất tốt, giúp phục hồi chức năng gan; sử dụng kéo dài không gây độc cho gan, thậm chí không gây tác dụng phụ. Sản phẩm là công trình nghiên cứu của PGS.TS. Trần Văn Ôn, TS. Lương Y Nguyễn Hoàng, Ds. Lê Đình Bích là các chuyên gia của công ty Dược khoa, trường Đại học Dược Hà Nội đã ứng dụng điều trị trên 35.000 bệnh nhân cho kết quả tốt, hiệu quả giảm mỡ gan nhanh, không gây tăng men gan và không gặp phải bất kỳ tác dụng phụ nào.

“Viên tốt gan lợi hòa” của công ty TNHH MTV Đình Phong với các thành phần chủ yếu là Atiso, Diệp hạ châu, Bán chi liên, Bạch hoa xà thiệt thảo, Cà gai leo, Nhân trần, Chi tử, Kim ngân hoa...Có tác dụng trong điều trị

gan nhiễm mỡ, mỡ máu cao, giúp tăng cường chức năng thải độc của gan, bảo vệ tế bào gan. Ngoài ra còn có các sản phẩm: Cao đặc Diệp hạ châu của công ty Dược Hải Dương, Essenciale forte có thành phần là phospholipid thiết yếu chiết xuất từ đậu nành của công ty Sanofi - Aventis cũng có tác dụng trong điều trị gan nhiễm mỡ.

Như vậy các nghiên cứu về các bài thuốc, các chế phẩm thuốc đông dược phòng và hỗ trợ điều trị gan nhiễm mỡ ở Việt Nam còn rất ít nên việc nghiên cứu và ứng dụng các thuốc đông dược trong điều trị bệnh gan nhiễm mỡ ở Việt Nam là cần thiết.

1.4. TỔNG QUAN VỀ THUỐC NGHIÊN CỨU

Bệnh viện y học cổ truyền Bộ công an, chúng tôi đã ứng dụng bài thuốc nghiệm phương của bác sĩ Phạm Bá Tuyên dưới dạng thuốc sắc để điều trị các chứng trong bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và thu được kết quả khả quan.

1.4.1. Cấu tạo viên nén GANMO

- Thành phần:

Trần bì	10g	Thảo quyết minh	15g
Bạch truật	12g	Trạch tả	12g
Cốt khí	15g	Hà thủ ô	12g
Hà diệp	15g	Son tra	10g
Hải táo	15 g	Đại hoàng chế	04g

- Công dụng : Thanh nhiệt, lợi thấp, hóa đàm, nhuận kiên.

- Bào chế dưới dạng viên nén bao film trọng lượng 0,5g/ viên (quy trình sản xuất phụ lục 2)

- Phân tích: Viên nén GANMO được cấu thành từ 3 nhóm thuốc

+ Nhóm có tác dụng lợi thấp, hóa đàm, tiết trọc: Sơn tra có tác dụng tiêu thực, đạo trệ, tiêu tích. Trần bì: vận dụng nguyên lý “trị đàm tiên trị khí,

khí thuận đàm tự tiêu” mà lý khí, kiện tỳ để hóa đàm.

+ Nhóm thanh nhiệt trừ thấp: Trạch tả: lợi niệu, trừ thấp, hóa đàm. Thảo quyết minh: nhuận tràng mà thải đàm qua đường tiêu hóa. Cốt khí, Hà diệp: thanh thấp nhiệt hóa đàm. Bạch truật: kiện tỳ táo thấp.

+ Nhóm thuốc nhuận kiên tán kết: Đại hoàng: tiêu tích trệ, phá ứ huyết, nhuận tràng. Hải táo: nhuận kiên, tiêu đờm, lợi niệu.

1.4.2. Quá trình nghiên cứu của viên GANMO

Kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm [16]:

1.4.2.1. Độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên GANMO

- Chuột nhắt trắng uống GANMO với liều tối đa 75ml/kg tương đương 10.789 gam dược liệu/kg (gấp 29,7 lần liều dự kiến trên lâm sàng), không có chuột nào chết và không thấy có dấu hiệu bất thường. Chưa xác định được LD50 trên chuột nhắt trắng của thuốc thử viên nén GANMO theo đường uống.

- Viên nén GANMO liều 15,1 g dược liệu/kg/ngày (tương đương liều dùng trên người) và liều cao gấp 3 lần (45,3 g dược liệu/kg/ngày) uống liên tục trong 90 ngày không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng, không ảnh hưởng đến tình trạng chung của chuột, không làm thay đổi trọng lượng cơ thể, các chỉ số đánh giá chức năng tạo máu, chức năng gan, chức năng thận, không gây tổn thương cấu trúc gan, thận của chuột.

1.4.2.2. Tác dụng của viên GANMO trên mô hình gây rối loạn lipid máu

- Trên mô hình gây RLLPM bằng P-407, GANMO ở cả hai liều đều làm giảm có ý nghĩa thống kê các chỉ số TC, TG, non-HDL-C và làm tăng có ý nghĩa thống kê chỉ số HDL-C (ở liều 30,2g/kg/ ngày làm giảm 25,5% chỉ số TC, giảm 36,6% chỉ số non-HDL-C, giảm 26,7% chỉ số TG và tăng 13,7% chỉ số HDL-C và ở liều 90,2g/kg/ngày làm giảm 27,1% chỉ số TC, giảm 38,1%

chỉ số non-HDL-C, giảm 39,9% chỉ số TG và tăng 11,8% chỉ số HDL-C) so với lô mô hình.

- GANMO ở cả 2 liều 15,1g/kg/ngày (liều tương đương lâm sàng) và 45,3g/kg/ngày (liều gấp 3 liều lâm sàng) có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu trên mô hình RLLPM ngoại sinh ở chuột cống trắng sau 4 tuần điều trị tác dụng giảm chỉ số TC và LDL-C có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ và $p < 0,05$ (liều 15,1g/kg/ngày TC giảm 20,6%, LDL-C giảm 33% và liều 45,3g/kg/ngày TC giảm 15,2%, LDL-C giảm 35,8%) so với lô mô hình.

CHƯƠNG 2. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU

2.1.1. Thuốc nghiên cứu

GANMO dạng viên nén bao phim, 1 thang thuốc tương đương 12 viên.

Bảng 2.1. Thành phần, liều lượng thuốc nghiên cứu

TT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Bộ phận	Liều lượng	SL dược liệu/ viên
1	Trần bì	<i>Citrus deliciosa Tenore</i>	Vỏ quả	10g	0,83g
2	Bạch truật	<i>Atractylodes macrocephala Koidz</i>	Rễ củ	12g	1g
3	Cốt khí	<i>Reynoutriajaponica Houtt</i>	Củ	15g	1,25g
4	Hà diệp	<i>Folium Nelumbilis</i>	Lá	15g	1,25g
5	Hải tảo	<i>Sargassum</i>	Toàn bộ	15g	1,25g

6	Thảo quyết minh	<i>cassia tora</i> L	Hạt	15g	1,25g
7	Trạch tả	<i>Alisma plantago-aquatica</i> L	Thân, rễ	12g	1g
8	Hà thủ ô	<i>Polygonum multiflorum</i> Thunb	Rễ củ	12g	1g
9	Son tra	<i>Crataegus pinnatifida</i> Bunge	Quả chín	10g	0,83g
10	Đại hoàng chế	<i>Rheum sp</i>	Rễ	04g	0,34g

2.1.2. Quy trình sản xuất và liều dùng

2.1.2.1. Quy trình sản xuất

Tất cả các dược liệu trên đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV. Thuốc nghiên cứu được sản xuất dưới dạng viên nén bao film trọng lượng 0,5g giúp thuận tiện trong sử dụng và bảo quản thuốc. Thuốc được bào chế và sản xuất tại Khoa Dược và bào chế thuốc Bệnh viện Y học cổ truyền Bộ Công an, đạt tiêu chuẩn cơ sở [2].

2.1.2.2. Liều dùng trên lâm sàng

- 12 viên/ngày, tương đương 120g dược liệu/ngày, (ngày dùng 12 viên chia 3 lần).
- Thời gian dùng 90 ngày.

2.1.3. Quy trình bào chế

Thuốc được chế dưới dạng viên nén, hàm lượng 0,5 gram /viên, lọ 60 viên, các vị thuốc được kiểm nghiệm và bào chế theo chuẩn dược liệu do Bộ y tế quy định (phụ lục 2).

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

- Các bệnh nhân được chẩn đoán gan nhiễm mỡ không do rượu, điều trị tại Bệnh viện YHCT Bộ Công an từ tháng 04/2019 đến tháng 10/2019.

- Cỡ mẫu: 50 bệnh nhân. Trong quá trình nghiên cứu chúng tôi thấy 67 bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn do vậy số lượng bệnh nhân tổng hợp là 67.

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

*** Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo Y học hiện đại:**

- Tất cả các bệnh nhân 18 - 70 tuổi, không phân biệt giới tính, thời gian phát hiện bệnh.

- Siêu âm: gan nhiễm mỡ độ 2 trở lên

- Xét nghiệm: các chỉ số Cholesterol, Triglycerit, HDL- C, LDL- C tăng theo tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn lipid máu theo Phân loại rối loạn lipid máu theo khuyến cáo của NCEP/ ATP III [21], [59].

+ Cholesterol toàn phần $\geq 5,2$ mmol/l

+ Triglycerid $\geq 2,26$ mmol/l

+ HDL- C $\leq 0,9$ mmol/l

+ LDL- C $\geq 3,4$ mmol/l

- BN điều trị nội trú, ngoại trú tại bệnh viện YHCT BCA

- BN tuân thủ điều trị theo đúng phác đồ.

- BN tình nguyện tham gia nghiên cứu.

*** Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo Y học cổ truyền:**

- Được chẩn đoán thuộc thể đàm thấp nội trở theo YHCT [4], [75].

Bảng 2.2. Triệu chứng của thể đàm thấp nội trở theo tứ chẩn

Tứ chẩn	Thể đàm thấp
Vọng	Rêu lưỡi trắng nhớt
Vấn	Buồn nôn, nôn khan
Vấn	Đầu nặng căng trướng, bụng ngực bĩ tức, miệng khô không khát, tứ chi gầy gò, cơ thể nặng nề, ăn kém, bụng chướng.
Thiết	Mạch huyền hoạt

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân ra khỏi diện nghiên cứu (YHĐ)

- Bệnh nhân gan nhiễm mỡ do rượu, đái tháo đường, tim mạch
- Bệnh nhân xơ gan, ung thư gan.
- Bệnh nhân có kết hợp viêm gan các loại virus (viêm gan virus).
- Phụ nữ có thai và cho con bú.

- Bệnh nhân không tuân thủ điều trị.

2.2.3. Địa điểm thực hiện nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Y học cổ truyền Bộ Công an, thời gian nghiên cứu 4/2019 - 10/2019.

2.2.4. Hóa chất phương tiện sử dụng trong nghiên cứu

- Dụng cụ, máy móc phục vụ xét nghiệm cận lâm sàng: bơm kim tiêm, pipet, ống nghiệm, cân đồng hồ.
- Máy huyết học tự động Cell - dyn 1700 của hãng ABBOT (Mỹ).
- Máy sinh hóa bán tự động photometer 4010 của hãng Boehringer-Mannheim.
- Hóa chất: Hoá chất của hãng J.T. Baker (Thụy Điển); Kit thử của hãng Celtronic và hãng EasyLab (Đức).
- Máy siêu âm ALOKA α6 - Nhật

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

*** Phương pháp nghiên cứu**

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, so sánh trước sau điều trị.

*** Tiến hành nghiên cứu**

- Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được đánh số thứ tự theo thời gian vào bệnh viện y học cổ truyền Bộ Công an từ tháng 4/2019 - 10/2019.
- Số lượng: 67 bệnh nhân được chẩn đoán xác định gan nhiễm mỡ không do rượu, do rối loạn chuyển hóa lipid.
- Tất cả bệnh nhân được hướng dẫn tuân thủ chế độ ăn dành cho người có RLLPM (phụ lục 3).
- Làm bệnh án: Bệnh nhân được khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng theo mẫu bệnh án thống nhất (phụ lục 1).
- Tiến hành điều trị: GANMO x 4 viên /lần x 3 lần/ ngày, uống trước ăn

30 phút, liên tục trong 90 ngày.

- Trong quá trình điều trị bệnh nhân được khám và theo dõi diễn biến bệnh lý thường xuyên cũng như các tác dụng không mong muốn của thuốc để điều chỉnh kịp thời.

2.3.2. Các chỉ số nghiên cứu

2.3.2.1. Phương pháp xác định các chỉ số lipid máu

- BN được lấy máu tĩnh mạch định lượng lipid máu vào buổi sáng khi chưa ăn và cách bữa tối hôm trước 12 giờ.

- Các chỉ số lipid máu được đánh giá dựa theo hằng số sinh học ở người bình thường. Rối loạn lipid máu khi có một hoặc nhiều các rối loạn sau:

- + Cholesterol $\geq 5,2$ mmol/l
- + Triglycerid $\geq 2,26$ mmol/l
- + LDL-C $\geq 3,4$ mmol/l
- + HDL-C ≤ 0.9 mmol/l.

- Rối loạn lipid là biến định lượng, đơn vị mmol/l, biến này có biến thành phần là: Cholesterol, Triglycerid, LDL-C và HDL-C.

-Chỉ số TC, TG, HDL-C, LDL-C được đánh giá tại 4 thời điểm trước điều trị, sau điều trị 30 ngày, sau điều trị 60 ngày và sau điều trị 90 ngày.

2.3.2.2. Chẩn đoán gan nhiễm mỡ qua siêu âm

Theo tác giả Hagen-Ansert và một số tác giả khác có thể chia GNM thành 3 mức độ chính trên siêu âm [23], [48]:

- Độ 1: Gan tăng nhẹ độ hồi âm lan tỏa của nhu mô, mức độ hút âm chưa đáng kể nên vẫn còn xác định được cơ hoành và đường bờ các tĩnh mạch trong gan.

- Độ 2: Gan tăng lan tỏa độ hồi âm và độ hút âm, khả năng nhìn thấy cơ hoành và đường bờ các tĩnh mạch trong gan bị giảm nhiều.

- Độ 3: Gan tăng rõ rệt mức độ hồi âm, tăng độ hút âm đến mức không còn

nhận diện được cơ hoành và đường bờ các tĩnh mạch trong gan, và một phần nhu mô gan ở phân thùy sau gan phải - trên mặt cắt dưới sườn

Bệnh nhân nghiên cứu qua siêu âm có gan nhiễm mỡ độ 2 trở lên.

Siêu âm ổ bụng đánh giá thời điểm D0, D30 và D90.

2.3.2.3. Theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc:

- Bất cứ triệu chứng lâm sàng không mong muốn (mệt mỏi, mẩn ngứa, rối loạn tiêu hóa, khó tiêu) trong quá trình điều trị đều được ghi trong bệnh án.

- Các chỉ số huyết học:

Số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu được làm trên máy đếm tự động. Theo nguyên tắc kỹ thuật đếm tế bào tự động theo dòng dựa trên kích thước của tế bào. Các bước tiến hành: bệnh nhân được lấy máu tĩnh mạch bằng xilanh 1ml, vào buổi sáng trước khi ăn, chống đông bằng citrat 3,8%, các mẫu máu được bảo quản ở nhiệt độ 4 độ C, sau đó đưa vào phân tích tự động, sau 1 phút cho kết quả (máu lấy xong không để quá 6 giờ). Các chỉ số huyết học được xét nghiệm trước, sau 30 ngày và sau 90 ngày điều trị.

- Các chỉ số hóa sinh máu:

Bệnh nhân được lấy máu tĩnh mạch vào buổi sáng trước khi ăn, sau đó ly tâm tách huyết thanh. Các kỹ thuật định lượng hoạt độ AST, ALT, GGT, định lượng ure, creatinin, glucose trên máy tự động, được xét nghiệm trước, sau 30 ngày và sau 90 ngày điều trị.

2.3.3. Phương pháp đánh giá kết quả điều trị

2.3.3.1. Tiêu chuẩn đánh giá theo YHHĐ

- Đánh giá sự thay đổi từng chỉ số lipid máu, chỉ số AST, ALT, GGT, hình ảnh siêu âm nhu mô gan trước và sau điều trị.
- Đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến một số chỉ tiêu sinh hoá và huyết học.

- Hiệu lực của thuốc được đánh giá qua sự thay đổi của các thành phần lipid máu, men gan, hình ảnh nhu mô gan trên siêu âm trước và sau điều trị.
- Đánh giá hiệu quả điều trị gan nhiễm mỡ: sự chuyển độ gan nhiễm mỡ trên siêu âm.
- Đánh giá hiệu quả điều trị RLLPM: Tiêu chuẩn đánh giá dựa theo tiêu chuẩn nghiên cứu lâm sàng của Bộ y tế Trung Quốc [57], [76].
- * **Hiệu quả rõ rệt (Tốt):** Khi đạt được một trong các chỉ tiêu sau:
 - + CT giảm $\geq 20\%$
 - + TG giảm $\geq 40\%$
 - + HDL- C tăng $\geq 0,26\text{mmol/l}$ so với trước điều trị
 - + LDL- C giảm đạt $< 3,9\text{mmol/l}$
- * **Có hiệu quả (khá):** khi đạt được một trong các chỉ tiêu sau
 - + CT giảm $10 - < 20\%$
 - + TG giảm $20 - < 40\%$
 - + HDL-C tăng $0,104\text{mmol/l} - 0,26\text{mmol/l}$ so với trước điều trị
 - + LDL-C giảm đạt $3,9 - 4,9\text{mmol/l}$
- * **Không hiệu quả:** Các chỉ số lipid máu không đạt được các chỉ tiêu trên.

2.3.3.2. Tiêu chuẩn đánh giá theo YHCT

- + Hiệu quả tốt: Các triệu chứng lâm sàng được cải thiện rõ rệt. Mức độ giảm các triệu chứng đạt $\geq 70\%$.
- + Hiệu quả khá: Các triệu chứng lâm sàng được cải thiện rõ. Mức độ giảm các triệu chứng đạt $30\% - 70\%$.
- + Không hiệu quả: Các triệu chứng lâm sàng giảm ít hoặc không thay đổi. Mức độ giảm $\leq 30\%$.
- + Hiệu quả xấu: Các triệu chứng lâm sàng nặng lên.

2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU

Số liệu được nhập và xử lý bằng phương pháp thống kê y sinh học trên phần mềm SPSS 20.

Số liệu được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Kiểm định các giá trị bằng test T- student, Chi-square test, Wilcoxon test.

Các số liệu được xử lý với các thuật toán:

- Tính tỉ lệ %.
- Tính số trung bình (\bar{X})
- Tính độ lệch chuẩn (SD).
- So sánh đối chứng dựa trên các giá trị trung bình.
- Test χ^2 , so sánh 2 tỷ lệ.
- Test Student so sánh 2 giá trị trung bình.
- Wilcoxon test để so sánh ghép cặp trước sau.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.5. KIỂM SOÁT SAI SỐ

- Phát tờ hướng dẫn chế độ ăn cho bệnh nhân (phụ lục 3)
- Hướng dẫn chế độ tập luyện thể lực cho bệnh nhân.
- Thuốc cấp cho bệnh nhân hoàn toàn miễn phí. Khi bệnh nhân uống hết thuốc (30 ngày) thì mang trả vỏ thuốc và phát tiếp thuốc cho đợt sau.

2.6. KHÍA CẠNH ĐẠO ĐỨC CỦA ĐỀ TÀI

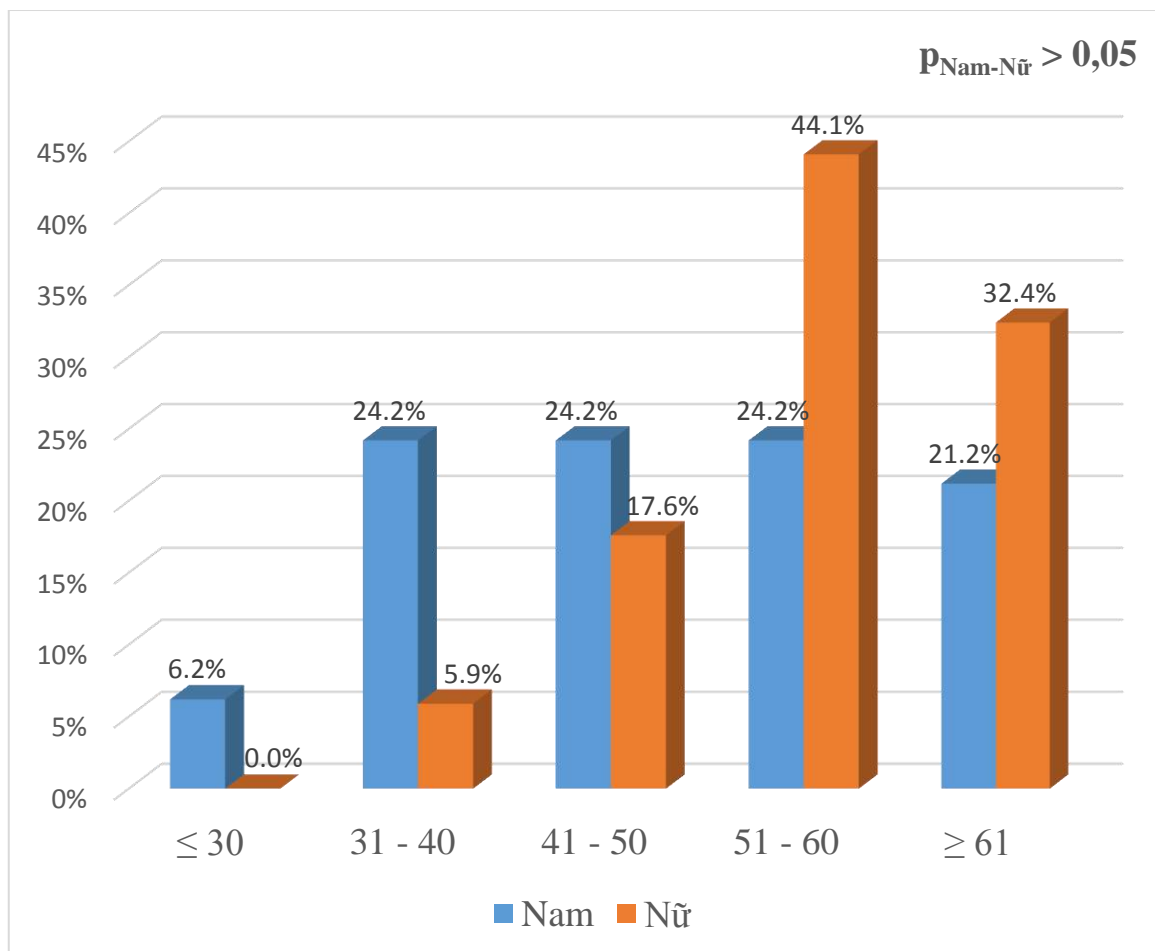
- Nghiên cứu đã được thông qua hội đồng chấm đề cương luận văn thạc sỹ tại Học viện y dược học cổ truyền Việt Nam.
- Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng khoa học Bệnh viện và đạo đức Bệnh viện YHCT- Bộ Công an.
- Tất cả các bệnh nhân tự nguyện hợp tác tham gia nghiên cứu.
- Nghiên cứu nhằm bảo vệ, nâng cao sức khỏe cho bệnh nhân, không

nhằm mục đích khác. Trong quá trình nghiên cứu nếu có phản ứng bất lợi cho sức khỏe người bệnh thì ngừng dùng thuốc nghiên cứu và điều trị kịp thời.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA CÁC BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

3.1.1. Một số đặc điểm chung của các bệnh nhân nghiên cứu

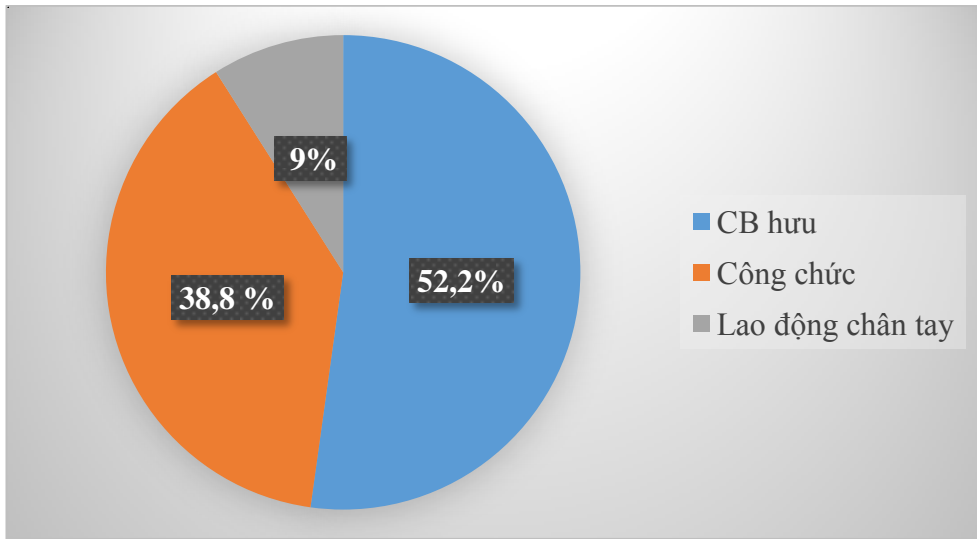


Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

Nhận xét:

Kết quả biểu đồ 3.1 cho thấy, ở cả 2 giới lứa tuổi > 50 chiếm tỷ lệ cao nhất là 61,2 %.

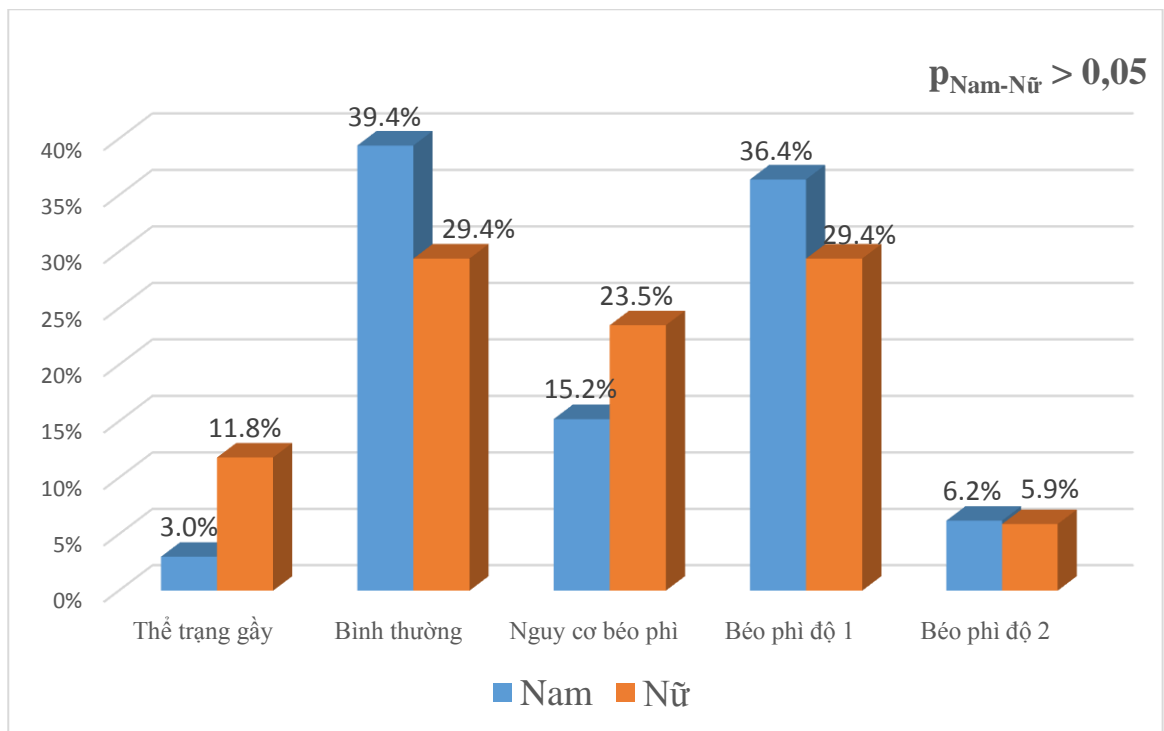
Số bệnh nhân nữ và nam tham gia nghiên cứu tỷ lệ tương đương nhau, trong đó bệnh nhân nam chiếm 49,2%, bệnh nhân nữ chiếm 50,8%. Sự khác biệt về phân bố tuổi ở 2 giới không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân nghiên cứu theo nghề nghiệp

Nhận xét: Kết quả biểu đồ 3.2 cho thấy, bệnh nhân tham gia nghiên cứu là cán bộ hưu chiếm tỷ lệ cao nhất với 52,2%

3.1.2. Một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân BGNMKDR



Biểu đồ 3.3. Phân bố bệnh nhân theo BMI và giới

Nhận xét:

Kết quả biểu đồ 3.3 cho thấy, bệnh nhân có chỉ số BMI thừa cân béo phì

theo tiêu chuẩn Tổ chức Y tế thế giới dành cho người Châu Á ở cả hai giới chiếm tỷ lệ cao nhất 58,2%.

So sánh tỷ lệ bệnh nhân dựa vào chỉ số BMI giữa 2 giới thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Bảng 3.1. Thói quen sinh hoạt của bệnh nhân nghiên cứu

Thói quen sinh hoạt	Số BN (n=67)	Tỷ lệ (%)
Ít vận động	32	47,8
Thói quen ăn đồ dầu mỡ	26	38,8
Không lạm dụng bia rượu	19	28,3

Nhận xét:

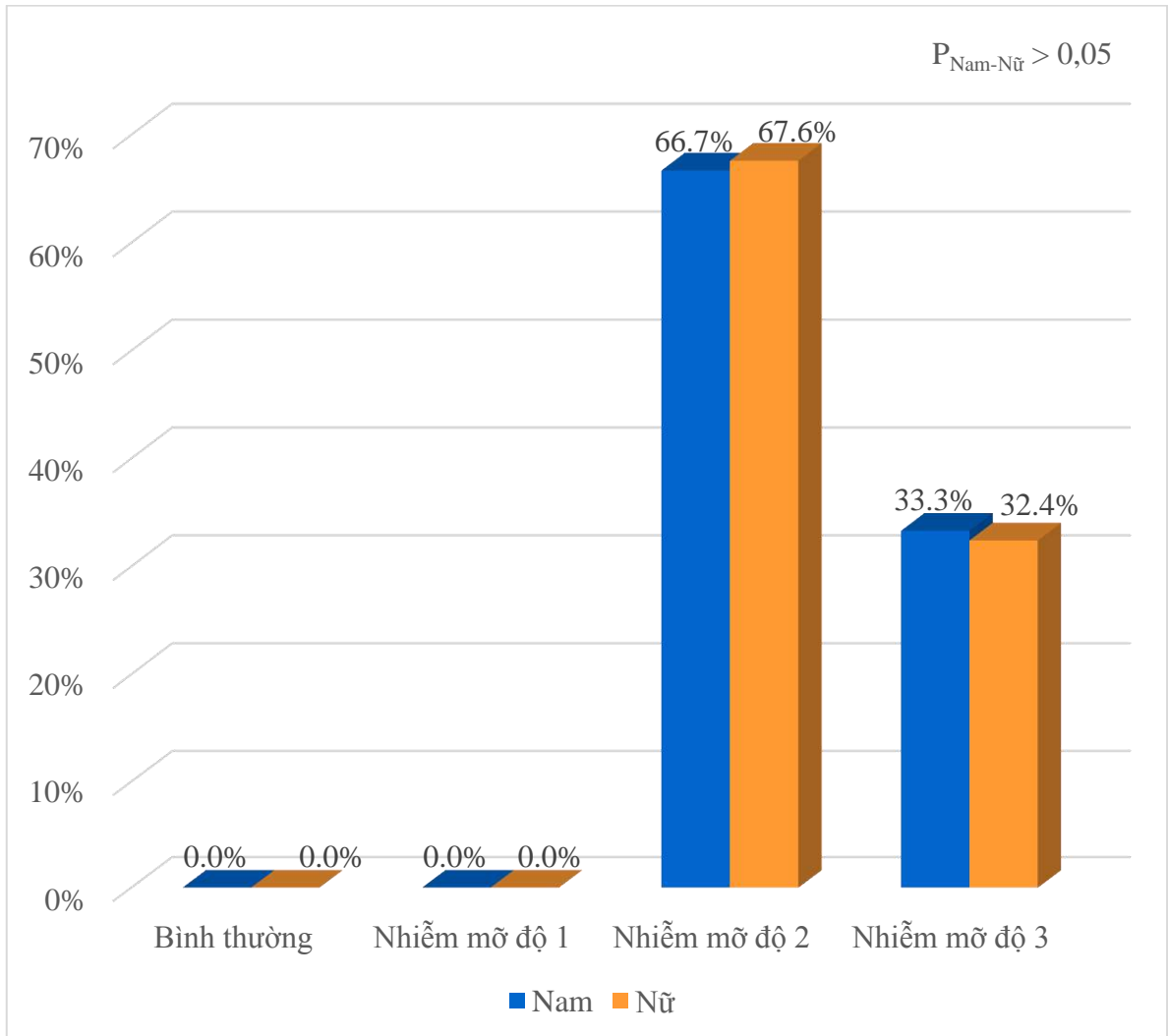
Kết quả bảng 3.1 cho thấy, số bệnh nhân nghiên cứu có thói quen ít vận động chiếm tỷ lệ cao nhất: 47,8%.

Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân theo tình trạng rối loạn chuyển hóa lipid theo giới

Giới tính	Nam (n = 33) ($\bar{X} \pm SD$)	Nữ (n = 34) ($\bar{X} \pm SD$)	p
Mỡ máu			
Total cholesterol	6,02 ± 1,32	5,92 ± 1,26	> 0,05
Triglycerid	3,58 ± 1,88	3,55 ± 1,63	> 0,05
HDL- C	0,93 ± 0,31	0,92 ± 0,29	> 0,05
LDL- C	3,46 ± 1,50	3,39 ± 1,54	> 0,05

Nhận xét: Kết quả bảng 3.2 cho thấy, trị số trung bình các thành phần Cholesterol, Triglycerid, HDL-C, LDL-C trước điều trị của hai giới. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng



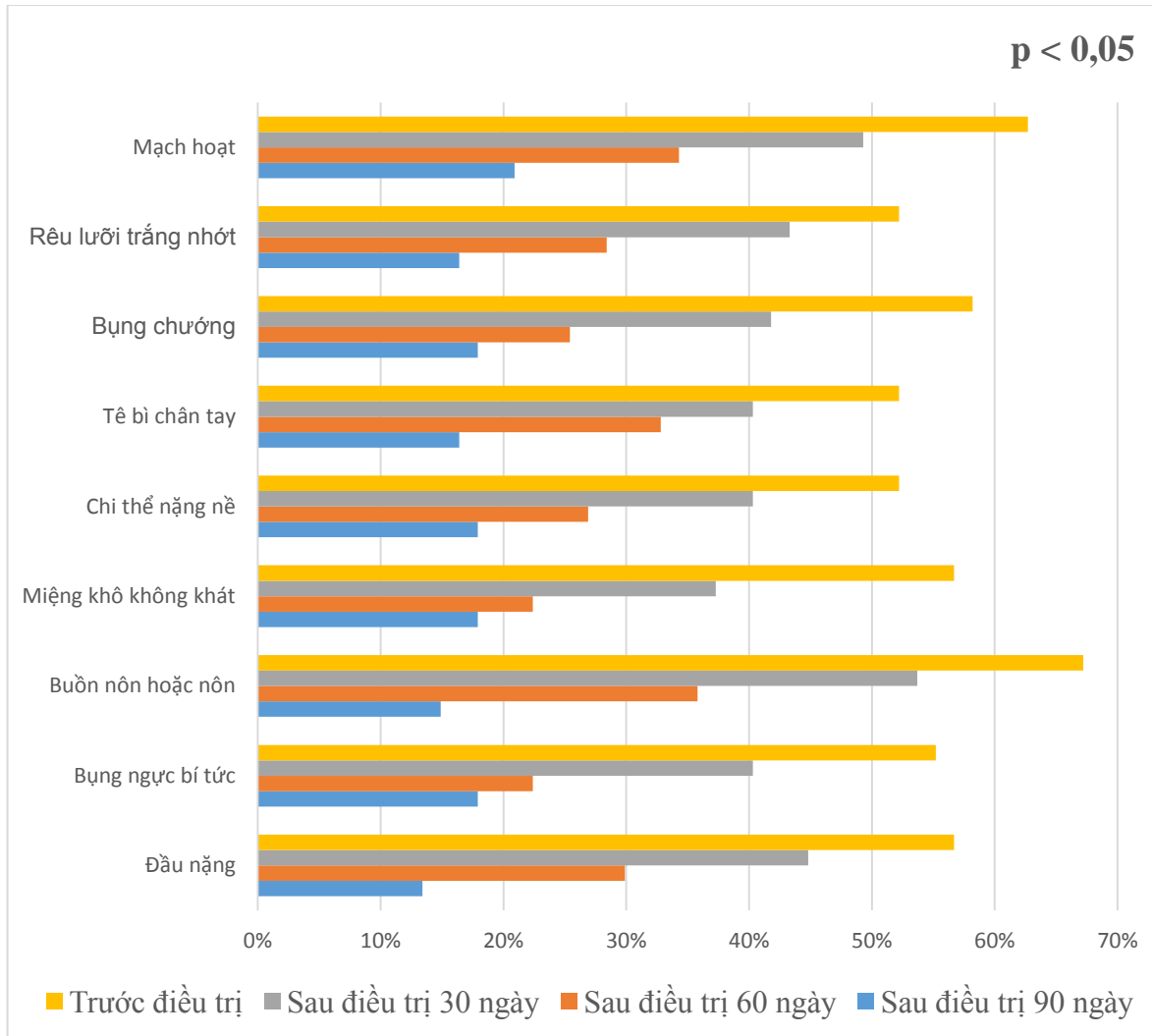
Biểu đồ 3.4. Phân bố bệnh nhân theo tình trạng gan nhiễm mỡ

Nhận xét:

Qua biểu đồ 3.4 cho thấy đa số BN mắc gan nhiễm mỡ độ 2 chiếm tỷ lệ trung bình ở 2 giới là (67,15%). Tỷ lệ BN gan nhiễm mỡ độ 3 trung bình ở cả 2 giới là 32,85%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA VIÊN GANMO TRÊN LÂM SÀNG

3.2.1. Thay đổi các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị



Biểu đồ 3.5. Sự thay đổi triệu chứng lâm sàng theo YHCT

Nhận xét kết quả biểu đồ 3.5 cho thấy:

- Trước lúc điều trị bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng buồn nôn hoặc nôn, mạch hoạt chiếm tỷ lệ cao nhất.

- Trong 30 ngày, 60 ngày, 90 ngày: các triệu chứng trên đều giảm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

Bảng 3.3. Sự thay đổi tổng điểm các triệu chứng theo YHCT

Thời điểm So sánh		Trước điều trị	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày
		Giá trị ($\bar{X} \pm SD$)	5,19 ± 2,46	3,91 ± 2,28	2,58 ± 1,71
Ngày 0	Mức giảm (95% CI)		0,94 – 1,63	2,16 – 3,06	3,08 – 4,23
	p		< 0,05	< 0,05	< 0,01
Ngày 30	Mức giảm (95% CI)			0,96 – 1,70	1,81 – 2,94
	p			< 0,05	< 0,05
Ngày 60	Mức giảm (95% CI)				0,69 – 1,40
	p				< 0,05

Nhận xét kết quả bảng 3.3 cho thấy:

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu có xuất hiện trung bình khoảng 5/9 triệu chứng. Sau điều trị 90 ngày bệnh nhân tồn tại trung bình hơn 1 triệu chứng, sự khác biệt trước sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

3.2.2. Biến đổi các chỉ số cận lâm sàng trước và sau điều trị

Bảng 3.4. Nồng độ cholesterol toàn phần của các bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị

Thời điểm So sánh		Trước điều trị	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày
		Giá trị ($\bar{X} \pm SD$)	5,97 ± 1,22	5,74 ± 0,89	5,59 ± 0,75

Ngày 0	Mức giảm (95% CI)		-0,02 – 0,47	0,14 – 0,61	0,32 – 1,06
	p		> 0,05	< 0,05	< 0,01
Ngày 30	Mức giảm (95% CI)			0,01 – 0,30	0,15 – 0,78
	p			< 0,05	< 0,01
Ngày 60	Mức giảm (95% CI)				0,02 – 0,60
	p				< 0,05

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy sau 60 ngày và 90 ngày điều trị RLLPM bằng viên GANMO, sự thay đổi nồng độ TC máu của các BN giảm với khoảng tin cậy 95%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05 - 0,01$).

Bảng 3.5. Nồng độ Triglycerid của các bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị

Thời điểm So sánh		Trước điều trị	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày
Giá trị ($\bar{X} \pm SD$)		3,57 ± 1,74	3,22 ± 1,35	2,97 ± 0,94	2,61 ± 1,32
Ngày 0	Mức giảm (95% CI)		0,01 – 0,68	0,24 – 0,95	0,46 – 1,46
	p		< 0,05	< 0,05	< 0,01
Ngày 30	Mức giảm (95% CI)			0,10 – 0,40	0,23 – 1,00
	p			< 0,05	< 0,05
Ngày	Mức giảm				0,02 – 0,71

60	(95% CI)	
	p	< 0,05

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.5 cho thấy sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày điều trị RLLPM bằng viên GANMO, sự thay đổi nồng độ TG máu của các BN giảm với khoảng tin cậy 95%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05 - 0,01$).

Bảng 3.6. Nồng độ HDL-C của các bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị

Thời điểm So sánh		Trước điều trị	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày
		Giá trị ($\bar{X} \pm SD$)		0,92 \pm 0,29	1,06 \pm 0,26
Ngày 0	Mức tăng (95% CI)		0,04 – 0,23	0,16 – 0,36	0,27 – 0,46
	p		< 0,05	< 0,05	< 0,01
Ngày 30	Mức tăng (95% CI)			0,06 – 0,18	0,17 – 0,28
	p			< 0,05	< 0,05
Ngày 60	Mức tăng (95% CI)				0,05 – 0,16
	p				< 0,05

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.6 cho thấy sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày điều trị RLLPM bằng viên GANMO, sự thay đổi nồng độ HDL-C máu của các BN tăng với khoảng tin cậy 95%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05 - 0,01$).

Bảng 3.7. Nồng độ LDL-C của các bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị

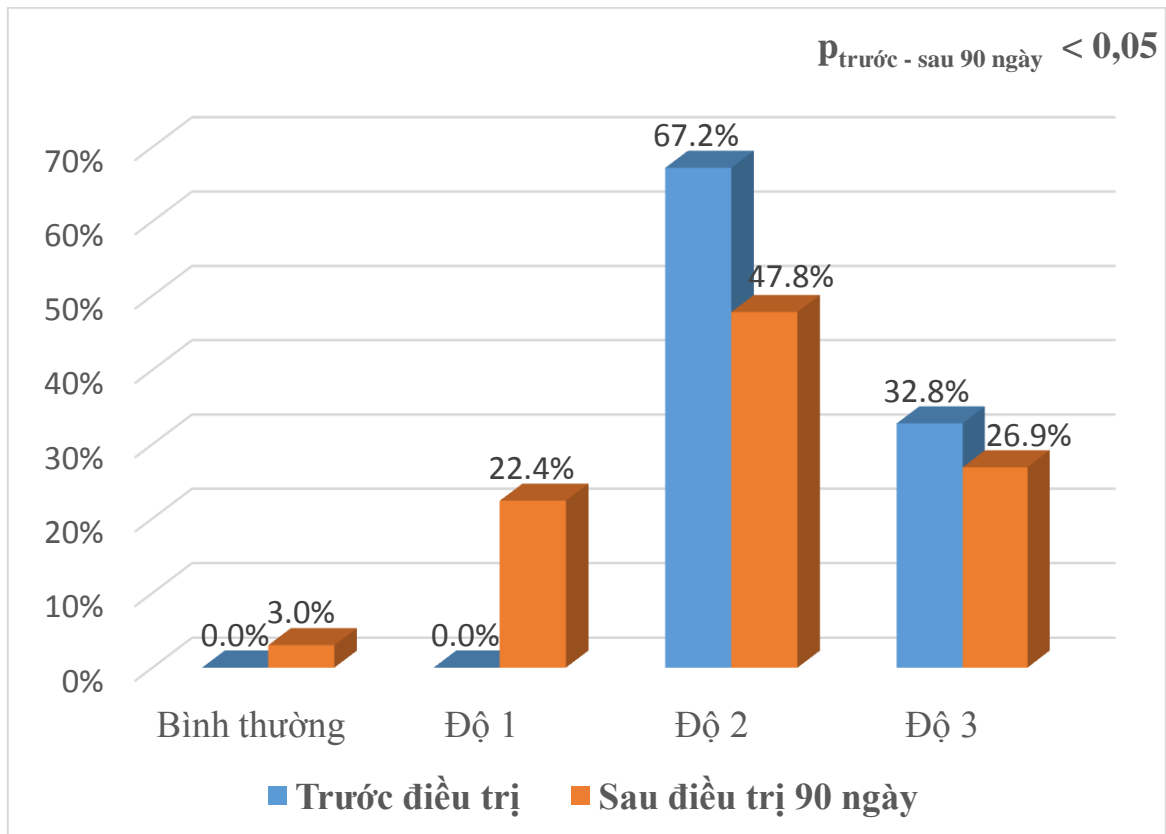
Thời điểm So sánh		Trước điều trị	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày
Giá trị ($\bar{X} \pm SD$)		3,42 ± 1,51	3,21 ± 0,93	3,05 ± 0,79	2,81 ± 1,12
Ngày 0	Mức giảm (95% CI)		- 0,09 – 0,51	0,07 – 0,66	0,15 – 1,08
	p		> 0,05	< 0,05	< 0,01
Ngày 30	Mức giảm (95% CI)			- 0,01 – 0,32	0,08 - 0,74
	p			> 0,05	< 0,05
Ngày 60	Mức giảm (95% CI)				- 0,06 – 0,56
	p				> 0,05

Nhận xét: Qua bảng 3.7 cho thấy sau 60 và 90 ngày điều trị RLLPM bằng viên GANMO, sự thay đổi nồng độ LDL-C máu của các BN giảm với khoảng tin cậy 95%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.8. Biến đổi chức năng gan trước và sau điều trị

Chỉ số		Thời điểm						p
		D0		D30		D90		
		Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	
AST (U/l)	Tăng	14	20,9	13	19,4	9	13,4	$p_{0-30} > 0,05$ $p_{0-90} < 0,05$
	BT	53	79,1	54	80,6	58	86,6	
	$\bar{X} \pm SD$	31,61 \pm 16,75		30,51 \pm 16,30		26,98 \pm 8,43		
ALT (U/l)	Tăng	14	20,9	7	10,4	4	6,0	$p_{0-30} > 0,05$ $p_{0-90} < 0,01$
	BT	53	79,1	60	89,6	63	94,0	
	$\bar{X} \pm SD$	29,57 \pm 11,69		30,42 \pm 18,54		25,07 \pm 7,61		
GGT (U/l)	Tăng	3	4,5	4	6,0	1	1,5	$p_{0-30} > 0,05$ $p_{0-90} > 0,05$
	BT	64	95,5	63	94,0	66	98,5	
	$\bar{X} \pm SD$	34,21 \pm 15,92		33,08 \pm 16,17		31,03 \pm 11,73		

Nhận xét: Kết quả bảng 3.8 cho thấy sau 90 ngày, tỷ lệ BN có hoạt độ AST và ALT tăng cao giảm từ 20,9% và 20,9% xuống 13,4% và 6,0%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05 - 0,01$. Còn hoạt độ GGT biến đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



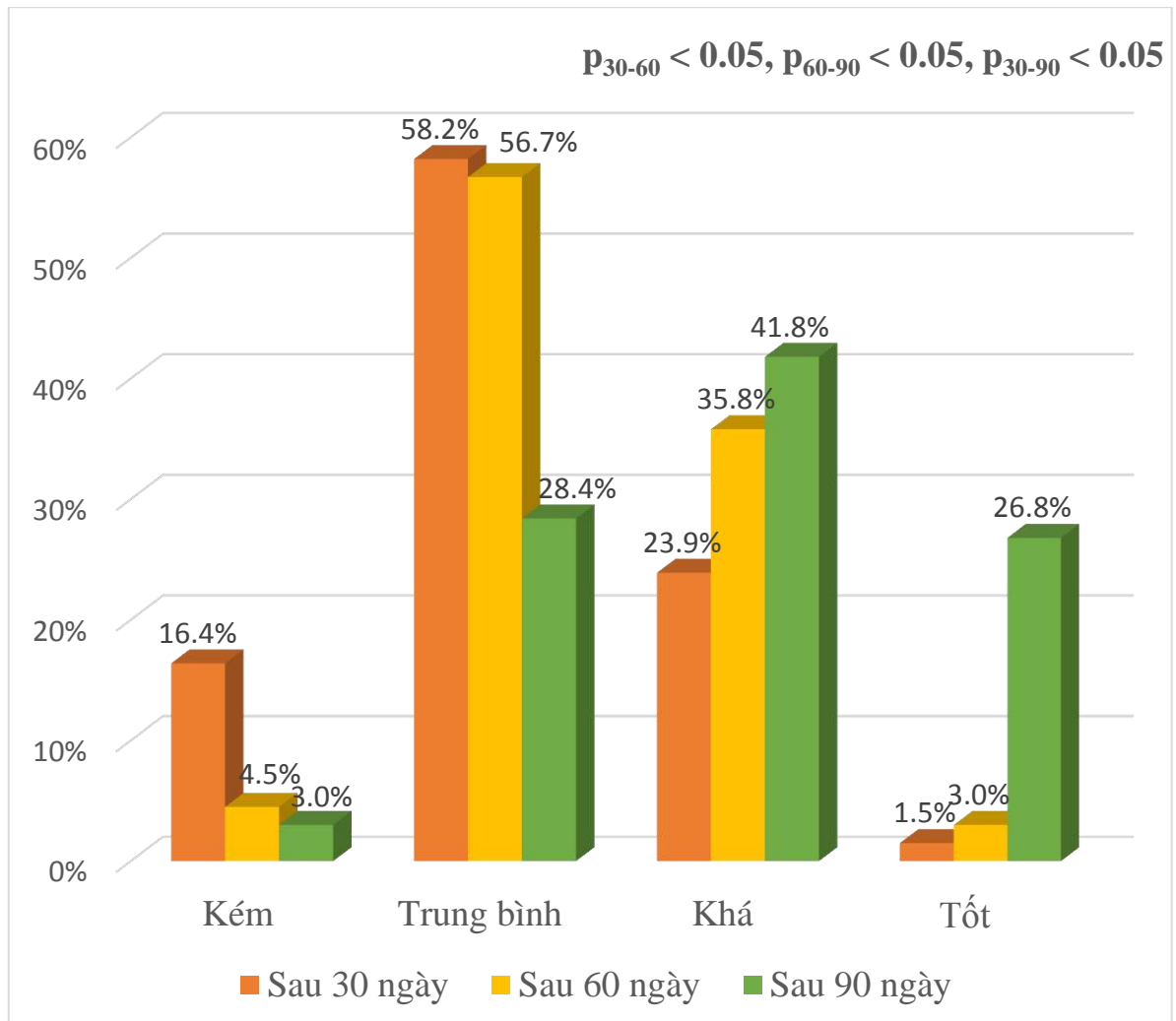
Biểu đồ 3.6. Mức độ thay đổi hình ảnh gan nhiễm mỡ trên siêu âm của các bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị

Nhận xét biểu đồ 3.6 kết quả cho thấy:

- Sau điều trị 90 ngày, hình ảnh gan nhiễm mỡ trên siêu âm có sự thay đổi về độ, có 3% bệnh nhân đã hồi phục về bình thường, 22,4% gan nhiễm mỡ độ 1, 47,8% gan nhiễm mỡ độ 2 và còn 26,9% gan nhiễm mỡ độ 3.

- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$

3.2.3. Kết quả điều trị chung RLLPM



Biểu đồ 3.7. Đánh giá kết quả điều trị chung

Nhận xét: Biểu đồ 3.7 kết quả cho thấy sau 90 ngày dùng viên nén GANMO điều trị, tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả tốt chiếm 26,8%, khá chiếm tỷ lệ 41,8%, trung bình chiếm tỷ lệ 28,4%, kém chiếm tỷ lệ 3%.

3.2.4. Tác dụng không mong muốn

3.2.4.1. Tác dụng không mong muốn của viên nén GANMO trên lâm sàng

Bảng 3.9. Một số tác dụng không mong muốn

Triệu chứng	Nhóm nghiên cứu (n= 67)	
	Số BN	Tỷ lệ %
Đau cơ	0	0
Mệt mỏi	0	0
Sản ngứa	0	0
Ăn kém	0	0
Đầy bụng	0	0
Tiêu chảy	0	0
Táo bón	0	0

Nhận xét: bảng 3.9 cho thấy sau 90 ngày uống thuốc không có bệnh nhân xuất hiện đau cơ, mệt mỏi, sản ngứa, ăn kém, đầy bụng, tiêu chảy, táo bón.

3.2.4.2. Tác dụng không mong muốn của viên nén GANMO trên cận lâm sàng

Bảng 3.10. Thay đổi các chỉ số về xét nghiệm công thức máu

Chỉ số	Thời điểm ($\bar{X} \pm SD$)			p
	D0	D30	D90	
SL hồng cầu (T/l)	4,85 ± 0,42	4,84 ± 0,39	4,78 ± 0,40	$p_{0-30} > 0,05$ $p_{0-90} > 0,05$
Hemoglobin (g/l)	143,18 ± 13,92	142,13 ± 14,68	141,10 ± 14,43	$p_{0-30} > 0,05$ $p_{0-90} > 0,05$
Hematocrit (l/l)	42,72 ± 4,13	43,35 ± 3,47	43,04 ± 3,39	$p_{0-30} > 0,05$ $p_{0-90} > 0,05$
SL bạch cầu (G/l)	7,19 ± 1,88	6,87 ± 1,58	6,79 ± 1,60	$p_{0-30} > 0,05$ $p_{0-90} > 0,05$

SL tiểu cầu (G/l)	264,70 ± 58,17	264,76 ± 51,65	267,93 ± 54,10	$p_{0-30} > 0,05$ $p_{0-90} > 0,05$
-------------------	----------------	----------------	----------------	--

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.10 cho thấy sau 30 ngày và 90 ngày điều trị RLLPM bằng viên GANMO, chỉ số huyết học của các BN biến đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) và nằm trong giới hạn bình thường.

Bảng 3.11. Thay đổi các chỉ số sinh hóa máu

Chỉ số	Thời điểm ($\bar{X} \pm SD$)			p
	D0	D30	D90	
Ure (mmol/l)	5,53 ± 1,25	5,68 ± 1,08	5,63 ± 0,96	$p_{0-30} > 0,05$ $p_{0-90} > 0,05$
Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)	76,11 ± 16,69	76,69 ± 14,79	75,98 ± 12,17	$p_{0-30} > 0,05$ $p_{0-90} > 0,05$
Glucose (mmol/l)	5,34 ± 0,65	5,32 ± 0,78	5,26 ± 0,52	$p_{0-30} > 0,05$ $p_{0-90} > 0,05$

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.11 cho thấy sau 30 ngày và 90 ngày điều trị RLLPM bằng viên GANMO, các chỉ số hóa sinh máu đánh giá chức năng thận của các BN biến đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) và nằm trong giới hạn bình thường.

Như vậy chưa phát hiện tác dụng không mong muốn của viên nén GANMO trên lâm sàng và cận lâm sàng.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

Viên nén bao phim GANMO được sản xuất từ bài thuốc YHCT gồm: *Trần bì, Bạch truật, Cốt khí, Hà diệp, Hải tảo, Thảo quyết minh, Trạch tả, Hà thủ ô, Sơn tra, Đại hoàng chế*. Đây là bài thuốc kinh nghiệm của bác sỹ Phạm Bá Tuyên được xây dựng dựa trên cơ sở lý luận của Y học cổ truyền, có tác dụng điều trị chứng Đàm thấp - một chứng hậu có liên hệ mật thiết với bệnh gan nhiễm mỡ của y học hiện đại.

Viên nén GANMO đã góp phần hiện đại hóa thuốc YHCT, mang lại sự thuận tiện cho người bệnh trong quá trình sử dụng. Viên nén GANMO được sản xuất tại Khoa Dược và bào chế thuốc Bệnh viện Y học cổ truyền Bộ Công an đạt tiêu chuẩn cơ sở. Liều dùng trên người của GANMO là 12 viên/ngày, mỗi viên có trọng lượng trung bình là 0,5g ~ 125,88 g dược liệu/ngày, một người trung bình nặng 50kg. Do đó liều trung bình trên người là 2,52g dược liệu /kg/ngày.

4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN BGNMKD CÓ RỐI LOẠN LIPID MÁU

4.1.1. Tuổi, giới và nghề nghiệp

4.1.1.1. Tuổi

Qua nghiên cứu thấy tuổi phần lớn bệnh nhân là > 50 tuổi (61,2%), (Biểu đồ 3.1).

Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Tạ Thu Thủy (2016) [29]: phần lớn BN là người cao tuổi, từ ≥ 60 tuổi (66,7%). Nghiên cứu của Trần Thị Hồng Ngải (2019) phần lớn bệnh nhân là người trong độ tuổi từ 50-70 tuổi (73.3%). Đỗ Linh Quyên (2019) [24] nhóm tuổi mắc bệnh nhiều nhất từ 50-59 tuổi: 46,7%. Nguyễn Thị Ngọc Châu (2019) [5] nghiên cứu 112 BN RLLPM thấy tỷ lệ cao nhất ở độ tuổi từ trên 60 tuổi là 43,8%; tiếp đến là 50 - 59 tuổi: 40,2%; tuổi 40 - 49 là 16,1%. Phạm Thanh Tùng (2019) [34] thấy

tuổi mắc bệnh cao nhất từ 60-69 là 42%.

Theo lý luận của YHCT, phụ nữ 7 tuổi thiên quý đến, 49 tuổi thiên quý kiệt, công năng của các tạng phủ bắt đầu suy giảm, đặc biệt là tạng tỳ (chủ vận hóa) làm công năng vận hóa thủy thấp dễ bị đình trệ từ đó gây ra chứng đàm thấp. Nam giới 8 tuổi thận khí sung túc, lông tóc dài ra, răng thay; 48 tuổi dương khí ở phần trên suy kiệt, sắc mặt khô ráo tiêu tụy, tóc điểm bạc, 64 tuổi răng rụng dần, tóc cũng rụng thưa [18]. Theo “Tổ Vấn - Thượng cổ thiên chân luận” có viết: “Nữ 49 tuổi, nam 64 tuổi mệnh nhâm hư, mạch xung suy, thiên quý suy kiệt, công năng tạng phủ suy giảm”. Như vậy, con người bắt đầu độ tuổi trung niên ở cả 2 giới công năng tạng phủ đều có sự suy giảm, sự vận hóa của tỳ vị cũng kém đi. Lúc này cơ thể chuyển từ thịnh sang suy, công năng tạng phủ bị suy giảm, khí hư huyết ứ.[25]

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

4.1.1.2. Giới

Ở độ tuổi ≥ 60 đối với nam và ≥ 55 đối với nữ đều là một yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch, chuyển hóa và có nguy cơ tương đương nhau về mắc các bệnh tim mạch và chuyển hóa như ĐTĐ, GNM và RLLPM.

Qua nghiên cứu (Biểu đồ 3.1) thấy tỷ lệ BGNMKDR có RLLPM ở nữ giới (50,7%) tương đương với nam giới (49,3%). Tỷ lệ này ít hơn so với các nghiên cứu của Tạ Thu Thủy (2016) [29]: tỷ lệ RLLPM ở nữ giới (71,7%) cao hơn so với nam giới (28,3%). Trần Thị Hồng Ngải (2019) [15] thấy tỷ lệ

RLLPM ở nữ giới cao hơn nam giới, với nhóm dùng cao lỏng HSN thì tỷ lệ Nữ/Nam là 64%/36%, nhóm phối hợp là 62%/38%; trong khi tỷ lệ này ở nhóm Fibrat là 58%/42%. Đỗ Linh Quyên (2019) [24] thấy đặc điểm về giới: Trong 120 bệnh nhân nghiên cứu có tỷ lệ rối loạn lipid máu ở nam giới 40% thấp hơn nữ giới 60%. Nguyễn Thị Ngọc Châu (2019) [5] thấy tỷ lệ RLLPM ở nữ giới (60,7%) cao hơn so với nam giới (39,3%). Phạm Thanh Tùng (2019) [34] nghiên cứu 100 bệnh nhân thấy tỷ lệ rối loạn lipid máu ở nam giới 36% thấp hơn nữ giới 64%, ta thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

4.1.1.3. Nghề nghiệp

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu là cán bộ hưu chiếm tỷ lệ cao nhất với 52,2%, đứng thứ 2 là công chức chiếm 38,3%. Tham gia nghiên cứu chiếm tỷ lệ thấp nhất là nhóm người lao động chân tay với 9% (Biểu đồ 3.2).

Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của các tác giả Đỗ Quốc Hương (2016) [10] hưu trí chiếm tỷ lệ 48,9%, 43,3% là cán bộ công chức, lao động chân tay là 7,8 %. Phạm Thanh Tùng (2019) [34] 61% là cán bộ công chức, lao động chân tay là 11%, hưu trí chiếm tỷ lệ 28%.

Theo tác giả, kết quả này là hợp lý bởi người nghỉ hưu cũng như cán bộ công chức là những người ít vận động chân tay. Trong các y văn cổ của Y học cổ truyền như sách Tô Vấn Thiên "Tuyên minh ngũ khí luận" đã viết: "Cửu ngoại thương khí, cửu tọa thương nhục" có nghĩa là thương khí dẫn đến tỳ hư, tỳ khí hư suy mà gây bệnh [25].

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

4.1.2.1. Thừa cân, béo phì

Qua nghiên cứu thấy tỷ lệ BN thừa cân và béo phì ở cả hai giới là 58,2% (Biểu đồ 3.3).

Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Tạ Thu Thủy (2016) [29]:

chỉ số BMI BN thừa cân và béo phì tỷ lệ là 45,0%. Trần Thị Hồng Ngải (2019) [15] thấy tỷ lệ thừa cân, béo phì là 40,1%. Đỗ Linh Quyên (2019) [24] thấy tỷ lệ BN có chỉ số BMI ở mức thừa cân (có nguy cơ và béo phì) cao hơn tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số BMI ở mức bình thường ở cả 2 nhóm: 65% ở nhóm HVT và 56,6% ở nhóm atorvastatin. Phạm Thanh Tùng (2019) [34] thấy tỷ lệ thừa cân là 42,0%, tỷ lệ béo phì là 34,0%.

Nguyên nhân khiến BN thừa cân, béo phì chiếm tỷ lệ cao có thể do ngày nay cùng với sự phát triển của kinh tế xã hội, chế độ ăn uống có nhiều thay đổi như giàu protein và nhiều acid béo bão hòa, dư thừa năng lượng và lối sống tĩnh tại. Theo y học cổ truyền chứng béo phì thuộc phạm vi chứng đàm ẩm, vì vậy điều trị chứng béo phì cũng góp phần làm giảm lipid máu.

4.1.2.2. Thói quen sinh hoạt

Qua nghiên cứu (bảng 3.1) thấy tỷ lệ BN có các thói quen sinh hoạt liên quan đến BGNMKDR có RLLPM lần lượt là ít vận động (47,8%), thói quen ăn đồ dầu mỡ là 38,8% và không lạm dụng bia, rượu (28,3%).

Đỗ Quốc Hương (2016) [10] tỷ lệ cao nhất là nhóm lười vận động, trong đó nhóm A: 51,1%, nhóm B: 60%. Thói quen ăn nhiều mỡ động vật nhóm A 48,9%, nhóm B: 42,9%.

Tỷ lệ này ít hơn kết quả nghiên cứu của Trần Thị Hồng Ngải (2019) [15]: thói quen lười vận động (64,67%) và Tạ Thu Thủy (2016) [29]: 60,8% bệnh nhân lười vận động. Đỗ Linh Quyên (2019) [24] thấy trên 70% số bệnh nhân ít hoạt động thể dục thể thao. Đỗ Linh Quyên (2019) [24] thấy chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm bệnh nhân có thói quen không luyện tập thể dục thể thao thường xuyên, trong đó ở nhóm HVT: 73.3%, nhóm atorvastatin: 78.3%. Tiếp theo đến thói quen ăn mỡ: nhóm HVT: 43.3%, nhóm atorvastatin: 48.3%, thói quen ăn ngọt: nhóm HVT: 38.3%, nhóm atorvastatin: 28.3%, thói quen ăn mặn: nhóm HVT: 31.7%, nhóm atorvastatin: 35%.

Nguyên nhân có thể do đặc thù công việc, giới tính song ít vận động vẫn chiếm tỷ lệ cao so với các thói quen sinh hoạt khác.

4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng theo y học hiện đại

* Rối loạn lipid máu:

Bảng 3.2 cho thấy không có sự khác biệt trị số các thành phần lipid máu của hai giới trước điều trị. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Tương tự kết quả nghiên cứu của Đỗ Quốc Hương (2016) [10], Nhóm A có giá trị trung bình TC: $6,14 \pm 0,79$ (mmol/l), TG: $3,57 \pm 2,11$ (mmol/l), HDL- C: $0,97 \pm 0,26$ (mmol/l), LDL- C: $4,00 \pm 0,82$ (mmol/l), Nhóm B có giá trị trung bình TC: $5,91 \pm 0,75$ (mmol/l), TG: $2,82 \pm 1,89$ (mmol/l), HDL- C: $1,10 \pm 0,91$ (mmol/l), LDL- C: $4,01 \pm 0,91$ (mmol/l).

Nghiên cứu của Phạm Thanh Tùng (2019) [34], Nhóm A có giá trị trung bình TC: $5,99 \pm 1,03$ (mmol/l), TG: $3,48 \pm 1,64$ (mmol/l), HDL- C: $1,10 \pm 0,15$ (mmol/l), LDL- C: $4,05 \pm 1,09$ (mmol/l), Nhóm B có giá trị trung bình TC: $5,91 \pm 1,08$ (mmol/l), TG: $3,47 \pm 1,88$ (mmol/l), HDL- C: $1,11 \pm 0,14$ (mmol/l), LDL- C: $4,03 \pm 0,85$ (mmol/l).

* Siêu âm:

Qua biểu đồ 3.4 cho thấy đa số BN gan nhiễm mỡ ở cả 2 giới, độ 2 chiếm tỷ lệ trung bình là (67,15%), trong đó nam có tỷ lệ 66,7% và nữ là 67,6%. Tỷ lệ BN gan nhiễm mỡ độ 3 ở cả 2 giới là 32,85% trong đó nam có tỷ lệ 33,3% và nữ là 32,4%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

4.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CHUNG

4.2.1. Tác dụng cải thiện các triệu chứng lâm sàng của viên GANMO

Kết quả nghiên cứu cho thấy trước điều trị, ở BN có các biểu hiện của chứng đàm thấp nội trở như: rêu lưỡi trắng nhợt, bụng trướng, tê bì chân tay, chi thể nặng nề, miệng khô không khát, buồn nôn và nôn, bụng ngực bĩ tức, đầu nặng và đặc biệt số bệnh nhân có mạch hoạt là chứng điển hình của đàm

trệ chiếm tỷ lệ cao (Biểu đồ 3.5).

Bảng 3.3 cho thấy bệnh nhân tham gia nghiên cứu có xuất hiện trung bình khoảng 5/9 triệu chứng. Sau điều trị 90 ngày bệnh nhân tồn tại trung bình hơn 1 triệu chứng sự khác biệt trước sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Kết quả cũng cho thấy sau 30 ngày điều trị bệnh nhân sẽ giảm tương đương 1 triệu chứng lâm sàng, sự khác biệt trước sau điều trị tại các thời điểm đều có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$)

So sánh với các nghiên cứu gần đây, chúng tôi thấy hiệu quả cải thiện các triệu chứng lâm sàng của viên GANMO tương đương:

Nguyễn Thị Ngọc Châu (2019) [5] thấy sau 30 ngày điều trị cốt hạ mỡ máu (Trần bì, Bán hạ, Bạch linh, Cam thảo, Ngưu tất và Củ ráy) thấy trước điều trị có 16,1% BN đau đầu mức độ nặng và 55,4% đau đầu mức độ vừa, sau điều trị không còn BN nào (0%) đau đầu mức độ nặng và vừa và có 64,3% BN không còn đau nặng đầu. Chân tay tê bì trước điều trị là 98,2% BN, sau điều trị có 80,4% BN hết tê bì chân tay. Triệu chứng mệt mỏi là 94,6% BN, tức ngực là 96,4%; sau điều trị 50% BN hết cảm giác tức ngực và 48,2% BN hết cảm giác mệt mỏi. Chóng mặt gặp ở 87,5% BN, sau điều trị 67,9% BN. Tỷ lệ bệnh nhân mất ngủ là 76,8% BN, sau điều trị 30 ngày có 51,8% BN hết mất ngủ hoàn toàn và không còn BN nào mất ngủ nặng.

Nghiên cứu của Trần Thị Hồng Ngải (2019) [15] cho thấy sau 30 ngày dùng thuốc cao lỏng HSN (gồm: củ móp, lá sen, táo mèo, vỏ quýt, ngũ vị tử và cam thảo đất) các triệu chứng lâm sàng đã giảm rõ rệt. Đối với các bệnh nhân nhóm Đàm trọc ú trệ tỷ lệ hết và giảm của đau đầu là 91,7%; ăn kém là 93,8% và 81% bệnh nhân có mạch trở về bình thường (mạch nhu hoãn). Đối với các bệnh nhân nhóm Tỳ thận dương hư và Can thận âm hư các biểu hiện của tỳ hư như mệt mỏi, ăn kém, chóng mặt đã giảm đáng kể:

tỷ lệ hết và giảm mệt mỏi là 100%.

Đỗ Linh Quyên (2019) [24] thấy cao lỏng HVT (Hà diệp, Nụ vôi và Trần bì) thấy ở thời điểm D_0 là 48/60 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 80%, sau 30 ngày điều trị vào thời điểm D_{30} không còn bệnh nhân đau đầu mức độ vừa và nặng, chỉ còn 30 bệnh nhân đau đầu mức độ nhẹ, chiếm tỷ lệ 50%.

Phạm Thanh Tùng (2019) [34] nghiên cứu tác dụng điều trị RLLPM của viên nang cứng Vinatan 500mg (Bột cao khô Giảo cổ lam: 350mg; Bột polyphenol chè xanh 150mg) thấy các triệu chứng bụng đầy chướng, đại tiện nát, lưỡi bệu nhớt, chân tay lạnh được cải thiện rõ rệt so với trước điều trị. Triệu chứng cơ thể nặng nề được cải thiện rõ rệt: hết triệu chứng là 63,3% và giảm triệu chứng là 23,3%. Triệu chứng mỗi mệt cũng cải thiện rõ: hết và giảm triệu chứng là 71,4%.

Theo YHCT, tỳ có chức năng vận hoá thủy thấp và chủ về cơ nhục, chủ khí của hậu thiên. Tỳ hư không vận hoá được thủy thấp cho nên đàm thấp ngưng vào bì phu cơ nhục, kinh mạch, nên thấy người mệt mỏi, bụng đầy chướng, lưỡi bệu nhớt. [18] Kết quả trên cho thấy viên GANMO có tác dụng mạnh tỳ khí nâng cao chính khí, giúp tỳ vận hóa thủy thấp.

4.2.2. Kết quả điều trị của viên nén GANMO trên cận lâm sàng

Qua nghiên cứu thấy sau 90 ngày điều trị, tỷ lệ BN GNM độ 3 giảm từ 32,8% xuống 26,9%; GNM độ 2 giảm từ 67,2% xuống 47,8%, có 22,4% GNM độ 1 và có 3% BN gan đã hồi phục về bình thường, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (biểu đồ 3.6).

Căn cứ vào tiêu chuẩn nghiên cứu, chúng tôi phân chia hiệu quả điều trị RLLPM thành 03 loại: tốt, khá và không hiệu quả. Kết quả cho thấy sau 90 ngày điều trị RLLPM bằng viên GANMO, tỷ lệ BN đạt hiệu quả tốt là 28,8%, hiệu quả khá là 70,2% và 3% không đạt hiệu quả (biểu đồ 3.7).

So sánh kết quả điều trị RLLPM với một số nghiên cứu khác thấy viên

GANMO có hiệu quả tương tự (bảng 4.1).

Bảng 4.1. Hiệu quả điều trị RLLPM của viên nén GANMO so với một số thuốc khác.

Tên thuốc	Tác giả	Hiệu quả (%)		
		Tốt	Khá	Không HQ
Đại an hoàng	Tạ Thu Thủy (2016) [29]	31,7	31,7	36,7
Cốm hạ mỡ máu	Nguyễn Thị Ngọc Châu (2018) [5]	19,6	55,4	25,0
Cao lỏng HSN	Trần T. H. Ngãi (2019) [15]	58,0	26,0	16,0
Cao lỏng HVT	Đỗ Linh Quyên (2019) [24]	51,7	43,3	5,0
Vinatan	Phạm Thanh Tùng (2019)[34]	84,0	16,0	
Lipidan	Đỗ Quốc Hương (2016) [10]	96,7		3,3
Viên GANMO	Kết quả nghiên cứu	26,8	70,2	3,0

Ngoài ra, viên GANMO còn có tác dụng hạ men gan. Kết quả nghiên cứu cho thấy sau 90 ngày điều trị, hoạt độ AST và hoạt độ ALT đều giảm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05 - 0,01$. Còn hoạt độ GGT biến đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), (bảng 3.8).

4.2.3. Tác dụng không mong muốn của viên nén GANMO

Tất cả các loại thuốc khi vào trong cơ thể đều được chuyển hóa qua gan và thận. Vì thế, để đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc, chúng tôi đã làm các xét nghiệm công thức máu, ALT, AST, ure, creatinin...

Gan là một cơ quan quan trọng bởi nó đảm nhận nhiều chức năng như: chuyển hoá, bài tiết, khử độc.... Các thương tổn ở gan dẫn đến sự phân giải, hoại tử tế bào gan làm giải phóng các enzym. Do vậy, đo hoạt độ các enzym trong huyết tương được sử dụng để đánh giá sự tổn hại của tế bào gan và để chẩn đoán phân biệt bệnh của tế bào gan với bệnh tắc mật. Các enzym phổ biến thường được định lượng trong các tổn thương tế bào gan như: alanin

aminotransferase (ALT), aspartat aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP)... Amino transferase gồm AST, ALT là 2 enzym được sử dụng rộng rãi để đánh giá sự tổn thương của tế bào gan. Khi các tế bào gan bị tổn thương thì các enzym này tăng lên đáng kể. Vì vậy, đó chính là xét nghiệm thường dùng trên thực tế để khảo sát sự tổn thương tế bào gan.

Đánh giá tác dụng không mong muốn của viên nén GANMO trên lâm sàng thông qua một số triệu chứng như mất ngủ, đau thượng vị, nôn - buồn nôn, ỉa chảy, táo bón hoặc các triệu chứng bất thường khác xuất hiện trong thời gian uống thuốc. Không phát hiện trường hợp nào xuất hiện mất ngủ, buồn nôn, nôn hay rối loạn tiêu hóa trong suốt 90 ngày điều trị. Ngoài ra, chúng tôi cũng chưa phát hiện được các tác dụng không mong muốn nào khác trên lâm sàng.

Qua nghiên cứu thấy sau 30 ngày và 90 ngày điều trị RLLPM bằng viên GANMO, các chỉ số huyết học và hóa sinh máu của các BN biến đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) và nằm trong giới hạn bình thường (bảng 3.9 và 3.10).

Kết quả này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của nhiều bài thuốc điều trị RLLPM bằng YHCT.

Trần Thị Hồng Ngải (2019) [15] đánh giá tác dụng không mong muốn của cao lỏng HSN thông qua các xét nghiệm đánh giá chức năng như công thức máu (chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và hemoglobin) cũng như các xét nghiệm về Glucose, Ure, Creatinin, AST, ALT. Sau 30 ngày dùng cao lỏng HSN, thấy không có sự thay đổi nhiều về các chỉ số trên, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Đỗ Linh Quyên (2019) [24] thấy cao lỏng HVT có tính an toàn, chưa thấy tác dụng không mong muốn trên lâm sàng. Nguyễn Thị Ngọc Châu (2019) [5] thấy cốm hạ mỡ máu có tính an toàn, chưa thấy tác dụng không

mong muốn trên lâm sàng.

Phạm Thanh Tùng (2019) [34] nghiên cứu tác dụng điều trị RLLPM của viên nang cứng Vinatan chưa thấy tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng thể hiện qua các xét nghiệm huyết học, sinh hóa trước và sau điều trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Đỗ Quốc Hương (2016) [10] nghiên cứu tác dụng điều trị RLLPM của viên nang nén Lipidan chưa thấy tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng thể hiện qua các xét nghiệm huyết học, sinh hóa trước và sau 42 ngày điều trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Như vậy, kết quả nghiên cứu cho thấy 100% bệnh nhân sau 90 ngày dùng viên nén GANMO không có biểu hiện tác dụng không mong muốn nào trên lâm sàng và cận lâm sàng.

4.3. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA BÀI THUỐC GANMO

4.3.1. Cơ chế tác dụng của viên nén GANMO theo y học hiện đại [35]

Viêm thoái hóa mỡ gan không do rượu là tình trạng tích tụ bất thường mỡ trong các tế bào gan. Một thuốc điều trị tốt viêm gan thoái hóa mỡ phải đáp ứng việc vừa kiểm soát sự tăng lipid máu (yếu tố liên quan chặt chẽ với GNM) bằng việc giảm các chỉ số triglycerid, cholesterol toàn phần, LDL-C (hoặc đánh giá chỉ số non-HDL-C) và làm tăng HDL-C vừa điều trị GNM.

Trước đây trên thế giới và ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu của viên nén GANMO trên lâm sàng. Tuy nhiên, một số dược liệu thành phần của bài thuốc đã được các nhà nghiên cứu trên thế giới khảo sát hiệu lực đơn lẻ đối với các thành phần lipid máu.

Trần bì, Hà diệp, Sơn tra có hàm lượng flavonoid rất cao [1]. Theo nhiều nghiên cứu flavonoid có tác dụng tốt trong việc điều chỉnh rối loạn lipid máu và phòng chống bệnh lý tim mạch. Flavonoid có thể oxy hóa các gốc tự do, phòng chống xơ vữa động mạch. Một vài nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng

có sự tương quan tỉ lệ nghịch giữa lượng flavonoid và cholesterol toàn phần trong máu. Citrus flavonoid là những hợp chất polyphenolic với đặc tính sinh học mạnh mẽ, có tác dụng ngăn chặn gan nhiễm mỡ, rối loạn lipid máu thông qua sự ức chế tổng hợp acid béo ở gan và làm tăng quá trình oxy hóa acid béo. Ngoài ra, acid Oleanolic và acid ursolic có trong Sơn tra được cho là có tác dụng giảm nồng độ VLDL và LDL cholesterol trong huyết tương bằng cách ức chế enzym acyl CoA-cholesterol acyl-transferase tại ruột [54]. Trần bì với thành phần hóa học chính là ursolic acid và quercetin đã được chứng minh là có khả năng làm giảm nồng độ cholesterol và LDL-C. Thành phần quercetin có khả năng ức chế tổng hợp cholesterol nội bào có thể do tác dụng ức chế hoạt động của HMG-CoA reductase; trong khi đó, ursolic acid có khả năng làm tăng số lượng các mRNA của enzym cholesterol 7 α -hydroxylase (C7 α H), thúc đẩy quá trình chuyển cholesterol thành acid mật, làm giảm được nồng độ cholesterol trong gan cũng như trong huyết tương [6]. Như vậy có thể giải thích cơ chế tác dụng điều chỉnh lipid máu ở mô hình nội sinh của GANMO là do bài thuốc chứa các vị thuốc có hoạt chất có khả năng chống oxy hóa các gốc tự do, ức chế enzym HMG-CoA reductase, làm cản trở quá trình sinh tổng hợp cholesterol, làm tăng tổng hợp các hấp thụ thể LDL-C để làm tăng thoái giáng LDL-C (cơ chế này tương tự với nhóm statin).

GANMO có tác dụng trong điều chỉnh rối loạn lipid máu ở mô hình ngoại sinh, thể hiện ở việc giảm có ý nghĩa thống kê nồng độ TC, LDL-C, có xu hướng giảm TG và có xu hướng tăng HDL-C. Ta có thể giải thích cơ chế tác dụng này như sau: Phần lớn lipid từ thức ăn kết hợp với muối mật thành dạng nhũ tương (chylomicron), từ đó hấp thu qua đường bạch mạch ruột để vào tuần hoàn chung [6], [10]. Mặt khác, trong thành phần bài thuốc có vị Thảo quyết minh, có chứa hoạt chất anthranoid có tác dụng nhuận tràng dẫn đến giảm thời gian lưu giữ thức ăn tại ruột và có tác dụng ức chế lipase tụy

làm giảm nhu tương hóa lipid [82]. Như vậy, có thể định hướng cơ chế tác dụng làm hạn chế gây ra rối loạn lipid máu trên mô hình ngoại sinh của bài thuốc GANMO một phần là do giảm hấp thu tại ống tiêu hóa.

Tóm lại, bài thuốc GANMO có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu nhờ việc làm giảm hấp thu tại ống tiêu hóa, đồng thời tác động lên chuyển hóa tế bào, ức chế enzym HMG-CoA reductase, làm cản trở quá trình sinh tổng hợp cholesterol, làm tăng tổng hợp các hấp thụ thể LDL-C để làm tăng thoái giáng LDL-C. Vì vậy, thuốc có tác dụng điều chỉnh lipid máu trên cả mô hình nội sinh và ngoại sinh.

4.3.2. Cơ chế tác dụng của viên nén GANMO theo y học cổ truyền

Viên nén GANMO có xuất xứ từ bài thuốc nghiệm phương của bác sỹ Phạm Bá Tuyên có tác dụng điều trị tốt chứng Đàm thấp - một chứng hậu có liên hệ mật thiết với bệnh gan nhiễm mỡ của y học hiện đại. Thành phần gồm: Trần bì, Bạch truật, Cốt khí, Hà diệp, Hải tảo, Thảo quyết minh, Trạch tả, Hà thủ ô, Sơn tra, Đại hoàng chế. Công dụng là: Thanh nhiệt, lợi thấp, hóa đàm, nhuận kiên tán kết. Chủ trị trong thể đàm thấp nội trở: hay ăn các chất béo, ngọt, béo; đầu nặng căng chướng; bụng ngực bĩ tức, buồn nôn hoặc nôn khan, miệng khô không khát, tứ chi gầy gò, cơ thể nặng nề tê mỏi, bụng chướng, rêu lưỡi trắng nhớt, mạch huyền hoạt. Chứng trạng này có tương quan với bệnh gan nhiễm mỡ của y học hiện đại.

Phân tích bài thuốc: Sơn tra có tác dụng tiêu thực, đạo trệ, tiêu tích. Trần bì: vận dụng nguyên lý “trị đàm tiên trị khí, khí thuận đàm tự tiêu” mà lý khí, kiện tỳ để hóa đàm. Trạch tả: lợi niệu, trừ thấp, hóa đàm. Thảo quyết minh: nhuận tràng mà thải đàm qua đường tiêu hóa. Cốt khí, Hà diệp: thanh thảo nhiệt hóa đàm. Đại hoàng: tiêu tích trệ, phá ứ huyết, nhuận tràng. Hải tảo: nhuận kiên, tiêu đờm, lợi niệu. Bạch truật: kiện tỳ táo thấp. Cả bài thuốc có tác dụng: Thanh nhiệt, lợi thấp, hóa đàm, tán kết

Đàm ngưng thì khí cơ lại trở trệ. Cho nên dùng Trần bì lý khí hóa đàm, làm cho khí thuận thì đàm giáng. Khí hòa thì đàm cũng giáng. Liên hệ với y học hiện đại, trong Trần bì có chứa hoạt chất citrus flavonoid có tác dụng giảm lipid máu và phòng chống xơ vữa động mạch. Thành phần hóa học chính là ursolic acid và quercetin đã được chứng minh là có khả năng làm giảm nồng độ cholesterol và LDL-C.

Đàm do thấp sinh ra. Thấp khứ thì đàm tiêu. Vì thế dùng vị Trạch tả, có tác dụng lợi thủy thâm thấp, đưa thấp trọc ra ngoài qua đường tiểu tiện.

Sơn tra, Hà diệp có chứa flavonoid có tác dụng oxy hóa các gốc tự do, làm giảm số lượng HMG-CoA reductase, làm cản trở quá trình sinh tổng hợp cholesterol, làm giảm lipid máu. Tác dụng này tương đương với công dụng thanh hóa nhiệt đàm của y học cổ truyền.

Mặt khác, trong thành phần bài thuốc có vị Đại hoàng, Thảo quyết minh tác dụng nhuận tràng mà thải đàm qua đường tiêu hóa. Trong Thảo quyết minh có chứa hoạt chất anthranoid có tác dụng nhuận tràng dẫn đến giảm thời gian lưu giữ thức ăn tại ruột và có tác dụng ức chế lipase tụy làm giảm nhũ tương hóa lipid, nhờ đó hạ lipid máu [6].

Như vậy, công dụng trừ đàm, hóa thấp của bài thuốc GANMO có liên hệ mật thiết với y học hiện đại. Nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy viên nén GANMO có tác dụng trong điều chỉnh các thành phần rối loạn lipid máu.

KẾT LUẬN

Viên nén GANMO được sản xuất từ các vị thuốc YHCT với mục đích điều trị gan nhiễm mỡ có rối loạn lipid máu. Bệnh nhân uống liên tục trong 90 ngày, ngày 12 viên chia 3 lần từ đó đánh giá tác dụng của viên GANMO trên lâm sàng, cận lâm sàng và tác dụng không mong muốn của thuốc.

1. Tác dụng của viên nén GAMMO

- Viên GANMO có tác dụng cải thiện các triệu chứng lâm sàng theo tứ chẩn. BN tham gia nghiên cứu có xuất hiện trung bình khoảng 5/9 triệu chứng, sau điều trị 90 ngày bệnh nhân chỉ tồn tại trung bình hơn 1 triệu chứng.

- Viên GANMO có tác dụng làm giảm nồng độ TC, TG, HDL-C, LDL-C sau 90 ngày điều trị. Với kết quả điều trị chung: đạt hiệu quả tốt chiếm 26,8%, khá chiếm tỷ lệ 70,2%, kém chiếm tỷ lệ 3% .

- Viên GANMO có tác dụng cải thiện gan nhiễm mỡ: 3% BN gan nhu mô về bình thường, có 22,4% GNM độ 1.

- Viên GANMO có tác dụng giảm hoạt độ AST và hoạt độ ALT.

2. Tác dụng không mong muốn

- Trong 90 ngày điều trị bằng viên nén GANMO không thấy xuất hiện các triệu chứng không mong muốn trên lâm sàng, các chỉ số huyết học và hóa sinh máu của các BN nằm trong giới hạn bình thường.

KIẾN NGHỊ

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu là bệnh lý ngày càng phổ biến trên thế giới cũng như tại Việt Nam. Việc tìm và áp dụng các phương thuốc mới có hiệu quả, an toàn, giá thành hợp lý trong việc điều trị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu là rất cần thiết. Trong nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy viên nén GANMO có tính an toàn cao trên thực nghiệm và trên lâm sàng, có tác dụng trong điều chỉnh rối loạn lipid máu trên bệnh nhân bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, dạng viên nén bao phim dễ sử dụng. Với mong muốn có thể đưa viên nén GANMO vào ứng dụng thực tiễn, chúng tôi kiến nghị :

Tiếp tục thử nghiệm lâm sàng thời gian và số lượng bệnh nhân gan nhiễm mỡ lớn hơn, có rối loạn lipid máu để đánh giá hiệu quả điều trị, độ an toàn của viên nén GANMO ở các thể khác của YHCT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Trần Ngọc Anh (2014), *Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của bài thuốc Tam tử dưỡng tâm thang trên thực nghiệm*, Luận văn Thạc sĩ y học trường Đại học Y Hà Nội.
2. Bộ Y tế (2018), *Dược điển Việt Nam IV*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Phạm Công Chánh, *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu tại trung tâm y khoa Medic*, Thành phố Hồ Chí Minh, Trung tâm y học Medic
4. Hoàng Bảo Châu (1997), *Đàm thấp*, Nội khoa Y học cổ truyền, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, 326- 343.
5. Nguyễn Thị Ngọc Châu (2019), *Nghiên cứu tính an toàn, tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu trên thực nghiệm và lâm sàng của cốm hạ mỡ máu*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện YD cổ truyền Việt Nam.
6. Võ Văn Chi (1997), *Từ điển cây thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, tr.237 - 1293.
7. EASL, EASD- EASO (2015), *Hướng dẫn thực hành lâm sàng của EASL- EASD- EASO về điều trị gan nhiễm mỡ không do rượu*, tr.1-22.
8. Phạm Quốc Hoàn (2013). *Tổng quan về các dược liệu có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu*, Khóa luận tốt nghiệp, Trường Đại học Dược Hà Nội.
9. PGS.TS. Trần Văn Huy - BS. Trần Quang Trung, *Điều trị gan nhiễm mỡ không do rượu*, Bộ môn Nội, Đại học Y Dược Huế
10. Đỗ Quốc Hương (2016), *Nghiên cứu độc tính và hiệu quả của viên nang Lipidan trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu*, Luận án Tiến sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội.
11. Hà Thị Thanh Hương (2012), *Nghiên cứu độc tính bán trường diễn và hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu nguyên phát của cốm tan Tiêu phi linh*, luận

- văn tốt nghiệp, Trường Đại học Y Hà Nội.
12. Hội tim mạch học Việt Nam (2016), *Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị rối loạn Lipid 2015*
 13. Nguyễn Thị Việt Hồng (2012), *Nghiên cứu kháng Insulin trên bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu tại Bệnh viện đa khoa Thái Nguyên*, Luận văn Thạc sỹ y học trường Đại học Y dược Thái Nguyên.
 14. Phạm Quốc Khánh (2003). *Điều trị rối loạn lipid máu bằng Ngũ Phúc tâm não thang*, Tạp chí tim mạch, tr.3 - 7.
 15. Trần Thị Hồng Ngãi (2019), *Nghiên cứu tính an toàn, kết quả điều trị rối loạn chuyển hóa lipid máu của bài thuốc HSN trên thực nghiệm và lâm sàng*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện YD cổ truyền Việt Nam
 16. Hà Thị Bích Ngọc (2019), *"Đánh giá độc tính và tác dụng điều chỉnh lipid máu của viên nén bao phim GANMO trên thực nghiệm"*, Luận văn thạc sỹ y học, Học viện YD cổ truyền Việt Nam
 17. Đỗ Tất Lợi (2015), *Cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, NXB Y học, Hà Nội.
 18. Khoa y học cổ truyền và trường đại học Y Hà Nội (2005), *Bài giảng Y học cổ truyền, tập 1*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội
 19. Lê Thành Lý (2001), *Giá trị của chẩn đoán siêu âm hai chiều trong GNM*, Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
 20. Hải Thượng Lãn Ông (1997), *Hải Thượng Y Tông Tâm lĩnh, quyển 2*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, 561- 562.
 21. Đặng Văn Phước và cộng sự (2015), *Khuyến cáo của hội tim mạch học Việt Nam về chẩn đoán, điều trị rối loạn Lipid*, Hội tim mạch học Việt Nam.
 22. Đỗ Trung Quân (2013), *Bệnh nội tiết chuyển hóa*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, tr 3-5, tr. 324- 328.
 23. Nguyễn Phước Bảo Quân (2010), *Siêu âm ổ bụng tổng quát*, NXB Y học, Hà Nội.

24. Đỗ Linh Quyên (2019), *Nghiên cứu độc tính và tác dụng của cao lỏng HVT trên hội chứng rối loạn lipid máu*, Luận án Tiến sĩ Y học, Viện YHCTQĐ
25. Nguyễn Tử Siêu, *Hoàng Đế nội kinh tố vấn*, Nhà xuất bản Lao động.
26. Phan Xuân Sỹ (2001), *Đổi chiều hình ảnh gan tăng sáng trên siêu âm với lâm sàng và mô bệnh học*, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
27. Nguyễn Trọng Thông (2011). *Thuốc điều trị rối loạn lipoprotein máu*, Dược lý học, tập 2, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, tr. 176-185.
28. Nguyễn Hải Thủy, Bùi Thị Thu Hoa (2008), *Rối loạn lipid máu ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ*, Hội nghị Đái tháo đường, nội tiết và rối loạn chuyển hóa miền Trung lần thứ 6, tr 619-629.
29. Tạ Thu Thủy (2016), *Đánh giá tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của cao lỏng Đại an*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
30. Trần Thị Khánh Tường (2015), *''Nghiên cứu giá trị chẩn đoán xơ hóa gan bằng phối hợp kỹ thuật ARFI với APRI ở các bệnh nhân viêm gan mạn''*, Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học Y dược Huế.
31. Vũ Thị Thu Trang (2019), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, một số xét nghiệm, siêu âm và mô bệnh học bệnh gan nhiễm mỡ*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện 108.
32. Trịnh Hùng Trường (2004), *Nhận xét tỷ lệ xơ vữa động mạch cảnh ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ được chẩn đoán qua siêu âm*, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
33. Trần Việt Tú (2013), *Nghiên cứu bắc cầu, đơn nhóm, nhân mở, đánh giá an toàn và hiệu quả cải thiện enzym gan của thuốc Laennec trên bệnh nhân tại Việt Nam gan do rượu và gan nhiễm mỡ không do rượu*, Đề tài cấp Bộ y tế.
34. Phạm Thanh Tùng (2019), *Nghiên cứu tính an toàn và tác dụng của viên nang cứng Vinatan trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu trên thực nghiệm và lâm sàng*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện YD cổ truyền Việt Nam

35. Viện Dược liệu (2006), "*Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo*", NXB Khoa học và Kỹ thuật, tr.65 -127.
36. Huỳnh Thị Tuyết Vân (2012), "*Nghiên cứu đặc điểm và một số yếu tố nguy cơ tim mạch của bệnh nhân gan nhiễm mỡ không do rượu chẩn đoán qua siêu âm tại bệnh viện quân y 121*", Kỷ yếu Hội nghị khoa học Bệnh viện quân y 121.
37. Niê Lê Thị H' Xuân (2017), "*Nghiên cứu rối loạn glucose máu và rối loạn lipid máu ở những bệnh nhân gan nhiễm mỡ*", Luận án chuyên khoa cấp II, Đại học y dược Huế.

TIẾNG ANH

38. Agac M. T., Korkmaz L., cavusoglu G., et al (2013). Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease complexity in patients with acute coronary syndrome: a pilot study. *Angiology*, 64(8), 604-608.
39. Aithal, GP, Thomas, JA, Kaye, PV, et al. *Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis*. *Gastroenterology* 2008; 135:1176.
40. Arora A. and Sharma P. (2012) *Non-invasive Diagnosis of Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease*. *J Clin Exp Hepatol*, 2 (2): 145-55
41. Bohte A.E., Van Werven J.R., Bipat S., et al. (2011) *The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis*. *Eur Radiol*, 21 (1): 87-97.
42. Braunersreuther V., Viviani G.L., Mach F., et al. (2012) *Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease*. *World J Gastroenterol*, 18 (8): 727-35.
43. Dancygier H. (2010) *Nonalcoholic Fatty Liver Disease, in Clinical Hepatology*, Springer, 1153-1180.

44. Dufour, JF, Oneta, CM, Gonvers, JJ, et al. *Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic Acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis*. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:1537.
45. European Association for the Study of the Liver, *European Association for the Study of Diabetes, and European Association for the Study of Obesity (2016) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 64 (6): 13
46. Jayakumar S., Harrison S.A., and Loomba R. (2016) *Noninvasive Markers of Fibrosis and Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Curr Hepatol Rep, 15 (2): 86-95.
47. Hernaez R., Lazo M., Bonekamp S., et al. (2011) *Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a metaanalysis*. Hepatology, 54 (3): 1082-1090.
48. Hussain H.K. (2016) *Imaging methods for screening of hepatic steatosis, in Clinical dilemmas in non-alcoholic fatty liver disease*, Wiley Blackwell, 138-151. 46. Jayakumar
49. Katan M.B., Grund S.M., Jones P. et al. (2003). *Efficacy and Safety of Plant Stanols and Sterols in the Management of Blood Cholesterol Levels* Mayo Clin Proc. 78, 965 - 978.
50. Khov N., Sharma A., and Riley T.R. (2014) *Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease*. World J Gastroenterol, 20 (22): 6821-5
51. Kinner S., Reeder S.B., and Yokoo T. (2016) *Quantitative Imaging Biomarkers of NAFLD*. Dig Dis Sci, 61 (5): 1337-47
52. Koo S.H. (2013) *Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis*. Clin Mol Hepatol, 19 (3): 210-5.
53. Levene A.P. and Goldin R.D. (2012) *The epidemiology, pathogenesis and*

- histopathology of fatty liver disease*. *Histopathology*, 61 (2): 141-52.
54. Laurin, J, Lindor, KD, Crippin, JS, et al. *Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study*. *Hepatology* 1996; 23:1464.
 55. Lindor, KD, Kowdley, KV, Heathcote, EJ, et al. *Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a randomized trial*. *Hepatology* 2004; 39:770.
 56. Mehta S.R., Thomas E.L., Patel N., et al. (2010) *Proton magnetic resonance spectroscopy and ultrasound for hepatic fat quantification*. *Hepatol Res*, 40 (4): 399-406.
 57. Ministry of health China (1989), “*Clinical application of lipid lowering drugs*” vol 9 (3), pp 183.
 58. Mottin C.C., Moretto M., Padoin A.V., et al. (2004) *The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients*. *Obes Surg*, 14 (5): 635-7
 59. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel (2002), “*Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*”, *Circulation*, 106(25), pp. 3143-3421
 60. Neuschwander-Tetri, B. A., et al. “*Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease*”. *Hepatology* (2010).
 61. OECD (2001), *Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation, acute oral toxicity*, Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No 19.

62. Palmentieri B., De Sio I., La Mura V., et al. (2006) *The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis*. *Dig Liver Dis*, 38 (7): 485-9.
63. Papagianni M., Sofogianni A., and Tziomalos K. (2015) *Non-invasive methods for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease*. *World J Hepatol*, 7 (4): 638-48.
64. Petersen, KF, Dufour, S, Befroy, D, et al. (2005). *Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes*,54:603.
65. Puri P. and Sanyal A.J. (2009) *Nonalcoholic Fatty Liver Disease, In: Zakim and Boyer's Hepatology*, Sixth edition ed, Elsevier, 941-968.
66. Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E.M., et al. (2002) *The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease*. *Gastroenterology*, 123 (3): 745-50.
67. Sharma S., Khalili K., and Nguyen G.C. (2014) *Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis*. *World J Gastroenterol*, 20 (45): 16820-30.
68. Schuppan, D., et al. "The challenge of developing novel pharmacological therapies for non-alcoholic steatohepatitis." *Liver Int*. 30.6 (2010): 795-808.
69. Sheila Sherlock,, Jame Dooly, "Nutritional and metabolic liver diseases in *Diseases of the liver and biliarysystem*", 10th edition. Blackwell science 1997:427-434
70. Sherif Z.A., Saeed A., Ghavimi S., et al. (2016) *Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Perspectives on US Minority Populations*. *Dig Dis Sci*, 61 (5): 1214-25.
71. Tang A., Tan J., Sun M., et al. (2013) *Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis*. *Radiology*, 267 (2): 422-31.

72. Tannapfel A., Denk H., Dienes H.P., et al. (2011) *Histopathological diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease*. *Virchows Arch*, 458 (5): 511-23
73. World Health Organization (2013), *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.
74. Van Werven J.R., Marsman H.A., Nederveen A.J., et al. (2010) *Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved 1H MR spectroscopy*. *Radiology*, 256 (1): 159-68.

TIẾNG TRUNG

75. Thẩm Thiệu Công, Vương Thừa Đức, Diêm Hy Quân (2001), *Chứng tăng Lipid máu và tăng Lipoprotein máu*, Tiêu chuẩn chẩn đoán đánh giá hiệu quả và nguyên tắc dùng thuốc điều trị. Nhà xuất bản Bắc Kinh, tr 26-29.
76. 中華人民共和國衛生部.中藥新藥臨床研究指導則.北京：中國醫藥科技出版社，(2002): 86. Bộ Y tế CHND Trung Hoa (2002). Nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng về Trung-Tân dược, NXB Khoa học kỹ thuật Y dược Trung Quốc, tr. 86
77. 王见义,王灵台从痰论治脂肪肝经验撷萃[J].辽宁中医杂志,2011,38(5): 832-833.
Dịch: **Vương Kiến Nghị**, Vương Linh Đài (2011). Kinh nghiệm điều trị gan nhiễm mỡ luận trị từ Đàm. Tạp chí Trung y Liêu Ninh, **38(5)**, 832-833
78. 孙建光.脂肪肝中医病因病机探析[J].中医临床研究, 2011,3(5):15-17.
Dịch: **Tôn Kiến Quang** (2011). Nghiên cứu bệnh nguyên bệnh cơ theo Trung y của bệnh gan nhiễm mỡ. Tạp chí nghiên cứu lâm sàng Trung y, **3 (5)**, 15-17.
79. 陈超.《内经》气机学说在脂肪肝辨证论治中的应用[J].中国中医基础医

学杂志, 2010, 16 (10): 855 - 856

Dịch: **Trần Thiệu** (2010). Ứng dụng học thuyết khí cơ của Nội kinh trong biện chứng luận trị gan nhiễm mỡ. Tạp chí lý luận cơ sở Trung y, **16 (10), 855-856**

80. 邵光秀,等.降脂保肝汤治疗脂肪肝 58 例[J]. 现代中西医结合杂志, 2008,17 (1):79.

Dịch: **Thiệu Quang Tú và cộng sự** (2008). Đánh giá tác dụng điều trị của bài thuốc Giáng chỉ bảo can điều trị 58 trường hợp gan nhiễm mỡ. Tạp chí Trung Tây y kết hợp, **17 (1), 79.**

81. 石拓,叶勇,时昭红,等.化痰活血方治疗高脂非酒精性脂肪肝患者 50 例[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2007, 15(5): 344 - 345.

Dịch: **Thạch Thác và cộng sự** (2007). Đánh giá tác dụng bài thuốc Hóa đàm hoạt huyết điều trị 50 trường hợp gan nhiễm mỡ không do rượu. Tạp chí Tiêu hóa Trung Tây y kết hợp, **15(5), 344 - 345.**

82. 周滔,张声生,陈詒.120 例非酒精性脂肪肝单元证特点分析与健脾清肝方临床疗效[J].中西医结合肝病杂志,2009, 19(4):209-310.

Dịch: **Chu Thao và cộng sự** (2009). Đánh giá tác dụng của bài thuốc Kiện tỳ thanh can điều trị 120 trường hợp gan nhiễm mỡ không do rượu trên lâm sàng. Tạp chí tạp bệnh gan Trung Tây y kết hợp, **19(4), 209-310.**

83. 许雪荷,贺松其,段慈,等.非酒精性脂肪肝的辨治规律探析[J].新中医, 2009, 41(3):8-9.

Dịch: **Hứa Tuyết Hà và cộng sự** (2009). Tạp chí Tân Trung y, **41(3), 8-9.**

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1. BỆNH ÁN

Số bệnh án của Bệnh viện:

STT NC:

BỆNH ÁN

I. PHẦN HÀNH CHÍNH

1. Họ và tên: Tuổi: ... Giới tính: Nam/Nữ
2. Nghề nghiệp:
3. Địa chỉ:
4. Điện thoại:
5. Ngày vào viện: Ngày ra viện:
6. Lý do vào viện:
7. Chẩn đoán lúc vào viện:

8. Chẩn đoán lúc ra viện:

Bệnh sử (ghi rõ đã qua Bệnh viện nào):

Tiền sử bệnh:

- Tiền sử gia đình:
- Tiền sử bản thân:

9. Thuốc dùng phối hợp: Có Không

Tên thuốc, liều lượng, thời gian dùng:

Một số bệnh lý và thói quen khác liên quan đến nghiên cứu:

THA Có Không

ĐTĐ Có Không

Bệnh mạch vành: Có Không

Thói quen ăn uống: Ăn mặn Ăn mỡ Kiêng
 Nghiện thuốc lá: Có Không
 Thể dục, thể thao: Có Không
 Ăn nhiều chất ngọt: Có Không
 Hay uống rượu, bia: Có Không

II. PHẦN KHÁM BỆNH VÀ THEO DÕI LÂM SÀNG

1. Khám y học hiện đại

1.1 Khám toàn thân:

1.2 Khám các bộ phận:

- Tim mạch:

- Hô hấp:

- Tiết niệu-SD:

- Các bộ phận khác:

.....

Triệu chứng	D0	D30	D60	D90
Cơ năng				
Mạch				
Huyết áp				
Chiều cao				
Cân nặng				
Vòng bụng				
Chỉ số BMI				
Đau tức hạ sườn phải				
Ăn uống				
Đầy chướng bụng				
Đại tiện				

2. Khám bệnh theo YHCT: (Tứ chẩn)

Y học cổ truyền		D0	D30	D60	D90
Vọng	Thần,sắc				
	Luỡi				
Văn	Khí,vị				
	Nghe				
Vấn	Hàn,nhiệt				
	Đau				
	Âm thực				
	Nhị tiện				
	Khác				
Thiết	Mạch chân				
	Phúc chân				

3. Cận lâm sàng

Cận lâm sàng		D0	D30	D60	D90
Công thức máu	Hồng cầu (T/L)				
	Bạch cầu (G/L)				
	Tiểu cầu(G/L)				
	Hemoglobin(g/L)				
	Hematocrit				
Sinh hóa máu	ALT				
	AST				
	GGT				
	Creatinin				
	Ure				
	Cholesterol				
	Triglycerid				
	HDL-C				
	LDL-C				
	Glucose				

Siêu âm				
---------	--	--	--	--

4. Chẩn đoán

4.1. Chẩn đoán YHHD

Phương pháp điều trị:

.....

Thuốc:

.....

4.2. Chẩn đoán YHCT

Bát cương:

Tạng phủ:

Kinh lạc:

Nguyên nhân:

Pháp điều trị:

Thuốc điều trị:

III. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

1. Đánh giá theo YHHD

.....

2. Đánh giá theo YHCT

.....

3. Theo dõi tác dụng phụ không mong muốn của thuốc (nếu có)

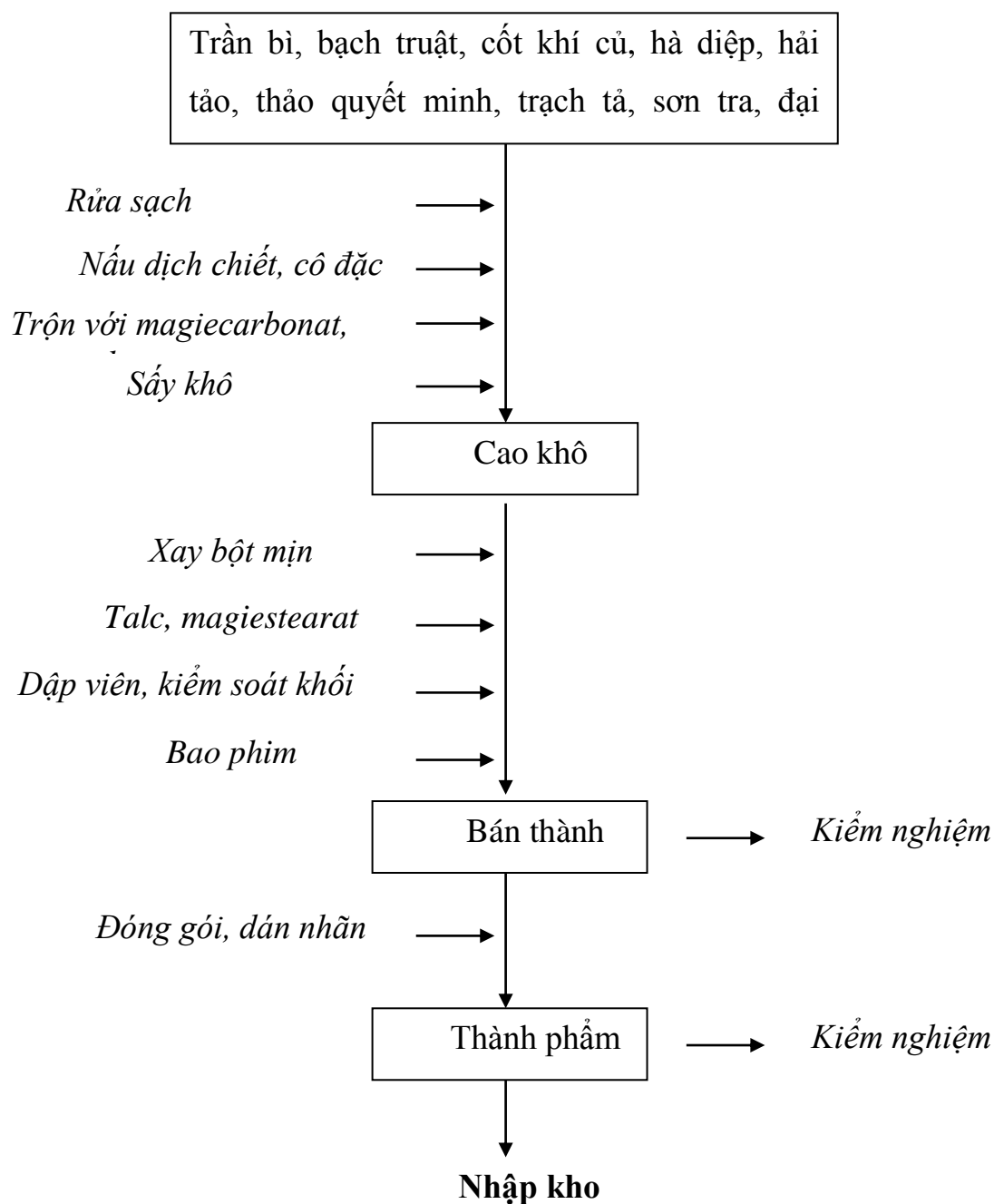
.....

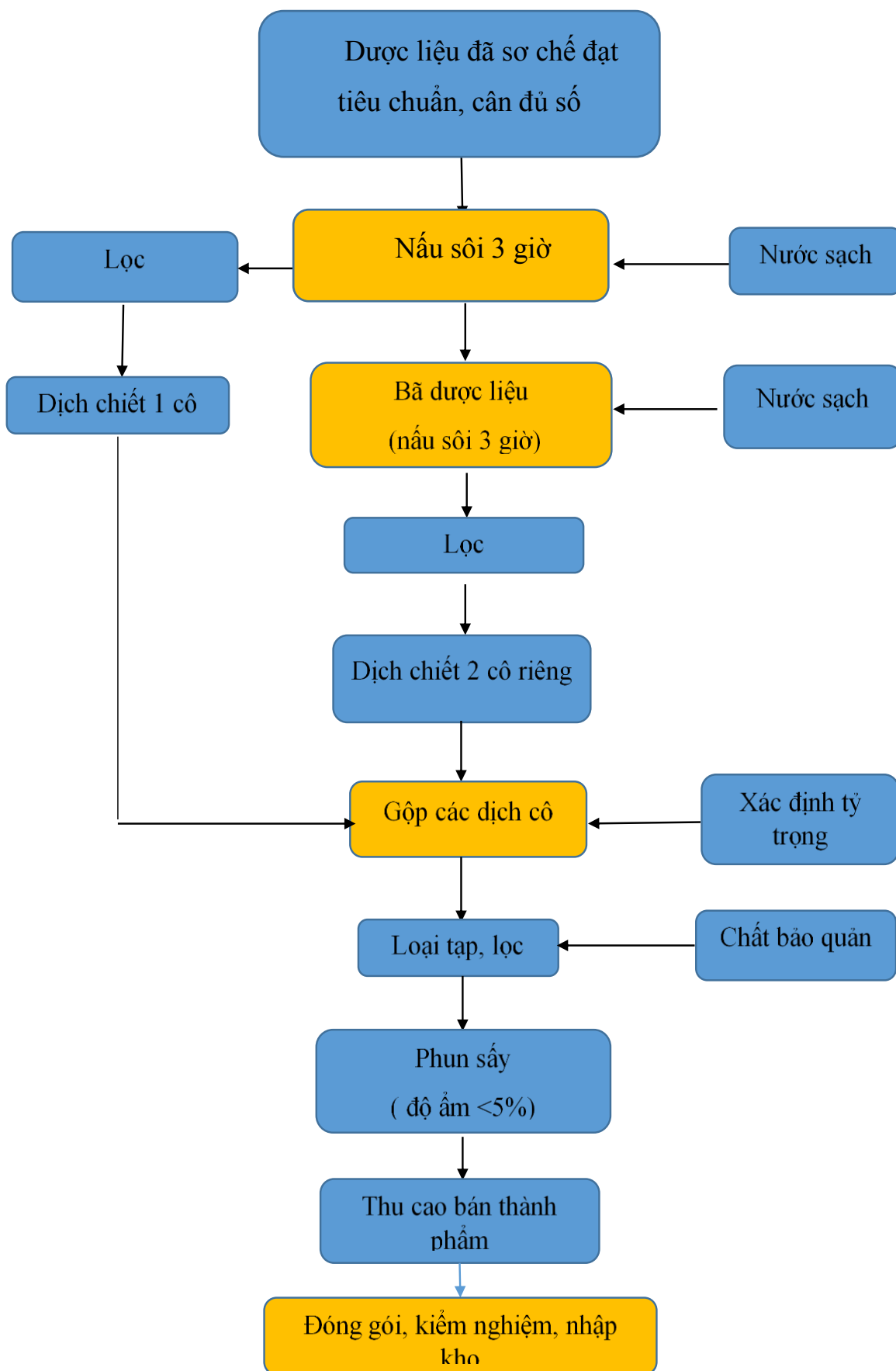
Lãnh đạo cơ sở điều trị

Ngày tháng
 năm

Bác sỹ điều trị

PHỤ LỤC 2. CÁC GIAI ĐOẠN SẢN XUẤT VIÊN NÉN GANMO





PHỤ LỤC 3. CHẾ ĐỘ ĂN CHO NGƯỜI CÓ CHOLESTEROL MỠ MÁU CAO

(Viện dinh dưỡng Quốc gia)

Nguyên tắc xây dựng chế độ ăn:

- Giảm, bỏ các thức ăn giàu cholesterol và không quá 300 mg cholesterol mỗi ngày.

- Tăng cường rau quả, nhiều chất xơ.

- Hạn chế chất béo nhất là mỡ động vật, hạn chế đường, bột, bánh kẹo.

- Phân bố thức ăn nên như sau:

+ Tổng số năng lượng 1600 - 2000 Kcal.

Protein 15% = 270 Kcal \approx 70 g

Glucid 70% = 1260 Kcal \approx 300 g

Lipid 15% = 270 Kcal \approx 30 g

Cộng = 1800 Kcal/ngày

Nếu bệnh nhân trong tình trạng béo phì, cần giảm số calo xuống 1600 calo/ngày.

Những thức ăn nên dùng:

- Rau cải, rau muống, rau dền, dưa chuột, dưa gang, xà lách, mướp, mùng tơi, rau đay, bí xanh, giá đỗ.

- Cam, bưởi, quýt, mận, đào.

- Thịt bò, thịt gà, thịt lợn nạc.

- Cá nạc, cá ít mỡ.

- Sữa đậu nành, tào phớ, đậu phụ, tương.

- Gạo tẻ, bánh mì, khoai các loại.

Những thức ăn cần hạn chế:

- Đường, bánh, kẹo.

- Sữa đặc có đường, sữa bột toàn phần.
- Trứng các loại.
- Phủ tạng gia súc (óc, tim, gan, lòng, bò dục)
- Thịt mỡ.
- Mỡ các loại.
- Bơ, phomat, socola

PHỤ LỤC 4. MÔ TẢ CÁC VỊ THUỐC CÓ TRONG THÀNH PHẦN VIÊN NÉN GANMO

* **Sơn tra:**

+ Tên khoa học: *Crataegus pinnatifida* **Bunge**

+ Bộ phận dùng: Quả chín được phơi sấy khô.

+ Tính vị qui kinh: Có vị chua, ngọt, tính ôn vào 3 kinh tỳ vị và can

+ Công dụng: Tiêu thực, đạo trệ

+ Tác dụng dược lý: xúc tiến quá trình chuyển hóa mỡ, đồng thời làm tăng khả năng bài tiết men tiêu hóa, làm giảm nồng độ cholesterol, LDL-C, và tăng HDL-C trên động vật thực nghiệm, hạn chế sự rối loạn chuyển hóa mỡ. Một nghiên cứu trên thực nghiệm của quả Sơn tra cho thấy tác dụng làm giảm các yếu tố kích thích tế bào 3T3-L1 hoạt động. Tế bào này tăng hoạt động chất béo trung tính, rất nhạy cảm với các kích thích và thuốc tăng tổng hợp hoặc phân hủy lipid.

+ Liều dùng: 3 - 10g

* **Đại hoàng:**

+ Tên khoa học: *Rheum sp.* Thuộc họ rau răm

+ Bộ phận dùng: Thân rễ

+ Tính vị qui kinh: Có vị đắng, tính hàn, qui vào 5 kinh tỳ, vị, can, tâm bào, và đại tràng.

+ Công dụng: Thông đại tiện, tiêu tích trệ, phá ứ huyết, kết báng ở bụng.

+ Tác dụng dược lý: Kháng khuẩn, lợi niệu, kích thích co bóp ruột. Có tác dụng làm giảm mỡ máu, giảm khả năng hấp thụ đường và mỡ, giảm nồng độ cholesterol máu, làm giảm khả năng ngưng kết và kết dính tiểu cầu.

+ Liều dùng: 3-10g

* **Cốt khí:**

- + Tên khoa học: *Reynoutria japonica* **Houtt**
- + Bộ phận dùng: Rễ.
- + Tính vị qui kinh: Cốt khí có vị đắng, tính mát, qui vào kinh can
- + Công dụng: Khu phong trừ thấp, hoạt huyết, thông kinh, thanh thấp nhiệt.

- + Tác dụng dược lý: Chống viêm, giảm cholesterol máu đặc biệt là Triglycerit trên thực nghiệm, đồng thời có tác dụng hạ men gan.

- + Liều dùng: 8-20g

*** Hải tảo:**

- + Tên khoa học: *Sargassum*
- + Tên khác: Rong mơ, Rong biển
- + Bộ phận dùng: Toàn cây.
- + Tính vị qui kinh: Vị đắng, mặn, tính hàn, qui kinh phế, vị, thận.
- + Công dụng: Nhuyễn kiên, tiêu đàm, lợi thủy.
- + Tác dụng dược lý: Chống viêm, tăng khả năng hoạt động của đại thực bào, giảm cholesterol, Triglycerit trong máu chuột, làm giảm hàm lượng mỡ trong gan và lượng mỡ dưới da của cơ thể.

- + Liều dùng: 6 - 15g.

*** Hà Diệp:**

- + Tên khoa học: *Folium Nelumbilis*
- + Bộ phận dùng: Lá cây sen
- + Tính vị qui kinh: Vị đắng tính bình, vào kinh can, tỳ vị
- + Công dụng: Thăng thanh, tán ứ.
- + Tác dụng dược lý: có tác dụng xúc tiến quá trình chuyển hóa mỡ, làm giảm cholesterol, Triglycerit, LDL-C trên động vật thực nghiệm, đối với HDL-C tác dụng chưa rõ ràng, điều trị béo phì có hiệu quả khả quan.

- + Liều dùng: 10 - 15g

*** Hà thủ ô đỏ:**

- + Tên khoa học: *Polygonum multiflorum Thunb*
- + Bộ phận dùng: Rễ củ thu hái vào mùa thu
- + Tính vị qui kinh: Vị đắng, nhạt, hơi ngọt, tính ấm.
- + Công dụng: Bổ máu, bổ gan thận, ích tinh tủy, hòa khí huyết, chữa thận yếu, đau lưng mỏi gối, suy nhược thần kinh...

+ Tác dụng dược lý: Tác dụng hạ mỡ máu, chống vữa xơ động mạch, hạ triglycerit trên động vật thực nghiệm, đặc biệt làm tăng nồng độ HDL-C trong máu chuột, ngoài ra nó còn có tác dụng chống viêm, ức chế tế bào ung thư, chống thiếu máu cục bộ cơ tim, bảo vệ tế bào gan...

- + Liều dùng: 10 - 20g

*** Trần bì:**

- + Tên khoa học: *Citrus deliciosa Tenore*
- + Bộ phận dùng: Vỏ của quýt chín phơi khô (Trần bì).
- + Tính vị qui kinh: Có vị cay, đắng tính ôn vào 2 kinh can và đờm
- + Công dụng: Chữa bệnh ăn không tiêu, ho tức ngực nhiều đờm.
- + Tác dụng dược lý: trong thành phần của trần bì có Hesperidin, Methylhesperidin có tác dụng chống viêm, lợi mật, chống vữa xơ động mạch. Có tác dụng làm giảm mỡ máu rất rõ rệt, làm giảm nồng độ mỡ trong tế bào gan, làm giảm nồng độ cholesterol, Triglycerit, LDL-C, dự phòng xơ vữa động mạch, kháng ngưng tập tiểu cầu và giảm độ kết dính của máu.

- Trần bì: sản phẩm chiết từ Trần bì làm giảm lượng chất béo trung tính, giảm TC, LDL-C động vật thực nghiệm được ăn chế độ có cholesterol cao nhưng không làm ảnh hưởng đến hoạt độ enzym AST và ALT trong máu [16].

- + Liều dùng: 4 - 12g

*** Trạch tả:**

- + Tên khoa học: *Alisma plantago-aquatica L*
- + Bộ phận dùng: Thân rễ.
- + Tính vị qui kinh: Vị ngọt, tính hàn, vào 2 kinh thận và bàng quang.
- + Công dụng: Lợi thủy, thẩm thấp, thanh nhiệt. chữa các bệnh thủy thũng, viêm thận, tiểu khó.

+ Tác dụng dược lý: tác dụng lợi tiểu, tác dụng ảnh hưởng đến chuyển hóa mỡ (hạ lipid máu và chống XVĐM rõ rệt trên động vật thực nghiệm, ức chế ester hóa cholesterol ở ruột non chuột nhắt trắng đồng thời làm giảm tỷ lệ hấp thu cholesterol ở ruột đạt 34%, làm giảm lượng lipid trong gan.

+ Liều dùng: 10 - 20g.

*** Bạch truật:**

- + Tên khoa học: *Atractylodes macrocephala Koidz*
- + Bộ phận dùng: Rễ củ.
- + Tính vị qui kinh: Vị ngọt, đắng, mùi thơm nhẹ, tính ấm
- + Công dụng: Kiện tỳ, táo thấp, chỉ tả, hòa trung, an thai.
- + Tác dụng dược lý: lợi tiểu, giảm phù, ức chế sự đông máu, giảm suy giảm chức phận gan. Một số nghiên cứu sàng lọc bước đầu đã chỉ tác dụng điều chỉnh RLLPM của thân, rễ Bạch truật trên các mô hình gây RLLPM nội sinh và ngoại sinh.

+ Liều dùng: 5 - 15g

*** Thảo quyết minh:**

- + Tên khoa học: *Cassia tora L.*
- + Tên khác: Muồng lạc, muồng ngủ, muồng đồng tiền
- + Bộ phận dùng: Hạt. Quả thu hái về phơi khô rồi tách vỏ, lấy hạt phơi sấy khô.
- + Tính vị qui kinh: Vị nhạt, hơi đắng, tính mát, vào hai kinh can, thận
- + Công dụng: Thanh can hỏa, tán phong nhiệt, minh mục, nhuận tràng, lợi

thủy thông tiện. Dùng chữa một số bệnh về mắt, tăng huyết áp, đau đầu mất ngủ.

+ Tác dụng dược lý: Hạ mỡ máu, giảm nồng độ cholesterol, triglycerit, ức chế tế bào ung thư, bảo vệ tế bào gan... trên động vật thực nghiệm. Thông qua tác dụng nhuận tràng dẫn đến giảm thời gian lưu giữ thức ăn tại ruột và tác dụng ức chế lipase tụy làm giảm nhũ tương hóa lipid.

+ Liều dùng: 10 - 15g.

PHỤ LỤC 5. DANH SÁCH BỆNH NHÂN

S T T	HỌ VÀ TÊN	TUỔI	GIỚI	NGHỀ NGIẾP	ĐỊA CHỈ	NGÀY VÀO VIỆN	SỐ PHIẾU
01	LƯƠNG ĐÌNH T	58	NAM	CA	HVAN	01/04/2019	01
02	NGUYỄN THỊ THU N	45	NỮ	KT	Hà Đông- HN	01/04/2019	02
03	NGUYỄN THẾ H	34	NAM	CA	Nam Từ Liêm- HN	01/04/2019	03
04	NGUYỄN TIẾN D	61	NAM	CA	Thanh Xuân- H N	02/04/2019	04
05	NGUYỄN THỊ A	66	NỮ	NT	Thanh Xuân- HN	02/04/2019	05
06	VŨ THỊ H	31	NỮ	CA	BVYHCT	02/04/2019	06
07	TRẦN VĂN T	59	NAM	KS	Nam Từ Liêm- HN	02/04/2019	07
08	NGUYỄN THỊ V		NỮ	NT	Nam Từ Liêm- HN	02/04/2019	08
09	VŨ THỊ HỒNG H	66	NỮ	NT	Nam Từ Liêm- HN	03/04/2019	09
10	ĐỒNG THỊ THU H	47	NỮ	KT	Nam Từ Liêm- HN	03/04/2019	10
11	ĐẶNG QUỐC T	52	NAM	KS	Nam Từ Liêm- HN	03/04/2019	11
12	NGUYỄN VĂN T	42	NAM	KS	Thanh Xuân- HN	03/04/2019	12
13	CHU THỊ T	61	NỮ	NT	Nam Từ Liêm- HN	03/04/2019	13
14	PHẠM VĂN D	58	NAM	ND	Thanh Xuân- HN	03/04/2019	14
15	NGUYỄN THỊ T	52	NỮ	ND	NAM TỪ LIÊM- HN	03/04/2019	15
16	PHẠM TUẤN A	29	NAM	CA	Thanh Oai- HN	03/04/2019	16
17	LÊ THỊ N	46	NỮ	CA	Thanh Trì- HN	03/04/2019	17
18	PHAN VĂN N	59	NAM	CA	Nam Từ Liêm- HN	03/04/2019	18
19	TRIỆU THỊ N	54	NỮ	ND	Thanh Trì- HN	04/04/2019	19
20	NGUYỄN THỊ H	70	NỮ	ND	Nam Từ Liêm- HN	06/04/2019	20
21	NGUYỄN THỊ T	57	NỮ	NT	Nam Từ Liêm-	06/04/2019	21

					HN		
22	LƯƠNG MINH N	28	NAM	CA	Thanh Xuân- HN	06/04/2019	22
23	DƯƠNG THANH L	38	NAM	CA	Nam Từ Liêm- HN	06/04/2019	23
24	NGUYỄN THU H	48	NỮ	KT	Thanh Xuân- HN	07/04/2019	24
25	TRỊNH THỊ N	39	NỮ	CA	BVYHCT	07/04/2019	25
26	LÊ DUY L	47	NAM	TD	Thanh Xuân- HN	07/04/2019	26
27	NGUYỄN CÔNG T	42	NAM	TD	Thanh Xuân- HN	07/04/2019	27
28	NGUYỄN THỊ T	58	NỮ	ND	Nam Từ Liêm- HN	09/04/2019	28
29	TRẦN THỊ P	57	NỮ	CA	Thanh Trì- HN	11/04/2020	29
30	NGUYỄN THỊ HỒNG L	62	NỮ	NT	Nam Từ Liêm- HN	11/04/2019	30
31	NGUYỄN THỊ L	48	NỮ	ND	Nam Từ Liêm- HN	12/04/2019	31
32	TRẦN VĂN H	31	NAM	CA	BVYHCT	12/04/2019	32
33	NGUYỄN THỊ X	60	NỮ	HT	Thường Tín- HN	15/04/2019	33
34	TRẦN THỊ M	54	NỮ	NT	Thường Tín- HN	15/04/2019	34
35	NGUYỄN THỊ T	59	NỮ	NT	Nam Từ Liêm- HN	16/04/2019	35
36	NGUYỄN THỊ T	59	NỮ	ND	Phúc Thọ- HN	16/04/2019	36
37	NGHIÊM THỊ L	57	NỮ	NT	Thanh Xuân	16/04/2019	37
38	NGUYỄN SỸ C	70	NAM	CA	Nam Từ Liêm- HN	16/04/2019	38
39	NGUYỄN NGỌC T	42	NAM	CA	Nam Từ Liêm- HN	17/04/2019	39
40	ĐỖ VĂN Q	46	NAM	CA	Thanh Xuân- HN	17/04/2019	40
41	NGUYỄN TẤT H	37	NAM	KS	Nam Từ Liêm- HN	18/04/2019	41
42	NGUYỄN VỌNG C	44	NAM	TD	Nam Từ Liêm- HN	19/04/2019	42
43	TRỊNH THỊ V	62	NỮ	NT	Nam Từ Liêm- HN	19/04/2019	43
44	ĐINH THỊ XUÂN P	58	NỮ	BS	Thanh Xuân- HN	22/04/2019	44
45	VŨ TÁ N	57	NAM	KS	Thanh Xuân- HN	26/04/2019	45

46	NGUYỄN THỊ T	60	NỮ	NT	Thanh Xuân- HN	26/04/2019	46
47	NGUYỄN THỊ T	70	NỮ	NT	Nam Từ Liêm- HN	26/04/2019	47
48	ĐÀO THỊ N	64	NỮ	NT	Nam Từ Liêm- HN	28/04/2019	48
49	NGÔ ĐẠI HẢI	62	NAM	BV	Thanh Xuân- HN	02/05/2019	49
50	NGUYỄN VĂN X	61	NAM	HT	Thanh Xuân- HN	02/05/2019	50
51	NGUYỄN HỮU H	56	NAM	BV	Nam Từ Liêm- HN	03/05/2019	51
52	DƯƠNG MINH THUẤN	65	NAM	ND	Hung Yên	03/05/2019	52
53	ĐÀO VĂN T	49	NAM	CA	BVYHCT	07/05/2019	53
54	PHẠM ĐỨC T	35	NAM	CA	Nam Từ Liêm- HN	07/05/2019	54
55	VŨ XUÂN T	40	NAM	CA	BVYHCT	14/05/2019	55
56	QUÁCH THỊ M	62	NỮ	NT	Nam Từ Liêm- HN	28/05/2019	56
57	NGUYỄN THỊ L	59	NỮ	NT	Nam Từ Liêm- HN	04/06/2019	57
58	NGUYỄN THANH M	35	NAM	GV	Nam Từ Liêm- HN	08/06/2019	58
59	NGÔ TRUNG H	35	NAM	CA	Thanh Xuân- HN	10/06/2019	59
60	PHAN KIM S	69	NAM	HT	Thanh Xuân- HN	10/06/2019	60
61	NGUYỄN THỊ N	70	NỮ	NT	Nam Từ Liêm - HN	12/06/2019	61
62	NGUYỄN THỊ T	66	NỮ	NT	Nam Từ Liêm - HN	12/06/2019	62
63	LÊ MẠNH H	45	NAM	CA	Nam Từ Liêm- HN	19/06/2019	63
64	ĐỖ VĂN C	51	NAM	KS	Nam Từ Liêm- HN	27/06/2019	64
65	ĐINH THỊ B	63	NỮ	HT	Thanh Trì- HN	27/06/2019	65
66	NGUYỄN THỊ T	51	NỮ	NT	Nam Từ Liêm - HN	27/06/2019	66
67	ĐỖ THỊ H	48	NỮ	KD	Nam Từ Liêm - HN	27/06/2019	67

PHỤ LỤC 6. HÌNH ẢNH CÁC VỊ THUỐC NGHIÊN CỨU



Bạch Truật



Đại Hoàng



Cốt Khí Củ



Trần Bì



Hà Thủ Ô



Hải Tảo



Hà Diệp



Thảo Quyết Minh



Trạch Tả



Son Tra