

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Rối loạn lipid máu (RLLPM) là yếu tố quan trọng cho việc hình thành và phát triển của bệnh vữa xơ động mạch (VXĐM), bệnh động mạch vành (ĐMV), động mạch não... Vữa xơ động mạch gây ra nhiều biến chứng nghiêm trọng, đe dọa tính mạng như: tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não... [1], [2], [3]. Bệnh vữa xơ động mạch và động mạch vành là nguyên nhân chính gây tử vong ở các nước phát triển và tỷ lệ tử vong ngày một gia tăng [1].

Ở Mỹ, hàng năm có khoảng 1 triệu người chết về bệnh lý tim mạch, trong đó tử vong liên quan tới VXĐM chiếm 42,6%. Ở Pháp, mỗi năm có khoảng 10.000 ca nhồi máu cơ tim và 50.000 ca tử vong liên quan đến VXĐM. Theo số liệu của Tổ chức Y tế thế giới, năm 2010, Việt Nam có 100.000 người tử vong do bệnh ĐMV (khoảng 300 người tử vong do bệnh này mỗi ngày) và dự báo đến năm 2020, các bệnh tim mạch, đặc biệt là VXĐM sẽ trở thành nguyên nhân hàng đầu gánh nặng bệnh tật trên toàn thế giới [1], [4], [5], [6], [7], [8].

Y học hiện đại (YHHĐ) đã áp dụng nhiều biện pháp để điều trị RLLPM: chế độ ăn uống, sinh hoạt điều độ, rèn luyện thể lực và dùng thuốc. Có nhiều nhóm thuốc có tác dụng điều chỉnh RLLPM như các dẫn xuất statin, nhóm fibrat, acid nicotinic, các chất gắn acid mật,... [6], [9]. Các thuốc trên đều đạt hiệu quả điều trị tốt nhưng có nhiều tác dụng không mong muốn như gây rối loạn tiêu hóa, đau đầu, chóng mặt, mất ngủ, suy giảm nhận thức, phản ứng ngoài da..., đặc biệt là gây tăng enzym gan, viêm cơ, tiêu cơ vân và có một tỷ lệ gây đột biến ảnh hưởng đến quá trình phát triển thai nhi [6], [9], [10]. Bên cạnh đó, chi phí điều trị bằng các thuốc này còn khá cao, trong khi bệnh thường phải điều trị dài ngày. Vì thế, một trong những xu hướng hiện nay là hướng về các thuốc có nguồn gốc tự nhiên, vừa mang lại hiệu quả điều trị,

vừa hạn chế các tác dụng không mong muốn và giảm chi phí điều trị cho người bệnh [11].

Nhiều nhà khoa học trên thế giới đã và đang nghiên cứu để tìm ra các loại thuốc có nguồn gốc từ thảo dược để phòng và điều trị RLLPM [11], [12]. Tuy nhiên, trong xã hội hiện đại, do cuộc sống bận rộn, việc sử dụng các thuốc Y học cổ truyền (YHCT) dưới dạng thuốc sắc truyền thống không mang lại sự thuận tiện cho người bệnh. Việc phải tốn nhiều thời gian cũng như công sức trong quá trình sử dụng đã khiến nhiều người bệnh dù muốn dùng thuốc YHCT cũng không thể lựa chọn. Để việc sử dụng thuốc YHCT trở nên đơn giản, thuận lợi hơn, nhiều nghiên cứu đã thành công trong việc chuyển từ dạng thuốc sắc sang các dạng bào chế khác như dạng viên, chè ... và đã được người bệnh đón nhận.

Bài thuốc điều trị RLLPM gồm: Trần bì, Bạch linh, Mộc hương nam, Ngũ gia bì, Xa tiền tử, Bán hạ chế, Hậu phác nam, Sơn tra và Sinh khương, do lương y Nguyễn Đình Tích xây dựng dựa trên cơ sở lý luận của YHCT để điều trị cho bệnh nhân mắc chứng đàm thấp theo YHCT và rối loạn lipid máu theo YHHĐ [13], [12]. Bài thuốc được dùng dưới dạng thuốc sắc, đã điều trị cho người bệnh từ năm 2005 và đạt kết quả khả quan. Góp phần hiện đại hóa, mang lại sự thuận tiện cho người sử dụng, bài thuốc được sản xuất dưới dạng viên nang và đặt tên là "**Lipidan**". Và để đánh giá đầy đủ tác dụng cũng như độc tính của bài thuốc, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài "**Nghiên cứu độc tính và hiệu quả của viên nang Lipidan trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu**" nhằm 3 mục tiêu sau:

1. *Xác định độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nang Lipidan.*
2. *Đánh giá tác dụng của viên nang Lipidan trên mô hình gây rối loạn lipid máu thực nghiệm.*
3. *Đánh giá tác dụng của viên nang Lipidan trong điều trị rối loạn lipid máu ở người bệnh.*

## Chương 1

### TỔNG QUAN

#### 1.1. Rối loạn lipid máu theo Y học hiện đại

##### 1.1.1. Đặc tính và cấu tạo của lipid

- Lipid là thành phần quan trọng của màng tế bào. Lipid không tan trong nước nên để tuần hoàn được trong huyết tương và hệ bạch huyết, chúng phải kết hợp với protein đặc hiệu tạo thành phức hợp lipoprotein (LP) [14], [15], [16].

- Lipid là những sản phẩm ngưng tụ của các acid béo với alcol. Ngoài ra, lipid là danh từ chỉ dùng cho acid béo, cholesterol tự do và cholesterol este.

- Trong cơ thể, lipid tồn tại dưới 3 dạng:

+ Cấu trúc: có trong tất cả các mô, tham gia cấu tạo màng tế bào, thành phần là các loại lipid phức tạp, phổ biến là phospholipid.

+ Dự trữ: tạo nên lớp mỡ dưới da thành phần chủ yếu là triglycerid (TG).

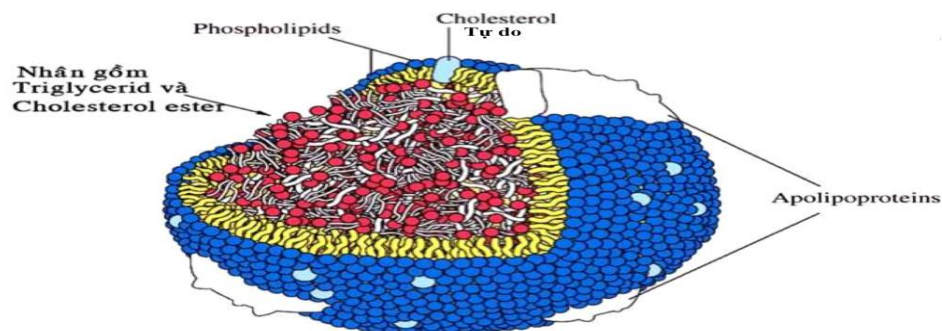
+ Lưu hành: gồm phospholipid (PL), triglycerid (TG), cholesterol tự do (FC), cholesterol este (CE) và acid béo tự do.

##### 1.1.2. Thành phần và cấu trúc của lipoprotein

- Lipoprotein là những phân tử hình cầu gồm 2 phần: nhân và vỏ [16], [17].

+ Phần vỏ được cấu tạo bởi các phân tử lipid phân cực gồm phospholipid, cholesterol tự do và các apolipoprotein. Phần vỏ đảm bảo tính tan của LP trong huyết tương, có tác dụng vận chuyển các lipid không tan.

+ Phần nhân: chứa triglycerid và cholesterol este hoá không phân cực.



**Hình 1.1. Hình ảnh cấu trúc lipoprotein [18]**

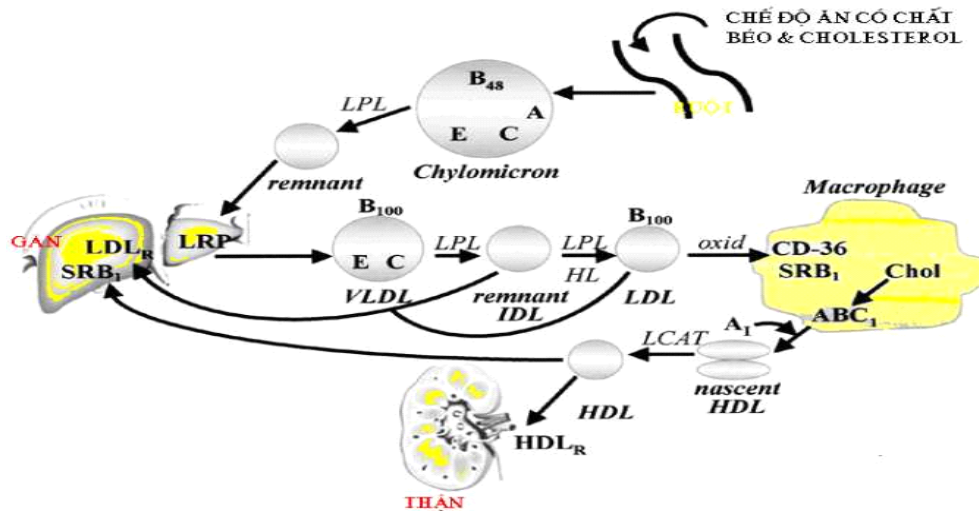
### 1.1.3. Phân loại lipoprotein

Khi sử dụng phương pháp siêu ly tâm, dựa vào tỷ trọng, lipoprotein (LP) được phân chia thành 5 dạng chính (bảng 1.1). Độ lắng của các loại LP khi siêu ly tâm tỷ lệ nghịch với trữ lượng lipid [16], [17].

**Bảng 1.1. Đặc điểm của các lipoprotein chính trong huyết tương [16], [17]**

Các LP	Tỷ trọng g/ml	Đường kính (nm)	Tỉ lệ TG/ CT	Nguồn gốc	Chức năng	Loại apo chính
CM	≤ 0,960	500- 80	10:1	Ruột	Vận chuyển TG ngoại sinh	B 48, E, A1, C
VLDL- C	0,96 - 1,006	80- 30	5:1	Gan	Vận chuyển TG nội sinh	B100, E, C
IDL- C	1,006 - 1,019			Sản phẩm chuyển hóa của VLDL- C	Tiền chất của LDL- C	B100, E, C
LDL-C	1,006 - 1,063	35- 25	NS	Sản phẩm chuyển hóa của VLDL qua IDL	Vận chuyển CT	B 100
HDL-C	1,063 - 1,210	12- 5	NS	Gan, ruột, sản phẩm chuyển hóa của CM và VLDL- C	Vận chuyển CT ngược	A1, A2, E, C

### 1.1.4. Chuyển hóa lipoprotein



**Hình 1.2. Quá trình chuyển hoá lipoprotein bình thường [19]**

*LDLR: low-density lipoprotein receptor; SRB1: scavenger receptor class B type 1; LRP: LDL receptor-like protein; LPL: lipoprotein lipase; HL: hepatic lipase; oxid: oxidation; CD-36: conjugated diene lipid hydroperoxide; ABC1: ATP binding cassette 1; LCAT: lecithin-cholesterol acyltransferase; HDLR: HDL receptor; B48, E, CII, B100, AI, apoprotein (apo).* (From: Joslin Diabetes center - 2005)

#### 1.1.4.1. Chuyển hóa lipid máu ngoại sinh

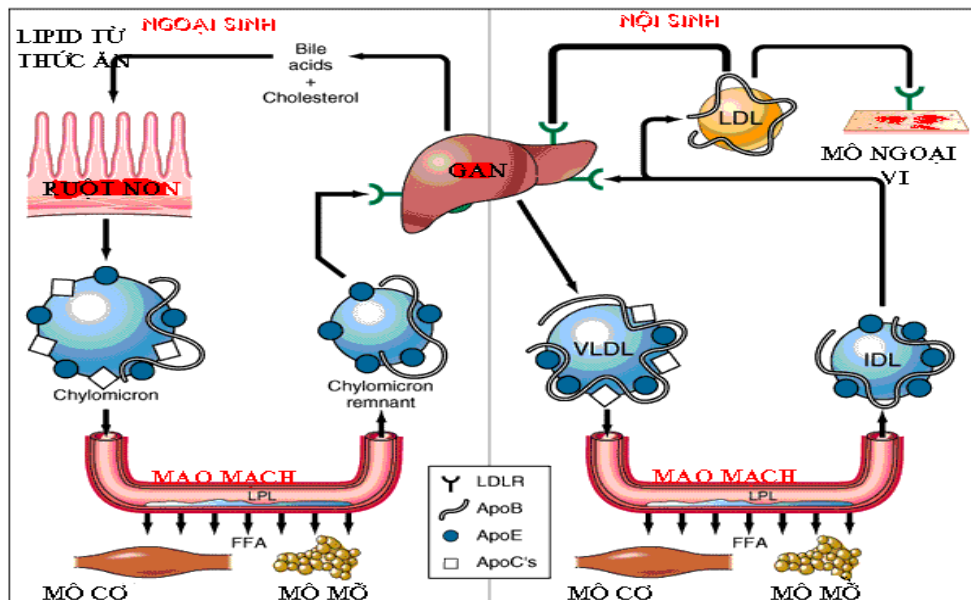
Sau khi thức ăn chất béo, triglycerid và cholesterol được hấp thu vào tế bào ruột dưới dạng acid béo và cholesterol tự do... Quá trình này liên quan đến lipid thức ăn và xảy ra sau bữa ăn tiêu thụ nhiều mỡ [16], [20].

Tế bào niêm mạc ruột sẽ tái tổng hợp triglycerid đồng thời cũng tổng hợp apoprotein để tạo chylomicron. Chylomicron được hấp thu qua màng đáy vào mạch bạch huyết, qua ống ngực vào hệ tuần hoàn, rồi theo đường máu đến các mô khác nhau của cơ thể [16], [20].

Trong máu, chylomicron có thời gian bán huỷ nhanh khoảng vài phút. Quá trình thanh lọc chylomicron ra khỏi máu xảy ra qua nhiều giai đoạn:

- Enzym LPL có ở bề mặt các tế bào nội mô mao mạch của mô mỡ, cơ, xương, cơ tim, tuyến vú được hoạt hoá bởi apo CII sẽ thuỷ phân triglycerid, giải phóng acid béo tự do cho những tổ chức này. Acid béo được sử dụng để sinh năng lượng hoặc lại được este hoá thành triglycerid dự trữ [16], [20].

- Do chylomicron bị rút dần triglycerid tạo thành chylomicron tàn dư. Thành phần bề mặt của chylomicron tàn dư có chứa cholesterol, phospholipid; apo A và apo CII sẽ được chuyển giao cho HDL- C đồng thời chylomicron tàn dư nhận cholesterol este từ HDL- C được vận chuyển về gan [16], [20].



**Hình 1.3. Chuyển hoá lipoprotein nội và ngoại sinh [18]**

*LPL: lipoprotein lipase; FFA: free fatty acid; VLDL: very low density lipoprotein; IDL: intermediate-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; LDLR: low-density lipoprotein receptor.* (Nguồn: Harisson -2005)

- Tại gan, apoE của chylomicron tàn dư sẽ gắn vào receptor E của tế bào gan và phân tử tàn dư này được vận chuyển vào trong tế bào đến tiêu thụ ở lysosom. Một phần cholesterol được sử dụng để tổng hợp acid mật, một phần cùng với triglycerid tạo thành VLDL [16], [20].

#### 1.1.4.2. Chuyển hóa lipid máu nội sinh

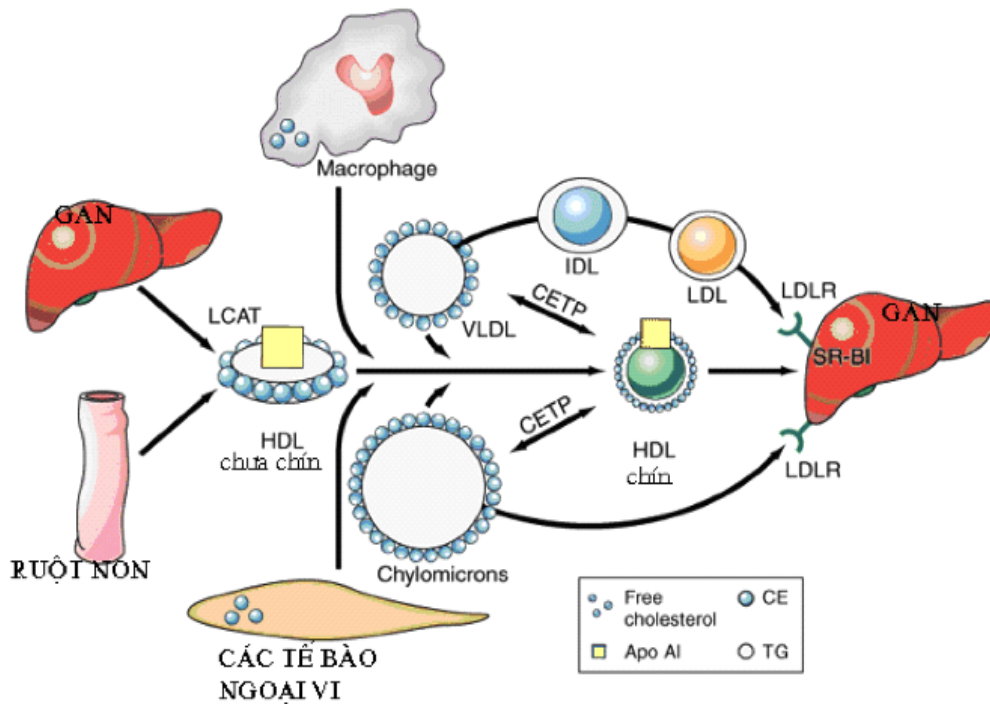
Các lipoprotein mang apo 100 sinh ra trong quá trình tổng hợp VLDL - C tại gan. Apo 100 gắn vào triglycerid và cholesterol vừa được tổng hợp theo con đường nội sinh kết hợp với phospholipid rồi được bài tiết như một VLDL - C mới sinh. Đây là con đường vận chuyển triglycerid và cholesterol từ gan đến các mô khác nhau của cơ thể và ngược lại [16], [20].

VLDL - C giàu triglycerid được tạo thành ở gan chiếm 90%, còn lại 10% từ ruột sẽ được chuyển đến các mô ngoại vi. VLDL - C ở các mô ngoại vi có số phận giống như chylomycron, hầu hết triglycerid được thủy phân bởi enzym LPL giải phóng các acid béo cho tổ chức. Trên bề mặt còn lại của VLDL - C có chứa cholesterol tự do, phospholipid, apo C và một phần apo E sẽ được chuyển giao cho HDL - C, VLDL - C trở nên nhỏ hơn tạo thành IDL - C. Tại đây, cholesterol tự do được chuyển cho HDL - C chúng sẽ được este hoá và được đưa ngược trở lại IDL bằng cách trao đổi với triglycerid của IDL - C [16], [20].

Khi IDL - C trở lại gan, một phần nhỏ gắn vào receptor đặc hiệu của LDL - C (receptor B và E) của tế bào gan, sau đó được hấp thu vào tế bào và tiêu thụ trong lysosom. Trong khi đó, một phần lớn IDL - C bị lấy đi triglycerid do tác dụng của lipase gan HTGL sẽ chuyển thành LDL - C.

Điều hòa LDL - C bằng con đường thụ thể LDL - C của gan và đó là cơ chế nổi bật trong việc kiểm soát lượng LDL - C trong huyết tương người. Cơ sở của các biện pháp mới nhất để làm hạ LDL - C dựa trên khả năng làm thay đổi số lượng thụ thể LDL - C của gan bằng chế độ ăn và thuốc [16], [20].

HDL - C được tổng hợp ban đầu ở gan và một phần nhỏ ở ruột dưới dạng những phân tử tiền chất. HDL - C có hai vai trò quan trọng cung cấp apoprotein cho CM, VLDL - C và tham gia vận chuyển CT "trở về" gan (cholesterol revers) [16], [20].



**Hình 1.4. Chuyển hoá HDL và vận chuyển cholesterol [21]**

*LCAT: lecithin cholesterol acyltransferase; CETP: cholesteryl ester transfer protein; LDLR: low-density lipoprotein receptor; TG: triglycerid.*

Bình thường, quá trình tổng hợp và thoái hóa lipoprotein là cân bằng. Quá trình này bất thường sẽ dẫn đến rối loạn lipid máu.

## 1.2. Rối loạn lipid máu

Rối loạn lipid máu là tình trạng rối loạn và/hoặc tăng nồng độ các thành phần lipid trong máu, hậu quả làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch, đột quỵ [22]. Có 2 loại tăng lipid máu: tăng lipid máu tiên phát (thường gặp hơn) và tăng lipid máu thứ phát [16], [20], [23].

### 1.2.1. Rối loạn lipid máu tiên phát

Năm 1965, Fredrickson dựa vào kỹ thuật điện di và siêu ly tâm các thành phần lipoprotein đã chia hội chứng rối loạn lipid máu thành 5 typ. Từ năm 1970, cách phân loại này đã trở thành phân loại quốc tế [23], [24], [25].



**Bảng 1.2. Phân loại rối loạn lipid, lipoprotein máu theo Fredrickson [25]**

Typ	Rối loạn LP	Rối loạn lipid máu	Độ trong huyết tương	Tần số xuất hiện	Mức độ nguy hiểm với VXĐM
I	CM↑	TG↑	Đục	Rất hiếm	±
IIa	LDL-C↑↑	CT↑↑	Trong	Thường gặp	++++
IIb	VLDL-C↑, LDL-C↑↑	CT↑↑↑, TG↑↑	Đục	Thường gặp	++++
III	βVLDL, IDL-C↑	CT↑, TG↑↑	Đục	Ít gặp	+++
IV	VLDL-C↑	CT↑hoặc BT, TG↑↑	Đục	Thường gặp	+++
V	CM↑ VLDL-C↑	CT↑, TG↑↑↑	Đục	Hiếm gặp	++

- **Týp I:** tăng chylomicron máu.

- **Týp II:** tăng lipoprotein beta máu, được phân làm 2 týp nhỏ là: IIa và IIb.

+ **Týp IIa:** tăng cholesterol máu nguyên phát (chỉ tăng cholesterol và LDL - C) gồm thể đa gen và đơn gen. Thể đa gen do khuyết tật thụ thể LDL gồm hình thái đồng hợp tử và dị hợp tử [26], [27]. Thể đơn gen là tăng cholesterol máu đơn gen gồm tăng cholesterol máu thể gia đình di truyền trội nhiễm sắc thể thường hoặc di truyền lặn [26], [27].

+ **Týp IIb:** tăng lipid máu hỗn hợp gia đình (cholesterol và LDL- C tăng rất cao, triglycerid và VLDL- C cũng tăng) [26]. Thể này thường kèm theo rối loạn chuyển hóa glucid, tăng acid uric máu, tăng huyết áp [26], [27], [28].

- **Týp III** (rối loạn lipoprotein máu - tăng IDL- C): thể này hiếm gặp (1/10.000). Cholesterol toàn phần, triglycerid máu và IDL- C tăng là điểm đặc trưng. Bệnh thường được phát hiện sau tuổi 20. Ở trẻ em, bệnh thường rất nặng [26], [27].

- **Týp IV** (tăng triglycerid): týp này thường không có triệu chứng lâm sàng, được phát hiện trong điều tra về di truyền, nhạy cảm với rượu, các loại glucid,

các chất béo và tình trạng béo phì. Mức tăng cholesterol luôn thấp hơn so với mức tăng triglycerid máu. Tăng triglycerid máu nội sinh có đặc tính sinh vừa yếu, do có triglycerid máu cao và HDL- C thấp [26], [27].

- **Týp IV:** tăng lipid máu có thể là bệnh di truyền đơn gen trội (khoảng 10% số bệnh nhân) hoặc thiếu gen. Trong thể này, người ta đã hiểu rõ vai trò của các yếu tố môi trường nhưng vai trò của gen vẫn chưa được sáng tỏ [26], [27].

- **Týp V:** tăng triglycerid máu hỗn hợp (tăng chylomicron và VLDL- C). Tăng triglycerid máu týp I rất nhạy cảm với mỡ ngoại sinh và di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường [26], [27].

### 1.2.2. Rối loạn lipid máu thứ phát

**Bảng 1.3. Rối loạn lipid máu thứ phát [16], [23]**

Bệnh lý	Rối loạn lipid máu	Rối loạn lipoprotein máu
Đái tháo đường	TG↑	CM ↑, VLDL ↑, HDL-C ↓
Hội chứng thận hư	CT ↑, TG↑	LDL↑, VLDL-C↑
Tăng urê máu	TG↑	VLDL-C↑, HDL-C↓
Suy thận mạn	TG↑	LDL-C↑ hoặc BT, VLDL-C↑
Bệnh gan tắc nghẽn	CT↑	LpX↑
Tắc mật	CT↑	
Suy giáp trạng	CT↑, TG↑	LDL-C↑, VLDL-C↑
Béo phì	TG↑	CM ↑, VLDL-C ↑
Chứng ăn vô độ	TG↑	CM ↑, VLDL-C ↑
Nghiện thuốc lá	TG↑ và/ hoặc CT ↑	
Nghiện rượu	TG↑ và/ hoặc CT ↑	
Dùng thuốc tránh thai	TG↑	↑ VLDL-C, ↓HDL-C
Thuốc ức chế beta - giao cảm	TG↑	↑ VLDL-C, ↓HDL-C
Isotretinion (13 – cis -nicotinic acid)	TG↑	↑ VLDL-C, ↑ CM, ↓ HDL-C

Yếu tố ảnh hưởng đến hình thành lipid gồm béo phì, ăn quá nhiều thức ăn chứa cholesterol như mỡ và phủ tạng động vật, trứng, bơ, sữa toàn phần..., ít vận động thể lực, hút thuốc, uống nhiều rượu, rối loạn nội tiết, bệnh gan và thận. Nguyên nhân quan trọng khác là sử dụng thuốc lợi tiểu, chẹn beta, glucocorticoid, các gốc acid retinoic... kéo dài [17].

**Bảng 1.4. Tăng lipid máu tiên phát [17]**

	CT (mg/ dl)	TG (mg/dl)	LDL-C mg/dl	VLDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	Typ RLLP	Tần số	Nguy cơ	
								ĐMV	Viêm tụy
CT gia đình	> 300	< 200	> 185	< 35	Thay đổi	IIa/ IIb	1/500	+++	+
RLLP	300 -800	300 - 800	≤ 130	< 35 VLDL++	Thường < 40	III	1/5000	+++	
LP máu hỗn hợp gia đình	Thường > 260	Thường >200	< 185	Thường ≥ 35	Thường ≥ 35	IIb,IIa IV	1/300	++	
Hội chứng CM	< 260 > 260	≥ 10.000	< 140	< 60 > 60	< 40	IV/ V	1/100.000 (I) 1/5000 (V)	+	+++
TG gia đình	Thường > 260	200- 1000	80-185	≥ 35	Thường < 40	IV/ V	1/300		
LP máu	Thay đổi thường > 260	Thay đổi	Thay đổi	Thay đổi	> 90	Hypo LP	> 1/1000		
CT do nhiều yếu tố	Thường > 260	Thay đổi	> 155 Thường > 185	Thay đổi	Thay đổi	IIa/IIb	20- 25/ 100	+	

### ***1.2.3. Các rối loạn lipid máu khác***

#### ***1.2.3.1. Tăng alpha - lipoprotein huyết tương***

Nguyên nhân có thể do tác nghẽn quá trình thoái hóa của HDL- C gây tăng HDL- C huyết tương.

#### ***1.2.3.2. Giảm lipid máu nguyên phát***

- Hạ alphasipoprotein máu (FHA) gia đình: giảm FHA gia đình do 3 gen chính điều khiển chuyển hoá lipoprotein trọng lượng phân tử cao (HDL) đột biến (polipoprotein AI, ATP gắn hộp A1 và Lecithin cholesterol acyltransferase) [27]. Trên 50 biến thể cấu trúc đã được nhận biết do thiếu hụt đồng hợp tử dẫn đến bệnh Tangier có đặc trưng là tích tụ những đại thực bào chất đầy lipid ở hệ thống lưới nội mô. Hình thái lâm sàng gồm: gân màu vàng ; gan lách phì đại, bệnh thần kinh ngoại vi và LDL- C thấp (5 mg/ dl ở những người đồng hợp tử và 25 mg/dl ở những người dị hợp tử), cholesterol < 100 mg/dl, siêu li tâm hoàn toàn không có HDL. Vì thế, người có nồng độ HDL < 25 mg/dl cần khám các thành viên khác trong gia đình [27].

- Không có betalipoprotein máu: dấu hiệu lâm sàng là đi ngoài phân mỡ, rung giật nhãn cầu, viêm võng mạc sắc tố. Xét nghiệm thấy nồng độ cholesterol rất thấp < 20mg/dl, điện di không có lipoprotein và siêu li tâm hoàn toàn không có LDL, phết máu ngoại biên thấy 50- 70 % hồng cầu có gai. Nguyên nhân không có LDL là do cơ thể không tổng hợp được LDL apo B48 và apo B100 [27].

#### ***1.2.3.3. Giảm lipid máu thứ phát***

Giảm lipid máu thứ phát thường gặp trong một số bệnh [16],[27]:

- Rối loạn tiêu hóa và hấp thu lipid thức ăn gặp trong các bệnh về tụy, viêm ruột, loét miệng, tiêu chảy phân mỡ.

- Cường năng tuyến giáp: giảm cholesterol huyết do tăng thoái hóa LDL.

- Suy gan: giảm tổng hợp cholesterol đặc biệt là cholesterol este do rối loạn tổng hợp enzym LCAT.
- Nhiễm trùng, ung thư, nhiều vết thương hoặc sau phẫu thuật lớn, mất máu nhiều hoặc máu bị hòa loãng do truyền dịch.
- Bệnh mất protein theo đường tiêu hóa.

#### ***1.2.4. Rối loạn lipid máu và các bệnh tim mạch***

Nghiên cứu điều tra dịch tễ về cholesterol máu trong bệnh vữa xơ động mạch tiến hành ở Framingham cho thấy có mối tương quan thuận giữa nồng độ cholesterol máu và tỷ lệ tử vong do vữa xơ động mạch [29], [30], [31]. Vữa xơ động mạch là sự phối hợp những biến đổi của lớp nội mạc động mạch bao gồm sự tích tụ tại chỗ các lipid phức hợp, các glucid, máu và các sản phẩm của máu, tổ chức xơ và canxi kèm theo những biến đổi ở lớp trung mạc [32], [33]. Vữa xơ động mạch là bệnh của động mạch lớn và vừa thể hiện bằng 2 loại tổn thương cơ bản, đặc trưng là mảng vữa giàu cholesterol và tổ chức xơ. Nó làm hẹp dần lòng động mạch và cản trở dòng máu đến nuôi dưỡng các tổ chức [2], [16], [27].

Cơ chế gây vữa xơ động mạch của LDL- C đến nay chưa rõ ràng nhưng sự oxy hóa LDL- C trong thành động mạch rất quan trọng trong bệnh sinh của vữa xơ. Khi LDL- C tăng quá mức, đại thực bào và tế bào cơ trơn có các thụ thể tiếp nhận LDL- C nhưng lại không có khả năng tự điều hòa cholesterol nên thu nhận tất cả LDL- C oxy hóa và bị biến đổi thành các tế bào bọt. Đây là tổn thương sớm của vữa xơ động mạch và là điềm báo trước những tổn thương cấp diễn hơn. Cholesterol tích tụ trong tế bào quá mức làm căng vỡ tế bào. Các tế bào vỡ được dọn dẹp bởi các đại thực bào nhưng để lại sự nham nhở trong lòng động mạch dẫn tới tăng kết tụ tiểu cầu gây dày, xơ cứng và kết quả làm hẹp lòng động mạch [2], [16], [27]. Cholesterol máu là thành phần quan

trọng nhất trong việc hình thành mảng vữa nên cholesterol máu càng cao thì tần suất mắc bệnh VXĐM càng lớn, nhất là ở người cao tuổi [16], [27].

Bệnh vữa xơ động mạch hay gặp do tăng LDL- C, cholesterol và triglycerid, nhất là khi giảm đồng thời HDL- C, tăng lipoprotein (a) [16], [33], [34]. Tăng huyết áp, hút thuốc lá nhiều, đái tháo đường... cũng gây nên tổn thương tế bào nội mô làm cho các lipoprotein dễ thâm nhập vào thành động mạch. Đây cũng là các yếu tố nguy cơ gây vữa xơ động mạch [27], [35], [36]. Rối loạn lipid có mối tương quan với bệnh mạch vành, mạch não, huyết áp... [4], [27], [31], [37]. Cholesterol và tử vong do bệnh mạch vành có mối tương quan tỉ lệ thuận [34], [38], [39].

Theo Kannel, khi cholesterol tăng  $>2,5$  g/l thì nguy cơ BMV tăng 2,25-3,25 lần. Khi cholesterol từ 5,2- 6,5 mmol/l thì tử vong do BMV tăng gấp đôi. Khi cholesterol từ 5,2- 7,8 mmol/l, tử vong do BMV tăng gấp bốn [4], [32].

Một số nghiên cứu cho thấy, tăng huyết áp và tăng cholesterol máu có tác dụng hiệp đồng mạnh trong quá trình thúc đẩy VXĐM [7], [40], [41].

### **1.2.5. Điều trị hội chứng rối loạn lipid máu**

#### **1.2.5.1. Nguyên tắc điều trị**

Điều trị tùy thuộc vào từng cá thể bệnh nhân trên cơ sở đánh giá tình trạng và mức độ RLLPM máu là chính [1], [29], [36], [42]. Việc đánh giá mức cholesterol thích hợp với từng cá thể phải tính đến sự có mặt của các yếu tố nguy cơ khác. Các yếu tố nguy cơ được xác định là góp phần gây BMV, phần lớn bệnh nhân bị bệnh mạch vành có cholesterol toàn phần và LDL - C ở mức giới hạn. Vì vậy, nhiều chuyên gia coi cholesterol huyết tương  $>160$ mg/dl là mức giá trị lý tưởng cao [36].

**Bảng 1.5. Phân loại nồng độ cholesterol máu [36].**

Mức độ	CT	TG	LDL- C
Bình thường	< 5,2 mmol/l (< 200 mg/dl)	< 2,26 mmol/l (< 200 mg/dl)	< 3,4 mmol/l (< 130mg/dl)
Tăng giới hạn	5,2 - 6,2 mmol/l	2,26 - 4,5 mmol/l (200 - 400 mg/dl)	3,4 - 4,1 mmol/l (130 - 159mg/dl)
Tăng	> 6,2 mmol/l (> 240 mg/dl)	4,5 - 11,3 mmol/l (400 - 1000 mg/dl)	> 4,1 - 4,9 mmol/l (160 - 189mg/dl)
Tăng cao		> 11,3 mmol/l (> 1000 mg/dl)	> 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl)

\* Ghi chú: HDL- C bình thường: > 0,9 mmol/l. Rối loạn lipid máu kiểu hỗn hợp khi cholesterol > 6,2 mmol/l và TG trong khoảng 2,26 - 4,5 mmol/l.

Dựa trên “nghiên cứu bảo vệ tim HPS” và nghiên cứu “PROVE IT - TIMI 22, hướng dẫn ATP III” được cập nhật năm 2004, đích cholesterol LDL hợp lý là < 70 mg/dl (1,8 mmol/L) cho bệnh nhân nguy cơ rất cao bệnh mạch vành [1], [6], [43].

**Bảng 1.6. Khuyến cáo ATP III- NCEP Hoa Kỳ năm 2004 [1], [29].**

Phân loại nguy cơ	LDL- C		Ngưỡng LDL- C điều trị	
	Khuyến	Hợp lí	Khuyến	Hợp lí
<i>Nguy cơ cao:</i> BMV hoặc nguy cơ tương đương BMV + Nguy cơ BMV sau 10 năm >20%.	< 100 mg/dl 2,59 mmol/l	<70 mg/dl	≥ 100 mg/dl 2,59mmol/l	< 100 mg/dl 2,59mmol/l
<i>Nguy cơ cao- trung bình:</i> ≥2 yếu tố nguy cơ + Nguy cơ BMV sau 10 năm: 10 - 20%.	< 130 mg/dl 3,4 mmol/l	<100 mg/dl 2,59mmol/l	≥ 130 mg/dl 3,4 mmol/l	100 - 129 mg/dl
<i>Nguy cơ trung bình:</i> 2 yếu tố nguy cơ + Nguy cơ BMV sau 10 năm <10%	< 130 mg/dl 3,4 mmol/l		≥ 160 mg/dl 4,1 mmol/l	
<i>Nguy cơ thấp:</i> 0 - 1 yếu tố nguy cơ	< 160 mg/dl 4,1mmol/l		≥190(mg/dl)	160 - 189 mg/dl

Ở Mỹ, theo NCEP (National Cholesterol Education Program- Chương trình giáo dục cholesterol quốc gia) của Panel III (ATP III) về điều trị cholesterol máu cao đã đưa LDL- C là đích điều trị giá trị nhất; nồng độ triglycerid huyết thanh và non- HDL- C (chứa cả cholesterol LDL và VLDL- C) là đích để điều trị tiếp theo. Phương pháp điều trị của NCEP ATP III dựa trên



nguy cơ BMV của từng bệnh nhân. Tất cả bệnh nhân kể cả bệnh nhân có nguy cơ cao hay nguy cơ cao vừa đều cần thay đổi cách sống. Điều trị thuốc cần giảm ít nhất 30 - 40% LDL - C. Tuy nhiên, hầu hết bệnh nhân không đạt được mục tiêu điều trị [1], [6], [43].

**Bảng 1.7. Khuyến cáo điều trị RLLPM theo mức độ LDL- C [1],[29].**

Nguy cơ	Mục tiêu	
	LDL- C (mg %)	Non - HDL-C (mg%)
- Nguy cơ cao: BMV và tương đương	< 100 (2,59 mmol/l) Tối ưu < 70	<130 (3,4 mmol/l)
- Nguy cơ cao - trung bình: $\geq 2$ YTNC+ NC 10 năm 10- 20%	< 130 (3,4 mmol/l) Tối ưu < 100	<160 (4,1 mmol/l)
- Nguy cơ trung bình: $\geq 2$ YTNC + NC 10 năm <10%	< 130 (3,4 mmol/l)	< 160 (4,1 mmol/l)
- Nguy cơ thấp: 1-2 YTNC	< 160 (4,1 mmol/l)	< 190
Mục tiêu HDL-C : > 1,04 mmol/l		

Khuyến cáo của NCEP (National Cholesterol Education Program) dựa trên những điểm cắt về lâm sàng là những yếu tố nguy cơ tương đối, đối với bệnh động mạch vành như: nồng độ TC và HDL- C, kết hợp với sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ khác về bệnh mạch vành [1], [29].

**Bảng 1.8. Các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành [1], [29], [44]**

Yếu tố nguy cơ dương tính:
- Nam $\geq 45$ tuổi.
- Nữ $\geq 55$ tuổi hoặc mãn kinh sớm không dùng estrogen trị liệu.
- HDL - C < 0,9 mmol/l (< 35 mg/dl).
- Trong gia đình đã có người bị BMV sớm. (Nam < 55 tuổi, Nữ < 65 tuổi).
- Hút thuốc lá, tăng huyết áp, đái tháo đường.

Khi HDL - C > 1,6 mmol/l (> 60 mg/dl ) được coi như một yếu tố nguy cơ âm tính, giúp làm giảm bớt một yếu tố nguy cơ.

\* Nếu có từ 2 yếu tố nguy cơ trở lên (ngoài LDL - C tăng) mà không có biểu hiện của BMV hoặc nguy cơ tương đương của BMV thì phải đánh giá nguy cơ BMV trong 10 năm theo bảng Framingham ở 3 mức [1], [29].

- Nguy cơ BMV sau 10 năm > 20%: là nguy cơ tương đương BMV.
- Nguy cơ BMV sau 10 năm từ 10 - 20%.
- Nguy cơ BMV < 10%.

#### 1.2.5.2. Cách điều trị cụ thể

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy làm giảm thấp nồng độ cholesterol máu là yếu tố quan trọng để phòng và điều trị bệnh tim mạch [1], [6], [28], [45].

❖ *Điều chỉnh chế độ ăn uống, sinh hoạt*: ít nhất trong 3 tháng [36], [46].

- Chế độ ăn uống:

- + Acid béo bão hoà < 7- 10%; chất béo  $\leq$  30%; cholesterol < 300 mg/ngày.
  - + Hạn chế hoặc giảm: thịt, mỡ động vật, trứng, sữa toàn phần, phủ tạng động vật, các loại phomat...
  - + Tăng cường dùng dầu thực vật, cá, hoa quả, rau, các loại ngũ cốc, duy trì lượng tinh bột chiếm khoảng 55 - 60%.
  - + Duy trì chế độ ăn lâu dài dù có dùng thuốc hay không. Đặc biệt những bệnh nhân thừa cân, béo phì cần giảm cân nặng (hạn chế ở mức 1600 calo/ngày). Nếu tăng triglycerid hạn chế mỡ động vật, đường và rượu [36], [42], [47].
- Chế độ sinh hoạt: làm việc điều độ, tránh căng thẳng thần kinh, nghỉ ngơi, giải trí, giảm hoặc bỏ thuốc lá, tăng cường vận động như tập thể dục, dưỡng sinh, xoa bóp, tăng cường đi bộ [36], [42], [47].

❖ *Điều trị bằng thuốc*:

Phải điều trị bằng thuốc sau khi đã điều chỉnh chế độ ăn uống, sinh hoạt nhưng các thành phần lipid trong máu không giảm và bắt đầu ngay khi:

- Nhiều yếu tố nguy cơ BMV và lượng LDL- C trong máu cao (> 4,1 mmol/l);
- Lượng LDL- C trong máu quá cao (> 5 mmol/l) [36]. Mục đích điều trị là phải làm giảm được LDL- C < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) [1], [36].

Thuốc điều trị rối loạn lipid máu được chia làm 2 nhóm: nhóm làm giảm hấp thu và tăng thải trừ lipid và nhóm ức chế sinh tổng hợp lipid [48], [49].

### ***1.2.5.3. Các thuốc hóa dược điều trị rối loạn lipid máu***

#### ***Thuốc ức chế sinh tổng hợp lipid***

##### ***\* Nhóm statin***

- Cơ chế: các thuốc nhóm statin có cấu trúc tương tự HMG- CoA, có tác động ức chế theo kiểu cạnh tranh với HMG- CoA reductase (một enzym cần thiết cho tổng hợp cholesterol ở gan), dẫn đến làm giảm sinh tổng hợp cholesterol, giảm lượng cholesterol tự do trong máu. Ái lực của các thuốc này với HMG- CoA reductase cao hơn rất nhiều so với chất nội sinh là HMG- CoA nên tác dụng thể hiện rất mạnh. Ngoài tác dụng ức chế HMG- CoA reductase, các thuốc này còn có tác dụng làm tăng tổng hợp LDL- receptor nên làm tăng tốc độ thanh thải IDL và LDL trong huyết tương [50].

- Tác dụng: giảm LDL-C: 18- 55% và TG: 7- 30%, tăng HDL- C: 5 - 15%.

- Dược động học: các statin được dùng bằng đường uống và hấp thu tương đối tốt qua đường tiêu hoá. Phần lớn các thuốc đều chuyển hoá lần đầu qua gan. Nồng độ thuốc trong máu đạt cao nhất sau uống 2-4 giờ, thức ăn hầu như không ảnh hưởng tới sinh khả dụng của thuốc (ngoại trừ lovastatin cần dùng cùng với thức ăn để tăng sinh khả dụng của thuốc). Khi vào máu, trên 90% thuốc gắn vào protein huyết tương, sau đó được thải trừ qua gan và thận [50].

- Tác dụng không mong muốn:

+ Đau cơ và có thể chuyển thành bệnh cơ (tăng creatine kinase) nếu không điều trị sẽ dẫn đến viêm cơ. Nguy cơ tăng tác dụng phụ này khi phối hợp với gemfibrozil, niacin, erythromycin, nhóm azol (ức chế CYP3A4).

+ Nhức đầu, chóng mặt, đau bụng, buồn nôn, táo bón, tiêu chảy, nổi mẩn đỏ.

+ Ảnh hưởng đến gan: tăng các chỉ số AST, ALT, creatine kinase, phosphatase kiềm, bilirubin toàn phần. Do đó, bệnh nhân nên kiểm tra khi bắt đầu điều trị và định kỳ mỗi 4- 6 tuần vào năm đầu .

- Chống chỉ định: bệnh gan, tăng enzym gan không giải thích được, có thai, quá mẫn với statin [1], [51].

- Tương tác thuốc: hay gặp viêm cơ và tiêu cơ vân ở người bệnh điều trị phối hợp statin với cyclosporin, erythromycin, gemfibrozil, itraconazol, ketoconazol (ức chế CYP 3A4) hoặc với niacin ở liều hạ lipid (>1g/ngày). Statin có thể làm tăng tác dụng của warfarin nên phải theo dõi thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng, theo dõi thường xuyên trong giai đoạn đầu điều trị. Các nhựa gắn acid mật làm giảm rõ rệt sinh khả dụng của statin khi uống cùng, nên thời gian dùng hai thuốc này phải cách xa nhau [51].

\* *Dẫn xuất acid fibric (fibrat)*

- Cơ chế: Fibrat có chức năng chính như là chất gắn kết với thụ thể PPAR-  $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor-  $\alpha$ ). Chúng tăng điều tiết lipoprotein lipase, apo A- I và apo A- II và giảm điều tiết apo C- III, một chất ức chế quá trình phân giải lipid. Tác dụng chính của fibrat là tăng oxy hoá acid béo ở gan và cơ trơn. Fibrat làm tăng phân giải TG thông qua lipoprotein lipase và giảm phân giải lipid nội bào trong các mô mỡ [52].

- Tác dụng: các dẫn xuất của acid fibric (gemfibrozil, clofibrat, fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat) có tác dụng giảm đáng kể VLDL, vì vậy có tác dụng giảm TG từ 20- 30%, giảm LDL khoảng 10- 15% và tăng HDL khoảng 10%. Các thuốc này thường có hiệu quả đối với bệnh nhân có TG máu cao, kèm cholesterol máu cao. Gemfibrozil có hiệu quả tốt trên 1/3 số bệnh nhân trung niên mắc bệnh tim mạch kèm theo lipid máu cao tiên phát. Fenofibrat còn có tác dụng làm giảm acid uric, do đó dùng tốt cho bệnh nhân gút kèm theo tăng

lipid máu. Tuy nhiên, clofibrat có thể gây sỏi mật nên hiện nay không được dùng rộng rãi cũng như tránh dùng cho những bệnh nhân bị cắt túi mật [50].

- Dược động học: thuốc nhóm này được hấp thu nhanh qua đường uống và có sinh khả dụng cao (>90%). Thuốc kém hấp thu hơn nếu uống lúc đói; nồng độ đỉnh trong máu đạt được sau 2- 4 giờ và phân bố khắp các mô của cơ thể. Thuốc gắn kết mạnh với protein huyết tương (95% thuốc gắn với abumin). Khoảng 60- 90% thuốc uống vào được đào thải qua nước tiểu dưới dạng liên hợp với acid glucuronic. Clofibrat và benzafibrat làm tăng tác động các thuốc chống đông do làm giảm kết hợp của các thuốc này với albumin [50].

- Tác dụng không mong muốn: thường gặp nhất đối với các dẫn xuất của acid fibric là gây rối loạn tiêu hoá: buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy. Các triệu chứng nổi mẩn, mày đay, rụng tóc, đau cơ, mệt mỏi, nhức đầu ít xảy ra. Thận trọng khi phối hợp fibrat với statin ở liều cao vì có thể gây viêm cơ [50].

- Chống chỉ định: chống chỉ định tuyệt đối trong trường hợp suy thận, suy gan nặng, phụ nữ có thai, trẻ em, bệnh sỏi mật [50].

- Tương tác thuốc: các fibrat làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông đường uống do đẩy các thuốc này ra khỏi vị trí gắn với protein huyết tương nên làm tăng nguy cơ xuất huyết của các thuốc chống đông nếu sử dụng phối hợp. Khi dùng cùng với các thuốc statin, các fibrat khác và với cyclosporin làm tăng nguy cơ tổn thương cơ.

\* *Acid nicotinic (niacin)*

- Cơ chế: do ức chế tiết VLDL dẫn đến giảm tạo thành LDL [52]. Niacin làm giảm tổng hợp VLDL ở gan, giảm tổng hợp TG và ức chế sự vận chuyển TG ở VLDL. Niacin không có tác dụng lên sự tổng hợp cholesterol hay acid mật. Niacin cũng có tác dụng làm tăng HDL- C [50].

- Tác dụng: tăng HDL (tác dụng rõ nhất của nhóm này): 15 - 35%, giảm LDL-C: 5 - 25%, giảm TG: 20 - 50%.

- Dược động học: Niacin được hấp thụ dễ dàng qua đường uống và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 1 giờ. Thời gian bán hủy của niacin rất ngắn (khoảng 1 giờ) do đó cần phải dùng nhiều lần [50].

- Tác dụng không mong muốn:

+ Đỏ da, ngứa phần trên cơ thể, nhức đầu có thể xảy ra với liều khởi đầu. Cải thiện tác dụng bằng cách cho 325mg aspirin nửa giờ trước khi dùng và khởi đầu bằng liều thấp, sau đó tăng dần liều lên.

+ Rối loạn tiêu hóa, tăng đường huyết, tăng acid uric huyết [1].

- Chống chỉ định: loét dạ dày, bệnh gan mạn tính, phụ nữ có thai [50].

- Tương tác thuốc: tăng khả năng bị viêm cơ khi phối hợp niacin ở liều hạ lipid máu (>1g/ngày) với statin. Kết hợp với cholestyramin hoặc colestipol có thể giảm 10-30% hoặc 98 % sinh khả dụng của niacin. Vì thế, một số nhà sản xuất khuyến cáo dùng cholestyramin hoặc colestipol cách ít nhất 4 giờ khi dùng cùng niacin [53].

### ***Thuốc làm giảm hấp thu và tăng thải trừ lipid***

\* *Nhựa gắn với acid mật (resin):* Cholestyramin, colestipol

- Cơ chế: thông thường có đến 97% acid mật sẽ được gan tái hấp thu qua chu trình gan - ruột, chỉ một phần rất nhỏ acid mật được đào thải qua phân. Các resin sẽ trao đổi ion  $\text{Cl}^-$  với acid mật mang điện tích âm, hấp thu các acid mật, do đó ngăn ngừa sự tái hấp thu các acid mật vào chu trình gan - ruột. Khi acid mật bị các resin hấp thu, tế bào gan sẽ tăng sinh tổng hợp các acid mật từ cholesterol. Nhu cầu tăng cholesterol ở gan cũng kích thích tế bào gan tạo nhiều LDL - receptor để tiếp nhận cholesterol từ LDL trong máu. Do đó, các resin có tác dụng làm hạ LDL trong huyết tương [50].

- Tác dụng: giảm LDL-C: 15- 30%, không ảnh hưởng đến triglycerid và tăng HDL-C: 3 - 5%.

- Dược động học: thuốc tương tác và cản trở sự hấp thu của nhiều thuốc như digoxin, warfarin, hormon tuyến giáp, thuốc lợi tiểu loại thiazid, kháng sinh, thuốc chẹn  $\beta$  adrenergic, nhóm statin, muối sắt và phenobarbital [50].

- Tác dụng không mong muốn: thường gặp nhất là rối loạn tiêu hoá, chướng bụng, đau bụng và buồn nôn. Thuốc gây táo bón với tần xuất khoảng 20% nên bệnh nhân phải uống nhiều nước, ăn nhiều chất xơ và có thể dùng thuốc nhuận tràng trong quá trình điều trị. Không nên uống các resin ở dạng bột khô không pha với nước vì có nguy cơ gây kích ứng và tắc nghẽn thực quản. Để hạn chế tác dụng phụ, thuốc nên được sử dụng với liều lượng tăng dần [50].

- Chống chỉ định: người xơ gan, tắc hoàn toàn đường mật [54].

- Tương tác thuốc: cholestyramin làm giảm tác dụng của acid chenodesoxycholic, acid valproic, glycosid trợ tim, statin, corticosteroid, dẫn xuất salicylat, estrogen hoặc thuốc ngừa thai estroprogestogen, furosemid...[54].

\* *Thuốc ức chế hấp thu cholesterol: Ezetimib*

- Cơ chế: thuốc ức chế chọn lọc hấp thu cholesterol và phytosterol. Protein NPC1L1 là đích tác dụng của chúng. Tác dụng của ezetimib rất hiệu quả ngay cả khi không ăn cholesterol vì chúng ức chế tái hấp thu cholesterol bài tiết trong mật [52].

- Tác dụng: giảm LDL-C 18%, giảm nhẹ TG và tăng nhẹ HDL-C. Dùng chung với statin sẽ làm giảm LDL- C tốt hơn nữa.

- Dược động học: hấp thu nhanh sau uống. Thuốc có chu kỳ gan- ruột, thải trừ mạnh qua phân và một phần qua nước tiểu [55].

- Tác dụng không mong muốn: Tiêu chảy, đau cơ, ho và mệt mỏi...Do tác dụng tại ruột nên ít gây tác dụng toàn thân [51].

- Chống chỉ định: trẻ em < 10 tuổi, người giảm chức năng gan [56].

- Tương tác thuốc: Ezetimib có nguy cơ tương tác dược động học với cyclosporin [tăng nồng độ đỉnh và diện tích dưới đường cong (AUC) của

ezetimib và tăng AUC của cyclosporine]. Tăng nguy cơ viêm cơ vân khi phối hợp ezetimib và simvastatin với cyclosporin. Tăng tỉ suất INR đã được báo cáo khi dùng phối hợp ezetimib với warfarin [53].

Một số thuốc khác được dùng điều trị RLLPM: Probucol, D- Thyroxin...

**Bảng 1.9. Một số thuốc thường dùng trong điều trị RLLPM [36], [57].**

<b>Nhóm</b>	<b>Hiệu quả giảm lipid/lipoprotein</b>	<b>Tác dụng không mong muốn</b>	<b>Chống chỉ định</b>
Statin	LDL giảm 18-55% HDL tăng 5-15% TG giảm 7-30%	Bệnh cơ, tăng men gan	- Tuyệt đối: bệnh gan cấp và mạn - Tương đối: sử dụng cùng lúc với một số thuốc nhất định
Nhựa gắn với acid mật	LDL giảm 15-30% HDL tăng 3-5% TG không đổi hoặc tăng	Khó chịu đường tiêu hóa, táo bón, giảm hấp thu những thuốc khác	- Tuyệt đối: rối loạn betalipoprotein máu hoặc CT > 400mg/dl - Tương đối: TG >200mg/dl
Acid nicotinic	LDL giảm 5-35% HDL tăng 15-35% TG giảm 20-50%	Đỏ bừng mặt, tăng đường huyết, tăng acid uric máu (hoặc gút) khó chịu đường tiêu hóa, độc gan	- Tuyệt đối: bệnh gan nặng hoặc gút nặng - Tương đối: đái tháo đường, tăng acid uric máu, loét dạ dày
Acid fibric	LDL giảm 5-20% HDL tăng 10-20% TG giảm 20-50%	Rối loạn tiêu hóa, sỏi mật, bệnh cơ	Tuyệt đối: bệnh gan, thận nặng
Ezetimib	LDL giảm 18-20% HDL tăng 1% TG giảm 5-11%	Tần xuất $\geq 1\%$ tăng enzym gan khi dùng chung statin so với dùng statin đơn độc	Tuyệt đối: bệnh gan cấp khi dùng cùng statin.



Kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy, hạ thấp nồng độ cholesterol máu vẫn là phương pháp chủ yếu để phòng và điều trị bệnh tim mạch [1], [6], [28], [45], [58].

### **1.3. Hội chứng rối loạn lipid máu theo Y học cổ truyền**

#### ***1.3.1. Sự vận chuyển tân dịch trong cơ thể***

Tân dịch nói chung là tất cả các chất dịch bình thường trong cơ thể. Tân là chất trong, dịch là chất đục. Tân dịch là một trong những cơ sở vật chất cho sự sống, do dinh dưỡng của đồ ăn hóa ra, nhờ sự khí hóa của tam tiêu đi khắp toàn thân, nuôi dưỡng các tạng phủ, cơ nhục, kinh mạch và bì phu. Khi rối loạn vận hóa tân dịch sẽ sinh ra đàm thấp, đàm ẩm [12], [59], [60].

#### ***1.3.2. Chứng đàm ẩm***

Đàm ẩm là sản phẩm bệnh lý, đàm là chất đặc, ẩm là chất loãng; đàm ẩm sau khi sinh sẽ gây ra những chứng bệnh, đặc biệt phạm vi gây bệnh của đàm là rất rộng [59], [61]. Theo y văn cổ: “Chứng đàm ẩm là một loại chứng bệnh mà nguyên nhân gây bệnh chính là thủy thấp ứ đọng ở một vị trí trong cơ thể, không vận hóa theo quy luật bình thường”. Nội kinh gọi là “Tích ẩm”, Kim quỹ yếu lược gọi là “Đàm ẩm” [59], [61]. Nguồn gốc sinh đàm ẩm do tân dịch ngưng tụ biến hóa, do lục dâm, thất tình làm công năng biến hóa của ba tạng: tỳ, phế, thận bị ảnh hưởng, tân dịch không phân bố và vận hành được ngưng tụ thành thấp, thấp hóa thành đàm ẩm. Bình thường sự vận hóa thủy thấp trong cơ thể được điều hòa bởi ba tạng: tỳ, phế, thận. Tỳ vận hóa thủy thấp thành tân dịch, vận chuyển lên phế, phế tiếp thu thủy dịch xuống thận. Thận chung hóa khai hợp vận chuyển phân thanh lên phế, phần trở ra ngoài bằng đường nước tiểu. Đàm và ẩm đều do tân dịch rối loạn tạo thành. Hải Thượng Lãn Ông viết: “Đàm tức là khí huyết bị ứ trệ mà hóa sinh ra”, Cảnh Nhạc nói: “Không phải chỉ có đàm sinh ra bệnh mà bệnh còn sinh ra đàm. Trăm bệnh đều do đàm sinh ra nên chữa bệnh quá bán là chữa vào đàm” [62].

Theo Lý Đông Viên: “Tỳ là nguồn gốc sinh ra đàm, phế là nơi chứa đàm như vậy tỳ vị không vận hành mới sinh đàm” [62].

Vương Tiết Trai nói: “Tỳ thổ không đủ sức, khí bị suy yếu, không vận chuyển được, ăn kém tiêu hóa chậm sinh đàm”. Sách Thánh Tế Tổng Lục viết: “Tam tiêu là đường giao thông của các chất thủy cốc và là nơi để cho khí tới. Tam tiêu điều hòa khí huyết quân bình thì có thể làm lưu thông được các chất thủy dịch, đưa vào trong đường kinh hóa sinh huyết mạch để nuôi dưỡng khắp cơ thể. Khi tam tiêu không lưu thông, đường mạch bế tắc, nước đọng lại không lưu hành được tụ lại thành đàm ẩm” [63].

### ***1.3.3. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh***

#### ***1.3.3.1. Nguyên nhân***

- Do ẩm thực bất điều: ăn nhiều thức ăn ngọt béo, nhiều cao lương mĩ vị, uống nhiều rượu, làm việc trí óc quá sức, làm tổn thương tỳ vị, vận hoá thủy thấp rối loạn dẫn đến đàm thấp nội sinh [12], [13].

- Do ít vận động thể lực: đàm ứ trệ lâu ngày, khí huyết không lưu thông, dẫn đến khí trệ, huyết ứ. Sách Tố vấn thiên “Tuyên minh ngũ khí luận” viết: “Cửu ngoại thương khí, cửu tọa thương nhục”. Thương khí dẫn đến khí hư, thương nhục dẫn đến tỳ hư, tỳ khí hư sinh đàm trệ [12], [59].

- Do thất tình (yếu tố tinh thần): lo nghĩ hại tỳ, giận dữ hại can; can mộc vượng khắc tỳ thổ làm tổn thương tỳ vị, tỳ thổ hư yếu sẽ giảm hoặc mất khả năng vận hoá thủy cốc, tân dịch tụ lại thành đàm thấp, đàm thấp ứ trệ kinh mạch mà gây bệnh [12], [59].

- Do tiên thiên bất túc (yếu tố thể chất): sách Linh khu thiên “Thọ yếu cương nhu” viết: “Con người ta sinh ra có cương có nhu, có cường có nhược, có dài có ngắn, có âm có dương”. Tiên thiên bất túc làm cho thận khí bất túc, thận dương hư không ôn ấm được tỳ dương, tỳ không vận hóa được thủy thấp, sinh đàm [12], [59], [64].

### 1.3.3.2. Cơ chế bệnh sinh

Bệnh có đặc điểm “bản hư, tiêu thực” “tiêu” là đàm trọc, huyết ú, “bản” là công năng tạng phủ hư tổn trong đó liên quan đến tỳ, thận, can, tâm mà đặc biệt là hai tạng tỳ và thận [12]. Do ẩm thực thất điều, thất tình hoặc tiên thiên bất túc làm cho công năng của các tạng phủ rối loạn, hư suy [59], [65].

- 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 [59], [65], [66].

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 [12], [59].

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" [62].

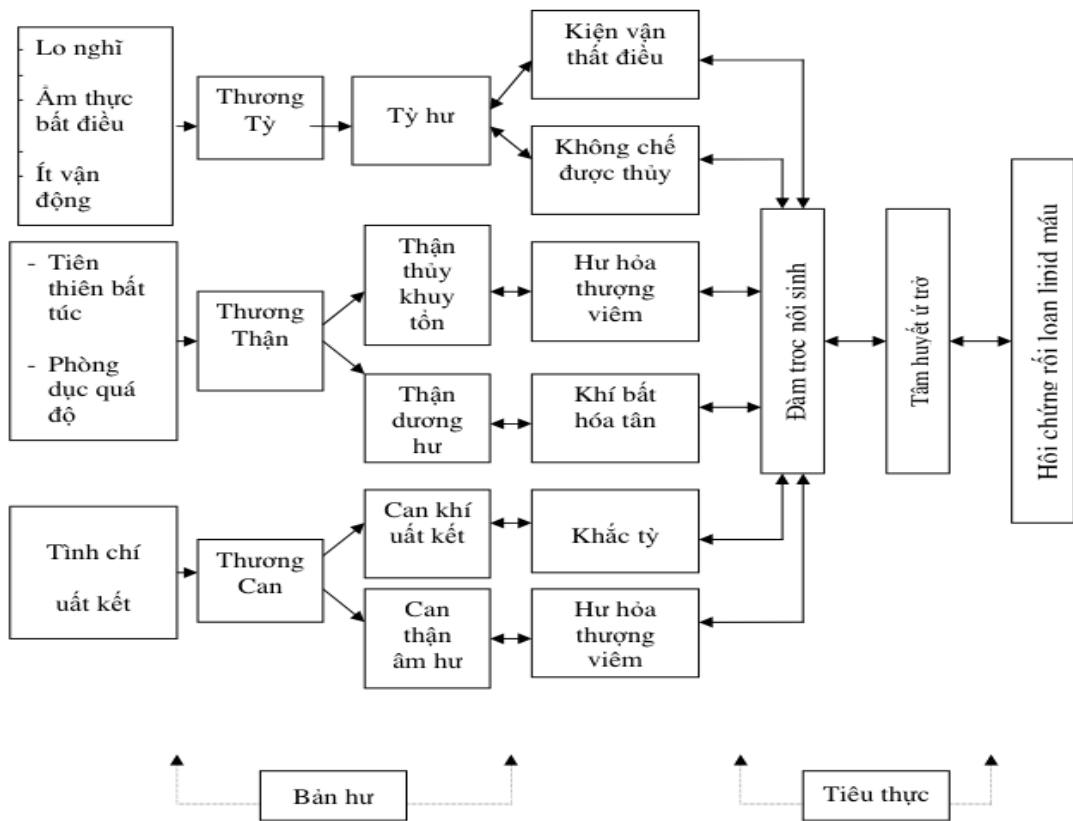
Theo YHCT, "Đàm do tỳ hư không vận hóa được thủy thấp, thận dương hư không ôn dưỡng tỳ dương nên không vận hoá được thủy cốc và không khí hoá được nước, phế khí hư không túc giáng thông điều thủy đạo, trên lâm sàng thấy: đờm nhiều, ngực sườn đầy tức..." [12], [59], [67].

- 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 [12], [59], [67].

- Tạng phế: phế hư mất khả năng túc giáng thông điều thủy đạo, thủy dịch ngưng lại thành đàm...[12], [59], [67].

- 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 [12], [59], [67].

Cơ chế bệnh sinh rối loạn lipid máu theo YHCT được thể hiện qua sơ đồ sau:



**Sơ đồ 1.1. Cơ chế bệnh sinh chứng đàm thấp theo YHCT**

**1.3.4. Rối loạn lipid máu và chứng đàm thấp**

**1.3.4.1. Chứng đàm thấp và hội chứng rối loạn lipid máu**

Y học hiện đại coi hội chứng RLLPM là bệnh do rối loạn chuyển hoá (rối loạn chuyển hoá lipid) liên quan đến tuổi, ăn uống, chuyển hoá, di truyền.

Theo Y học cổ truyền, chứng đàm thấp có liên quan đến sự lưu thông của thủy dịch, sự mạnh yếu của các tạng tỳ, phế, thận. Khi tuổi cao công năng

của các tạng tỳ, phế, thận suy giảm, dẫn đến công năng vận hoá thủy thấp bị đình trệ mà sinh chứng đàm thấp. Hải Thượng Lãn Ông: “Tuổi khoảng 40, âm khí giảm còn một nửa, sự hoạt động đã sút kém”. Tuổi cao thận khí suy giảm, tóc bạc, răng rụng, lục phủ ngũ tạng ngày càng suy tòn [62], [68].

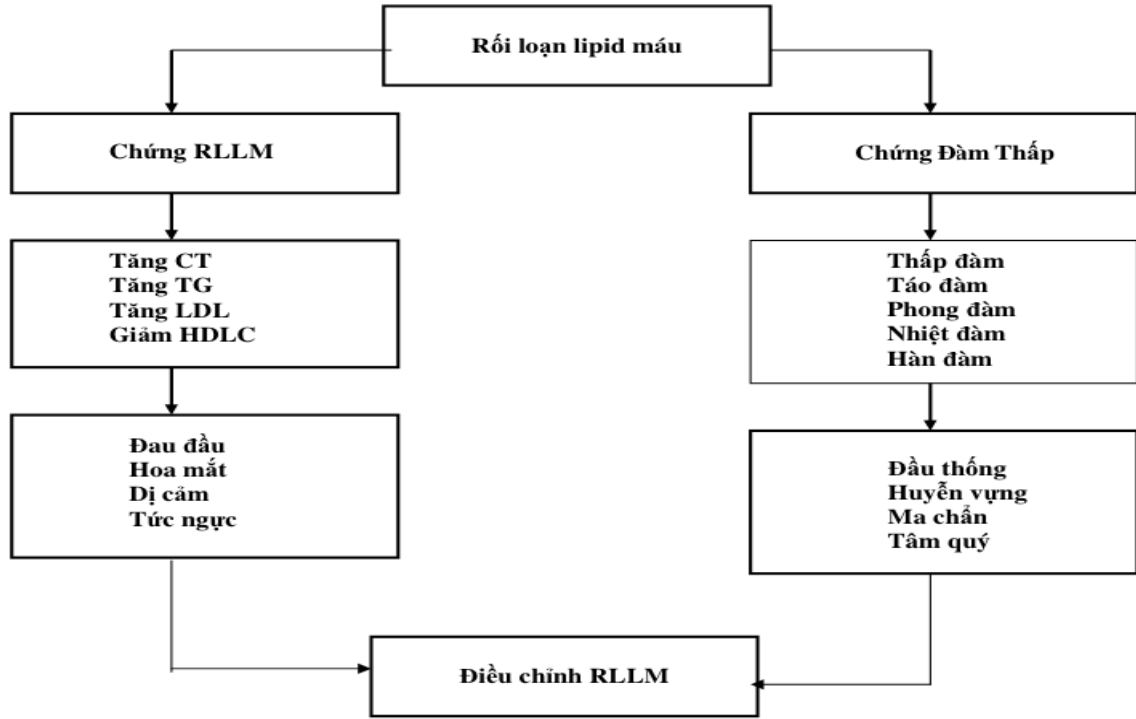
Nhiều năm qua, các nghiên cứu trong và ngoài nước đã đi sâu phân tích, tìm hiểu về mối liên hệ giữa RLLPM của YHHĐ với chứng đàm thấp của YHCT. Từ đó, việc kết hợp phương pháp điều trị RLLPM giữa YHHĐ và YHCT đã mang lại hiệu quả tốt [65], [69].

**Bảng 1.10. Mối tương quan giữa hội chứng RLLPM và chứng đàm thấp**

	<b>Y học hiện đại</b> <i>Rối loạn lipid máu</i>	<b>Y học cổ truyền</b> <i>Đàm thấp</i>
Di truyền	tăng TG do thiếu LP lipase tăng CT máu gia đình kiểu đồng hợp tử. VXDM từ trẻ tuổi.	tiên thiên bất túc
Ăn uống	ăn nhiều phủ tạng động vật, mỡ động vật (acid béo no)	ăn nhiều thức ăn béo ngọt làm hại tỳ sinh đàm thấp nội sinh
Vận động	vận động, tăng tuần hoàn, điều chỉnh rối loạn chuyển hóa lipid, giảm lắng đọng thành mạch.	"Cửu ngọa thương khí, cửu tọa thương nhục". dẫn đến tỳ hư suy mà gây sinh đàm thấp
Tuổi cao	lão hóa tương ứng với sự gia tăng sản xuất các gốc tự do. Từ đó gây rối loạn chuyển hóa	"Tuổi khoảng 40, âm khí giảm còn một nửa, sự hoạt động đã sút kém", từ đó sinh đàm thấp

Các yếu tố gây bệnh trực tiếp hoặc gián tiếp làm cho công năng của tạng phủ bị rối loạn hoặc hư tổn liên quan nhiều đến các tạng tỳ, phế mà đặc biệt là hai tạng tỳ, thận. Như vậy, ngũ tạng hư tổn đều có thể sinh đàm. Đàm khi sinh ra đi theo khí và phân bố rất rộng rãi gây ra các chứng đầu thống, huyễn vựng,

tâm quý... với các biểu hiện lâm sàng tương tự như bệnh cảnh rối loạn lipid máu của Y học hiện đại [70], [65], [69].



**Sơ đồ 1.2. Mối liên quan giữa rối loạn lipid máu và chứng đàm thấp**

#### 1.3.4.2. Các bệnh về đàm và phương pháp điều trị theo YHCT

- Thấp đàm: nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của đàm thấp theo lý luận của YHCT là “tỳ vị sinh đàm chi nguyên” diễn giải một cách dễ hiểu là do tỳ dương suy giảm dẫn đến rối loạn chức năng vận hóa, làm thủy thấp đình lưu ngưng kết lại mà tạo thành đàm. Phép chữa: táo thấp, hóa đàm. Bài thuốc điển hình là “Nhị trần thang” [12], [13], [71], [72], [73], [74].

- Táo đàm: do phong táo gây tổn thương phế làm tân dịch của phế bị khô ráo. Táo đàm sinh ra do phế âm không đủ, tân dịch khô lại thành đàm. Phép chữa: nhuận táo, hóa đàm. Bài thuốc điển hình: “Bối mẫu qua lâu tán” [13], [12].

- Nhiệt đàm: được tạo thành bởi nhiệt tà ở bên trong mạnh thiêu đốt tân dịch tạo thành đàm hỏa. Nhiệt đàm sinh ra do tà nhiệt thịnh ở trong chưng đốt tân dịch, nhiệt uất lâu hóa hỏa, thành đàm hỏa. Phép chữa: thanh nhiệt hóa đàm. Bài thuốc điển hình “Thanh khí hóa đàm hoàn” [13], [12], [75].

- Hàn đàm: được tạo thành do bởi tỳ thận dương hư hay phế hàn lưu ẩm mà dẫn đến. Phép chữa: trừ hàn, hóa đàm (ôn hóa hàn đàm). Bài thuốc điển hình: “Lý trung hoàn” [13], [12], [76], [77], [78], [79].

- Phong đàm: nguyên nhân dẫn đến hình thành phong đàm trên lâm sàng rất đa dạng: có ngoại cảm phong tà dẫn đến phế vệ bị tổn thương làm cho phế khí bất tuyên đưa đến khí ngưng mà sinh đàm. Phép chữa: chỉ khái hoá đàm, sơ phong giải biểu với bài thuốc điển hình là “Chỉ thẩu tán”.

- Đàm chảy trong kinh mạch: do tỳ hư không vận hoá được thủy thấp kết hợp với phong dương thành phong đàm. Phép chữa: kiện tỳ, trừ thấp, tức phong hoá đàm. Bài thuốc điển hình: “Bán hạ bạch truật thiên ma thang” [13], [80], [81], [78], [82]. Phép chữa đàm: “Chữa đàm phải điều hoà khí trước, khí thuận thì đàm tự tiêu”, “Nhất thiết không nên vét sạch đàm đi”, “Chữa đàm không có phép bổ cũng không có phép công mà chỉ là vỗ về khéo léo mà thôi, vì đàm vốn sẵn có từ lúc sơ sinh, cũng là một vật để nuôi sống nữa” [13].

#### 1.3.4.3. Thể lâm sàng và phương pháp điều trị theo YHCT

Theo YHCT, điều trị bệnh phải chữa vào gốc, dựa vào nguyên nhân gây ra đàm để chữa chứ không phải chỉ biết có trừ đàm [62], [83], [84], [85].

- Tỳ hư đàm thấp: cơ thể mệt mỏi, buồn nôn, bụng chướng, chậm tiêu, tay chân tê bì, lưỡi bệu có vết hằn răng, rêu lưỡi trắng nhờn, mạch hoạt, trầm hoạt. Pháp điều trị: kiện tỳ hóa đàm. Phương: Lục quân tử thang

- Tỳ thận dương hư: mệt mỏi, đau lưng, mỏi gối, ù tai, hoa mắt, chóng mặt, bụng chướng, khó tiêu, lạnh bụng, lưỡi bệu, rêu trắng nhờn, mạch trầm tế nhược. Pháp điều trị: kiện tỳ, ích thận, tiêu đàm. Phương: Hữu quy hoàn hợp Tứ quân.

- Âm hư dương xung: chóng mặt, ù tai, ngủ ít, hay mê, chân tay tê dại, khát nước, lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch trầm. Pháp điều trị: tư âm, tiềm dương. Phương: Thiên ma câu đằng ẩm.

- Can thận âm hư: chóng mặt, ù tai, đau lưng, khô miệng, lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch trầm sắc. Pháp điều trị: bổ can thận âm, trừ đàm. Phương: Kỳ cúc địa hoàng hoàn.

- Thấp nhiệt uất kết: cơ thể béo phì, tức ngực, chóng mặt, đầy bụng, chán ăn, mệt mỏi, tiểu vàng, đại tiện táo, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng dày, mạch hoạt sắc. Pháp điều trị: thanh nhiệt, trừ thấp, hóa đàm. Phương: Tứ linh tán.

- Thê khí trệ huyết ứ: tức ngực, khó thở, đau đầu, hoa mắt chóng mặt, đau cổ định một chỗ, chân tay tê bì, chất lưỡi tía hoặc có điểm ứ huyết, mạch vi sáp, kết đại. Pháp điều trị: hoạt huyết hóa ứ. Phương: Huyết phủ trục ứ thang.

- Can uất hóa hỏa: đau đầu, chóng mặt, dễ cáu giận, mặt và mắt đỏ, miệng khô, nước tiểu vàng, mạch huyền. Pháp điều trị: sơ can, thanh nhiệt, hóa đàm. Phương: Long đởm tả can thang.

### ***1.3.5. Nghiên cứu thuốc YHCT điều trị hội chứng rối loạn lipid máu***

#### ***1.3.5.1. Nghiên cứu tại Việt Nam***

- Nghiên cứu vị thuốc: các vị thuốc đã được đi sâu nghiên cứu để điều trị rối loạn lipid máu gồm: viên "Giảo cổ lam", viên "Hạ mỡ máu ngưi tất", cây Rau muống, Nấm Hồng chi... [5], [86], [87], [88].

- Nghiên cứu bài thuốc:

+ Năm 2012, Hà Thị Thanh Hương nghiên cứu tác dụng điều trị RLLPM bằng “Cốm tiêu phì linh”. Kết quả điều trị trên 70 bệnh nhân sau 2 tháng điều trị cho thấy: CT giảm 17,19%, TG giảm 26,82%, LDL- C giảm 18,29% và HDL- C tăng 10,57% [89].

+ Năm 2015, Trương Quốc Chính nghiên cứu tác dụng của bài thuốc "Hạ mỡ NK" trong thời gian 60 ngày trên 36 bệnh nhân rối loạn lipid máu nguyên phát thể đàm thấp. Kết quả, cholesterol giảm 16,55%; triglycerid giảm 32,17%; LDL- C giảm 15,26% và HDL- C tăng 9,09% [90].



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

- Nghiên cứu vị thuốc: Trung Quốc đã đi sâu nghiên cứu tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của Bạch quả, Một dược, Thảo quyết minh, Sài hồ, Thiên hoa phấn, Đại hoàng, Trạch tả, Sơn tra, Hà thủ ô, Thổ miết trùng [12], [91], [92],[93].

- Nghiên cứu bài thuốc: [69], [92], [93], [94].

+ Bạch kim giáng chỉ phương: gồm Uất kim 7 lạng, Bạch phàn 3 lạng. Kết quả điều trị trên 334 bệnh nhân: CT giảm trung bình 85,8 mg%, TG 70,6 mg%, lipoprotein giảm trung bình 175,69%.

+ Giáng linh chỉ phương: gồm Hà thủ ô, Trạch tả, Hoàng tinh, Kim anh tử, Sơn tra đều 3g, Thảo quyết minh 6g, Mộc hương 1g, nấu cao chế viên. Với thời gian điều trị 3 tháng, kết quả cho thấy: CT giảm 82,44 mg%, hiệu quả tốt là 67,6%; TG giảm 150,15 mg%, đạt hiệu quả tốt 52,73%.

### *1.3.6. Tổng quan về Lipidan*

Thành viên nang Lipidan gồm: Trần bì, Bạch linh, Mộc hương nam, Ngũ gia bì, Xa tiền tử, Bán hạ chế, Hậu phác nam, Sơn tra, Sinh khương. Đây là bài thuốc kinh nghiệm được xây dựng dựa trên cơ sở lý luận của y học cổ truyền, đã được lương y Nguyễn Đình Tích sử dụng để điều trị cho người bệnh có hội chứng rối loạn lipid máu từ năm 2005 đến nay dưới dạng thuốc sắc cho kết quả khả quan.

Các vị: Trần bì, Bán hạ, Bạch linh có tác dụng lý khí, táo thấp, hóa đàm, kiện tỳ thẩm thấp, Sinh khương có tác dụng giáng nghịch, hóa ẩm và giải tính độc của Bán hạ, Hậu phác nam tác dụng hạ khí, tiêu đàm, ẩm trung tiêu, Mộc hương hành khí, kiện tỳ, Ngũ gia bì trừ phong thấp, tráng gân, bổ thận, Xa tiền lợi tiểu, khứ đàm, lợi phế, thông lâm, Sơn tra có tác dụng tiêu thực tích, hành ứ hóa đàm. Tổng hợp tác dụng của các vị thuốc trên, viên nang Lipidan có tác dụng kiện tỳ, thẩm thấp, tiêu thực lý khí hóa đàm, lợi tiểu. Tác dụng này của Lipidan đã giúp cải thiện được các triệu chứng lâm sàng và làm giảm được các thành phần lipid của máu.

### 1.3.6.1. Các vị thuốc trong chế phẩm viên nang Lipidan [62],[95], [96].

#### \* **Trần bì**

- Tên khoa học: *Pericarpium Citri reticulatae perenne* họ Cam quýt (Rutaceae).
- Bộ phận dùng: vỏ quả chín đã phơi hoặc sấy khô của cây quýt (*Citrus reticulata* Blanco), họ Cam (Rutaceae).
- Tính vị quy kinh: cay, ấm, tính ôn vào kinh tỳ, phế
- Tác dụng: hành khí, tiêu đàm
- Thành phần hóa học: tinh dầu, flavonoid, Hesperidin, vitamin A, B.
- Ứng dụng lâm sàng: kích thích tiêu hóa, nôn mửa do lạnh, ỉa chảy do tỳ hư, ho, long đờm do đàm thấp gây ra. Tinh dầu Trần bì kích thích vị tràng tiết dịch tiêu hóa, trừ khí tích trong ruột, trừ đờm, chống viêm, giãn phế quản, cắt cơn hen, duy trì tính thấm thấu của mạch máu bình thường, giảm tính xơ cứng của mạch máu.
- Liều dùng: 4-12g/ngày.

#### \* **Bạch linh**

- Tên khoa học: *Poria Cocos* Wolf
- Bộ phận dùng: quả nấm phơi hay sấy khô của nấm phục linh (*Poria cocos* (schw.) Wolk, họ Nấm lỗ (Polyporaceae), ký sinh trên rễ một số loài thông.
- Tính vị quy kinh: vị ngọt, nhạt, tính bình vào kinh tỳ, vị, phế, thận
- Tác dụng: lợi liệu, thẩm thấp, kiện tỳ, an thần
- Thành phần hóa học: đường, chất khoáng, triterpenoid...
- Ứng dụng lâm sàng: chữa nhiễm trùng ở thận, bàng quang, cầm ỉa chảy mạn tính do tỳ hư, an thần, đem ngủ ít vật vã.
- Liều dùng: 12-16g/ ngày

#### \* **Mộc hương nam** (vỏ và rễ phơi khô của cây rụt)

- Bộ phận dùng: vỏ rễ phơi khô của cây rụt, họ Bưởi (Aquifoliaceae)
- Tính vị quy kinh: ngọt, đắng vào kinh tỳ, vị, đại trường

- Tác dụng: lợi thủy, thẩm thấp, kiện tỳ, an thần
- Thành phần hóa học: rễ Mộc hương có tinh dầu (khoảng 1-3%), alkaloid, chất nhựa, Inulin, sesquiterpen lacton costusolid....
- Ứng dụng lâm sàng: chữa chứng khí trệ gây đầy trướng bụng, tức ngực khó thở, trừ đàm do đàm thấp, chữa đau dạ dày do tỳ vị hư hàn, chữa nôn mửa do tỳ vị hư. Hành khí, chỉ thống, điều khí trệ ở trường vị, kiện tỳ, ngừa trệ.
- Liều dùng : 2 -12g/ ngày

**\* Hậu phác nam**

- Tên khoa học: *Cinnamomum Lauraceae*
- Bộ phận dùng: vỏ phơi khô cây quế rừng *Cinnamomum*, họ Long não Lauraceae)
- Tính vị quy kinh: cay, ngọt, tính ấm vào kinh tỳ, vị, đại trường
- Tác dụng: hành khí hóa thấp giảm đau, giáng khí bình suyễn
- Ứng dụng lâm sàng: chữa chứng khí trệ gây đầy bụng, tức ngực, khó thở, trừ đờm nhiều do đàm thấp, chữa cơn đau dạ dày do tỳ vị hư hàn, nôn mửa do tỳ vị hư. Chữa đầy bụng, khó tiêu, nôn mửa, viêm đại tràng...
- Liều dùng: 4- 12g/ ngày

**\* Ngũ gia bì chân chim**

- Tên khoa học: *Cortex Acanthopanax trifoliati*
- Bộ phận dùng: vỏ thân và vỏ cành đã phơi hay sấy khô của cây Ngũ gia bì chân chim (*Schefflera heptaphylla Araliaceae*)
- Tính vị quy kinh: cay, ấm vào kinh can, thận
- Tác dụng: trừ phong thấp, tráng gân cốt, bổ thận
- Thành phần hóa học: lá và cành chứa tinh dầu, bao gồm hơn 60 thành phần, trong đó các chất chính là  $\alpha$  - pinen, sabinen, terpinen - 4 ol ...
- Ứng dụng lâm sàng: chữa đau khớp, đau dây thần kinh, đau các cơ do lạnh, phù do thiếu Vitamin B1, lợi niệu, các chứng chậm biết đi, người già gân cốt mềm yếu, lưng đau.
- Liều dùng: 8 -16g/ngày

**\* Sơn tra**

- Tên khoa học: *Fructus Mali*, họ Hoa hồng (*Rosaceae*).
- Tính vị, qui kinh: vị chua, ngọt, tính ấm vào kinh tỳ, vị, can.
- Tác dụng: tiêu thực, hoá tích.
- Thành phần hóa học: gồm acid citric, acid crataegic, acid cafiic, vitamin C, hydrat cacbon, protid, mỡ, calci, phospho, sắt, acid oleanic...
- Ứng dụng lâm sàng: ăn nhiều thịt, dầu hoặc trẻ em ăn sữa không tiêu, đầy bụng, ợ chua. Cầm ỉa chảy do ứ đọng thức ăn, ảnh hưởng đến tỳ vị gây ỉa chảy, bụng chướng đầy, chữa sán khí.
- Liều lượng: 8 - 20gam/ngày, dùng sống hay sao đen.
- Tác dụng dược lý: hạ huyết áp, an thần, tăng lưu lượng máu ở mạch vành, giãn mạch, chống loạn nhịp tim hạ lipid trong máu, chống vữa xơ động mạch do thuốc có tác dụng tăng nhanh bài tiết cholesterol.

**\* Xa tiền tử**

- Tên khoa học: *Semen Plantaginis*
- Bộ phận dùng: hạt phơi hay sấy khô của cây mã đề (*Plantago major* L.), họ Mã đề (*Plantaginaceae*)
- Tính vị quy kinh: vị ngọt, tính hàn vào kinh can, thận, tiểu trường
- Tác dụng: lợi niệu, thanh nhiệt, thanh can, hoạt thai
- Thành phần hóa học: toàn thân chứa một glucozit là aucubin hay rinantin còn gọi là aucubozit. Lá có chất nhầy, chất đắng, carotin, vitamin C, vitamin K...Hạt chứa chất nhầy, axit plantenolic, adnin và cholin.
- Ứng dụng lâm sàng: lợi tiểu, tăng thải ure, acid uric, muối. Cầm ỉa chảy, đái đỏ, đái ít, chữa viêm màng tiếp hợp, giảm thị lực, đờ khó, tăng huyết áp.
- Liều dùng: 8 - 16g/ngày

**\* Sinh khương**

- Tên khoa học: *Rhizoma Zingiberis*
- Bộ phận dùng: thân rễ tươi của cây gừng (*Zingiber officinale* Rose.), họ gừng (*Zingiberaceae*).

- Tính vị quy kinh: cay, hơi ấm vào kinh phế, vị, tỳ
- Tác dụng: giải biểu phát hãn, chữa nôn do lạnh, chỉ khái, giả độc.
- Thành phần hóa học: thân rễ chứa tinh dầu trong có D-cam-phen, b-phellandren, zingiberen, sesquiterpen alcol, chất cay gingeron, gingerol...
- Ứng dụng lâm sàng: chữa cảm mạo, nôn mửa do lạnh, kích thích tiêu hóa, chống đầy bụng, ợ hơi, giải độc, giảm độc tính của Bán hạ, Nam tinh, Phụ tử. Chữa đau bụng do lạnh, đầy trướng, không tiêu, kém ăn, nôn mửa do lạnh, ỉa chảy, lỵ ra máu, nhức đầu, cảm cúm, chân tay lạnh, mạch yếu, ho mất tiếng, ho suyễn, thấp khớp, ngứa dị ứng, chữa ho do lạnh.
- Liều dùng: 4 - 12g/ngày

**\* Bán hạ**

- Tên khoa học: *Rhizoma Pinelliae*
- Bộ phận dùng: củ của cây bán hạ
- Tính vị quy kinh: cay, hơi nóng vào kinh tỳ, vị
- Tác dụng: táo thấp, hóa đàm, hòa vị, tiêu viêm, tán kết
- Thành phần hóa học: tinh dầu, alcaloid, alcol, chất cay, chất nhày...
- Ứng dụng lâm sàng: táo thấp hóa đàm do tỳ vị không vận hóa thành đàm ẩm gây ho đờm nhiều, tức ngực, gầy, hoa mắt. Chữa nôn mửa do lạnh, phụ nữ nôn do có thai, đau họng, lao hạch. Nhuận trường chữa táo bón do hư chứng, do hàn, tiêu viêm, trừ mủ.
- Liều dùng: 6 - 12g/ngày

**1.3.6.2. Một số nghiên cứu về một số vị thuốc có trong bài thuốc**

- Sơn tra: một nghiên cứu trên thực nghiệm của Sơn tra cho thấy có tác dụng làm giảm các yếu tố kích thích tế bào 3T3-L1 hoạt động. Tế bào này tăng tổng hợp chất béo trung tính, rất nhạy cảm với các kích thích và thuốc tăng tổng hợp hoặc phân hủy lipid [97].

- Trần bì: sản phẩm chiết từ cùi của Trần bì đã làm giảm lượng chất béo trung tính, giảm cholesterol toàn phần và LDL-C động vật thực nghiệm được ăn chế độ có cholesterol cao, nhưng không làm thay đổi hoạt độ enzym AST và ALT trong máu [98].

- Sinh khương: nghiên cứu của các tác giả Úc (2009) cho thấy ở chuột công nuôi dưỡng bằng chế độ ăn giàu chất béo, sau đó được uống sản phẩm chiết từ củ gừng trong 6 tuần thấy có tác dụng làm giảm lượng triglycerid và cholesterol trong máu [99]. Một thử nghiệm lâm sàng ở Iran, bệnh nhân béo phì được sử dụng nước từ củ gừng hàng ngày trong 10 tuần thấy có giảm trọng lượng cơ thể, lượng triglycerid và cholesterol giảm hơn so với nhóm không được sử dụng nước gừng hàng ngày [83].

- Bán hạ: thành phần chính là  $\beta$ - sitosterol có tác dụng làm giảm cholesterol trong máu, ức chế hấp thu cholesterol từ ruột. Theo một nghiên cứu của nhóm tác giả Hàn Quốc (2006), sản phẩm chiết nước từ rễ cây Bán hạ có tác dụng làm giảm cân nặng và lượng TG và acid béo tự do trong máu chuột Zucker thực nghiệm [100].

- Hậu phác: một nghiên cứu tại Đức năm 2014 cho thấy dịch chiết từ Hậu phác nam có tác dụng làm giảm lượng triglycerid và cholesterol ở gan chuột được nuôi bằng chế độ ăn giàu chất béo trong 6 tuần [101]. Hỗn hợp tinh dầu táo, Hậu phác nam và một số vị thuốc khác có tác dụng làm giảm trọng lượng chuột cống được nuôi dưỡng bằng chế độ ăn giàu chất béo [102].

## Chương 2

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

#### 2.1. Chất liệu nghiên cứu

##### 2.1.1. Thuốc nghiên cứu

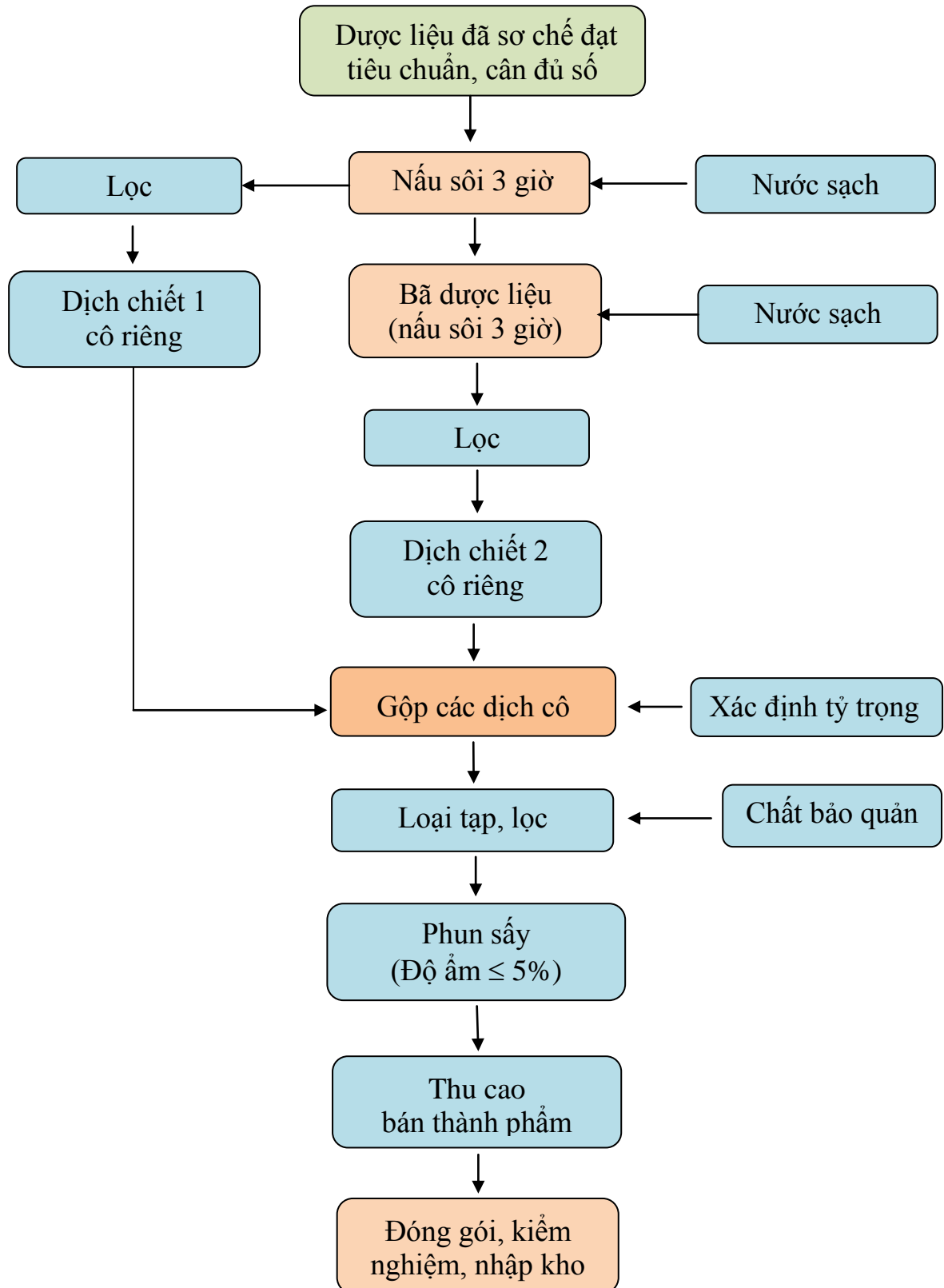
Tên Việt Nam	Tên khoa học	Số lượng (g)	Đạt tiêu chuẩn
Trần bì	<i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i>	08	ĐĐVN IV
Bạch linh	<i>Poria Cocos Wolf</i>	16	ĐĐVN IV
Ngũ gia bì	<i>Cortex Acanthopanax trifoliati</i>	08	ĐĐVN IV
Son tra	<i>Fructus Mali</i>	08	ĐĐVN IV
Xa tiền tử	<i>Semen Plantaginis</i>	08	ĐĐVN IV
Sinh khương	<i>Rhizoma Zingiberis</i>	02	ĐĐVN IV
Bán hạ nam	<i>Rhizoma Pinelliae</i>	08	ĐĐVN IV
Mộc hương nam	<i>Ilex Aquifoliaceae</i>	10	TCCS
Hậu phác nam	<i>Cortex Magnolieae officinalis</i>	06	TCCS
Tá dược			Vừa đủ

##### 2.1.2. Quy trình sản xuất thuốc Lipidan

- Quy trình sản xuất viên nang Lipidan (sơ đồ : 2.1; 2.2)
- Địa chỉ sản xuất: trung tâm sản xuất cao dược liệu công nghệ cao - Công ty cổ phần BV Pharma, Thành phố Hồ Chí Minh.
- Thuốc thử ở Viện Kiểm nghiệm thuốc trung ương - Bộ Y tế kiểm nghiệm đạt yêu cầu chất lượng theo tiêu chuẩn cơ sở.

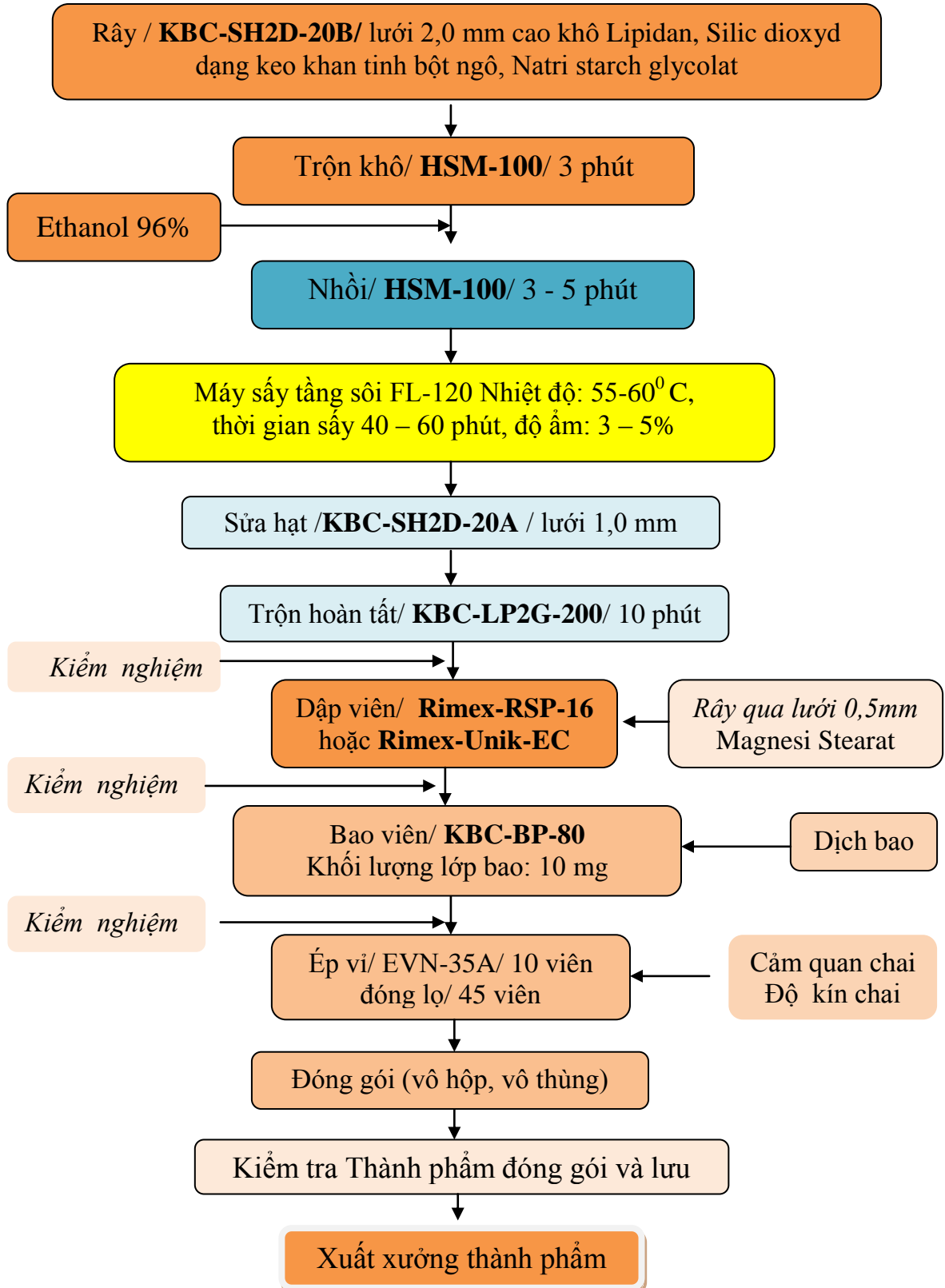
##### 2.1.3. Dạng bào chế

Thuốc ược ược ồ chế dư ớ i dạ ng vãn nang, hìm lư ợ ng 0,54g/vãn, ãng lợ 30 vãn. Các vị thuốc ược ược kiể m nghiệ m vồ chế theo tũu chuẩ n dư ợ c liệ u do Bộ Y tế quy ị nh.





### Sơ đồ 2.1. Các giai đoạn sản xuất



## Sơ đồ 2.2. Quy trình sản xuất

### 2.2. Đối tượng nghiên cứu

#### 2.2.1. Nghiên cứu trên động vật

- Chuột nhắt trắng (*Mus musculus*) chủng Swiss, khoẻ mạnh, cả hai giống trọng lượng trung bình  $25 \pm 2g$  (để nghiên cứu tác dụng trên lipid máu) và  $20 \pm 2g$  (nghiên cứu độc tính cấp) do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.

- Chuột cống trắng cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 150 - 180g.

- Thỏ chủng *Oryctolagus cuniculus*, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 1,8- 2,5 kg do Trung tâm dê - thỏ Sơn Tây (Viện chăn nuôi) cung cấp.

Động vật thực nghiệm được nuôi 3- 5 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn riêng cho từng loại (do Công ty liên doanh Guyomarc'h-VCN và Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương cung cấp), uống nước tự do.

#### 2.2.2. Nghiên cứu trên lâm sàng

Người có hội chứng rối loạn lipid máu được đưa vào diện nghiên cứu.

##### 2.2.2.1. Cỡ mẫu

Công thức được sử dụng để tính cỡ mẫu đánh giá sự thay đổi hàm lượng cholesterol trước và sau điều trị.

$$n = \frac{2 \sigma^2 (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

n: cỡ mẫu tối thiểu;  $\sigma$ : độ lệch chuẩn từ nghiên cứu thử nghiệm = 0,55

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ ;  $Z_{1-\beta} = 0,842$

$\mu_1$ : hàm lượng cholesterol trước điều trị là 6,16 (Nghiên cứu thử 10 BN).

$\mu_2$ : hàm lượng cholesterol sau điều trị là 5,70 (Nghiên cứu thử 10 BN).  
Nhu vậy, theo tính toán số bệnh nhân cần cho nghiên cứu là 85, thực tế chọn 90 bệnh nhân.

#### 2.2.2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân vào diện nghiên cứu

- Bệnh nhân hai giới (nam và nữ) điều trị tại Bệnh viện YHCT Bộ Công an.
- Chưa từng được điều trị bằng một thuốc RLLPM nào hoặc nếu được điều trị rồi thì cũng đã ngừng các thuốc đó ít nhất 3 tháng, không dùng các thuốc có thể gây RLLPM.
- Không phân biệt giới tính, nghề nghiệp.
- Tuổi  $\geq 30$
- Tự nguyện tham gia nghiên cứu này.

#### \* Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo YHHD

Bệnh nhân có hội chứng RLLPM thỏa mãn điều kiện [24], [42]:

+ CT  $\geq 6,5$  mmol/l, LDL-C  $\geq 4,2$  mmol/l

+ Hoặc TG  $> 2,3$  mmol/l

+ Hoặc CT từ 5,2 - 6,2 mmol/l, HDL-C  $< 0,91$  mmol/l.

Bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu có số đo huyết áp tâm thu từ 110 - 139 mmHg, huyết áp tâm trương 70 - 89 mm Hg (thuộc giai đoạn tiền tăng huyết áp theo JNC VII, tháng 6 năm 2003).

\* **Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo YHCT** (thể tý hư đàm thấp và thể tý thận dương hư) [13], [103], [104].

Tứ chẩn	Tỳ hư đàm thấp	Tỳ thận dương hư
Vọng	lưỡi bệu, có vết hàn răng, rêu trắng nhớt, hình thể mập	lưỡi bệu, rêu trắng, hình thể mập
Văn	nói bình thường, nhỏ yếu, nói to	nói bình thường, nhỏ yếu, nói to

Vấn	ăn kém, chậm tiêu, tứ chi rã rời, chướng bụng, tê nặng chân tay, tê nặng thân	đau lưng, mỏi gối, ù tai, tiểu đêm, hoa mắt, chóng mặt, bụng chướng, ăn kém
Thiết	mạch hoạt, cơ nhẽo	mạch trầm tế, cơ nhẽo

### 2.2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân ra khỏi diện nghiên cứu (YHHD)

- Bệnh nhân có hội chứng RLLPM thứ phát sau các bệnh: thiếu năng giáp, đái tháo đường, hội chứng thận hư, suy gan, suy thận.
- Bệnh nhân rối loạn tiêu hoá kéo dài ảnh hưởng tới hấp thu và chuyển hóa thuốc, phụ nữ có thai, đang cho con bú, người bị suy dinh dưỡng, người bệnh tâm thần, người đang sử dụng thuốc ảnh hưởng đến chuyển hoá lipid.
- Bệnh nhân mắc các bệnh nhiễm khuẩn, bệnh cấp tính kèm theo.
- Bệnh nhân nghiên cứu nhưng không chấp hành đúng theo tiêu chuẩn nghiên cứu (không uống thuốc đúng quy định, dùng thêm thuốc khác...).
- Bệnh nhân đang thực hiện chế độ ăn kiêng.

## 2.3. Địa điểm thực hiện nghiên cứu

### 2.3.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm

Nghiên cứu độc tính và tác dụng trên động vật thực nghiệm được tiến hành tại Bộ môn Dược lý trường Đại học Y Hà Nội và Bộ môn Dược lý - Học viện Quân Y.

### 2.3.2. Nghiên cứu trên lâm sàng

Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Y học cổ truyền Bộ Công an, thời gian nghiên cứu trên lâm sàng 10/2013- 7/2014.

## 2.4. Các trang thiết bị, hóa chất phục vụ cho nghiên cứu

### 2.4.1. Các trang thiết bị, hóa chất phục vụ cho nghiên cứu thực nghiệm

- Cholesterol tinh khiết (Merck - Đức).
- Dầu lạc (Công ty Trường An - Việt Nam).

- Propylthiouracil viên nén 50 mg (Biệt dược Lothisil<sup>®</sup> của hãng Young IL Pharma Hàn Quốc).
- Acid cholic (Sigma- Singapore)
- Poloxamer 407 (Sigma - Singapore)
- Atorvastatin viên nén 10mg - biệt dược Lipistad (hãng STADA- Việt Nam).
- Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), bilirubin toàn phần, protein, cholesterol toàn phần, triglycerid, HDL-cholesterol và creatinin của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo).
- Dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LMG hãng ABX- Diagnostics.
- Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.
- Máy Vet abc<sup>TM</sup> Animal Blood Counter của hãng Ugo- Basile (Italy).
- Máy xét nghiệm sinh hóa A25 Biosystem- Tây Ban Nha (Nghiên cứu độc tính bán trường diễn).
- Máy xét nghiệm sinh hóa XC- 55- Trung Quốc.

#### ***2.4.2. Các trang thiết bị, hóa chất phục vụ cho nghiên cứu trên lâm sàng***

- Dụng cụ, máy móc phục vụ xét nghiệm cận lâm sàng: bơm kim tiêm, pipet, ống nghiệm, huyết áp kế đồng hồ của Nhật Bản, 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 Celtralab và hãng Easylab (Đức).

### **2.5. Phương pháp nghiên cứu**

#### ***2.5.1. Nghiên cứu độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của Lipidan***

##### ***2.5.1.1. Nghiên cứu độc tính cấp***

Được tiến hành theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon [105].

Chuột nhất trắng được chia thành từng lô, mỗi lô 10 con.

Cho từng lô chuột uống thuốc thử Lipidan với liều từ liều cao nhất không gây chết tới liều thấp nhất gây chết 100% chuột. Chuột được nhịn ăn 12 giờ trước khi uống thuốc, vẫn uống nước đầy đủ.

Theo dõi số chuột chết trong 72 giờ đầu và tình trạng chung của chuột trong 7 ngày sau khi uống thuốc (ăn uống, hoạt động, đi lại, bài tiết, ...).

Nếu chuột chết, mổ đánh giá đại thể tổn thương của các cơ quan. Xác định liều chết 50% (LD<sub>50</sub>) theo tỷ lệ chuột chết trong vòng 72 giờ đầu.

#### 2.5.1.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Độc tính bán trường diễn trên thỏ theo đường uống được tiến hành theo hướng dẫn của WHO [106].

Thỏ được chia làm 3 lô, mỗi lô 12 con, mỗi con nhốt riêng một chuồng.

- Lô chứng: uống nước cất 5ml/kg/ngày  
 - Lô trị 1: uống Lipidan liều 0,3 g/kg/ngày (*liều có tác dụng tương đương trên người, tính theo hệ số 3*).

- Lô trị 2: uống Lipidan liều 1,5 g/kg/ngày (*gấp 5 lần lô trị 1*)

Thỏ được uống nước hoặc thuốc thử với thể tích đồng nhất 5 ml/kg/ngày trong 6 tuần liền, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

#### 2.5.1.3. Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu

- Tình trạng chung, thể trọng của thỏ.
- Đánh giá chức phận tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, công thức bạch cầu, số lượng bạch cầu và tiểu cầu.
- Đánh giá tổn thương gan thông qua hoạt độ enzym ALT, AST trong máu.
- Đánh giá chức năng thận bằng định lượng nồng độ ure, creatinin huyết thanh.
- Các thông số theo dõi được kiểm tra tại 3 thời điểm: trước khi uống thuốc, sau 3 tuần và sau 6 tuần uống thuốc.
- Mô bệnh học: sau 6 tuần uống thuốc, tất cả thỏ được mổ quan sát đại thể

các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số thỏ mỗi lô.

### **2.5.2. Đánh giá tác dụng của Lipidan trên mô hình gây rối loạn lipid máu thực nghiệm.**

#### **2.5.2.1. Mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế nội sinh**

Sử dụng và điều chỉnh mô hình gây tăng lipid máu nội sinh bằng Poloxamer 407 (P- 407) theo Millar và cộng sự [107].

Chuẩn bị dung dịch P- 407 2 % bằng cách pha 0,4 g P- 407 trong 20 ml nước muối sinh lý, để tủ lạnh qua đêm để làm tăng độ tan của P- 407.

Chuột nhắt trắng được chia làm 5 lô, mỗi lô 10 con.

+ **Lô 1** (chứng trắng): uống nước cất hàng ngày, ngày thứ 7 tiêm màng bụng nước muối sinh lý 10 ml/kg.

+ **Lô 2** (mô hình): uống nước cất hàng ngày, ngày thứ 7 tiêm màng bụng P- 407 liều 200mg/kg.

+ **Lô 3** (chứng dương): uống atorvastatin liều 100 mg/kg hàng ngày, ngày thứ 7 tiêm màng bụng P- 407 liều 200mg/kg.

+ **Lô 4** (Lipidan liều1): uống Lipidan liều 6,0g/kg hàng ngày, ngày thứ 7 tiêm màng bụng P- 407 liều 200mg/kg.

+ **Lô 5** (Lipidan liều 2): uống Lipidan liều 12,0g/kg hàng ngày, ngày thứ 7 tiêm màng bụng P- 407 liều 200mg/kg.

Chuột được uống Lipidan, atorvastatin hoặc nước cất trong 7 ngày. Vào ngày thứ 7, chuột ở các lô (trừ lô 1) được tiêm màng bụng P- 407. Tất cả các chuột được nhịn ăn trong 24 giờ, uống nước tự do. Ngày thứ 8, 24 giờ kể từ khi tiêm P- 407, tất cả các chuột được lấy máu động mạch cảnh làm xét nghiệm định lượng triglycerid (TG), cholesterol toàn phần (TC), HDL-cholesterol (HDL- C).

Chỉ số non- HDL- cholesterol (cholesterol không phải HDL) được tính bằng công thức:

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

#### 2.5.2.2. Mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế ngoại sinh

Mô hình gây tăng lipid máu theo cơ chế ngoại sinh được tiến hành theo phương pháp của Nassiri và cộng sự (2009) [108] có điều chỉnh hàm lượng acid cholic và PTU theo nghiên cứu của Nguyễn Phương Thanh (2011) [109].

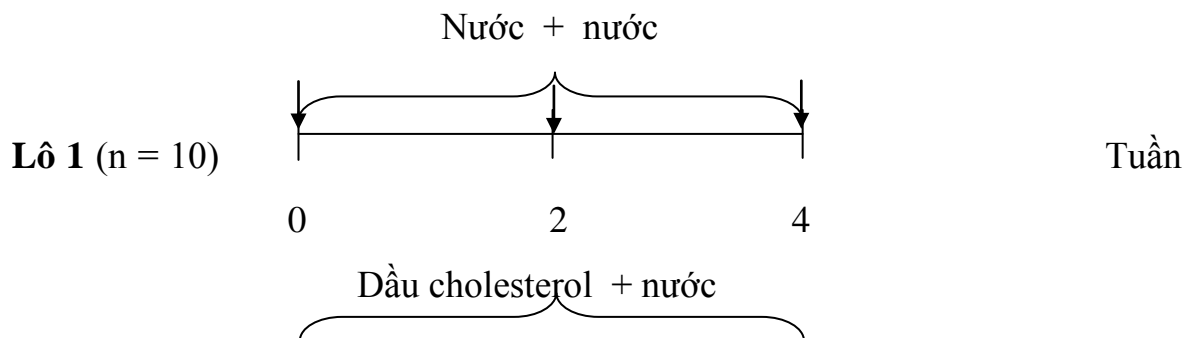
Cho chuột uống hỗn hợp dầu cholesterol bao gồm: cholesterol, acid cholic, propylthiouracil (PTU) pha trong dầu lạc (bảng 2.1) với hàm lượng 10 ml/kg/ngày trong 4 tuần.

**Bảng 2.1. Thành phần hỗn hợp dầu cholesterol**

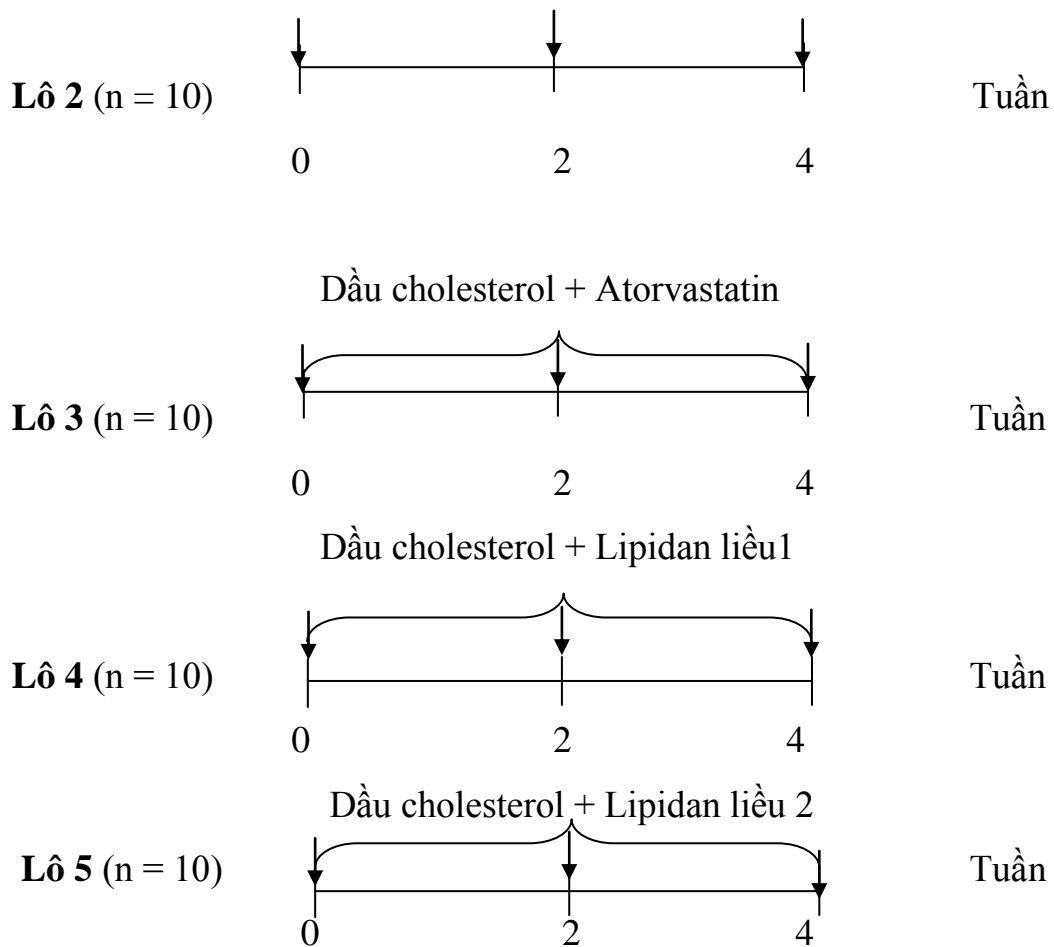
Thành phần	Mô hình Nassiri	Mô hình đã điều chỉnh
Cholesterol (g/mL)	0,1	0,1
Acid cholic (g/mL)	0,1	0,01
PTU (g/mL)	0,03	0,005
Dầu lạc vừa đủ	1 mL	1 mL

Chuột cống được chia thành 5 lô, mỗi lô 10 con với tỉ lệ đực/cái như nhau ở mỗi lô.

Các lô chuột được uống thuốc hàng ngày trong 4 tuần như sau:







### Sơ đồ 2.3. Quy trình nghiên cứu thực nghiệm

+ **Lô 1** (chứng trắng): hàng ngày chuột uống nước cất với thể tích 1ml/100g thể trọng.

+ **Lô 2** (mô hình): hàng ngày chuột được uống hỗn hợp dầu cholesterol 1ml/100g thể trọng.

+ **Lô 3** (chứng dương): hàng ngày chuột uống hỗn hợp dầu cholesterol ml/100g thể trọng và Atorvastatin 10mg/kg thể trọng.

+ **Lô 4** (Lipidan liều 1): hàng ngày chuột được uống hỗn hợp dầu cholesterol 1ml/100g thể trọng và Lipidan 0,7g /kg thể trọng (*liều có tác dụng tương đương trên người, tính theo hệ số 7*).

+ **Lô 5** (Lipidan liều 2): hàng ngày chuột được uống hỗn hợp dầu cholesterol 1ml/100g thể trọng và Lipidan 1,4g/kg thể trọng.

Thuốc thử và thuốc chứng dương được uống 2 giờ sau khi uống hỗn hợp dầu cholesterol.

Tiến hành cân trọng lượng chuột ở tất cả các lô tại thời điểm trước, sau nghiên cứu 1, 2 và 4 tuần.

Tại thời điểm trước nghiên cứu, sau 2 tuần và sau 4 tuần, chuột được nhịn ăn qua đêm (vẫn uống nước tự do), lấy máu đuôi chuột để định lượng các chỉ số lipid máu: Cholesterol toàn phần (TC), triglycerid (TG), HDL cholesterol (HDL- C) và tính chỉ số non- HDL- cholesterol.

### **2.5.3. Đánh giá tác dụng của viên nang Lipidan trong điều trị rối loạn lipid máu ở người bệnh.**

#### *2.5.3.1. Phương pháp nghiên cứu*

Thử nghiệm lâm sàng mở, so sánh trước và sau điều trị.

#### *2.5.3.2. Tiến hành nghiên cứu*

\* Chọn 90 bệnh nhân, trong đó 45 bệnh nhân thể tý hư đàm thấp (nhóm A) và 45 bệnh nhân thể tý thận dương hư (nhóm B).

- Bệnh nhân được khám 2 lần độc lập, qua 2 bàn khám tại bệnh viện YHCT Bộ Công an. Chọn 90 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào diện nghiên cứu.

- Làm bệnh án: bệnh nhân được khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng vào thời điểm trước điều trị (D<sub>0</sub>) và sau 42 ngày điều trị (D<sub>42</sub>).

\* Cách dùng thuốc (viên nang Lipidan)

- Viên nang Lipidan hàm lượng 0,54g/viên.

- Cách dùng: mỗi ngày uống 9 viên, chia làm 3 lần, mỗi lần 3 viên, uống trước ăn 30 phút, uống thuốc liên tục trong 42 ngày.

#### *2.5.3.3. Các chỉ số nghiên cứu*

- Chỉ số khối cơ thể (BMI): tính BMI cho bệnh nhân vào thời điểm trước điều trị (D<sub>0</sub>), sau điều trị 42 ngày (D<sub>42</sub>), theo công thức:

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

$$\frac{\text{[Chiều cao (m)]}^2}{\text{[Chiều cao (m)]}^2}$$

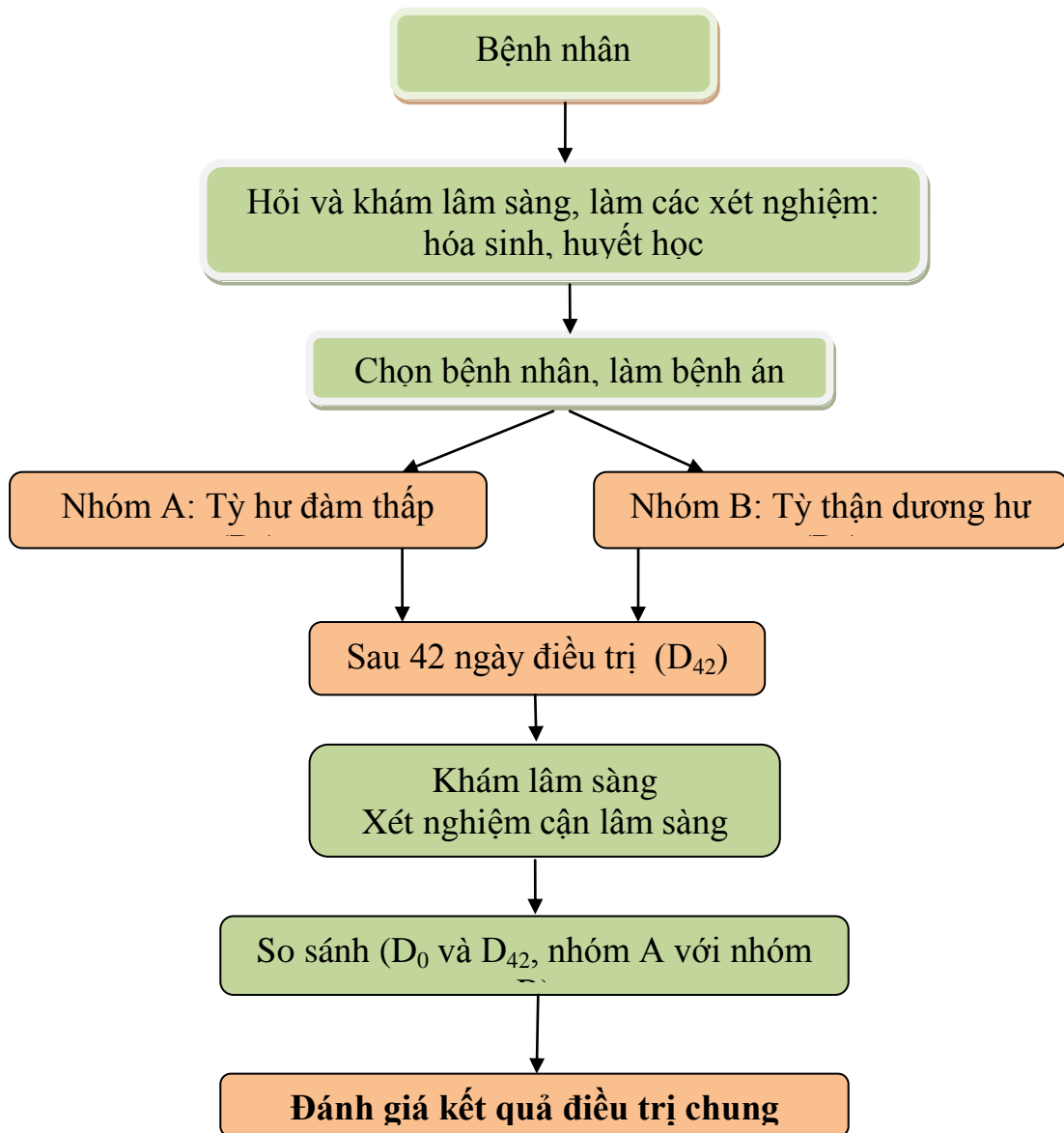
Trọng lượng cơ thể: cân bệnh nhân vào buổi sáng, lúc đói.

Chiều cao: đo một lần lúc bắt đầu điều trị bằng thước trên cân đồng hồ.

- Mạch, huyết áp bệnh nhân: đo huyết áp bệnh nhân hàng ngày vào khoảng 8 đến 9 giờ sáng ở tư thế nằm. Bệnh nhân được nghỉ ngơi trước khi đo ít nhất 15 phút. Lần khám đầu tiên đo huyết áp ở cả 2 tay, ghi nhận số huyết áp ở tay nào cao hơn làm mốc theo dõi trong suốt thời gian nghiên cứu. Bệnh nhân không hút thuốc lá, không dùng chất kích thích hay bất kỳ một loại thuốc nào khác có ảnh hưởng tới huyết áp.

- Chỉ số huyết học và sinh hoá máu: bệnh nhân được lấy máu tĩnh mạch vào buổi sáng (lúc chưa ăn sáng) và cách bữa ăn tối hôm trước ít nhất là 12 giờ. Các chỉ số theo dõi xét nghiệm gồm: Công thức máu, chỉ số lipid máu (cholesterol, triglycerid, HDL- C, LDL- C), chỉ số đánh giá chức năng gan, thận (ALT, AST, ure, creatinin), glucose máu.

- Các tác dụng không mong muốn trong quá trình dùng thuốc.



**Sơ đồ 2.4. Quy trình nghiên cứu trên lâm sàng**

#### 2.5.3.4. Tiêu chuẩn đánh giá kết quả

\* *Đánh giá theo YHHD dựa trên xét nghiệm cận lâm sàng:*

Chia làm 4 loại dựa theo tiêu chuẩn nghiên cứu lâm sàng của Bộ Y tế Trung Quốc [42],[110], [111].

- **Loại tốt:** đạt ít nhất một trong các mức độ:

- + CT giảm > 20%
- + TG giảm > 40%
- + HLD- C tăng  $\geq 0,259$  mmol/l
- + LDL- C giảm < 3,90 mmol/l

- **Loại khá:** đạt ít nhất một trong các mức độ:

- + CT giảm 10% - 20%.
- + TG giảm 20% - 40%.
- + HLD- C tăng từ 0,120- 0,258 mmol/l.
- + LDL- C giảm 3,900 - 4,90 mmol/l.

- **Không hiệu quả:** không thay đổi các chỉ tiêu hoặc thay đổi ít (ở dưới mức các chỉ tiêu của hiệu quả khá).

- **Xấu:** đạt ít nhất một trong các mức độ:

- + CT tăng > 10%.
- + TG tăng  $\geq$  10%.
- + HLD- C giảm  $\geq$  0,120 mmol/l.

- **Loại tốt:**

- + Mạch hết hoạt, hết trầm tế.
- + Rêu lưỡi hết trắng nhờn, hình thái lưỡi cân đối.
- + Hết đau đầu, chóng mặt.
- + Hết tê mỏi, hết nặng nề.
- + Hết tức ngực, hết chướng bụng
- + Hoạt động bình thường...

- **Loại khá:** các triệu chứng lâm sàng giảm nhưng chưa hết hẳn.

- + Mạch hết nhu hoãn.
- + Rêu lưỡi còn trắng nhờn, chất lưỡi còn bệu, còn ngắn răng.
- + Còn biểu hiện đau đầu, chóng mặt.
- + Còn cảm giác tê mỏi, nặng nề.
- + Còn tức ngực nhẹ.
- + Cử động đỡ nặng nề.

- **Không hiệu quả:** các triệu chứng lâm sàng không thay đổi.

- **Xấu:** các triệu chứng không thay đổi mà có thể còn tăng lên.

## **2.6. Xử lý số liệu**

- Số liệu thu được trong nghiên cứu được xử lý theo phương pháp xác suất thống kê y sinh học.

- Xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0, kiểm định sự khác biệt các giá trị bằng test t-Student và test “trước- sau”. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

## **2.7. Đạo đức trong nghiên cứu**

- Nghiên cứu được thông qua Hội đồng chăm đề cương nghiên cứu sinh của trường Đại học Y Hà Nội.

- Được sự đồng ý của Hội đồng khoa học và đạo đức Bệnh viện YHCT Bộ Công an - Hà Nội.

- Tất cả bệnh nhân tự nguyện hợp tác tham gia nghiên cứu.

- Nghiên cứu chỉ nhằm bảo vệ, nâng cao sức khỏe cho bệnh nhân, không nhằm mục đích nào 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.

## **2.8. Kiểm soát sai số**

- Phát tờ hướng dẫn về chế độ ăn cho người bệnh (phụ lục: 3).

- Hướng dẫn chế độ ăn cho bệnh nhân.

- Thuốc cấp cho bệnh nhân hoàn toàn miễn phí.

- Bệnh nhân uống hết thuốc, trả vỏ thuốc và phát thuốc tiếp lần sau.

## **Chương 3**

### **KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

#### **3.1. Độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nang Lipidan**

##### **3.1.1. Độc tính cấp**

Tiến hành xác định độc tính cấp và tính LD<sub>50</sub> của Lipidan trên chuột nhắt trắng theo đường uống, kết quả cho thấy:

- Chuột nhắt trắng được uống Lipidan với liều tăng dần từ 17,3 g/kg/ngày đến 43,2 g/kg/ngày (gấp 36,0 lần liều tương đương liều điều trị trên người) với lượng uống mỗi lần 0,25 ml/10g cân nặng, uống 3 lần/24giờ, các lần uống cách nhau 2 giờ.

- Trong vòng 72 giờ đầu sau khi uống thuốc, chuột vẫn ăn uống, hoạt động và bài tiết bình thường. Không thấy có biểu hiện ngộ độc ở chuột cũng như không có chuột nào chết.

- Theo dõi tiếp trong 7 ngày sau uống thuốc, thấy chuột vẫn hoàn toàn bình thường, không có biểu hiện gì đặc biệt.

Do không thể tăng độ đậm đặc của thuốc cũng như không thể tăng thể tích cho chuột uống nên chưa xác định được độc tính cấp và chưa tính được LD<sub>50</sub> của Lipidan trên chuột nhắt trắng theo đường uống.

##### **3.1.2. Độc tính bán trường diễn**

###### **3.1.2.1. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của thỏ**

Trong thời gian thực nghiệm, không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở cả 3 lô thỏ. Tất cả thỏ ở 3 lô đều hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô.

**Bảng 3.1. Ảnh hưởng của Lipidan đến thể trọng thỏ**

<i>Thời gian</i>	<i>Lô chứng</i> (n=12)		<i>Lô trị 1</i> (n=12)		<i>Lô trị 2</i> (n=12)		P
	Trọng lượng (kg)	% ↑ trọng lượng	Trọng lượng (kg)	% ↑ trọng lượng	Trọng lượng (kg)	% ↑ trọng lượng	
Trước uống thuốc (1)	2,06 ± 0,17		2,05 ± 0,19		2,03 ± 0,19		> 0,05
Sau 3 tuần uống thuốc (2)	2,28 ± 0,19	10,35 ± 3,96	2,27 ± 0,13	11,08 ± 4,71	2,25 ± 0,16	11,14 ± 5,17	> 0,05
p (1-2)	< 0,05		< 0,05		< 0,05		
Sau 6 tuần uống thuốc (3)	2,45 ± 0,19	18,95 ± 6,28	2,47 ± 0,12	21,08 ± 8,07	2,43 ± 0,12	20,34 ± 8,61	> 0,05
p (1-3)	< 0,05		< 0,05		< 0,05		

Kết quả ở bảng 3.1 cho thấy: sau 3 tuần và 6 tuần uống thuốc, trọng lượng thỏ ở cả 3 lô đều tăng so với trước nghiên cứu. Mức gia tăng trọng lượng thỏ giữa các lô khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



## 3.1.2.2. Đánh giá chức năng tạo máu

**Bảng 3.2. Ảnh hưởng của Lipidan đến số lượng hồng cầu trong máu thỏ**

<i>Thời gian</i>	<i>Số lượng hồng cầu ( T/l )</i>			p
	Lô chứng (n=12)	Lô trị 1 (n=12)	Lô trị 2 (n=12)	
Trước uống thuốc (1)	5,12 ± 0,13	5,31 ± 0,15	5,26 ± 0,23	> 0,05
Sau 3 tuần uống thuốc (2)	5,09 ± 0,64	5,28 ± 0,31	5,33 ± 0,17	> 0,05
p (1-2)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc (3)	5,26 ± 0,72	5,32 ± 0,19	5,21 ± 0,32	> 0,05
p (1-3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Bảng 3.3. Ảnh hưởng của Lipidan đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu thỏ**

<i>Thời gian</i>	<i>Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl )</i>			p
	Lô chứng (n=12)	Lô trị 1 (n=12)	Lô trị 2 (n=12)	
Trước uống thuốc (1)	10,12± 0,91	10,72± 0,55	10,20 ± 0,63	> 0,05
Sau 3 tuần uống thuốc (2)	10,24± 0,63	10,82± 0,44	10,25± 0,63	> 0,05
p (1-2)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc (3)	10,43± 0,75	10,54± 0,53	10,52± 0,64	> 0,05
p (1- 3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Bảng 3.4. Ảnh hưởng của Lipidan đến hematocrit trong máu thỏ**

<i>Thời gian</i>	<i>Hematocrit (%)</i>			p
	Lô chứng (n=12)	Lô trị 1 (n=12)	Lô trị 2 (n=12)	
Trước uống thuốc (1)	0,30 ± 0,03	0,32 ± 0,07	0,31 ± 0,14	> 0,05
Sau 3 tuần uống thuốc (2)	0,31 ± 0,02	0,31 ± 0,03	0,31 ± 0,23	> 0,05
p (1-2)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc (3)	0,31 ± 0,12	0,32 ± 0,01	0,32 ± 0,15	> 0,05
p (1-3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Bảng 3.5. Ảnh hưởng của Lipidan đến số lượng bạch cầu trong máu thỏ**

<i>Thời gian</i>	<i>Số lượng bạch cầu (G/l)</i>			p
	Lô chứng (n=12)	Lô trị 1 (n=12)	Lô trị 2 (n=12)	
Trước uống thuốc (1)	6,17 ± 1,12	6,38 ± 1,71	6,54 ± 1,21	> 0,05
Sau 3 tuần uống thuốc (2)	6,42 ± 1,37	6,19 ± 1,07	6,96 ± 1,37	> 0,05
p (1- 2)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc (3)	6,51 ± 1,64	6,41 ± 1,25	6,75 ± 2,01	> 0,05
p (1-3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Bảng 3.6. Ảnh hưởng của Lipidan đến công thức bạch cầu trong máu thỏ**

<i>Thời gian</i>	<i>Công thức bạch cầu (%)</i>					
	Lô chứng (n=12)		Lô trị 1 (n=12)		Lô trị 2 (n=12)	
	Lympho	Trung tính	Lympho	Trung tính	Lympho	Trung tính
Trước uống thuốc (1)	59,75 ± 4,18	37,12 ± 7,23	59,16 ± 3,21	36,86 ± 8,04	59,64 ± 5,21	37,87 ± 7,16
Sau 3 tuần uống thuốc (2)	59,89 ± 4,25	37,73 ± 7,18	59,86 ± 4,92	37,06 ± 6,73	59,84 ± 5,21	37,53 ± 7,38
p (1-2)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 6 tuần uống thuốc (3)	58,99 ± 5,02	37,25 ± 7,62	59,40 ± 4,61	36,93 ± 7,37	59,56 ± 7,03	37,74 ± 5,34
p (1-3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

**Bảng 3.7. Ảnh hưởng của Lipidan đến số lượng tiểu cầu trong máu thỏ**

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/l)			p
	Lô chứng (n=12)	Lô trị 1 (n=12)	Lô trị 2 (n=12)	
Trước uống thuốc (1)	301,13±62,56	302,98±75,12	309,13±63,29	> 0,05
Sau 3 tuần uống thuốc (2)	303,26±67,11	307,06 ± 74,27	305,45±66,47	> 0,05
p (1-2)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc (3)	303,19±65,53	305,16± 72,17	307,71±64,57	> 0,05
p (1-3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.2 đến 3.7 cho thấy: sau 3 tuần và 6 tuần uống Lipidan, tất cả các kết quả xét nghiệm miễn dịch chức năng tại ổ mủ ở lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với

lơ chữ ng về so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc (p > 0,05).

### 3.1.2.3. Đánh giá độc tính trên gan

**Bảng 3.8. Ảnh hưởng của Lipidan đến hoạt độ AST trong máu thỏ**

Thời gian	Hoạt độ AST (UI/l)			p
	Lô chứng (n=12)	Lô trị 1 (n=12)	Lô trị 2 (n=12)	
Trước uống thuốc (1)	40,78 ± 7,15	40,23 ± 5,98	41,43 ± 6,58	> 0,05
Sau 3 tuần uống thuốc (2)	41,08 ± 6,37	40,91 ± 6,72	40,22 ± 7,13	> 0,05
p (1-2)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc (3)	41,21 ± 7,09	41,56 ± 6,23	40,57 ± 7,23	> 0,05
p (1-3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Bảng 3.9. Ảnh hưởng của Lipidan đến hoạt độ ALT trong máu thỏ**

Thời gian	Hoạt độ ALT (UI/l)			p
	Lô chứng (n=12)	Lô trị 1 (n=12)	Lô trị 2 (n=12)	
Trước uống thuốc (1)	39,92 ± 4,98	40,50 ± 5,03	37,07 ± 6,01	> 0,05
Sau 3 tuần uống thuốc (2)	40,08 ± 5,01	40,77 ± 5,70	38,21 ± 5,76	> 0,05
p (1-2)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc (3)	41,39 ± 5,55	42,01 ± 6,03	37,14 ± 5,12	> 0,05
p (1-3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở các bảng 3.8 và 3.9 cho thấy: sau 3 tuần và 6 tuần uống Lipidan, các xét nghiệm đánh giá độc tính trên gan (hoạt độ AST, ALT) trong máu thỏ ở cả lô trị 1 (uống Lipidan liều 0,3g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống

Lipidan liều 1,5g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

#### 3.1.2.4. Ảnh hưởng của Lipidan chức năng thận

**Bảng 3.10. Ảnh hưởng của Lipidan đến nồng độ ure trong máu thử**

Thời gian	Ure (mmol/l)			p
	Lô chứng (n=12)	Lô trị 1 (n=12)	Lô trị 2 (n=12)	
Trước uống thuốc (1)	5,29 ± 0,22	5,12 ± 0,91	4,92 ± 0,89	> 0,05
Sau 3 tuần uống thuốc (2)	5,31 ± 0,38	5,12 ± 0,75	5,01 ± 0,87	> 0,05
p (1,2)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc (3)	5,27 ± 0,25	5,11 ± 0,98	4,96 ± 0,74	> 0,05
p (1,3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Bảng 3.11. Ảnh hưởng của Lipidan đến nồng độ creatinin trong máu thử**

Thời gian	Creatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )			p
	Lô chứng (n=12)	Lô trị 1 (n=12)	Lô trị 2 (n=12)	
Trước uống thuốc (1)	60,32 ± 9,85	61,36 ± 7,67	60,27 ± 8,51	> 0,05
Sau 3 tuần uống thuốc (2)	61,05 ± 7,94	61,53 ± 7,89	60,74 ± 8,37	> 0,05
p (1-2)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 6 tuần uống thuốc (3)	60,58 ± 8,01	62,57 ± 8,12	61,43 ± 8,75	> 0,05
p (1- 3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.10 và 3.11 cho thấy: sau 3 tuần và 6 tuần uống Lipidan, nồng độ ure và creatinin trong máu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt đáng kể so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc (p > 0,05).

### 3.1.2.5. Thay đổi về mô bệnh học

\* *Đại thể*: Trên tất cả các thử nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của thỏ.

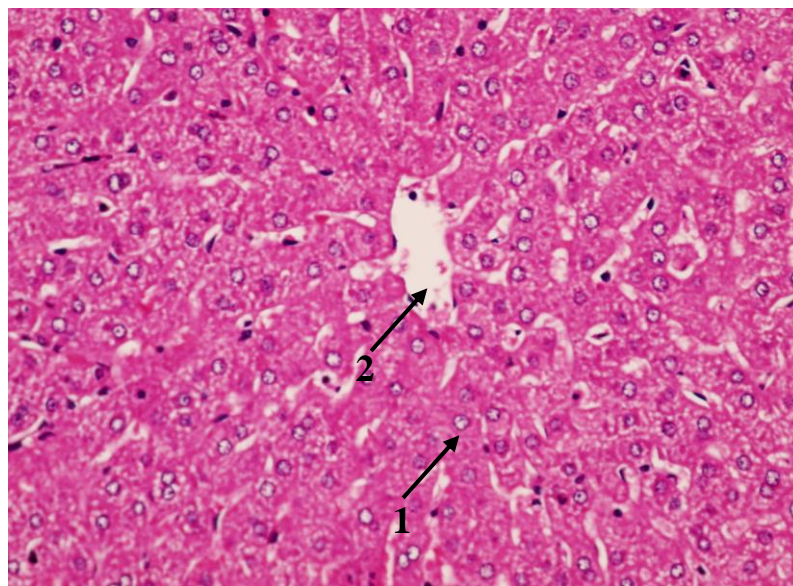
\* *Vi thể*:

- *Hình thái vi thể gan*:

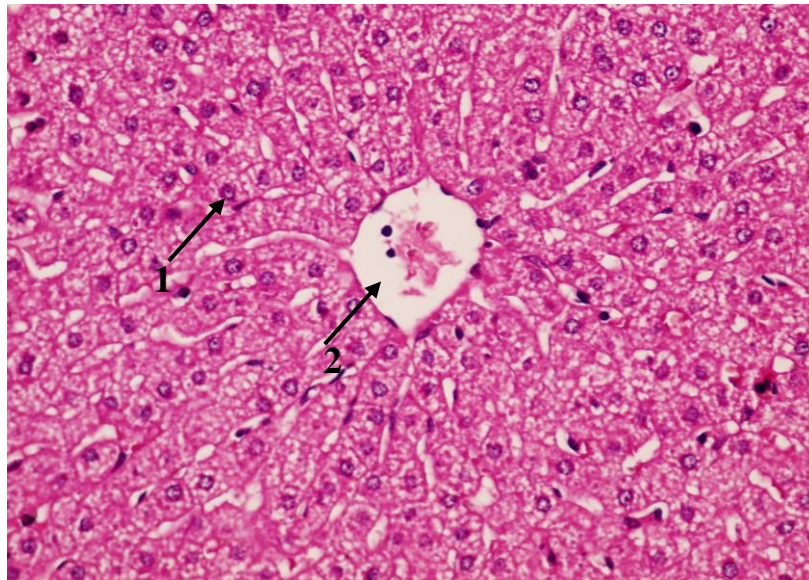
+ Lô chứng: tế bào gan bình thường, cấu trúc tiểu thùy gan, khoảng cửa và mạch máu bình thường (*Ảnh 3.1*).

+ Lô trị 1 (uống Lipidan liều 0,3g/kg/ngày): cấu trúc gan bình thường, không thấy hình ảnh tổn thương. (*Ảnh 3.2*).

+ Lô trị 2 (uống Lipidan liều 1,5g/kg/ngày): cấu trúc gan bình thường, không thấy hình ảnh tổn thương (*Ảnh 3.3*).

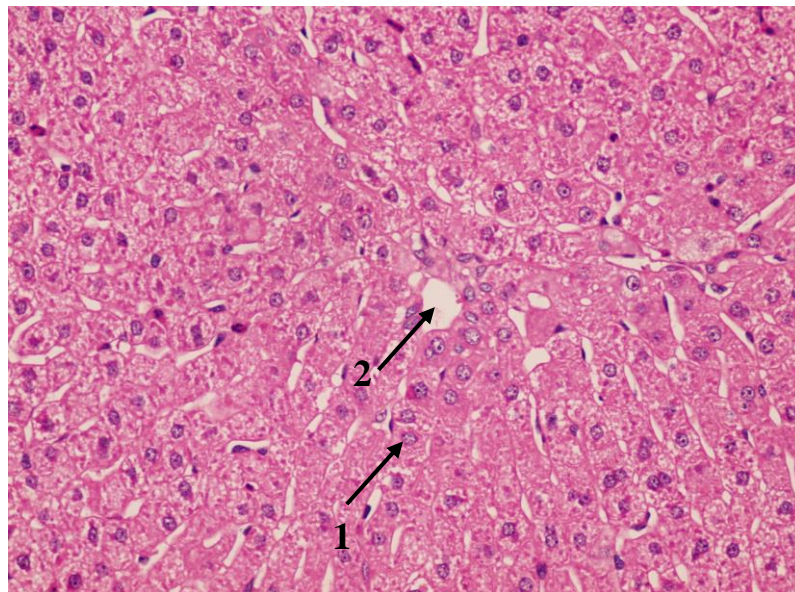


**Ảnh 3.1: Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng (thỏ số 2) (HE x 400).**  
**1. Tế bào gan bình thường**    **2. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy**  
 (HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần)



**Ảnh 3.2: Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 1 (thỏ số 13)**  
**sau 6 tuần uống Lipidan (HE x 400)**

**1. Tế bào gan bình thường**    **2. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy**



**Ảnh 3.3: Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 2 (thỏ số 26)**

**sau 6 tuần uống Lipidan (HE x 400)**

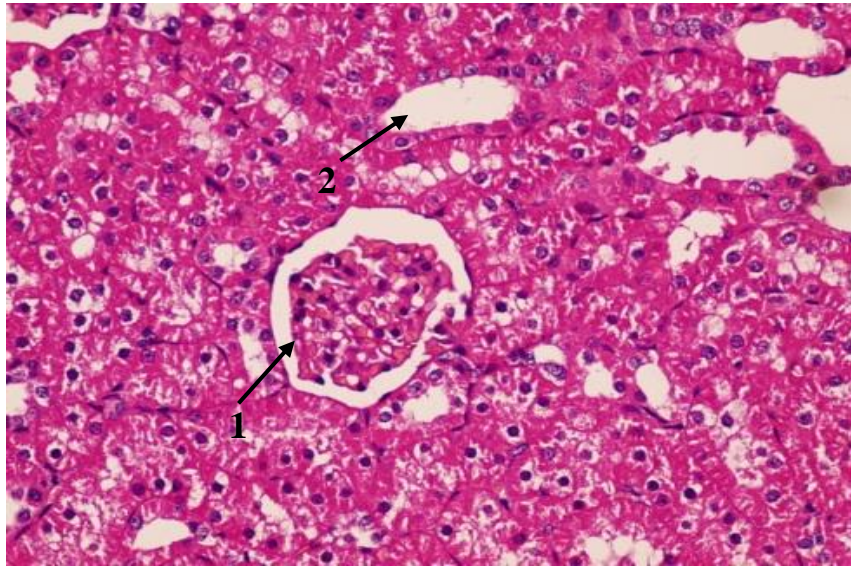
**1. Tế bào gan bình thường    2. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy**

- Hình thái vi thể thận:

+ Lô chửng: cấu trúc vùng vỏ và vùng tủy bình thường. Cầu thận và ống thận bình thường (*Ảnh 3.4*).

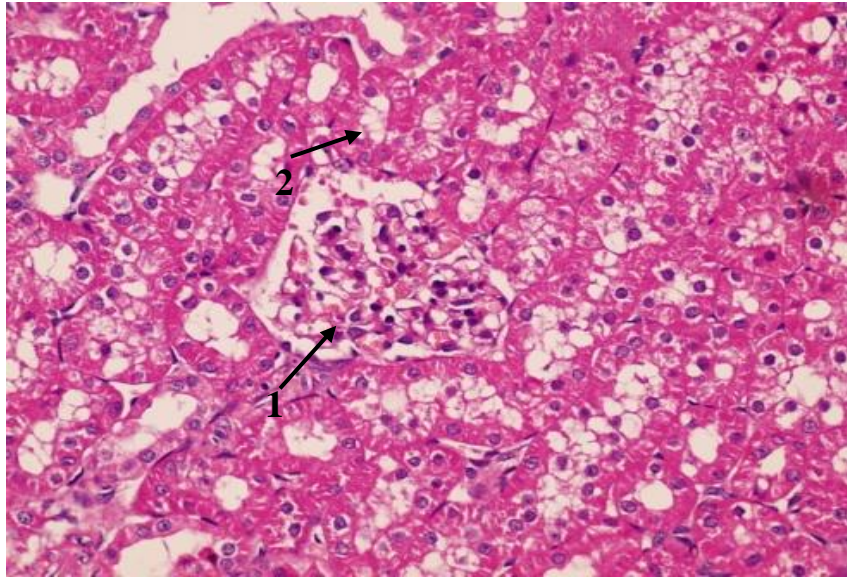
+ Lô trị 1: cấu trúc vi thể thận bình thường, không thấy hình ảnh tổn thương (*Ảnh 3.5*).

+ Lô trị 2: cấu trúc vi thể của thận bình thường, không thấy hình ảnh tổn thương (*Ảnh 3.6*).



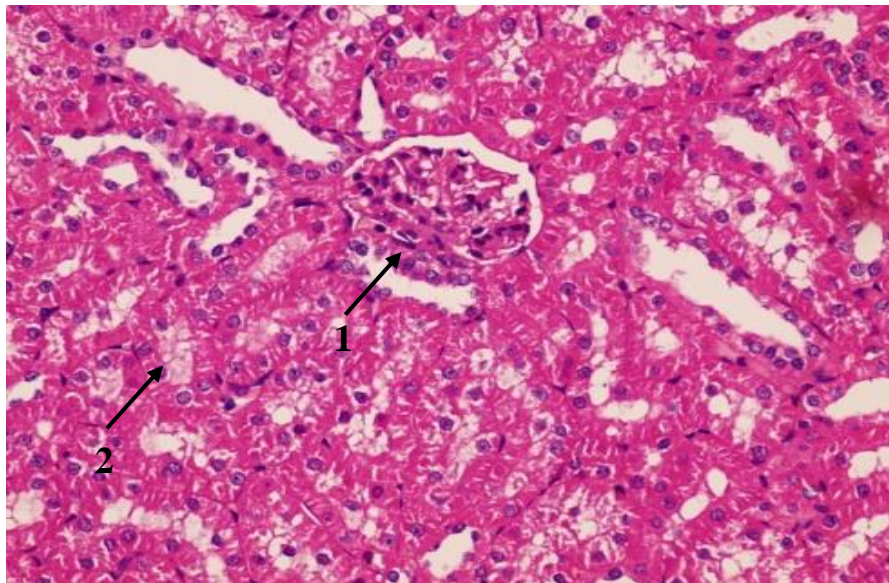
**Ảnh 3.4: Hình thái vi thể thận thỏ lô chửng (thỏ số 2) (HE x 400)**  
**1. Cầu thận bình thường    2. Ống thận bình thường**





**Ảnh 3.5: Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 1 (thỏ số 13)  
sau 6 tuần uống Lipidan (HE x 400)**

**1. Cầu thận bình thường      2. Ống thận bình thường**



**Ảnh 3.6: Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 2 (thỏ số 26)  
sau 6 tuần uống Lipidan (HE x 400)**

**1. Cầu thận bình thường      2. Ống thận bình thường**

### **3.2. Tác dụng của Lipidan trên mô hình gây rối loạn lipid máu trên thực nghiệm**

### 3.2.1. Tác dụng của Lipidan trên mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế nội sinh.

#### 3.2.1.1. Sự thay đổi trọng lượng chuột

**Bảng 3.12. Thay đổi trọng lượng chuột trong thời gian nghiên cứu**

<i>Lô</i>	<i>n</i>	<i>Trọng lượng cơ thể chuột</i>		
		$\bar{X} \pm SE, (g)$		
		Trước NC	Sau 7 ngày	(%) ↑
Lô 1: Chứng trắng	10	23,4 ± 0,4	25,3 ± 0,4	8,1
Lô 2: Mô hình	10	23,1 ± 0,5	24,8 ± 0,5	7,4
Lô 3: Atorvastatin 100mg/kg	10	23,9 ± 0,5	25,6 ± 0,4	7,1
Lô 4: Lipidan 6,0 g/kg	10	23,4 ± 0,2	24,9 ± 0,5	7,8
Lô 5: Lipidan 12,0g/kg	10	23,2 ± 0,4	25,2 ± 0,6	8,6

Kết quả ở bảng 3.12 cho thấy tại thời điểm trước nghiên cứu, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trọng lượng cơ thể giữa các nhóm chuột. Sau 7 ngày, tất cả các lô chuột đều tăng cân. Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng chuột giữa các lô tại thời điểm sau 7 ngày uống nước hoặc uống thuốc ( $p > 0,05$ ).

#### 3.2.1.2. Tác dụng của Lipidan lên các chỉ số lipid máu của chuột

Lấy máu chuột sau 24 giờ kể từ khi tiêm P-407 để xét nghiệm các chỉ số lipid.

**Bảng 3.13. Mô hình rối loạn lipid máu bằng P-407**

<i>Chỉ số</i>	<i>Chứng trắng</i> (n = 10), ( $\bar{X} \pm SE, \text{mmol/L}$ )	<i>Mô hình</i> (n = 10), ( $\bar{X} \pm SE, \text{mmol/L}$ )
TG	0,87 ± 0,02	7,79 ± 0,84 <sup>***</sup>

TC	2,60 ± 0,11	6,45 ± 0,22 <sup>***</sup>
HDL-C	1,21 ± 0,04	4,37 ± 0,13 <sup>***</sup>
Non-HDL-C	1,39 ± 0,13	2,08 ± 0,20 <sup>**</sup>

Chú thích: Khác biệt so với chứng trắng: \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$

Số liệu từ bảng 3.13 cho thấy: tiêm màng bụng P – 407 đã gây tình trạng rối loạn lipid máu rõ rệt trên chuột nhất trắng. Ở lô mô hình, hàm lượng TG tăng 795,4%, TC tăng 148,1%, HDL- C tăng 261,2% và non – HDL – C tăng 49,6% so với lô chứng trắng.

**Bảng 3.14. Tác dụng của Lipidan lên các chỉ số lipid máu của chuột sau 24 giờ tiêm P- 407**

Lô nghiên cứu	n	Chỉ số lipid máu ( $\bar{X} \pm SE$ , mmol/L)			
		TG	TC	HDL-C	non-HDL-C
		(Phần trăm thay đổi so với lô mô hình)			
Lô 2: mô hình	10	7,79 ± 0,84	6,45 ± 0,22	4,37 ± 0,13	2,08 ± 0,20
Lô3: Atorvastatin 100 mg/kg	10	13,94 ± 0,97 <sup>+++</sup> (↑79,3%)	4,70 ± 0,15 <sup>+++</sup> (↓27,1%)	3,58 ± 0,08 <sup>+++</sup> (↓18,1%)	1,12 ± 0,17 <sup>+</sup> (↓46,2%)
Lô4: Lipidan 6,0 g/kg	10	7,79 ± 0,77 (↓0,0%)	5,54 ± 0,25 <sup>+</sup> (↓14,1%)	4,04 ± 0,22 (↓7,6%)	1,50 ± 0,17 <sup>+</sup> (↓27,9%)
Lô5: Lipidan 12,0 g/kg	10	5,70 ± 0,30 <sup>+</sup>	4,80 ± 0,15 <sup>+++</sup>	3,31 ± 0,16 <sup>+++</sup>	1,49 ± 0,12 <sup>+</sup>

		(↓26,8%)	(↓25,6%)	(↓24,3%)	(↓28,4%)
--	--	----------	----------	----------	----------

*Chú thích:*

*Khác biệt so với mô hình: +:  $p < 0,05$ ; ++:  $p < 0,01$ ; +++:  $p < 0,001$*

Số liệu từ bảng 3.14 cho thấy:

- Atorvastatin 100 mg/kg làm hạn chế rõ rệt các RLLPM, làm giảm hàm lượng TC và non - HDL - C so với lô mô hình. Tuy nhiên, atorvastatin làm tăng TG trên mô hình này.

- Lipidan liều 6,0g/kg làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số TC và non-HDL – C, nhưng không làm thay đổi hàm lượng TG so với lô mô hình.

- Lipidan liều 12,0g/kg ngoài làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số TC và non – HDL – C còn làm giảm rõ rệt TG so với lô mô hình.

### 3.2.2. Tác dụng của Lipidan trên mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế ngoại sinh

**Bảng 3.15. Thay đổi trọng lượng chuột trong thời gian nghiên cứu**

Lô nghiên cứu	n	Trọng lượng cơ thể chuột ( $\bar{X} \pm SE$ , g)				
		Trước NC	Sau 1 tuần	Sau 2 tuần	Sau 3 tuần	Sau 4 tuần
Chứng trắng (1)	10	153,0 $\pm$ 5,0	186,5 $\pm$ 5,8	219,0 $\pm$ 5,3	222,5 $\pm$ 5,0	238,0 $\pm$ 4,4
Mô hình (2)	10	154,5 $\pm$ 5,9	183,0 $\pm$ 6,5	209,0 $\pm$ 4,3	214,0 $\pm$ 4,3	217,0 $\pm$ 4,0
p <sub>1-2</sub>		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	<b>&lt; 0,01</b>
Atorvastatin 10mg/kg (3)	10	159,0 $\pm$ 8,6	184,0 $\pm$ 10	202,5 $\pm$ 8,8	205,5 $\pm$ 8,8	207,5 $\pm$ 9,3
p <sub>3-2</sub>		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Lipidan 0,7g /kg (4)	10	150,5 $\pm$ 6,0	180,0 $\pm$ 6,8	195,0 $\pm$ 8,3	198,0 $\pm$ 8,0	201,5 $\pm$ 7,8
p <sub>4-2</sub>		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Lipidan 1,4g/kg (5)	10	152,5 $\pm$ 6,1	180,0 $\pm$ 6,8	196,0 $\pm$ 7,2	200,5 $\pm$ 7,5	204,5 $\pm$ 7,4
p <sub>5-2</sub>		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Kết quả ở bảng 3.15 cho thấy chuột ở tất cả các lô đều có sự gia tăng trọng lượng theo thời gian.

- Ở lô mô hình, uống hỗn hợp dầu cholesterol trong 3 tuần đầu không làm thay đổi có ý nghĩa thống kê thể trọng chuột so với lô chứng. Ở tuần thứ 4, cân nặng chuột giảm có ý nghĩa so với lô chứng ( $p < 0,01$ ).

- Các lô uống atorvastatin 10 mg/kg, Lipidan liều 0,7g /kg và 1,4g/kg không thay đổi thể trọng chuột có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình tại tất cả các thời điểm nghiên cứu. Không có sự khác biệt trọng lượng chuột giữa các lô uống Lipidan và lô uống atorvastatin.

**Bảng 3.16. Nồng độ các chỉ số lipid máu trước khi nghiên cứu**

<i>Lô nghiên cứu</i>	n	<i>Nồng độ các chỉ số lipid máu trước khi nghiên cứu</i> ( $\bar{X} \pm SE$ , mmol/l)			
		<i>TG</i>	<i>TC</i>	<i>HDL - C</i>	<i>Non HDL-C</i>
Chứng trắng (1)	10	0,72 ± 0,03	2,05 ± 0,05	0,89 ± 0,04	1,16 ± 0,08
Mô hình (2)	10	0,77 ± 0,05	2,00 ± 0,02	0,91 ± 0,05	1,09 ± 0,06
p (2-1)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Atorvastatin 10mg/kg (3)	10	0,74 ± 0,05	2,08 ± 0,05	0,90 ± 0,03	1,18 ± 0,07
p (3-1)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
p (3-2)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Lipidan 0,7g/kg (4)	10	0,77 ± 0,04	2,06 ± 0,07	1,03 ± 0,07	1,03 ± 0,05
p (4-1)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
p (4-2)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Lipidan 1,4g/kg(5)	10	0,76 ± 0,04	2,03 ± 0,05	0,98 ± 0,05	1,05 ± 0,07
p (5-1)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
p (5- 2)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Kết quả ở bảng 3.16 cho thấy : tại thời điểm trước khi nghiên cứu, tất cả các chỉ số lipid máu ở các lô uống atorvastatin và Lipidan không khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và lô mô hình.

**Bảng 3.17. Nồng độ các chỉ số lipid máu tại thời điểm sau 2 tuần nghiên cứu**

<i>Lô nghiên cứu</i>	n	<i>Nồng độ các chỉ số lipid máu sau 2 tuần</i> ( $\bar{x} \pm SE$ , mmol/l)			
		<i>TG</i>	<i>TC</i>	<i>HDL - C</i>	<i>NonHDL- C</i>
Chứng trắng (1)	10	0,73 $\pm$ 0,02	2,25 $\pm$ 0,06	0,87 $\pm$ 0,04	1,38 $\pm$ 0,07
Mô hình (2)	10	0,80 $\pm$ 0,04	4,35 $\pm$ 0,24	1,64 $\pm$ 0,08	2,59 $\pm$ 0,24
p (2-1)		> 0,05	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>
Atorvastatin 10mg/kg (3)	10	0,74 $\pm$ 0,03	2,99 $\pm$ 0,17	1,58 $\pm$ 0,09	1,41 $\pm$ 0,18
p (3-2)		> 0,05	< <b>0,001</b>	> 0,05	< <b>0,01</b>
Lipidan 0,7g/kg (4)	10	0,81 $\pm$ 0,05	2,91 $\pm$ 0,16	1,46 $\pm$ 0,05	1,49 $\pm$ 0,19
p (4-2)		> 0,05	< <b>0,001</b>	> 0,05	< <b>0,01</b>
p (4-3)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Lipidan 1,4g/kg (5)	10	0,82 $\pm$ 0,05	3,25 $\pm$ 0,12	1,59 $\pm$ 0,07	1,66 $\pm$ 0,14
p (5-2)		> 0,05	< <b>0,01</b>	> 0,05	< <b>0,01</b>
p (5-3)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
p (5-4)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Kết quả ở bảng 3.17 cho thấy :

- Sau 2 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol, ở lô mô hình, chuột bị rối loạn lipid máu rõ rệt, thể hiện qua việc tăng nồng độ TC, HDL- C và non - HDL - C so với lô chứng trắng.

- Atorvastatin 10 mg/kg, thể hiện rõ tác dụng hạn chế rối loạn lipid máu qua giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số TC và non - HDL - C so với lô mô hình.

- Lipidan cả 2 liều 0,7g /kg và 1,4g/kg làm giảm rõ rệt nồng độ TC và non – HDL- C so với lô mô hình.

- Nồng độ HDL - C ở lô uống atorvastatin và 2 lô uống Lipidan không khác biệt so với lô mô hình.

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ các chỉ số lipid máu giữa lô uống atorvastatin và 2 lô uống Lipidan tại thời điểm sau 2 tuần nghiên cứu.

**Bảng 3.18. Nồng độ các chỉ số lipid máu tại thời điểm sau 4 tuần nghiên cứu**

<i>Lô nghiên cứu</i>	n	<i>Nồng độ các chỉ số lipid máu sau 4 tuần</i> ( $\bar{X} \pm SE$ , mmol/l)			
		<i>TG</i>	<i>TC</i>	<i>HDL - C</i>	<i>Non-HDL-C</i>
Chứng trắng (1)	10	0,77 $\pm$ 0,02	2,29 $\pm$ 0,07	0,81 $\pm$ 0,03	1,48 $\pm$ 0,08
Mô hình (2)	10	0,93 $\pm$ 0,04	4,29 $\pm$ 0,22	1,76 $\pm$ 0,05	2,58 $\pm$ 0,23
p (2-1)		< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Atorvastatin 1 mg/kg (3)	10	0,85 $\pm$ 0,04	3,33 $\pm$ 0,18	1,58 $\pm$ 0,09	1,75 $\pm$ 0,18
p (3-2)		> 0,05	< 0,001	> 0,05	< 0,01
Lipidan 0,7g/kg (4)	10	0,93 $\pm$ 0,03	3,20 $\pm$ 0,20	1,66 $\pm$ 0,04	1,62 $\pm$ 0,18
p (4-2)		> 0,05	< 0,001	> 0,05	< 0,001
p (4-3)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Lipidan 1,4g/kg (5)	10	0,95 $\pm$ 0,03	3,58 $\pm$ 0,17	1,62 $\pm$ 0,06	1,97 $\pm$ 0,17
p (5-2)		> 0,05	< 0,01	> 0,05	< 0,01
p (5-3)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
p (5-4)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Kết quả từ bảng 3.18 cho thấy:

- Sau 4 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol, ở lô mô hình, chuột đã bị rối loạn lipid máu rõ rệt thể hiện qua việc tăng nồng độ TG, TC, HDL - C và non - HDL - C.

- Atorvastatin 10 mg/kg thể hiện rõ tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu thông qua làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số TC và non - HDL - C. TG có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

- Lipidan cả 2 liều 0,7g /kg và 1,4g/kg làm giảm rõ rệt nồng độ TC và non - HDL - C, nhưng không làm giảm TG so với lô mô hình.

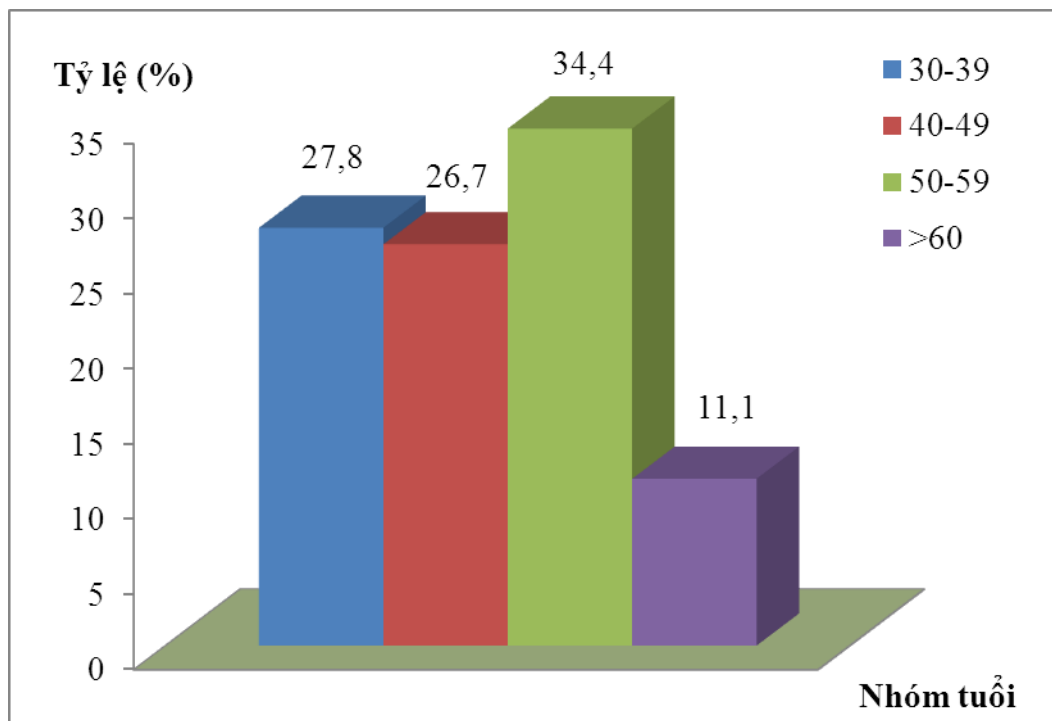


### 3.3. Tác dụng của viên nang Lipidan trong điều trị rối loạn lipid máu ở người bệnh

#### 3.3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong nghiên cứu

**Bảng 3.19. Phân bố bệnh nhân theo tuổi**

Tuổi \ Nhóm NC	Nhóm A (n = 45)		Nhóm B (n = 45)		p
	n	%	n	%	
30 – 39	13	28,9	12	26,7	>0,05
40 – 49	9	20,0	15	33,3	
50 – 59	19	42,2	12	26,7	
≥ 60	4	8,9	6	13,3	
Tổng	45	100,0	45	100,0	
X ± SD	48,3 ± 9,30		47,6 ± 10,9		
	47,9 ± 10,07				

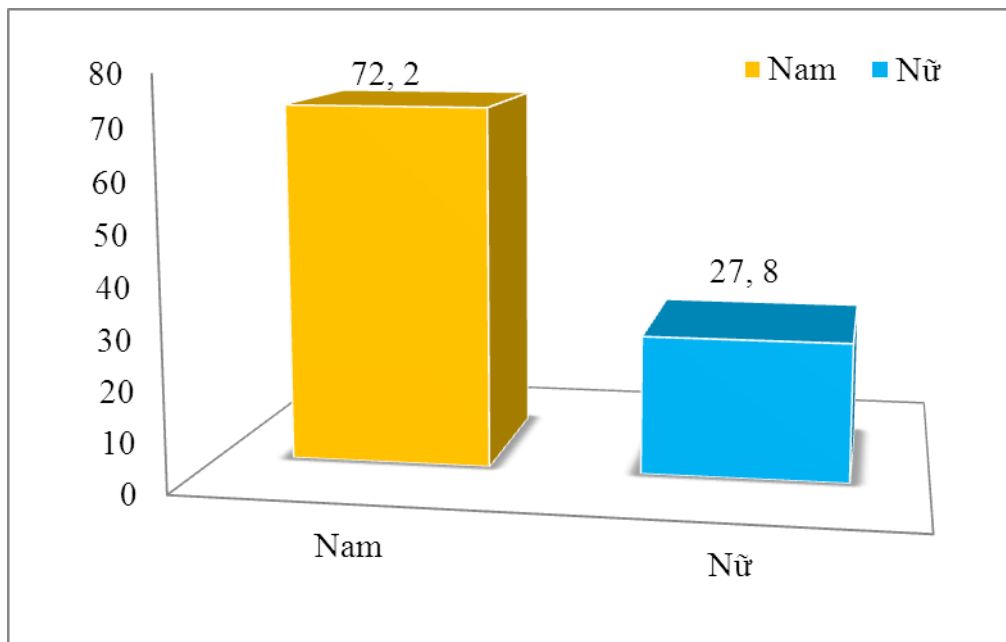


**Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi ở cả 2 nhóm nghiên cứu**

Kết quả ở bảng 3.19 và biểu đồ 3.1 cho thấy, tuổi trung bình của bệnh nhân tham gia nghiên cứu là  $47,93 \pm 10,07$ . Trong đó, nhóm A có tuổi trung bình là  $48,3 \pm 9,30$  tuổi, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm B với tuổi trung bình là  $47,6 \pm 10,9$ . Ở cả 2 nhóm, lứa tuổi 40 - 59 chiếm tỷ lệ cao nhất với 61,1%, trong đó có 62,2% bệnh nhân ở nhóm A và 60% bệnh nhân ở nhóm B.

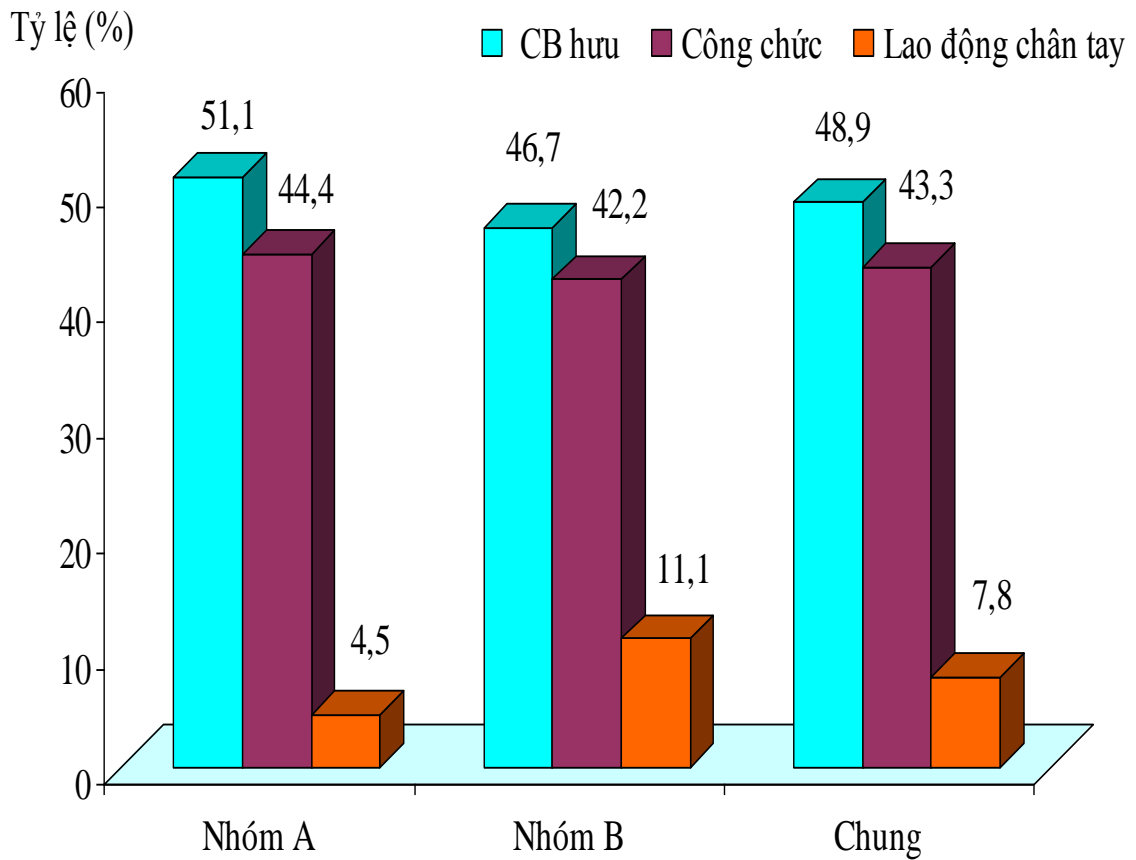
**Bảng 3.20. Phân bố bệnh nhân theo giới**

Giới \ Nhóm NC	Nhóm A (n = 45)		Nhóm B (n = 45)		p
	n	%	n	%	
Nam	34	75,6	31	68,9	>0,05
Nữ	11	24,4	14	31,1	>0,05
Tổng	45	100,0	45	100,0	



**Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo giới ở 2 nhóm nghiên cứu**

Kết quả ở bảng 3.20 và biểu đồ 3.2 cho thấy, số bệnh nhân nam tham gia nghiên cứu nhiều hơn số bệnh nhân nữ với tỷ lệ tương ứng là 72,2% và 27,8%. Sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân nam, nữ giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

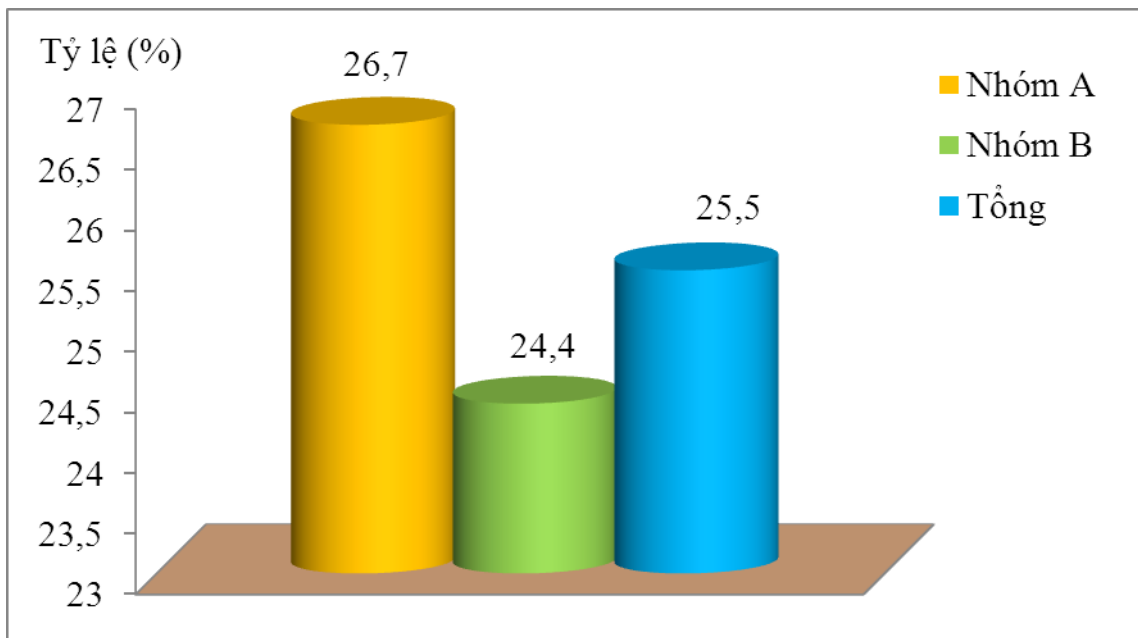


**Biểu đồ 3.3. Phân bố bệnh nhân nghiên cứu theo nghề nghiệp**

Kết quả biểu đồ 3.3 cho thấy, bệnh nhân tham gia nghiên cứu là cán bộ hưu chiếm tỉ lệ cao nhất với 48,9%, trong đó nhóm A chiếm 51,1% và nhóm B chiếm 46,7%. Đứng thứ 2 là nhóm bệnh nhân là công chức chiếm tỷ lệ 43,3%, trong đó nhóm A chiếm 44,4% và nhóm B chiếm 42,2%. Tham gia nghiên cứu chiếm tỉ lệ thấp nhất là nhóm người lao động chân tay với 7,8%, trong đó nhóm A chiếm 4,5% và nhóm B chiếm 11,1%.

**Bảng 3.21. Phân loại bệnh nhân trước điều trị dựa trên chỉ số BMI**

Chi số BMI	Nhóm NC		Nhóm A (n = 45)		Nhóm B (n = 45)		Tổng (n = 90)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Bình thường (18,5 – 22,9)	23	51,1	20	44,4	43	47,8			>0,05
Thừa cân (23 – 24,9)	10	22,2	14	31,2	24	26,7			>0,05

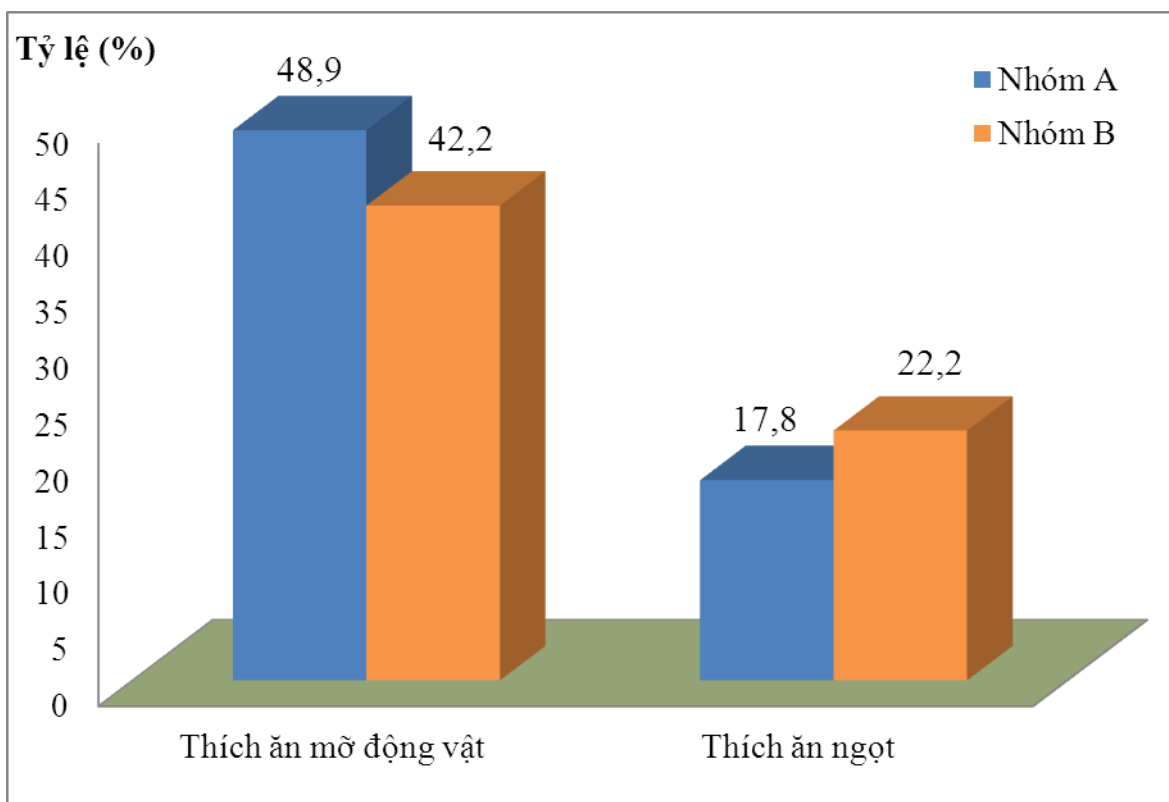
**Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ bệnh nhân béo phì độ I trước điều trị (BMI = 25-29,9)**

Kết quả bảng 3.21 và biểu đồ 3.4 cho thấy, bệnh nhân có chỉ số BMI bình thường theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới dành cho người châu Á chiếm tỷ lệ cao nhất với 51,1% bệnh nhân nhóm A và 44,4% bệnh nhân nhóm B. Tỷ lệ thừa cân béo phì độ I nhóm A chiếm 26,7% và nhóm B chiếm 24,4%, tỷ lệ béo phì độ I chung cho cả nhóm A và nhóm B là 25,5%.

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

**Bảng 3.22. Thói quen sinh hoạt của bệnh nhân nghiên cứu**

Thói quen	Nhóm A (n = 45)		Nhóm B (n = 45)		p
	n	%	n	%	
Ít vận động	23	51,1	27	60,0	>0,05
Hút thuốc lá	12	26,7	10	22,2	
Uống bia rượu	11	24,4	10	22,2	

**Biểu đồ 3.5. Thói quen sinh hoạt của bệnh nhân**

Kết quả bảng 3.22 và biểu đồ 3.5 cho thấy, số bệnh nhân 2 nhóm có thói quen ít vận động chiếm tỷ lệ cao nhất: 51,1% ở nhóm A và 60,0% ở nhóm B. Thứ 2 là bệnh nhân có thói quen ăn mỡ động vật chiếm tỷ lệ là 48,9% ở nhóm A và 42,2% ở nhóm B. Tỷ lệ bệnh nhân có thói quen uống rượu bia và hút thuốc lá ở nhóm A chiếm 26,7% và nhóm B chiếm 22,2%. Thấp nhất là tỷ lệ bệnh nhân có thói quen ăn ngọt với 17,8% ở nhóm A và 22,2% ở nhóm B.

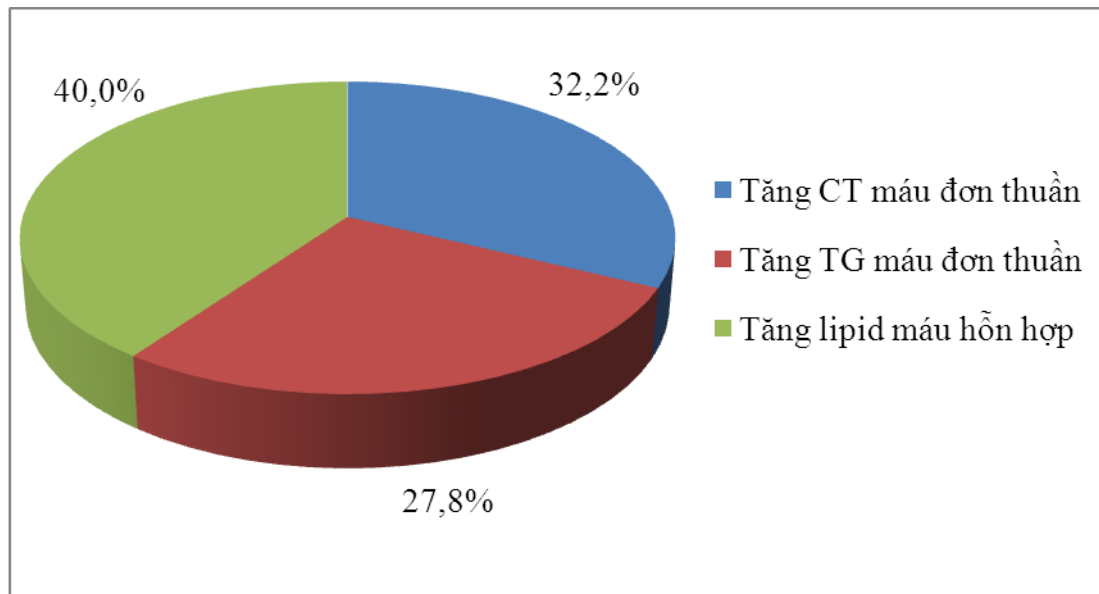
**Bảng 3.23. Đặc điểm các thành phần lipid máu của bệnh nhân trước điều trị**

Chỉ số lipid	Nhóm		p
	Nhóm A (n = 45)	Nhóm B (n = 45)	
CT (mmol/l)	6,14 ± 0,79	5,91 ± 0,75	>0,05
TG (mmol/l)	3,57 ± 2,11	2,82 ± 1,89	>0,05
HDL - C (mmo/l)	0,97 ± 0,26	1,10 ± 0,39	>0,05
LDL - C (mmol/l)	4,00 ± 0,82	4,01 ± 0,91	>0,05

Kết quả bảng 3.23 cho thấy, không có sự khác biệt về trị số của các thành phần lipid máu giữa 2 nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.24. Phân loại RLLPM của bệnh nhân trước nghiên cứu**

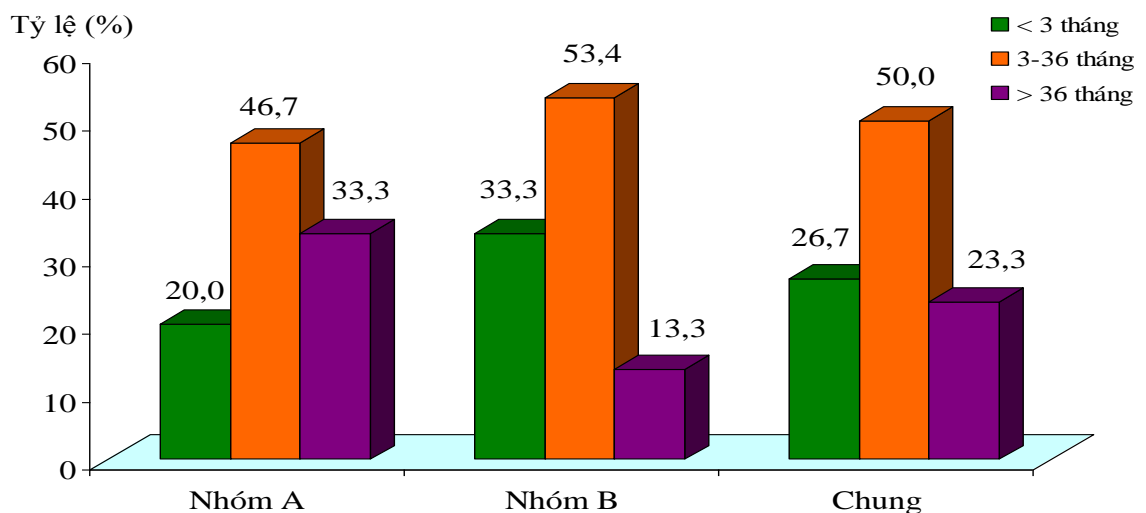
Chỉ số lipid	Nhóm A (n = 45)		Nhóm B (n = 45)		p
	n	%	n	%	
Tăng CT máu đơn thuần	15	33,3	14	31,1	>0,05
Tăng TG máu đơn thuần	14	31,1	11	24,4	
Tăng lipid máu hỗn hợp	16	35,6	20	44,5	
Tổng	45	100,0	45	100,0	



**Biểu đồ 3.6. Phân loại rối loạn lipid máu của bệnh nhân trước nghiên cứu**

\* Tăng lipid máu hỗn hợp: Tăng  $\geq 2$  thành phần lipid

Kết quả ở bảng 3.24 và biểu đồ 3.6 cho thấy, số bệnh nhân tăng lipid máu hỗn hợp chiếm tỷ lệ cao nhất 40,0%, đứng thứ 2 là số bệnh nhân có tăng cholesterol toàn phần chiếm tỷ lệ 32,2%, thấp nhất là số bệnh nhân tăng triglycerid máu đơn thuần chiếm tỉ lệ 27,8%.



**Biểu đồ 3.7. Đặc điểm về thời gian mắc bệnh**

Kết quả biểu đồ 3.7 cho thấy, bệnh nhân được phát hiện có rối loạn lipid máu trong khoảng thời gian từ 3 tháng đến 3 năm là 45 bệnh nhân chiếm tỷ lệ cao nhất là 50,0%. Trong đó nhóm A là 21 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 46,7% và nhóm B là 24 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 53,4%. Đứng thứ 2 là số bệnh nhân được phát hiện rối loạn lipid máu lần đầu (trong vòng 3 tháng) là 24 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 26,7% và thấp nhất là nhóm bệnh nhân mắc bệnh trên 3 năm có 21 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 23,3%.

### 3.3.2. Tác dụng của viên nang Lipidan trong điều trị rối loạn lipid máu thông qua một số chỉ số lâm sàng

#### 3.3.2.1. Thay đổi các triệu chứng cơ năng trước và sau điều trị

**Bảng 3.25. Sự thay đổi các triệu chứng theo Vấn chẩn**

Thời gian \ Triệu chứng	D <sub>0</sub> (%)			D <sub>42</sub> (%)		
	Nhóm A (n = 45)	Nhóm B (n = 45)	Tổng số (n= 90)	Nhóm A (n = 45)	Nhóm B (n = 45)	Tổng số (n= 90)
Đau đầu	23(51,1)	19(42,2)	42(46,7)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Hoa mắt, chóng mặt	24(53,3)	23(51,1)	47(52,2)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Tức ngực	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mệt mỏi	22(48,9)	18(40,0)	40(44,4)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Tê nặng chân tay	15(33,3)	11(24,4)	26(28,9)	6(13,3)	7(15,5)	13(14,4)
Tê nặng thân	12(26,7)	8(17,8)	20(22,2)	3(6,7)	4(8,9)	7(7,8)
Tứ chi rã rời	16(35,6)	17(37,8)	33(36,7)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Đầy trướng bụng	3(6,7)	4(8,9)	7(7,8)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Ăn kém	14(31,1)	15(33,3)	29(32,2)	4(8,9)	4(8,9)	8( 8,9)
Đau lưng	4(8,9)	3(6,7)	7(7,8)	1(2,2)	0(0,0)	1(1,1)
Mỏi gối	4(8,9)	3(6,7)	7(7,8)	0(0,0)	1(2,2)	1(1,1)
Ù tai	7(15,6)	8(17,8)	15(16,7)	1(2,2)	1(2,2)	2(2,2)
Tiểu đêm	4(8,9)	3(6,7)	7(7,8)	1(2,2)	1(2,2)	2(2,2)



Kết quả bảng 3.25 cho thấy:

- Trước lúc điều trị: bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng hoa mắt, chóng mặt chiếm tỷ lệ là 52,2%, tiếp sau đó là số bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng đau đầu chiếm tỷ lệ là 46,7%, bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng mệt mỏi chiếm tỷ lệ là 44,4%, triệu chứng tứ chi rã rời chiếm tỷ lệ 36,7%, triệu chứng tê nặng chân tay chiếm tỷ lệ 28,9% và triệu chứng tê nặng thân chiếm tỷ lệ 22,2%. Các triệu chứng ù tai, mỏi gối, tiểu tiện đêm chiếm tỷ lệ thấp.

- Sau điều trị 42 ngày: các triệu chứng trên đều giảm nhiều hoặc hết.

**Bảng 3.26. Sự thay đổi các triệu chứng theo Vọng chẩn**

Triệu chứng \ Nhóm	D <sub>0</sub> (%)			D <sub>42</sub> (%)		
	Nhóm A (n = 45)	Nhóm B (n = 45)	Tổng số (n = 90)	Nhóm A (n = 45)	Nhóm B (n = 45)	Tổng số (n = 90)
Hình thể mập	29(64,4)	27(60,0)	56(62,2)	23(51,1)	22(48,9)	45(50,0)
Hình thể b.thường	16(35,6)	18(40,0)	34(37,8)	22(48,9)	23(51,1)	45(50,0)
Cử động nặng nề	26(57,8)	17(37,8)	43(47,8)	7(15,6)	4(8,9)	11(12,2)
Cử động b.thường	19(42,2)	28(62,2)	47(52,2)	38(84,4)	41(91,1)	79(87,8)
Rêu trắng nhờn	14(31,1)	8(17,8)	22(24,4)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Lưỡi bệu nhợt	7(15,6)	11(24,4)	18(20,0)	1 (2,2)	2(4,4)	3(3,3)
Lưỡi ngắn răng	10(22,2)	7(15,6)	17(18,9)	2(4,4)	1(2,2)	3(3,3)
Lưỡi b.thường	14(31,1)	19(42,2)	33(36,7)	34(75,6)	33(73,3)	67(74,5)

Kết quả vọng chẩn ở bảng 3.26 cho thấy:

- Hình thể mập nhóm A có 29 bệnh nhân chiếm tỷ lệ là 64,4% và nhóm B là 27 bệnh nhân chiếm tỷ lệ là 60,0%; cử động chậm chạp, nặng nề nhóm A chiếm tỷ lệ là 57,8% và nhóm B chiếm tỷ lệ là 37,8%; rêu lưỡi trắng nhờn nhóm A chiếm tỷ lệ là 31,1% và nhóm B chiếm tỷ lệ là 7,8 %; lưỡi bệu nhợt chiếm nhóm A chiếm tỷ lệ 15,6% và nhóm B chiếm tỷ lệ là 24,4%; lưỡi có ngắn răng nhóm A chiếm tỷ lệ là 22,2% và nhóm B chiếm tỷ lệ là 15,6%.

- Sau điều trị 42 ngày, các biểu hiện bệnh của nhóm A và nhóm B đã giảm đi rõ rệt: hình thể mập giảm còn 51,1% và 48,9%; bệnh nhân cử động chậm chạp nặng nề giảm còn 15,6% và 8,9%, rêu hết trắng nhờn không còn, rêu bệu nhợt và có ngắn răng còn 3,3%.

**Bảng 3.27. Sự thay đổi các triệu chứng theo Văn chẩn**

Triệu chứng	D <sub>0</sub> (%)			D <sub>42</sub> (%)		
	Nhóm A (n = 45)	Nhóm B (n = 45)	Tổng số (n = 90)	Nhóm A (n = 45)	Nhóm B (n = 45)	Tổng số (n = 90)
Nói bình thường	24(53,3)	26(57,8)	50(55,6)	38(84,4)	39(86,7)	77(85,6)
Nói nhỏ, yếu	19(42,2)	18(40,0)	37(41,1)	6(13,3)	5(11,1)	11(12,2)
Nói to, rõ ràng	2(4,4)	1(2,2)	3(3,3)	1(2,2)	1(2,2)	2(2,2)
Hơi thở hôi	21(46,7)	20(44,4)	41(45,6)	21(46,7)	20(44,4)	41(45,6)
Thở bình thường	24(53,3)	25(55,6)	49(54,4)	24(53,3)	25(55,6)	49(54,4)

Kết quả ở bảng 3.27 cho thấy, triệu chứng về văn chẩn của bệnh nhân ở nhóm A và nhóm B chưa có biểu hiện gì đặc biệt.

**Bảng 3.28. Sự thay đổi các triệu chứng theo Thiết chẩn**

Tr.chứng	D <sub>0</sub> (%)			D <sub>42</sub> (%)		
	Nhóm A (n = 45)	Nhóm B (n = 45)	Tổng số (n = 90)	Nhóm A (n = 45)	Nhóm B (n = 45)	Tổng số (n = 90)
Mạch hoạt	45(100,0)	0(0,0)	45(50,0)	2(4,4)	0(0,0)	2(2,2)
Mạch trầm tế	0(0,0)	45(100,0)	45(50,0)	0(0,0)	3(6,7)	3(3,3)
Mạch nhu hoãn	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	43(95,6)	42(93,3)	85(94,5)
Bụng thiện án	45(100,0)	45(100,0)	90(100,0)	45(100,0)	45(100,0)	90(100,0)
Bụng cự án	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Cơ nhục nhẽo	22(48,9)	23(51,1)	45(50,0)	4(8,9)	8(17,8)	12(13,3)

Kết quả ở bảng 3.28 cho thấy:

- Trước điều trị, ở nhóm A, mạch hoạt chiếm tỷ lệ 100,0%; nhóm B mạch trầm tế chiếm tỷ lệ 100,0%.

- Sau điều trị 42 ngày điều trị, nhóm A mạch hoạt chỉ còn 4,4 %; nhóm B mạch trầm tế chỉ còn 6,7%. Số bệnh nhân có mạch nhu hoãn cả 2 nhóm chiếm tỷ lệ cao 94,5%.

- Ở cả 2 nhóm, cơ nhục nhẽo trước điều trị chiếm tỷ lệ 50,0%, sau điều trị 42 ngày chỉ còn 13,3%.

## 3.3.2.2. Sự thay đổi triệu chứng lâm sàng

**Bảng 3.29. Sự thay đổi chỉ số nhân trắc và mạch**

Chỉ số		Nhóm NC	Nhóm A (n = 45)		Nhóm B (n = 45)	
			D <sub>0</sub>	D <sub>42</sub>	D <sub>0</sub>	D <sub>42</sub>
Cân nặng (kg)	$\bar{X} \pm SD$		65,82± 9,10	64,40±8,19	62,69±7,60	61,51±7,00
	p		>0,05		>0,05	
BMI chung	$\bar{X} \pm SD$		23,67±2,34	23,56 ±2,12	23,34 ±2,00	23,32 ±1,76
	p		>0,05		>0,05	
Thừa cân	$\bar{X} \pm SD$		25,60±1,70	25,24 ±1,63	24,80±1,13	24,61±0,94
	p		>0,05		>0,05	
BMI Béo phì độ I	$\bar{X} \pm SD$		26,76±1,31	26,28±1,41	25,89±0,69	24,46±0,68
	p		>0,05		>0,05	
Mạch (lần/phút)	$\bar{X} \pm SD$		73,1±8,21	73,6±7,81	75,58±6,61	75,96±6,12
	p		>0,05		>0,05	

Kết quả ở bảng 3.29 cho thấy, cân nặng và chỉ số BMI sau 42 ngày điều trị đã thay đổi. Tuy nhiên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.30. Sự thay đổi huyết áp trên bệnh nhân HA bình thường**

Nhóm NC		Nhóm A (n=27)		Nhóm B (n=23)	
Chỉ số (mmHg)		D <sub>0</sub>	D <sub>42</sub>	D <sub>0</sub>	D <sub>42</sub>
HATT	$(\bar{X} \pm SD)$	117,4 ± 5,9	114,4 ± 5,8	121,3 ± 5,5	118,3 ± 7,2
p <sub>Trước-Sau</sub>		>0,05		>0,05	
HATTr	$(\bar{X} \pm SD)$	77,4 ± 5,3	74,6 ± 4,8	80,2 ± 4,1	78,5 ± 3,5
p <sub>Trước -Sau</sub>		>0,05		>0,05	

Kết quả ở bảng 3.30 cho thấy, cả 2 nhóm sau điều trị bằng thuốc Lipidan 42 ngày, HATT và HATTr đều không có sự thay đổi với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.31. Sự thay đổi HA trên bệnh nhân có HA từ <90 mmHg đến <140 mmHg**

Nhóm NC		Nhóm A (n=18)		Nhóm B (n=22)	
Chỉ số (mmHg)		D <sub>0</sub>	D <sub>42</sub>	D <sub>0</sub>	D <sub>42</sub>
HATT	( $\bar{X} \pm SD$ )	136,2 ± 7,3	120,8 ± 5,5	137,8 ± 9,1	120,9 ± 6,1
P <sub>Trước-Sau</sub>		<0,001		<0,001	
HATTr	( $\bar{X} \pm SD$ )	86,7 ± 5,9	78,3 ± 3,8	86,8 ± 5,7	78,2 ± 4,0
P <sub>Trước-Sau</sub>		<0,001		<0,001	

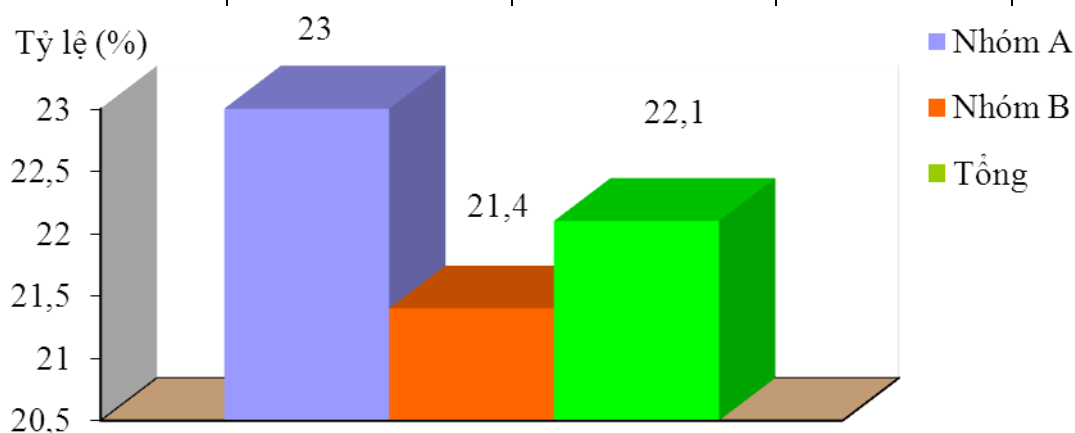
Kết quả ở bảng 3.31 cho thấy, cả 2 nhóm sau khi dùng Lipidan 42 ngày, chỉ số HATT và HATTr đều giảm có ý nghĩa thống kê cao (p <0,001).

### 3.3.3. Tác dụng của Lipidan trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu thông qua một số chỉ số cận lâm sàng

#### 3.3.3.1. Sự thay đổi một số thành phần lipid máu sau 42 ngày điều trị Lipidan

**Bảng 3.32. Tác dụng của viên nang Lipidan trên nồng độ cholesterol máu**

Chỉ số	Cholesterol (mmol/l) $\bar{X} \pm SD$			
	Nhóm A (n=45)	Nhóm B(n=45)	Tổng (n=90)	p
D <sub>0</sub>	6,14 ± 0,79	5,91 ± 0,75	6,02 ± 0,84	>0,05
D <sub>42</sub>	4,73 ± 0,48	4,64 ± 0,53	4,68 ± 0,50	>0,05
p (D <sub>0</sub> – D <sub>42</sub> )	<0,001	<0,001	<0,001	



**Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ giảm nồng độ cholesterol ở bệnh nhân nghiên cứu**

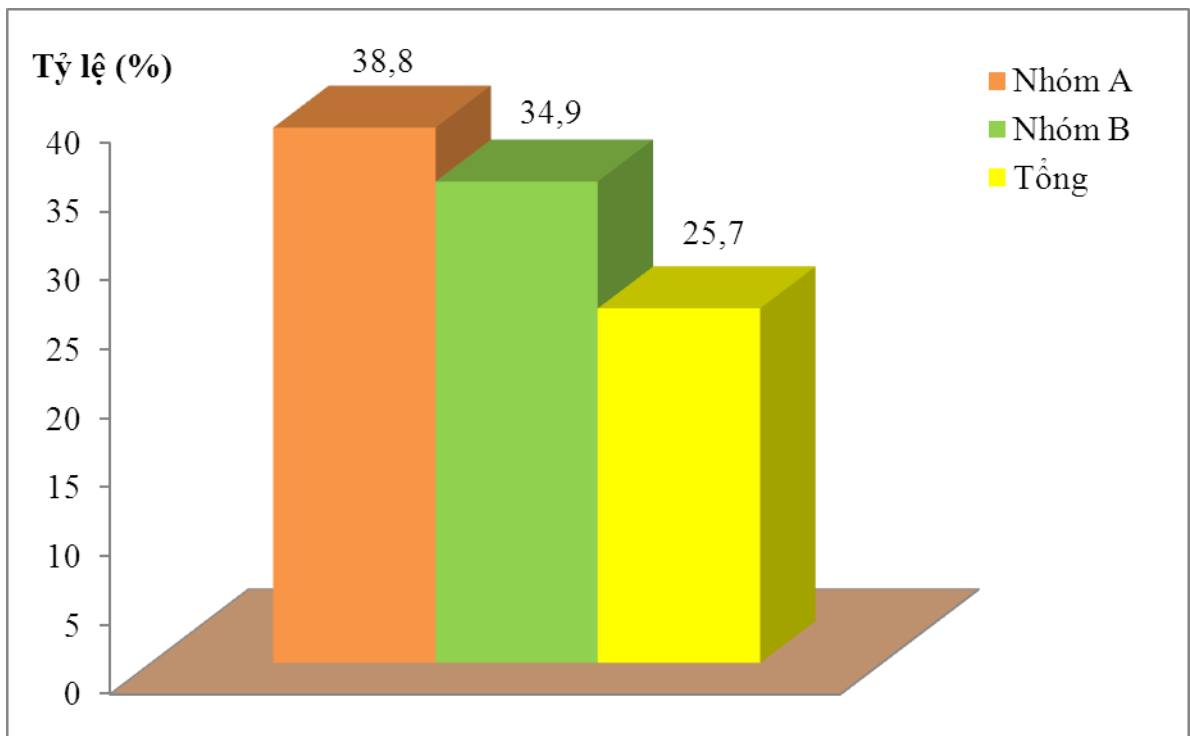
Kết quả bảng 3.32 và biểu đồ 3.8 cho thấy:

- Cả 2 nhóm bệnh nhân uống Lipidan liều 9 viên/ngày, liên tục trong 42 ngày đã làm giảm rõ rệt chỉ số cholesterol toàn phần trong máu so với trước điều trị ( $p < 0,001$ ), tỷ lệ giảm trung bình được 22,1%.

- Mức độ giảm cholesterol toàn phần ở 2 nhóm A và B không có sự khác biệt,  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.33. Tác dụng của viên nang Lipidan lên nồng độ triglycerid máu**

Chỉ số Thời gian	Triglycerid (mmol/l) $\bar{X} \pm SD$			
	Nhóm A (n = 45)	Nhóm B (n = 45)	Tổng (n = 90)	p
D <sub>0</sub>	3,57 ± 2,11	2,82 ± 1,89	3,19 ± 2,30	>0,05
D <sub>42</sub>	1,97 ± 0,44	1,83 ± 0,32	1,90 ± 0,39	>0,05
p (D <sub>0</sub> – D <sub>42</sub> )	<0,001	<0,001	<0,001	



**Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ giảm nồng độ triglycerid ở bệnh nhân nghiên cứu**

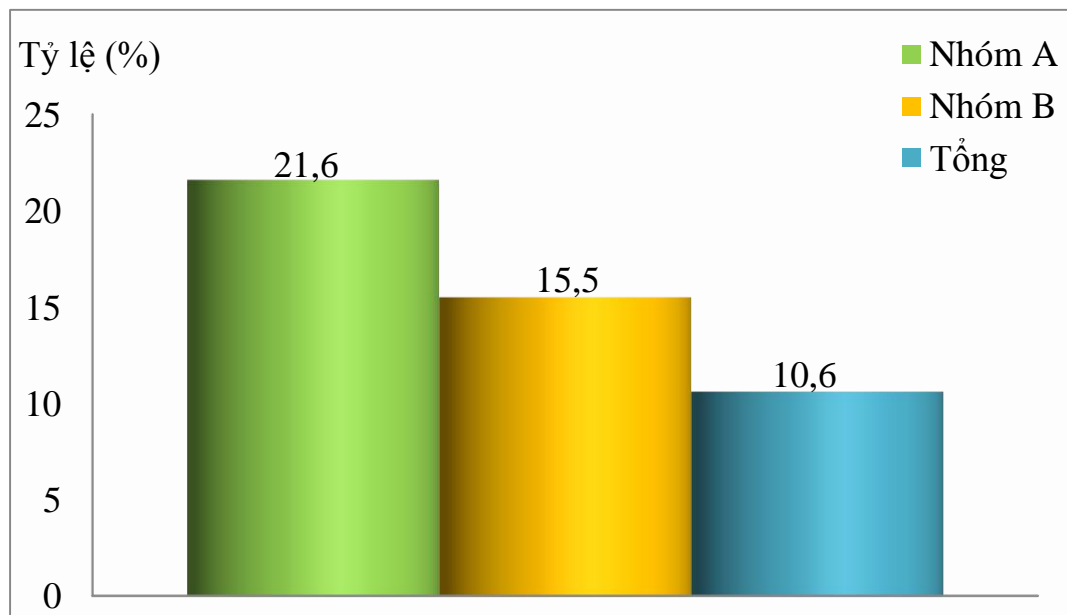
Kết quả bảng 3.33 và biểu đồ 3.9 cho thấy:

- Cả 2 nhóm bệnh nhân uống Lipidan trong 42 ngày đã làm giảm rõ rệt chỉ số triglycerid trong máu so với trước điều trị ( $p < 0,001$ ), với tỷ lệ giảm trung bình được 25,7%.

- Mức độ giảm triglycerid giữa nhóm A và nhóm B sau 42 ngày điều trị Lipidan khác biệt không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.34. Tác dụng của viên nang Lipidan lên nồng độ HDL - C**

Chỉ số Thời gian	HDL - C (mmol/l) $\bar{X} \pm SD$			
	Nhóm A (n = 45)	Nhóm B (n = 45)	Tổng (n = 90)	p
D <sub>0</sub>	0,97 ± 0,26	1,10 ± 0,39	1,04 ± 0,33	>0,05
D <sub>42</sub>	1,18 ± 0,17	1,27 ± 0,29	1,22 ± 0,24	>0,05
p (D <sub>0</sub> - D <sub>42</sub> )	<0,001	<0,001	<0,001	



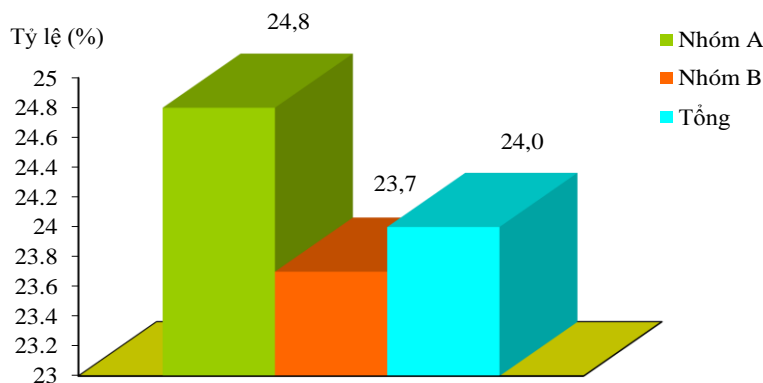
**Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ tăng chỉ số HDL-C ở bệnh nhân nghiên cứu**

Kết quả bảng 3.34 và biểu đồ 3.10 cho thấy, nồng độ HDL - C trong máu bệnh nhân ở cả 2 nhóm nghiên cứu sau 42 ngày uống Lipidan đã tăng

cao hơn so với lúc trước điều trị và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,001$ . Mức độ tăng HDL - C giữa nhóm A và nhóm B sau 42 ngày điều trị không có sự khác biệt,  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.35. Tác dụng của viên nang Lipidan lên nồng độ LDL - C**

Chỉ số Thời gian	LDL - C (mmol/l) $\bar{X} \pm SD$			
	Nhóm A (n = 45)	Nhóm B (n = 45)	Tổng (n = 90)	p
D <sub>0</sub>	4,00 ± 0,82	4,01 ± 0,91	4,00 ± 0,86	>0,05
D <sub>42</sub>	3,01 ± 0,43	3,06 ± 0,55	3,04 ± 0,49	>0,05
p (D <sub>0</sub> - D <sub>42</sub> )	<0,001	<0,001	<0,001	



**Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ giảm chỉ số LDL-C ở bệnh nhân nghiên cứu**

Kết quả bảng 3.35 và biểu đồ 3.11 cho thấy, nồng độ LDL - C trong máu bệnh nhân cả nhóm A và nhóm B sau 42 ngày điều trị đã giảm rõ rệt so với lúc trước điều trị với  $p < 0,001$ . Mức độ giảm LDL - C trên bệnh nhân nhóm A (24,8%) so với bệnh nhân nhóm B (23,7%) không khác biệt,  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.36. Tác dụng của Lipidan lên tỷ số LDL- C/ HDL- C.**

Thời gian \ Nhóm	LDL - C/HDL - C ( $\bar{X} \pm SD$ )			p
	Nhóm A (n=45)	Nhóm B (n=45)	Tổng (n=90)	
D <sub>0</sub>	4,28 ± 1,09	3,99 ± 1,39	4,13 ± 1,25	>0,05
D <sub>42</sub>	3,04 ± 0,69	2,91 ± 1,00	2,97 ± 0,86	>0,05
p	<0,001	<0,001	<0,001	

**Bảng 3.37. Tác dụng của Lipidan lên tỷ số CT/ HDL- C.**

Thời gian \ Nhóm	CT/HDL - C ( $\bar{X} \pm SD$ )			p
	Nhóm (n=45)	Nhóm (n=45)	Tổng (n=90)	
D <sub>0</sub>	6,62 ± 1,61	5,88 ± 1,95	6,26 ± 1,82	>0,05
D <sub>42</sub>	4,73 ± 1,10	4,33 ± 1,07	4,53 ± 1,10	>0,05
p	<0,001	<0,001	<0,001	

Kết quả ở bảng 3.36 và 3.37 cho thấy, ở cả 2 nhóm nghiên cứu, sau 42 ngày điều trị với liều Lipidan 9 viên/ngày trong đã làm giảm rõ rệt tỷ số CT/ HDL- C và LDL- C/ HDL- C (p <0,001). Không có sự khác biệt về các tỷ số này giữa 2 nhóm bệnh nhân nghiên cứu.



## 3.3.3.2. Kết quả điều trị theo tiêu chuẩn đề ra

**Bảng 3.38. Hiệu quả điều trị của Lipidan theo tiêu chuẩn YHHD**

Nhóm \ Hiệu quả	Nhóm A (n=45)		Nhóm B (n=45)		Tổng (n=90)		p
	n	%	n	%	n	%	
Hiệu quả tốt	29	64,5	25	55,6	54	60,0	>0,05
Hiệu quả khá	15	33,3	18	40,0	33	36,7	>0,05
Không hiệu quả	1	2,2	2	4,4	3	3,3	>0,05
Hiệu quả xấu	0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	
p	>0,05						

Kết quả ở bảng 3.38 cho thấy, nhóm A có 29 bệnh nhân chiếm 64,5% và nhóm B có 25 bệnh nhân chiếm 55,6% đạt kết quả tốt. Tổng số bệnh nhân có hiệu quả tốt và khá chiếm tỷ lệ là 96,7%. Không có bệnh nhân nào có kết quả điều trị xấu. Bệnh nhân nhóm A có xu hướng đạt hiệu quả điều trị tốt hơn so với nhóm B, tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.39. Hiệu quả điều trị của Lipidan theo tiêu chuẩn YHCT**

Nhóm \ Hiệu quả	Nhóm A (n=45)		Nhóm B (n=45)		Tổng (n=90)		p
	n	%	n	%	n	%	
Hiệu quả tốt	24	53,3	22	48,9	46	51,1	>0,05
Hiệu quả khá	20	44,5	21	46,7	41	45,6	>0,05
Không hiệu quả	1	2,2	2	4,4	3	3,3	>0,05
Hiệu quả xấu	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
p	>0,05						

Kết quả ở bảng 3.39 cho thấy, sau 42 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả điều trị tốt và khá chiếm 96,7%. Trong đó, 97,8% bệnh nhân nhóm

A đạt hiệu quả điều trị tốt và khá và nhóm B là 95,6%. Sự khác biệt về hiệu quả điều trị giữa nhóm A và nhóm B không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.3.4. Tác dụng không mong muốn khi dùng Lipidan

#### 3.3.4.1. Các triệu chứng lâm sàng

Trong quá trình điều trị, không gặp tác dụng không mong muốn nào của thuốc ở tất cả các bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

#### 3.3.4.2. Các triệu chứng cận lâm sàng:

**Bảng 3.40. Thay đổi các chỉ số về xét nghiệm công thức máu**

Chỉ số	Nhóm A (n=45)		Nhóm B (n=45)	
	D <sub>0</sub>	D <sub>42</sub>	D <sub>0</sub>	D <sub>42</sub>
<b>Hồng cầu (T/l)</b>	4,99 ± 0,57	4,86 ± 0,32	4,86 ± 0,49	4,90 ± 0,50
p	>0,05		>0,05	
<b>Hemoglobin(g/l)</b>	147,6 ± 1,3	147,3 ± 13,1	147,3 ± 13,5	147,8 ± 13,5
p	>0,05		>0,05	
<b>Bạch cầu(G/l)</b>	7,10 ± 1,51	7,16 ± 1,42	7,56 ± 1,70	7,62 ± 1,53
p	>0,05		>0,05	
<b>Tiểu cầu (G/l)</b>	222,2 ± 55,0	222,7 ± 54,4	223,9 ± 46,0	221,0 ± 42,1
p	>0,05		>0,05	

Kết quả bảng 3.40 cho thấy, không có sự khác biệt về số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và hàm lượng hemoglobin trong máu người bệnh trước và sau điều trị ở cả 2 nhóm A và B ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.41. Thay đổi về các chỉ số hóa sinh máu**

Chỉ số	Nhóm	Nhóm A (n=45)		Nhóm B (n=45)	
		D <sub>0</sub>	D <sub>42</sub>	D <sub>0</sub>	D <sub>42</sub>
<b>Glucose</b> (mmol/l)		5,96 ± 1,10	5,89 ± 1,10	5,70 ± 1,16	5,80 ± 1,19
p		>0,05		>0,05	
<b>AST</b> (UI/l)		27,3 ± 8,0	27,1 ± 8,1	25,9 ± 6,5	26,0 ± 6,7
p		>0,05		>0,05	
<b>ALT</b> (UI/l)		28,2 ± 9,5	28,2 ± 9,4	26,2 ± 8,8	26,3 ± 8,6
p		>0,05		>0,05	
<b>Creatinin</b> (μmol/l)		80,6 ± 12,8	80,8 ± 12,7	80,8 ± 15,9	81,3 ± 15,6
p		>0,05		>0,05	
<b>Ure</b> (mmol/l)		5,21 ± 1,21	5,23 ± 1,21	4,73 ± 1,16	4,81 ± 1,24
p		>0,05		>0,05	

Kết quả bảng 3.41 cho thấy, không có sự khác biệt về các chỉ số hóa sinh máu (glucose, AST, ALT, creatinin và ure) trước và sau điều trị ở cả 2 nhóm bệnh nhân A và B ( $p > 0,05$ ).

## Chương 4

### BÀN LUẬN

Viên nang Lipidan được sản xuất từ bài thuốc YHCT gồm: *Trần bì, Bạch linh, Mộc hương nam, Ngũ gia bì, Xa tiền tử, Bán hạ chế, Hậu phác nam, Sơn tra, Sinh khương*. Đây là bài thuốc kinh nghiệm được xây dựng dựa trên cơ sở lý luận của Y học cổ truyền.

Viên nang Lipidan đã góp phần hiện đại hóa thuốc YHCT, mang lại sự thuận tiện cho người bệnh trong quá trình sử dụng. Viên nang Lipidan đã được Viện Kiểm nghiệm thuốc trung ương - Bộ Y tế kiểm nghiệm đạt yêu cầu chất lượng theo tiêu chuẩn cơ sở và được sản xuất tại Trung tâm sản xuất cao dược liệu công nghệ cao của Công ty cổ phần BV Pharma (Đạt tiêu chuẩn GMP - WHO).

Liều dự kiến dùng trên người của viên nang Lipidan là 9 viên/ngày, mỗi viên có trọng lượng trung bình 0,54g, tương đương 0,1 g/ kg/ngày (tính trung bình người nặng 50 kg). Ngoại suy liều từ người sang động vật thực nghiệm, chuột nhất tính theo hệ số 12, chuột cống hệ số 7 và thỏ hệ số 3 [112] thì liều dùng có tác dụng tương đương trên người của chuột nhất là 1,2g/kg, chuột cống 0,7g/kg và thỏ là 0,3g/kg. Đây là cơ sở để tính liều dùng trên động vật thực nghiệm trong nghiên cứu này. Trong nghiên cứu thực nghiệm, thuốc trong nang Lipidan được nghiền trong cối sứ, sau đó hòa tan trong nước cất thành các nồng độ khác nhau để phù hợp với mục tiêu nghiên cứu.

#### **4.1. Độ tính cấp và độ tính bán trường diễn của viên nang Lipidan**

##### **4.1.1. Độ tính cấp**

Nghiên cứu độ tính cấp cho thấy chuột uống Lipidan liều tăng dần từ 17,3g/kg/ngày đến 43,2g/kg/ngày (liều lớn nhất có thể cho chuột nhất trắng uống được - gấp 36,0 lần liều tương đương liều điều trị trên người, tính theo

hệ số 12), nhưng không có chuột nào chết và không thấy biểu hiện bất thường nào ở chuột.

Theo Đỗ Tất Lợi, trong các vị thuốc có trong thành phần của Lipidan, một số vị không có độc tính: Uống aucubin (một glycosid trong cây mã đề-hạt là xa tiền tử) hoặc hậu phác nam không thấy có biểu hiện độc. Nghiên cứu trên thỏ thấy cho uống gừng (sinh khương) hoặc zingeron (chất cay trong gừng) liều cao cũng không gây hiện tượng độc [96]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy Sơn tra có thể gây tác dụng phụ như phát ban nhẹ, nhức đầu, ra mồ hôi, chóng mặt, trống ngực, buồn ngủ, kích động và các triệu chứng tiêu hóa [113], [114]. Theo sách cổ, Bán hạ là vị thuốc có độc tính [96]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu độc tính cấp của Lipidan, khi cho chuột nhắt trắng dùng đến liều 43,2 g/kg/ngày - liều cao gấp 36,0 lần liều tương đương liều điều trị trên người nhưng chưa thấy có biểu hiện độc. Sự phối hợp các vị thuốc trong bài thuốc này không thể hiện độc tính cấp trên chuột nhắt trắng ở liều đã dùng, có thể do số lượng mỗi vị trong bài thuốc thấp hoặc tương tác giữa các vị thuốc trong bài đã làm giảm độc tính của mỗi vị. Vì thế, chúng tôi chưa xác định được độc tính cấp và chưa tính được LD<sub>50</sub> của viên nang Lipidan trên chuột nhắt trắng theo đường uống.

Kết quả nghiên cứu độc tính cấp cũng cho thấy liều dự kiến dùng trên người của viên nang Lipidan với hàm lượng 0,54g/viên, dùng 9 viên/ngày là chấp nhận được.

#### **4.1.2. Độc tính bán trường diễn**

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn được thực hiện bằng cách cho động vật thí nghiệm uống thuốc thử hàng ngày liên tục trong một khoảng thời gian nhất định. Theo WHO, đối với một thuốc Y học cổ truyền, thời gian nghiên cứu độc tính bán trường diễn phụ thuộc vào thời gian dự kiến dùng trên người. Lipidan dự kiến dùng 6 tuần trên người. Vì vậy, chúng tôi tiến

hành đánh giá độc tính bán trường diễn trên thỏ với hai liều: liều 0,3 g/kg/ngày là liều có tác dụng tương đương trên người (tính theo hệ số 3) và một liều cao hơn gấp 5 lần liều trên (1,5 g/kg/ngày), uống liên tục trong 6 tuần. Các chỉ tiêu để đánh giá độc tính bán trường diễn bao gồm: tình trạng chung và thay đổi trọng lượng, các chỉ số huyết học, các chỉ số sinh hoá đánh giá chức năng gan, thận và đặc điểm giải phẫu bệnh [106]. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn sau 6 tuần trên thỏ cho thấy:

#### *4.1.2.1. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng*

Trong suốt thời gian nghiên cứu, cả ba lô thỏ (2 lô uống Lipidan, 1 lô chứng uống nước) đều ăn uống, hoạt động bình thường, lông mượt, mắt sáng, phân khô và không thấy biểu hiện gì đặc biệt. Không có sự khác biệt giữa sự gia tăng trọng lượng thỏ ở hai lô uống Lipidan với lô chứng. Qua đó cho thấy Lipidan với liều tương đương trên lâm sàng (0,3g/kg/ngày) và liều cao gấp 5 lần (1,5g/kg/ngày) trong 6 tuần không ảnh hưởng tới tình trạng chung cũng như mức độ gia tăng trọng lượng thỏ.

#### *4.1.2.2. Ảnh hưởng của Lipidan đến cơ quan tạo máu*

Máu là một trong các tổ chức quan trọng có khả năng biểu hiện tình trạng bệnh lý của nhiều cơ quan khác nhau trong cơ thể. Nếu thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì trước hết các thành phần của máu sẽ bị thay đổi vì máu phản ánh trạng thái của các cơ quan tạo máu [115].

Theo WHO, đánh giá được càng nhiều thông số của máu càng có khả năng đánh giá chính xác độc tính của thuốc [106]. Vì vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành định lượng các thành phần của máu gồm: số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

Kết quả xét nghiệm máu tại các thời điểm sau uống thuốc thử 3 tuần và 6 tuần cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 lô

đng Lipidan (liều u 0,3g/kg/ngày và 1,5g/kg/ngày) so với lô chứng và so với i trừ ở c khi đng thuốc c ở tá t cả các chỉ số nghìn cứ u ( $p > 0,05$ ).

Kết quả này phản ánh cả hai liều Lipidan đã dùng không gây ảnh hưởng xấu lên cơ quan tạo máu của thỏ sau 6 tuần uống thuốc thử.

#### 4.1.2.3. Ảnh hưởng của Lipidan đến gan

Trong cơ thể, gan là cơ quan đảm nhận nhiều chức năng rất quan trọng. Gan còn là nơi thuốc được chuyển hóa và thải trừ. Khi đưa thuốc vào cơ thể, thuốc có thể gây độc với gan, làm tổn thương gan. Vì vậy, nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đến gan là rất cần thiết khi đánh giá độc tính của thuốc.

Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, thường định lượng hoạt độ các enzym có nguồn gốc gan trong huyết thanh. Sự tăng hoạt độ của các enzym này, quan trọng nhất là 2 enzym ALT và AST, thường gắn liền với độc tính của thuốc thử do sự hủy hoại tế bào gan.

ALT là enzym có nhiều nhất ở gan, khu trú trong bào tương của tế bào nhu mô gan. Khi tổn thương hủy hoại tế bào gan, thậm chí chỉ cần thay đổi tính thấm của màng tế bào gan, hoạt độ ALT trong máu đã tăng cao. Khác với ALT, 2/3 AST khu trú trong ty thể (mitochondria) và chỉ ít hơn 1/3 lượng AST khu trú ở bào tương của tế bào. Khi tổn thương tế bào gan ở mức độ dưới tế bào, AST trong ty thể được giải phóng ra. Vì vậy, trong viêm gan nói chung, hoạt độ ALT luôn tăng cao hơn AST [116].

Trong nghiên cứu này, hoạt độ ALT và AST trong máu thỏ ở hai lô uống Lipidan không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và khi so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử 3 tuần và 6 tuần, chứng tỏ cả 2 liều Lipidan đã dùng đều không gây tổn thương hủy hoại các tế bào gan.

Kết quả mô bệnh học cũng phù hợp với kết quả xét nghiệm hóa sinh máu. Quan sát đại thể gan nói riêng và các cơ quan khác nói chung của thỏ ở cả lô chứng và 2 lô trị đều không thấy có biểu hiện bệnh lý nào.

Hình thái vi thể gan ở cả hai lô uống Lipidan liều 0,3g/kg/ngày và 1,5g/kg/ngày đều thấy cấu trúc tế bào gan bình thường, khoảng cửa và mạch máu bình thường giống như lô chứng, không thấy hình ảnh tổn thương vi thể gan (*Ảnh 3.1, 3.2 và 3.3*).

Như chúng ta đã biết, trong các thuốc hóa dược dùng để điều trị rối loạn lipid máu hiện nay, hai nhóm thuốc được dùng phổ biến là statin và dẫn xuất acid fibric, cả 2 nhóm này đều có tác dụng không mong muốn đáng quan tâm là độc tính trên gan, làm tăng transaminase trong máu. Lipidan không gây tổn thương tế bào gan, không làm thay đổi hoạt độ ALT và AST trong máu thỏ, điều này bước đầu cho thấy ưu điểm của Lipidan- một thuốc Y học cổ truyền trong điều trị rối loạn lipid máu, một bệnh thường phải điều trị dài ngày.

#### *4.1.2.4. Ảnh hưởng của Lipidan đến thận*

Đánh giá cấu trúc và chức năng thận là một yêu cầu bắt buộc khi nghiên cứu độc tính của các sản phẩm hoặc thuốc mới [106].

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể. Nhu mô thận rất dễ bị tổn thương. Thận có đặc điểm là dễ bị ngộ độc hơn các mô khác vì là mô có nhiều máu qua nhất [117]. Chính vì vậy, khi đưa thuốc vào cơ thể, thuốc có thể gây độc và làm tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận.

Hiện nay, creatinin là chỉ số thường được dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận [118], [119]. Nguyên nhân là do Creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, gần như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm và tin cậy. Ngoài định lượng creatinin, nồng độ ure trong máu thỏ cũng được định lượng để góp phần đánh giá thêm ảnh hưởng của Lipidan đến chức năng thận.

Trong thí nghiệm này, kết quả định lượng creatinin và ure trong máu thỏ ở cả 2 lô uống Lipidan liều 0,3g/kg/ngày và 1,5g/kg/ngày cho thấy hàm



lượng creatinin và ure sau 3 tuần và 6 tuần uống thuốc thử không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng nghiệm về số sinh giữ lại hai thời điểm tương ứng sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

Quan sát đại thể thận của tất cả các thử nghiệm cứu, cấu trúc vi thể thận của 30% số thử nghiệm ở mỗi lô cho thấy: ở hai lô uống Lipidan, hình ảnh cấu trúc vi thể vùng vỏ và vùng tủy thận, cầu thận và ống thận bình thường như thử lô chứng, không thấy hình ảnh tổn thương ở các lô thử uống thuốc thử Lipidan (Ảnh 3.4, 3.5 và 3.6).

Qua đó có thể thấy Lipidan với 2 liều đã dùng không làm ảnh hưởng tới cấu trúc và chức năng thận thử nghiệm sau 6 tuần uống thuốc thử.

Từ tất cả các kết quả đánh giá độc tính bán trường diễn trên đã chứng minh Lipidan liều 0,3g/kg/ngày và 1,5g/kg/ngày uống trong 6 tuần không gây độc tính bán trường diễn trên thử, thể hiện không ảnh hưởng tới tình trạng chung của thử, không làm thay đổi các chỉ số về sự gia tăng trọng lượng cơ thể, các chỉ số đánh giá chức năng tạo máu, mức độ tổn thương gan và chức năng thận, không gây tổn thương cấu trúc gan, thận thử nghiệm cứu.

#### **4.2. Tác dụng của viên nang Lipidan trên mô hình gây rối loạn lipid máu thực nghiệm**

Để nghiên cứu thuốc điều trị rối loạn lipid máu, trước hết phải gây được mô hình tăng lipid máu. Các mô hình có thể thuộc loại gây tăng cholesterol hoặc lipid máu ngoại sinh (đưa cholesterol và mỡ theo đường thức ăn), gây tăng cholesterol máu nội sinh (gây tăng tổng hợp cholesterol) hoặc phối hợp cả hai loại này.

Nhiều loại động vật đã được sử dụng và nhiều mô hình được lý đã được nghiên cứu và áp dụng thành công trên động vật thực nghiệm. Tuy tỉ lệ các loại lipid thay đổi trong mô hình nghiên cứu trên động vật có sự khác biệt nhất định với hội chứng rối loạn lipid máu ở người nhưng phần lớn các

mô hình nghiên cứu này cho kết quả có sự tương quan cao với các tác dụng lâm sàng [120].

Động vật thường được sử dụng trong các mô hình tăng cholesterol máu là thỏ, chuột cống, chuột nhắt. Ngoài ra có thể dùng các động vật khác như khỉ, lợn, chim cú... Trong nghiên cứu này chúng tôi chọn chuột là động vật nghiên cứu vì chuột là động vật ăn tạp, thành phần thức ăn gần giống với người, do đó sẽ cho kết quả đáng tin cậy hơn nghiên cứu trên thỏ.

Như chúng ta đã biết, ở hầu hết các phòng xét nghiệm, các chỉ số lipid máu thường được định lượng bao gồm TG, TC và HDL- C. Chỉ số LDL-C được tính theo công thức Friedewald:  $LDL-C \text{ (mmol/L)} = TC - HDL-C - TG/2,2$ . Đây là công thức tương đối tin cậy và được Chương trình giáo dục quốc gia về cholesterol của Mỹ (National cholesterol Education Program-NCEP) khuyến cáo như một phương pháp thông thường để tính LDL- C [43]. Tuy nhiên công thức Friedewald cũng có những hạn chế nhất định, có thể gây sai số khi tính toán vì dựa trên định lượng 3 thông số lipid khác. Hơn nữa, nếu nồng độ TG > 2,26 mmol/L thì công thức này không đáng tin cậy và phải nhịn đói ít nhất 8 giờ trước xét nghiệm để loại trừ sự tồn tại của chylomicron trong máu [121]. Vì vậy, NCEP đã đưa ra chỉ số non- HDL-C, được tính toán theo công thức:  $non - HDL- C = TC - (HDL- C)$  khi nồng độ TG > 2,26 mmol/L [43]. Non - HDL- C chủ yếu bao gồm LDL và VLDL. Nồng độ non - HDL- C có thể được định lượng ngay cả những trường hợp không nhịn đói [122].

Trong nghiên cứu trên thực nghiệm, Sanchez- Muniz cũng đã khuyến cáo không dùng công thức Friedewald để tính LDL- C trên chuột cống tăng cholesterol máu vì sẽ cho kết quả không chính xác, nhất là khi nồng độ cholesterol trong huyết thanh > 100 mg/dL (> 2,59 mmol/L) [123].

Vì lẽ đó, trong nghiên cứu này, khi đánh giá tác dụng của Lipidan trên các mô hình tăng lipid máu theo cơ chế nội sinh và ngoại sinh trên chuột, chúng tôi không tính chỉ số LDL- C theo công thức Friedewald. Thay vào đó, chỉ số non - HDL- C được tính toán để thu được số liệu về chỉ số lipid máu đáng tin cậy hơn.

#### ***4.2.1. Tác dụng của Lipidan trên mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế nội sinh***

Mô hình nội sinh được thực hiện bằng cách dùng các chất hoạt động bề mặt không ion hoá như Tween 80, Triton WR-1339 hoặc Poloxamer 407 (P-407) đường toàn thân mà không cần dùng tới nguồn lipid ngoại sinh bổ sung bằng đường ăn uống. Các chất này đã được chứng minh cơ chế làm tăng tổng hợp cholesterol tại gan [107], [120]. Trước đây, nhóm nghiên cứu đã sử dụng Tween 80 để gây rối loạn lipid máu nhưng kết quả thu được không ổn định, không làm rối loạn rõ rệt nồng độ lipid máu của động vật thí nghiệm. Ở nghiên cứu này, chúng tôi chọn P- 407 vì có khả năng gây tăng lipid máu cao hơn và an toàn hơn so với Triton WR-1339 [107], [124]. Tham khảo liều dùng P-407 trên chuột nhất trắng từ các nghiên cứu trước [107], [109], [125] trong nghiên cứu này liều P- 407 được dùng là 200 mg/kg chuột. Sau khi tiêm màng bụng chuột, nồng độ lipid máu bắt đầu tăng và đạt cực đại sau 24 giờ, sau đó giảm dần về bình thường [109], [126], do vậy chúng tôi chọn thời điểm 24 giờ sau khi tiêm P- 407 để định lượng nồng độ lipid máu của chuột thí nghiệm. Kết quả ở bảng 3.13 cho thấy 24 giờ sau khi tiêm màng bụng P-407, ở lô mô hình, tất cả các chỉ số lipid máu đều tăng so với nhóm chứng trắng, trong đó nồng độ TG tăng cao nhất (795,4%), nồng độ TC và non - HDL- C tăng ít hơn (148,1% và 49,6%). Tất cả chuột ở các lô sau khi được tiêm P- 407 đều không có dấu hiệu bất thường nào về tình trạng chung như: chuột vẫn hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, phân

khô, không có chuột nào chết. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu trước đó tiến hành trên chuột nhắt trắng [107], [109], [124], [125]. Điều đó cho thấy P-407 là một chất có hiệu quả và an toàn trong việc gây mô hình rối loạn lipid máu nội sinh trên động vật thí nghiệm.

Cơ chế gây RLLPM của Poloxamer 407 (P-407) đã được chứng minh có liên quan đến nhiều enzym trong quá trình chuyển hóa lipid: ức chế lipoprotein lipase (LPL) huyết tương và cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase (C7 $\alpha$  H) [126], [127]; tăng số lượng và hoạt động của 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A (HMG-CoA) reductase, giảm số lượng receptor LDL tại gan [128]. Vì vậy, khi sử dụng P-407 gây RLLPM sẽ làm tăng cả cholesterol và triglycerid máu.

Mô hình gây tăng lipid máu nội sinh bằng các chất hoạt động bề mặt như Poloxamer 407 (P-407) là phương pháp thường được sử dụng để đánh giá sàng lọc một cách nhanh chóng tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của một thuốc mới hoặc một sản phẩm mới [120], [129]. Ở nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng P-407 để đánh giá nhanh tác dụng của Lipidan trong vòng 24 giờ, lấy thuốc đối chứng là atorvastatin - một dẫn xuất nhóm statin. Atorvastatin có cấu trúc gần giống với 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A (HMG-CoA) nên ức chế cạnh tranh với HMG-CoA reductase, làm giảm tổng hợp cholesterol, đồng thời làm tăng receptor LDL ở màng tế bào, nên được ưu tiên lựa chọn trong trường hợp tăng cholesterol máu. Dẫn xuất statin cũng có tác dụng hạ TG máu. Vì vậy, atorvastatin được chọn làm thuốc đối chứng trong nghiên cứu này. Trong lâm sàng, dẫn xuất statin thường chỉ biểu hiện đầy đủ tác dụng sau 4 tuần dùng thuốc, nhưng vì thời gian thực hiện mô hình nội sinh ngắn (uống thuốc thử hoặc thuốc đối chứng trong 7 ngày) nên phải chọn liều thuốc thử cũng như thuốc chuẩn rất cao mới có thể đánh giá nhanh được tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu. Yee Hor S (2011) đã dùng atorvastatin 75

mg/kg trên chuột cống trắng làm thuốc tham chiếu để so sánh [130] do đó chúng tôi chọn liều atorvastatin 100 mg/kg/ngày trên chuột nhắt trắng (gấp khoảng 5 lần liều điều trị trên chuột nhắt có tác dụng tương đương liều điều trị trên người). Từ liều atorvastatin, chúng tôi chọn 2 liều Lipidan là 6,0 g/kg/ngày (gấp 5 lần liều điều trị trên chuột nhắt tính tương đương liều điều trị trên người) và liều cao gấp hai lần (12,0 g/kg/ngày).

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.14 cho thấy, atorvastatin 100 mg/kg làm hạn chế rõ rệt các rối loạn lipid máu, làm giảm hàm lượng TC và non - HDL-C so với lô mô hình (giảm 27,1% và 46,2%). Tuy nhiên, atorvastatin làm tăng TG trên mô hình này. Nghiên cứu của Mai Phương Thanh gây mô hình tăng lipid nội sinh bằng P- 407 cũng thấy hiện tượng này [125]. Điều này cần phải tìm hiểu thêm để có thể giải thích được rõ ràng.

Lipidan liều 6,0 g/kg làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số TC và non – HDL- C (giảm 14,1% và 27,9%), nhưng không làm thay đổi nồng độ TG so với lô mô hình. Lipidan liều 12,0 g/kg ngoài làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số TC và non – HDL- C (giảm 25,6% và 28,4%), còn làm giảm rõ rệt TG (giảm 26,8%) so với lô mô hình. Như vậy, Lipidan liều cao hơn thể hiện tác dụng tốt hơn trên cả mức TC và TG máu. Tác dụng làm hạ cholesterol máu của Lipidan liều 12,0 g/kg tương đương tác dụng của atorvastatin 100 mg/kg.

Vũ Thị Thuận (2014) đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của bài thuốc BBT (dạng cao lỏng) trên thực nghiệm, kết quả cho thấy ở liều 10 g/kg và 20 g/kg chưa làm thay đổi các chỉ số lipid máu ở lô nghiên cứu so với lô mô hình và phải sử dụng đến liều 50 g/kg, sự thay đổi mới có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,05$  [131]. Như vậy, hiệu quả điều chỉnh rối loạn lipid máu của BBT thấp hơn so với Lipidan. Trương Việt Bình (2014) đánh giá tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của bài thuốc HTM trên thực nghiệm, kết quả cho

thấy với liều HTM 10 g/kg trên mô hình nội sinh làm giảm được 16,19% TG và 10,41% CT [132], thấp hơn kết quả nghiên cứu Lipidan.

#### ***4.2.2. Tác dụng của Lipidan trên mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế ngoại sinh***

Một số nghiên cứu trên thế giới và trong nước sử dụng chuột cống trắng trưởng thành để gây mô hình tăng cholesterol ngoại sinh bằng cách cho chuột ăn hoặc uống cholesterol đơn thuần [5], [110], [133]. Kinh nghiệm nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khi gây rối loạn lipid máu bằng cách dùng dầu cholesterol đơn thuần trên chuột cống, sự rối loạn lipid máu đạt được thường không cao, không đồng nhất giữa các cá thể và thường phải dùng dài ngày ( $\geq 6$  tuần). Nassiri và cộng sự đã cho chuột uống hỗn hợp dầu cholesterol gồm 10g cholesterol, 10g acid cholic và 3g propylthiouracil (PTU) pha trong dầu lạc vừa đủ 100ml trong 4 tuần. Kết quả cho thấy ở nhóm sử dụng 10ml hỗn hợp dầu cholesterol/kg/ngày đã gây tăng cholesterol lên 260,8% so với nhóm chứng [108]. Bổ sung acid cholic và PTU là một biện pháp để làm tăng hấp thu cholesterol và làm giảm chuyển hoá cholesterol thành acid mật, vì vậy gây được mô hình có độ ổn định, độ đồng nhất cao hơn và rút ngắn thời gian nghiên cứu. Tuy nhiên, acid cholic phải đặt mua từ nước ngoài với giá tương đối cao, vì vậy trong nghiên cứu này chúng tôi áp dụng mô hình gây tăng lipid máu ngoại sinh theo nghiên cứu của Nguyễn Phương Thanh (2011) [109], theo đó đã điều chỉnh hàm lượng acid cholic thấp hơn 10 lần và PTU thấp hơn 6 lần so với mô hình của Nassiri (2009) (Bảng 2.1). Sau khi điều chỉnh, vẫn gây được mô hình tăng cholesterol máu ngoại sinh ổn định, đồng nhất trên chủng chuột cống có ở Việt Nam. Mai Phương Thanh đã sử dụng hỗn hợp dầu cholesterol có hàm lượng thấp acid cholic và PTU này để gây mô hình tăng cholesterol ngoại sinh đạt kết quả tốt [125].

Kết quả bảng 3.15 và 3.16 cho thấy, trước nghiên cứu, chuột được lựa chọn để giữa các lô không có sự khác biệt về trọng lượng cũng như tất cả các chỉ số lipid máu. Để đảm bảo đồng nhất về chế độ ăn giữa các lô, trong quá trình nghiên cứu, chuột được ăn cùng một loại thức ăn do Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương sản xuất theo tiêu chuẩn định lượng cho chuột. Trong thời gian nghiên cứu, chuột ở tất cả các lô đều có sự gia tăng trọng lượng theo thời gian. Ở lô mô hình, chuột uống hỗn hợp dầu cholesterol 3 tuần đầu, trọng lượng thay đổi nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng. Ở tuần thứ 4, cân nặng chuột mặc dù vẫn tăng nhưng tăng ít hơn so với lô chứng trắng ( $p < 0,01$ ), quan sát thấy chuột ăn ít hơn, có lẽ do uống hỗn hợp dầu cholesterol nhiều ngày, làm tăng lipid máu dẫn đến chuột chán ăn? Nghiên cứu của Mai Phương Thanh cũng nhận thấy chuột ở lô mô hình (uống hỗn hợp dầu cholesterol, không uống thuốc) có xu hướng tăng trọng lượng cơ thể ít hơn các lô khác tuy sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê [125].

Các lô uống atorvastatin 10 mg/kg, Lipidan liều 0,7g /kg và 1,4g/kg không thay đổi thể trọng chuột có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình tại tất cả các thời điểm nghiên cứu. Không có sự khác biệt trọng lượng chuột giữa các lô uống Lipidan và lô uống atorvastatin.

Kết quả ở các bảng 3.17 và 3.18 cho thấy uống hỗn hợp dầu cholesterol đã gây được tình trạng RLLPM rõ rệt trên chuột cống trắng. Sau 2 tuần, ở lô mô hình (uống hỗn hợp dầu cholesterol, không uống thuốc), nồng độ TC, HDL- C và non- HDL- C đã tăng rõ rệt so với lô chứng trắng: TC tăng 93,3%, non - HDL- C tăng 87,7% và HDL- C tăng 88,5% với ý nghĩa thống kê cao ( $p < 0,001$ ), nhưng chưa làm tăng TG có ý nghĩa. Sau 4 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol, nồng độ TC, HDL- C và non- HDL- C tiếp tục tăng cao hơn ở thời điểm 2 tuần (TC tăng 103,1 %, non - HDL- C tăng 95,3% và HDL- C tăng 117,3%), đồng thời nồng độ TG cũng tăng 20,8% so với lô chứng trắng,

sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Như vậy, sau 4 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol, tất cả các chỉ số lipid trong máu chuột đều tăng rõ rệt so với lô chứng trắng, trong đó cholesterol tăng sớm và tăng cao hơn TG.

Trên mô hình này, atorvastatin dùng liều 10 mg/kg/ngày trên chuột công trắng (tương đương với liều có tác dụng trên người), đã được nhiều nhà nghiên cứu trên thế giới và trong nước sử dụng [125], [134]. Atorvastatin đã thể hiện rõ tác dụng hạn chế rối loạn lipid máu qua giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số TC và non- HDL- C so với lô mô hình. Sau 2 tuần, nồng độ TC giảm 31,3%, non- HDL- C giảm 45,6%; sau 4 tuần, nồng độ TC giảm 28,3%, non - HDL- C giảm 39,4% so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cao ( $p < 0,001$  và  $< 0,01$ ). Nồng độ TG có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Lipidan cả 2 liều 0,7g/kg/ngày và 1,4g/kg/ngày đã làm giảm rõ rệt nồng độ TC và non- HDL- C so với lô mô hình. Ở lô uống Lipidan 0,7g /kg/ngày, sau 2 tuần nồng độ TC giảm 33,1%, non- HDL- C giảm 42,5%; sau 4 tuần, nồng độ TC giảm 31,2%, non- HDL- C giảm 46,4% so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cao ( $p < 0,001$  và  $< 0,01$ ).

Hiệu quả hạ TC của Lipidan liều 0,7g/kg/ngày sau 4 tuần tương đương với bài thuốc HTM theo nghiên cứu của Trương Việt Bình, nhưng bài thuốc HTM phải dùng liều 10g/kg, cao hơn nhiều so với liều Lipidan [132]. Trong nghiên cứu của Vũ Thị Thuận, chuột uống bài thuốc BBT sau 4 tuần chưa thấy sự thay đổi bất cứ chỉ số lipid máu nào [136], cho thấy hiệu quả của BBT dạng cao lỏng thấp hơn so với hiệu quả của viên nang Lipidan.

Ở lô uống Lipidan 1,4g /kg/ngày, sau 2 tuần nồng độ TC giảm 25,3%, non - HDL- C giảm 35,9%; sau 4 tuần, nồng độ TC giảm 23,0%, non - HDL- C giảm 31,8% so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cao ( $p < 0,001$  và  $< 0,01$ ). Giống như lô uống atorvastatin, nồng độ TG ở 2 lô uống



Lipidan có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Nồng độ HDL- C ở lô uống atorvastatin và 2 lô uống Lipidan không khác biệt so với lô mô hình. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ các chỉ số lipid máu giữa lô uống atorvastatin và 2 lô uống Lipidan tại thời điểm sau 2 tuần và 4 tuần nghiên cứu.

Như vậy, Lipidan đã thể hiện rõ tác dụng hạn chế rối loạn lipid máu trên cả hai mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế nội sinh và ngoại sinh.

Hội chứng rối loạn lipid máu có sự tương đồng với chứng đàm thấp, theo YHCT. Thành phần của Lipidan gồm 9 vị thuốc. Một số vị thuốc trong thành phần của Lipidan đã được sử dụng trong các bài thuốc điều trị hội chứng rối loạn lipid máu. Đặc biệt, Sơn tra được tìm thấy xuất hiện ở khoảng trên 50% bài thuốc YHCT [135].

Trên thế giới đã có nhiều công trình nghiên cứu về tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của các vị thuốc có trong bài thuốc Lipidan.

Một nghiên cứu ở Trung Quốc năm 2009 thấy Sơn tra có tác dụng làm tăng biểu hiện của apolipoprotein IV-A (ApoA-IV)- một glycoprotein lưu hành trong máu, được tổng hợp chủ yếu ở ruột non, có tác dụng vận chuyển chất béo trong cơ thể. Nó là thành phần chính của HDL- C (một lipoprotein có tác dụng bảo vệ, giúp làm giảm lượng cholestrerol và ngăn ngừa xơ vữa động mạch). Quan trọng hơn, ApoA-IV có thể tham gia vào sự kiểm soát lượng thức ăn và sự hấp thu thức ăn vào cơ thể. Khi kích thích được sự biểu hiện của apolipoprotein này sẽ giúp cho cơ thể giảm lượng cholesterol và ngăn ngừa được xơ vữa động mạch. Trên thực nghiệm, Sơn tra còn có tác dụng làm giảm các yếu tố kích thích tế bào 3T3-L1 hoạt động. Tế bào 3T3-L1 là một dòng tế bào có nguồn gốc từ chuột, được sử dụng trong nghiên cứu

sinh học trên mô mỡ. Tế bào này tăng tổng hợp chất béo trung tính, rất nhạy cảm với các kích thích và thuốc tăng tổng hợp hoặc phân hủy lipid [97].

Bán hạ với thành phần chính là  $\beta$ - sitosterol có tác dụng làm giảm cholesterol trong máu, ức chế hấp thu cholesterol từ ruột. Theo nhóm tác giả Hàn Quốc (2006), sản phẩm chiết nước từ rễ cây Bán hạ có tác dụng làm giảm cân nặng, lượng TG và acid béo tự do trong máu chuột Zucker thực nghiệm [100].

Một nghiên cứu tại Đức năm 2014 cho thấy, dịch chiết từ Hậu phác nam có tác dụng làm giảm lượng triglycerid và cholesterol ở gan chuột được nuôi bằng chế độ ăn giàu chất béo trong 6 tuần [101]. Hỗn hợp tinh dầu táo, hậu phác nam và một số vị thuốc khác có tác dụng làm giảm trọng lượng của chuột công được nuôi dưỡng bằng chế độ ăn giàu chất béo [102].

Nghiên cứu về Trần bì cho thấy sản phẩm chiết từ cùi của Trần bì đã làm giảm lượng chất béo trung tính, giảm cholesterol toàn phần và LDL-C động vật thực nghiệm được ăn chế độ có cholesterol cao, nhưng không làm thay đổi hoạt độ enzym AST và ALT trong máu, chứng tỏ không gây tổn thương tế bào gan chuột. Ở Trung Quốc đã sử dụng sản phẩm Trần bì làm trà uống cho người béo phì [98].

Sinh khương là một vị thuốc nhưng đồng thời cũng là gia vị rất thường dùng. Nghiên cứu của các tác giả Úc (2009) cho thấy ở chuột công nuôi dưỡng bằng chế độ ăn giàu chất béo, sau đó được uống sản phẩm chiết từ củ gừng trong 6 tuần thấy có tác dụng làm giảm lượng triglycerid và cholesterol trong máu. Ngoài ra sản phẩm này còn làm tăng sự nhạy cảm của tế bào với insulin [99]. Trong một thử nghiệm lâm sàng ở Iran, bệnh nhân béo phì được sử dụng nước từ củ gừng hàng ngày trong 10 tuần thấy có giảm trọng lượng cơ thể, lượng triglycerid và cholesterol giảm hơn so với nhóm không được sử dụng nước gừng hàng ngày [83].

### **4.3. Tác dụng của viên nang Lipidan trong điều trị rối loạn lipid máu ở người bệnh.**

#### **4.3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu**

##### *\* Về tuổi*

Theo số liệu bảng 3.19 và biểu đồ 3.1, tuổi trung bình của bệnh nhân đến điều trị là  $47,9 \pm 10,07$  tuổi. Trong đó, tuổi trung bình của bệnh nhân nhóm A là  $48,3 \pm 9,3$  tuổi và nhóm B là  $47,6 \pm 10,9$  tuổi. Ở cả 2 nhóm, nhóm tuổi 40-59 chiếm tỉ lệ cao nhất là 34,4%. Sự khác biệt về tuổi giữa nhóm bệnh nhân tỳ hư đàm thấp (nhóm A) và nhóm tỳ thận dương hư (nhóm B) khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ . Kết quả của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Vũ Việt Hằng (2006), Trần Thị Hiền (1996) và Hà Thị Thanh Hương (2012) [89], [136], [137].

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 chứng đàm thấp [138].

Theo Y học hiện đại, lứa tuổi ngoài 40 tuổi, lúc này nữ giới bước vào giai đoạn tiền mãn kinh, nam giới cũng có nhiều thay đổi trong chu kỳ sinh học, làm cho sức đề kháng của cơ thể yếu đi dẫn đến giảm hoạt động và nhiều bệnh tật phát sinh... Do vậy, ở lứa tuổi này, con người đang trên đà lão hóa. Điều đó chứng minh mối liên quan mật thiết giữa tuổi với chứng đàm thấp của Y học cổ truyền cũng như hội chứng rối loạn lipid máu của Y học hiện đại [92].

##### *\* Về giới*

Kết quả bảng 3.20 và biểu đồ 3.2 cho thấy, bệnh nhân nam ở nhóm A chiếm tỉ lệ 75,6% và bệnh nhân nữ chiếm tỉ lệ 24,4%. Ở nhóm B bệnh nhân nam chiếm tỉ lệ 68,9% và bệnh nhân nữ chiếm tỉ lệ 31,1%. Tuy nhiên, trong

90 bệnh nhân nghiên cứu thì nam giới chiếm tỉ lệ cao là 72,2% và nữ giới chiếm tỷ lệ thấp hơn là 27,8%. Theo chúng tôi, kết quả này hoàn toàn phù hợp bởi đối tượng đến khám bệnh hầu hết là cán bộ, chiến sỹ trong ngành Công an, do đặc thù nghề nghiệp nên nam nhiều hơn nữ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với Tăng Thị Bích Thủy (2008), trong nghiên cứu của tác giả này, tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 83,3% và bệnh nhân nữ là 16,7% [139].

So sánh thấy không có sự khác biệt về giới giữa 2 nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

*\* Về nghề nghiệp*

Kết quả bảng 3.21 và biểu đồ 3.4 cho thấy, trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân là cán bộ hưu chiếm tỉ lệ (48,9%), cán bộ công chức chiếm tỉ lệ (43,3%), số bệnh nhân lao động chân tay chiếm tỷ lệ thấp (7,8%). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của các tác giả Phan Việt Hà, Nguyễn Thùy Hương, Hà Thị Thanh Hương và Tăng Thị Bích Thủy [89],[140], [139], [95], [141].

Theo chúng tôi, 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 Tố 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 [12].

*\* Về chỉ số BMI*

Kết quả bảng 3.21 và biểu đồ 3.4 cho thấy, số bệnh nhân thừa cân và béo phì độ I trước nghiên cứu chiếm tỷ lệ tương ứng là 26,7% và 25,5%. So sánh, chỉ số BMI của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Thùy Hương với chỉ số BMI trung bình  $24,7 \pm 0,4$  [140].

Ngày nay, do sự phát triển của nền kinh tế, thu nhập cá nhân ngày một tăng cao đã ảnh hưởng trực tiếp đến các nhu cầu sinh hoạt, trong đó có nhu

câu ăn uống. Khẩu phần ăn tăng làm cho lượng calo đưa vào cơ thể nhiều hơn mức tiêu thụ vì thế đã gây nên tình trạng béo phì. Ngoài ra, thành phần bữa ăn không cân đối với nhiều thực phẩm có lượng acid béo bão hòa cao, nhiều chất đường, ít chất xơ càng làm gia tăng tình trạng béo phì. Thành phần bữa ăn không cân đối kết hợp với thói quen lười vận động... càng làm tình trạng béo phì, tăng cân trở nên trầm trọng. Tăng cân, béo phì được xem như là vấn đề chung về sức khỏe vì nó là nguy cơ dẫn đến nhiều tình trạng bệnh lý nguy hiểm như tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, đái tháo đường và hậu quả dẫn tới vữa xơ động mạch. Nhiều nghiên cứu trong nước và trên thế giới đã chứng minh, béo phì thường đi đôi với hội chứng rối loạn lipid máu và dễ bị vữa xơ động mạch [142], [143].

Béo phì đã được ghi trong sách phương Đông: "Nhân hữu phì, hữu cao, hữu nhục". Như vậy người xưa đã phân hình thể con người thành 3 loại: phì, cao, nhục và cho rằng chúng phát phì, phát sinh có liên quan đến chứng đàm thấp và khí hư "phì nhân đa đàm thấp", người béo khí hư sinh hàn, hàn sinh thấp, thấp sinh đàm. Như vậy, tình trạng béo phì và chứng đàm thấp có liên quan mật thiết với nhau. Điều trị giảm béo sẽ góp phần làm giảm các thành phần lipid máu [13].

*\* Mọi liên quan giữa thói quen sinh hoạt và rối loạn lipid máu*

Ở bảng 3.22 và biểu đồ 3.5 cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân rối loạn lipid máu có thói quen lười vận động ở nhóm A là 51,1% và nhóm B là 60,0%. Tỷ lệ bệnh nhân có thói quen ăn nhiều mỡ động vật nhóm A chiếm tỉ lệ 48,9% và nhóm B chiếm 42,2%. Các thói quen khác như: ăn mặn, uống bia rượu, hút thuốc lá chiếm tỷ lệ thấp hơn. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu của các tác giả trên thế giới về các yếu tố nguy cơ gây rối loạn lipid máu. Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ của rối loạn lipid máu như lối sống tĩnh tại, lười vận

động ăn nhiều mỡ động vật, uống rượu bia thuốc lá [2]. Rèn luyện thể lực được chứng minh không những làm tăng oxy máu mà còn làm tăng HDL- C và giảm LDL- C [94].

Uống rượu và hút thuốc lá là nguyên nhân gây tăng huyết áp và tăng cholesterol máu: rượu sau khi vào cơ thể kích thích sự tổng hợp các acid béo và kết hợp để tạo thành triglycerid. Hậu quả là uống rượu sẽ làm gia tăng nguy cơ đột quy. Hút thuốc lá làm tăng nồng độ oxyt cacbon trong máu, từ đó làm giảm cung cấp oxy cho tổ chức, làm tổn thương tế bào nội mạc động mạch. Mặt khác chất nicotin của thuốc lá làm co mạch và gây tăng huyết áp và thiếu máu cơ tim [10].

Theo lý luận của YHCT, các yếu tố trên cũng là nguyên nhân gây chứng đàm ẩm. Từ xa xưa, cha ông ta đã biết việc ăn uống không điều độ, ăn nhiều chất bổ béo sẽ sinh bệnh tật. Lê Quý Đôn đã viết “Bệnh tại khẩu nhập, họa tại khẩu xuất”, nghĩa là bệnh thì từ miệng mà vào, họa thì từ miệng mà ra. Ăn quá nhiều cao lương, thức ăn béo ngọt làm tổn thương tỳ vị làm giảm sút công năng vận hóa của tỳ, vị mà đàm thấp sinh ra dẫn tới bệnh tật. Yếu tố này đồng nghĩa với việc ăn nhiều thức ăn dầu mỡ, động vật của YHHĐ [12]. Ngoài ra, nằm ngòì nhiều sẽ tổn thương khí, làm công năng vận hóa của tỳ, thận, phế bị rối loạn sinh đàm trọc [13]. Sách Tố Vấn Thiên “Tuyên minh ngũ khí luận” viết “*Cửu ngộa thương khí, cửu tọa thương nhục*”. Thương khí dẫn đến khí hư, thương nhục dẫn đến tỳ hư, tỳ khí hư suy mà gây bệnh [12].

Như vậy, yếu tố nguy cơ của RLLPM chính là do thói quen lười vận động, ăn nhiều mỡ động vật, uống rượu bia, hút thuốc lá [17], [89],[140].

\* *Đặc điểm về rối loạn các thành phần lipid máu*

Bảng 3.23 cho thấy, chỉ số các thành phần lipid máu của bệnh nhân ở 2 nhóm A và nhóm B trước nghiên cứu không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ .

Bảng 3.24 và biểu đồ 3.6 cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân tăng cholesterol đơn thuần chung cho cả 2 nhóm chiếm 32,2%. Trong đó, nhóm A chiếm tỷ lệ 33,3% và nhóm B chiếm tỷ lệ 31,1%. Tỷ lệ bệnh nhân tăng triglycerid đơn thuần ở cả 2 nhóm là 27,8%. Trong đó, tỷ lệ là 31,1% ở nhóm A và 24,4% ở nhóm B. Tăng lipid máu hỗn hợp gặp trên 40,0% bệnh nhân với 35,6% ở nhóm A và 44,5% nhóm B. Kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân tăng lipid máu hỗn hợp trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với kết quả của các tác giả Bùi Thị Mẫn (55%), Vũ Việt Hằng (50,75%), Nguyễn Thùy Hương (56,25%) và tương đương với nghiên cứu của Hà Thị Thanh Hương (44,28%) [140], [136],[144].

Kết quả ở biểu đồ 3.7 cho thấy, đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu mắc RLLPM trong thời gian 3 tháng đến 3 năm (46,6 % ở nhóm A và 53,3 % ở nhóm B), có 9 bệnh nhân mới phát hiện bệnh lần đầu thời gian 3 tháng ở nhóm A chiếm tỷ lệ 20,0% và 15 bệnh nhân phát hiện lần đầu trong thời gian 3 tháng ở nhóm B chiếm tỷ lệ 33,3%. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Hà Thị Thanh Hương năm 2012 (50,0%) [89].

Như vậy, sự tương đồng về tuổi, giới, cholesterol, triglycerid, LDL- C và HDL- C giữa nhóm A và nhóm B là phù hợp, đảm bảo sự tương đồng giữa 2 nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu.

#### **4.3.2. Hiệu quả của viên nang Lipidan trong điều trị rối loạn lipid máu**

##### **4.3.2.1. Hiệu quả cải thiện các triệu chứng lâm sàng**

Kết quả bảng 3.25, cho thấy trước điều trị có 42 bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng đau đầu chiếm tỉ lệ 46,7%. Trong đó, nhóm A chiếm tỉ lệ là 51,1%, nhóm B chiếm tỉ lệ 46,7%. Triệu chứng hoa mắt, chóng mặt có 47 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 52,2%. Sau 42 ngày dùng viên nang Lipidan liều 9 viên/ngày, các triệu chứng đau đầu, hoa mắt, chóng mặt của cả 2 nhóm đều không còn. So sánh, chúng tôi nhận thấy, hiệu quả giảm các dấu hiệu đau đầu,

hoa mắt, chóng mặt của viên nang Lipidan cao hơn so với viên "Hạ mỡ" của Nguyễn Thùy Hương và tương đương với cốm tan "Tiêu phì linh" của Hà Thị Thanh Hương [140], [89].

Đau đầu, hoa mắt, chóng mặt là triệu chứng thường gặp trong bệnh nhân rối loạn lipid máu. Theo Phạm Khuê, triệu chứng đau đầu thường gặp ở những bệnh nhân vừa xơ động mạch giai đoạn sớm [2]. Theo Y học cổ truyền, đau đầu là chứng đầu thống do đàm trọc thịnh, uất kết lại che mờ thanh dương gây nên [13],[93]. Đan Khê tâm pháp ghi: “Không có đàm thì không có huyễn” nên muốn trị chứng huyễn trước tiên phải trị chứng đàm.

Trong viên nang Lipidan có các vị thuốc: Bán hạ, Bạch linh, Trần bì, Sơn tra, Hậu phác nam và Sinh khương. Theo YHCT, các vị thuốc này có tác dụng lý khí, hóa đàm, trừ thấp vì thế đã có tác dụng làm các triệu chứng đau đầu, hoa mắt, chóng mặt. Kết quả nghiên cứu của Trần Xuân Thảo (2008) cho thấy, vị Bán hạ và Bạch linh có tác dụng trừ đàm, táo thấp điều trị đau đầu, hoa mắt, chóng mặt [145]. Một nghiên cứu thực nghiệm cho thấy, sản phẩm chiết nước từ rễ cây Bán hạ có tác dụng làm giảm cân nặng, triglycerid và acid béo tự do trong máu chuột Zucker [100]. Trong nghiên cứu của Guo A.J. năm 2009, Sơn tra có tác dụng làm giảm các yếu tố kích thích tế bào 3T3-L1 hoạt động nên có tác dụng giảm cholesterol máu [97]. Sản phẩm chiết từ cùi của Trần bì đã làm giảm được lượng chất béo trung tính, giảm cholesterol toàn phần, LDL-C trên động vật thực nghiệm được ăn chế độ có cholesterol cao [98]. Một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ở Iran cho thấy, nhóm bệnh nhân béo phì khi sử dụng nước từ củ gừng trong 10 tuần đã giảm được trọng lượng cơ thể, lượng triglycerid và cholesterol so với nhóm chứng [83]. Kết quả của một nghiên cứu tại Đức năm 2014 cho thấy, dịch chiết từ Hậu phác nam có tác dụng làm giảm lượng triglycerid và cholesterol ở gan chuột được nuôi bằng chế độ ăn giàu chất béo trong 6 tuần [101]. Hỗn hợp tinh dầu táo,



Hậu phác nam và một số vị thuốc khác có tác dụng làm giảm trọng lượng chuột cống được nuôi dưỡng bằng chế độ ăn giàu chất béo [102]. Rõ ràng, các vị thuốc Bán hạ, Bạch linh, Trần bì, Sơn tra, Hậu phác nam và Sinh khương trong viên nang Lipidan có tác dụng làm giảm các thành phần lipid máu cũng như làm mất các triệu chứng thường gặp liên quan đến rối loạn lipid máu như đau đầu, hoa mắt, chóng mặt.

Mệt mỏi, tê nặng chân tay, tứ chi rã rời, đầy chướng bụng là những triệu chứng hay gặp ở bệnh nhân tỳ hư đàm thấp và tỳ thận dương hư. Những bệnh nhân này thường do tỳ hư làm giảm công năng vận hóa của tỳ nên thủy thấp trong cơ thể không hóa được mà ngưng tụ lại dần hình thành đàm thấp [12], [13]. Mệt là do đàm thấp trở trệ lâu ngày làm tổn thương phần khí, tỳ chủ cơ nhục, tỳ khí hư nuôi dưỡng cơ nhục kém nên khi hoạt động nhanh mệt mỏi. Theo YHCT, tê mỏi thuộc chứng "ma mộc", nguyên nhân do đàm thấp đọng lại ở bì phu, cơ nhục gây cản trở lưu thông khí huyết mà sinh ra. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy triệu chứng mệt mỏi đã giảm từ 44,4% trước điều trị xuống còn 0,0% sau điều trị. Như vậy, viên nang Lipidan có hiệu quả làm tiêu đàm vì thế mà đàm thấp không làm trở trệ nữa làm cho phần khí không bị tổn thương vì thế cơ thể thấy hết mệt mỏi, tác dụng tốt hơn so với cốm tan "Tiêu phì linh" và viên nén "Hạ mỡ" khi chỉ làm hết mệt mỏi trên 80,0% và 89,6% bệnh nhân [140], [89]. Các triệu chứng như tê nặng chân tay đã giảm từ 28,9% trước điều trị xuống còn 14,4% sau điều trị; tê nặng thân giảm từ 22,2% xuống còn 7,8%; đầy chướng bụng, tứ chi rã rời trước điều trị chiếm tỷ lệ 7,8% và 36,7%, sau điều trị không còn (0,0%) và các triệu chứng đau lưng (7,8%), ù tai (15,67%), mỏi gối (7,8%), tiểu đêm (7,8%) sau điều trị đều giảm và hết.

Giải thích kết quả đạt được tác dụng như trên là do viên nang Lipidan có các vị: Trần bì, Sơn tra và Bán hạ có tác dụng lý khí, trừ đàm; Bạch linh và

Xa tiền tử có tác dụng lợi thủy, thẩm thấp, thải trọc giữ tinh hoa cho thận; Ngũ gia bì tác dụng tráng gân cốt, trừ phong thấp, bổ thận. Các vị thuốc trên phối hợp với Mộc hương, Hậu phác, Sinh khương làm tăng tác dụng vận hóa của tỳ giúp quá trình trừ đàm mạnh hơn. Từ đó, làm cho các triệu chứng lâm sàng trên được thuyên giảm [13], [145]. Như vậy, kết quả nghiên cứu đã khẳng định, Lipidan không chỉ có tác dụng làm giảm mà thậm chí còn làm mất các triệu chứng lâm sàng liên quan đến rối loạn lipid máu.

Kết quả bảng 3.26, 3.27 và 3.28 cho thấy, 100% bệnh nhân thể tỳ hư đàm thấp biểu hiện mạch hoạt và 100% bệnh nhân thể tỳ thận dương hư có biểu hiện mạch trầm tế. Sau điều trị 42 ngày có 85 bệnh nhân ở cả 2 nhóm mạch trở về nhu hoãn, chiếm tỉ lệ 94,5%.

Số bệnh nhân có rêu lưỡi trắng nhờn, bệu nhớt, lưỡi có ngán răng trước điều trị chiếm tỉ lệ 24,4%; 20%; 18,9%. Sau 42 ngày điều trị, không còn bệnh nhân nào có biểu hiện tình trạng rêu lưỡi trắng nhờn, lưỡi bệu nhớt. Tỷ lệ bệnh nhân lưỡi có ngán răng chiếm 3,3%.

Bảng 3.29 cho thấy, sau 42 ngày điều trị chỉ số BMI đã giảm so với trước điều trị với BMI trung bình nhóm A giảm còn  $23,56 \pm 2,12$  và nhóm B giảm còn  $23,32 \pm 1,76$ , chỉ số BMI thừa cân nhóm A sau điều trị còn  $25,24 \pm 1,63$  và nhóm B còn  $24,61 \pm 0,94$ , chỉ số BMI thừa cân béo phì độ I nhóm A sau điều trị còn  $26,28 \pm 1,41$  và nhóm B còn  $24,46 \pm 0,68$ . Tuy nhiên, sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Nghiên cứu này của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thùy Hương và Hà Thị Thanh Hương [140], [89]. Tuy nhiên chỉ số BMI cũng như cân nặng của bệnh nhân phụ thuộc nhiều vào chế độ ăn uống, tập luyện và thời gian dùng thuốc có thể chưa đủ để thấy rõ tác dụng giảm cân vì thế chúng tôi chưa thể đưa ra kết luận về tác dụng giảm cân của Lipidan.

Bảng 3.30 cho thấy, chỉ số huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương, sau 42 ngày điều trị dùng viên nang Lipidan không làm ảnh hưởng đến chỉ số huyết áp. Với,  $p > 0,05$ . Tuy nhiên, ở bảng 3.31 cho thấy, nhóm bệnh nhân có chỉ số huyết áp là  $136,2 \pm 7,3$  và  $137,8 \pm 9,1$  sau 42 ngày điều trị dùng viên nang Lipidan thì chỉ số huyết áp có xu hướng giảm rõ rệt. Khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,01$ .

Theo Y học hiện đại, rối loạn lipid máu là một trong những yếu tố nguy cơ chính của bệnh vữa xơ động mạch và tăng huyết áp. Điều trị rối loạn lipid máu sẽ làm giảm các nguy cơ mắc bệnh vữa xơ động mạch và tăng huyết áp.

Theo YHCT, tăng huyết áp thuộc phạm vi chứng “huyết ượng” “đầu thống”, nguyên nhân là do đàm trọc gây ra. Viên nang Lipidan có tác dụng chủ yếu là lý khí, kiện tỳ, thẩm thấp, trừ đàm, lợi tiểu. Vì thế mà hạ được huyết áp trên bệnh nhân có tăng huyết áp rất hiệu quả. Vị thuốc Trần bì có tác dụng kiện tỳ, lý khí, táo thấp, hóa đàm, duy trì tính thẩm thấu của mạch máu bình thường, giảm tính xơ cứng của mạch máu. Xa tiền tử và Bạch linh có tác dụng lợi tiểu, thẩm thấp, an thần. Ngũ gia bì làm giãn mạch ngoại vi, vì thế làm tăng lưu lượng máu động mạch, Sơn tra có tác dụng trừ đàm, tiêu tích. Vì vậy, Lipidan có tác dụng hạ huyết áp ở bệnh nhân có biểu hiện tiền tăng huyết áp theo JNC VI là rất tốt. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu bài thuốc điều trị rối loạn lipid máu kèm theo tăng huyết áp của Tăng Thị Bích Thủy và Phạm Thị Bạch Yến [5], [139]. Tuy nhiên, để khẳng định chắc chắn được tác dụng hạ huyết áp của Lipidan cần phải có những nghiên cứu tiếp theo. Chỉ số mạch của bệnh nhân trước và sau nghiên cứu không thay đổi, không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ . Như vậy, viên nang Lipidan với liều 9 viên/24 giờ có xu hướng làm hạ huyết áp hiệu quả, an toàn.

#### 4.3.2.2. Hiệu quả điều trị của Lipidan trên các thành phần lipid máu

Như chúng ta đã biết: rối loạn lipid máu được coi là một nguy cơ quan trọng cho sự hình thành, phát triển của bệnh vữa xơ động mạch. Vữa xơ động mạch đã gây ra nhiều biến chứng nghiêm trọng đe dọa đến tính mạng con người như: bệnh mạch vành, nhồi máu cơ tim, xuất huyết não... [2], [3], [10].

Qua những nghiên cứu về dịch tễ học và lâm sàng cho thấy cholesterol máu cao là nguyên nhân chính gây ra các bệnh này; việc làm giảm cholesterol máu có tác dụng làm giảm tỉ lệ mắc và tử vong của bệnh [39]. Kết quả của nhiều nghiên cứu cũng cho thấy, nồng độ cholesterol máu càng cao thì nguy cơ mắc bệnh mạch vành càng lớn [27], [29], [146].

Nghiên cứu của Kannel và cộng sự đã cho thấy, khi CT tăng trên 2,5 g/l thì nguy cơ BMV tăng 2,25 - 3,25 lần, Khi cholesterol từ 5,2 - 6,5 mmol/l thì tử vong do BMV tăng gấp đôi, cholesterol từ 5,2 - 7,8 mmol/l thì tử vong do bệnh mạch vành tăng gấp 4 lần [4], [32], [147]. Chính vì vậy, nhiều công trình nghiên cứu đã được tiến hành nhằm làm giảm cholesterol máu. Nghiên cứu LRC (Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial, 1984) trên 3806 nam giới theo dõi trong 7 - 10 năm cho thấy, nếu làm giảm được 1% cholesterol thì giảm được 2% nguy cơ bệnh mạch vành, nếu làm giảm được 20% cholesterol thì giảm được 40% nguy cơ này, với cholesterol >1,8 g/l thì cứ tăng 0,1g sẽ tăng 5% tử vong chung và 9% tử vong do tim mạch. Gould và cs (1995), phân tích 35 nghiên cứu trên 77.257 bệnh nhân, theo dõi trong 2- 12 năm, thấy cứ giảm 10% cholesterol thì giảm được 10% tử vong chung và 13% tử vong do bệnh mạch vành [4], [29].

Kết quả ở bảng 3.32 và biểu đồ 3.8 cho thấy, trước điều trị, chỉ số cholesterol toàn phần trung bình của bệnh nhân nhóm tỳ hư đàm thấp và bệnh nhân nhóm tỳ thận dương hư trong nghiên cứu là  $6,02 \pm 0,84$  (mmol/l). Sau 42 ngày uống viên nang Lipidan, hàm lượng cholesterol trung bình là  $4,68 \pm$

0,50 mmol/l, giảm 22,13%. Chỉ số cholesterol trước và sau 42 ngày điều trị khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . So sánh, chúng tôi nhận thấy, hiệu quả giảm cholesterol của Lipidan thấp hơn so với viên tỏi/folat của Nguyễn Xuân Ninh (34,8%) nhưng lại cao hơn so với “Giáng chỉ ẩm” của Phan Việt Hà (13,54%), “Ngũ phúc tâm não Khang” của Nguyễn Văn Hồng (11%), Viên nang hạ mỡ ngư tât của Bùi Thị Kim Hoa (14,06%), Trà rau mương của Nguyễn Thị Sơn (12%) và nấm Hồng chi Đà Lạt liều 4g/24 giờ của Phạm Thị Bạch Yến (13,63%) [5], [87], [88], [141], [148], [149]. Tuy nhiên, hiệu quả giảm cholesterol của Lipidan lại tương đương với hiệu quả của viên nén "Hạ mỡ" trong nghiên cứu của Nguyễn Thùy Hương (13,8%), côm tan "Tiêu phì linh" của Hà Thị Thanh Hương (17,19%) và nấm Hồng chi liều 15g/24 giờ của Phạm Thị Bạch Yến (22,09%) [5], [140], [89].

Triglycerid máu là một chỉ số quan trọng để thăm dò về sự cân bằng lipid của cơ thể và góp phần phản ánh nguy cơ vữa xơ động mạch [16], [27]. Kết quả bảng 3.33 và biểu đồ 3.9 cho thấy, chỉ số triglycerid sau 42 ngày điều trị còn ( $1,90 \pm 0,39$  mmol/l) giảm 25,7%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $3,19 \pm 2,3$  mmol/l),  $p < 0,001$ . Như vậy, viên nang Lipidan với liều 9 viên/24 giờ tỉ lệ giảm triglycerid tương đương so với "Giáng chỉ ẩm" của Phan Việt Hà (giảm TG 32,6%), viên BCK của Bùi Thị Mẫn (giảm 27,7%), “Ngũ phúc tâm não Khang” của Nguyễn Văn Hồng (giảm 20,05%) và HCT1 (giảm 30%) [144],[139], [141], [149]. Nhưng khi so với Nấm Hồng chi liều 15g/24 giờ làm giảm triglycerid tới 40,28% sau 40 ngày điều trị, kết quả của chúng tôi thấp hơn [5]. Tuy nhiên, hiệu quả giảm triglycerid của Lipidan lại cao hơn nhiều so với viên tỏi/folat (6,7%) của Nguyễn Xuân Ninh [148].

Kết quả cứu ở bảng 3.34 và biểu đồ 3.10 cho thấy, chỉ số HDL- C trung bình trước điều trị HDL- C là  $1,04 \pm 0,33$  (mmol/l) và sau 42 ngày điều trị,

HDL- C trung bình là  $1,22 \pm 0,24$ . Như vậy, chỉ số HDL- C trung bình tăng so với trước điều trị là 10,6 %, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Hiệu quả làm tăng chỉ số HDL- C của Lipidan thấp hơn so với viên tõi/folat của Nguyễn Xuân Ninh khi làm tăng chỉ số HDL- C lên 24,3% và nấm Hồng chi Đà Lạt của Phạm Thị Bạch Yến 15g/24h sau 40 ngày điều trị đã làm tăng chỉ số HDL-C trung bình 17,52% [5], [90], [102]. Tuy nhiên, hiệu quả của Lipidan trong nghiên cứu của chúng tôi lại tương đương với nấm Hồng chi Đà Lạt liều 4g/24h (12,75%) và cao hơn thuốc cốm GCL của Vũ Việt Hằng (7,14%), Trương Quốc Chính (9,09%) và atorvastatin của Blagden M. D [136], [150].

HDL- C là thành phần dễ dàng đưa cholesterol ra khỏi thành mạch bởi HDL-C có tác dụng vận chuyển cholesterol từ tế bào ngoại biên trở về gan và tại đây cholesterol được thoái hoá và đào thải theo đường mật. Bởi vậy, HDL- C còn được coi là yếu tố bảo vệ chống vữa xơ động mạch. Nồng độ HDL- C trong máu tỷ lệ nghịch với nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Nồng độ HDL thấp là một yếu tố tiên đoán của bệnh động mạch vành ở những quần thể có mức cholesterol máu trung bình [58], [81]. Nghiên cứu HHS (Helsinki Heart Study, 1987) trên 4081 người thấy cứ làm tăng 0,01g/l HDL- C thì giảm được 2- 4% nguy cơ bệnh mạch vành [29].

Trái với HDL- C, LDL- C mang cholesterol tới lớp áo trong của thành mạch bởi LDL có khả năng vận chuyển cholesterol trong máu tới tế bào ngoại biên. Do vậy, LDL- C được coi là cholesterol “xấu”, nồng độ LDL- C tăng cao trong máu phản ánh sự ứ đọng cholesterol ở các mô và LDL- C càng cao thì nguy cơ bị vữa xơ động mạch càng cao. Tăng LDL- C dường như là yếu tố nguy cơ chính của bệnh động mạch vành [27], [42].

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.35 và biểu đồ 3.11 cho thấy chỉ số LDL- C trung bình trước điều trị là  $4,0 \pm 0,86$  (mmol/l). Sau 42 ngày uống thuốc,

LDL- C trung bình là  $3,04 \pm 0,49$ , giảm 24,0% so với trước điều trị và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . So sánh, chúng tôi nhận thấy Lipidan có hiệu quả tương đương với viên "BCK" của Bùi Thị Mẫn nhưng thấp hơn năm Hồng chi Đà lát liều 15/24 giờ của Phạm Thị Bạch Yến [5], [144].

Trên lâm sàng, tỉ số LDL- C/HDL- C huyết tương cũng là một chỉ số thường dùng để đánh giá nguy cơ vữa xơ động mạch. Nguy cơ vữa xơ động mạch tăng khi tỉ số LDL- C/HDL- C  $> 5$ . Trong nghiên cứu này đã cho thấy thuốc Lipidan có tác dụng làm giảm LDL- C, đồng thời làm tăng HDL- C; điều đó chứng tỏ thuốc Lipidan có tác dụng làm giảm chỉ số LDL- C/HDL- C, góp phần vào việc phòng chống nguy cơ của bệnh vữa xơ động mạch. Như vậy, tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của thuốc Lipidan là rất khả quan.

Giải thích cho tác dụng hạ mỡ máu của viên nang Lipidan, chúng tôi nhận thấy, viên nang Lipidan có các vị Sơn tra, Trần bì, Bán hạ, Bạch linh, Mộc hương nam, Hậu phác, Ngũ gia bì, Sinh khương, Xa tiền. Trong đó, vị Sơn tra là loại thảo dược phổ biến nhất dùng điều trị chứng bệnh tăng lipid và cholesterol và được xuất hiện trong hơn 50% các bài thuốc YHCT. Trong nhiều nghiên cứu đã cho thấy dịch triết nước từ Sơn tra liều dùng 3,6g/ngày trong 3 tháng đã chứng minh được làm giảm nồng độ cholesterol, triglycerid, và LDL- C cho 45 tình nguyện viên bị tăng lipid máu [151]. Tác dụng dược lý này chỉ ra có thể do liên quan đến tác động thải trừ các sterol dạng trung tính và dạng acid. Nghiên cứu in vitro đã chứng minh rằng tác dụng hạ lipid của Sơn tra có thể liên quan đến việc ức chế HMG- CoA reductase [152] và sự làm giảm hoạt động của ACAT đường ruột [153]. Một nghiên cứu in vitro trên chuột được nuôi bằng chế độ ăn giàu chất béo chỉ ra rằng Sơn tra có thể liên quan tới việc làm tăng nồng độ PPAR $\alpha$  ở gan [154]. Trần bì đã làm giảm lượng chất béo trung tính, giảm CT và LDL- C động vật thực nghiệm được ăn chế độ có cholesterol cao nên đã được sử dụng làm trà uống cho người béo

phì [98]. Bán hạ với thành phần chính là  $\beta$ - sitosterol có tác dụng làm giảm cholesterol trong máu, ức chế hấp thu cholesterol từ ruột. Theo nhóm tác giả Hàn Quốc (2006), sản phẩm chiết nước từ rễ cây Bán hạ có tác dụng làm giảm cân nặng, lượng TG và acid béo tự do trong máu chuột Zucker thực nghiệm [100]. Dịch chiết từ Hậu phác nam có tác dụng làm giảm lượng triglycerid và cholesterol ở gan chuột được nuôi bằng chế độ ăn giàu chất béo trong 6 tuần [101]. Hỗn hợp tinh dầu táo, Hậu phác nam và một số vị thuốc khác có tác dụng làm giảm trọng lượng của chuột cống được nuôi dưỡng bằng chế độ ăn giàu chất béo [102]. Sinh khương là một vị thuốc nhưng đồng thời cũng là gia vị rất thường dùng và sản phẩm dịch chiết từ Sinh khương đã làm giảm lượng triglycerid và cholesterol trong máu ở chuột cống nuôi dưỡng bằng chế độ ăn giàu chất béo sau 6 tuần. Ngoài ra sản phẩm này còn làm tăng sự nhạy cảm của tế bào với insulin [99]. Trong một thử nghiệm lâm sàng ở Iran, bệnh nhân béo phì sau khi được sử dụng nước từ Sinh khương hàng ngày trong 10 tuần thấy có giảm trọng lượng cơ thể, lượng triglycerid và cholesterol giảm hơn so với nhóm không được sử dụng nước gừng hàng ngày [83]. Xa tiền làm tăng lợi tiểu, thanh can, cổ thận tăng đào thải các thành phần tham gia vào quá trình chuyển hóa như urê, acid uric, muối... [96]. Kết hợp với các vị thuốc trên còn có Mộc hương, một vị thuốc ngoài có tác dụng lý khí ở trung tiêu còn có tác dụng tăng tiết dịch mật kích thích tiêu hóa. Vì thế, theo chúng tôi, tác dụng trừ đàm của viên nang Lipidan được cải thiện rõ rệt, do vậy mà tác dụng làm giảm lipid trong máu là rất khả quan. Ngoài ra, sự có mặt của Ngũ gia bì còn có tác dụng trừ phong thấp, tráng gân cốt, bổ thận nên làm mạnh gân xương qua đó càng làm tăng tác dụng trừ đàm thấp mà làm giảm các thành phần lipid máu cũng như các triệu chứng lâm sàng liên quan đến rối loạn lipid máu của viên nang Lipidan.



Như vậy, viên nang Lipidan có tác dụng tốt trong điều chỉnh các thành phần lipid máu. Tuy nhiên, khi so sánh tác dụng trên bệnh nhân nhóm tỳ hư đàm thấp và nhóm bệnh nhân tỳ thận dương hư chúng tôi nhận thấy, Lipidan có xu hướng cải thiện các chỉ số lipid máu ở nhóm bệnh nhân tỳ hư đàm thấp tốt hơn so với nhóm bệnh nhân tỳ thận dương hư, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

#### 4.3.2.3. Hiệu quả điều trị của Lipidan theo tiêu chuẩn của YHHĐ và YHCT

Kết quả bảng 3.38, 3.39 cho thấy, hiệu quả của viên nang Lipidan dựa theo tiêu chuẩn của YHHĐ, chúng tôi thấy có 54 bệnh nhân chiếm 60,0% đạt hiệu quả điều trị tốt, 33 bệnh nhân chiếm 36,7% đạt hiệu quả điều trị khá. Như vậy, tổng số bệnh nhân đạt hiệu quả tốt và khá là 96,7%. Chỉ còn 3 bệnh nhân (3,3%) không đạt kết quả và không có bệnh nhân đạt hiệu quả xấu. Kết quả của chúng tôi cao hơn kết quả của Trương Việt Bình khi dùng viên Giáo cỏ lam [86] nhưng tương tự kết quả của Tăng Thị Bích Thủy (2007) với 93,3% bệnh nhân điều trị có hiệu quả, trong đó hiệu quả tốt là 30% khi dùng HCT1 [139] và nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Bạch Yến với 96,8% bệnh nhân đạt hiệu quả tốt và khá khi dùng nấm Hồng chi liều 4g/24h và 97% bệnh nhân dùng nấm Hồng chi liều 15g/24h [5].

Dựa trên tiêu chuẩn của YHCT, chúng tôi thấy, ở cả 2 nhóm có 87 bệnh nhân đạt hiệu quả điều trị tốt và khá chiếm tỷ lệ là 96,7%. Trong đó, tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả điều trị tốt và khá ở nhóm tỳ hư đàm thấp (97,8%) cao hơn nhóm tỳ thận dương hư (95,6%) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

#### 4.2.3.4. Hiệu quả của Lipidan theo tiêu chuẩn đề ra

Sau 42 ngày dùng viên nang Lipidan liều 4,86 g/24 giờ hiệu quả điều trị đạt được như sau:

+ Bệnh nhân thể tý hư đàm thấp đạt hiệu quả tốt 53,3%; hiệu quả khá: 44,5%; không hiệu quả: 2,2%; không có hiệu quả xấu.

+ Bệnh nhân thể tý thận dương hư đạt hiệu quả tốt 48,9%; hiệu quả khá: 46,7%; không hiệu quả: 4,4%; không có hiệu quả xấu.

+ Hiệu quả điều trị chung cho nhóm nghiên cứu: hiệu quả tốt và khá là 96,7%; không hiệu quả 3,3%; không có hiệu quả xấu.

So sánh với Nấm Hồng chi Đà Lạt của Phạm Thị Bạch Yến 15g/24h sau 40 ngày điều trị đã làm tăng chỉ số HDL-C trung bình 17,52% [5], [102]. Tuy nhiên, hiệu quả của viên nang Lipidan trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nấm Hồng chi Đà Lạt liều 4g/24h (12,75%) và cao hơn thuốc cốm "GCL" của Vũ Việt Hằng (7,14%) [136], [150].

#### ***4.3.3. Tác dụng không mong muốn***

Như chúng ta đã, biết 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. Kết quả bảng 3.40, 3.41 cho thấy, sau 42 ngày điều trị, viên nang Lipidan không làm thay đổi các thành phần của công thức máu và các chỉ số sinh hóa máu ( $p > 0,05$ ). Điều đó chứng tỏ viên nang Lipidan không có ảnh hưởng tới cơ quan tạo máu và không gây độc với gan, thận.

Đánh giá tác dụng không mong muốn của viên nang Lipidan trên lâm sàng thông qua một số triệu chứng như mẩn ngứa, 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 mẩn ngứa, buồn nôn, nôn hay rối loạn tiêu hóa trong suốt 42 ngày điều trị. Ngoài ra, chúng tôi cũng chưa phát hiện được các tác dụng không mong muốn nào khác trên lâm sàng.

Như vậy, kết quả nghiên cứu cho thấy 100% bệnh nhân sau 42 ngày dùng viên nang Lipidan không có biểu hiện tác dụng không mong muốn nào trên lâm sàng và cận lâm sàng.

## KẾT LUẬN

### **1. Độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nang Lipidan:**

#### ***1.1. Độc tính cấp:***

Chuột nhắt trắng được uống Lipidan với liều tối đa có thể được là 43,2g/kg/ngày (gấp 36,0 lần liều tương đương liều điều trị trên người) nhưng không có chuột nào chết và không quan sát thấy biểu hiện bất thường nào ở chuột. Vì vậy, chưa xác định được độc tính cấp và chưa tính được LD<sub>50</sub> của viên nang Lipidan trên chuột nhắt trắng theo đường uống.

#### ***1.2. Độc tính bán trường diễn:***

Lipidan liều 0,3g/kg/ngày (*liều có tác dụng tương đương trên người*) và liều 1,5g/kg/ngày, uống trong 6 tuần liên tục, không gây độc tính bán trường diễn trên thỏ, thể hiện không ảnh hưởng tới tình trạng chung của thỏ, không làm thay đổi các chỉ số về sự gia tăng trọng lượng cơ thể, các chỉ số đánh giá chức năng tạo máu, mức độ tổn thương gan và chức năng thận, không gây tổn thương cấu trúc gan, thận thỏ nghiên cứu.

### **2. Tác dụng của viên nang Lipidan trên mô hình gây rối loạn lipid máu thực nghiệm.**

#### ***2.1. Trên mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế nội sinh:***

Trên chuột nhắt trắng, Lipidan liều 6,0 g/kg làm giảm 14,1% chỉ số TC và 27,9% chỉ số non - HDL- C, nhưng không làm thay đổi nồng độ TG so với lô mô hình. Lipidan liều 12,0 g/kg ngoài làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số TC và non - HDL- C (giảm 25,6% và 28,4%), còn làm giảm rõ rệt TG (giảm 26,8%) so với lô mô hình.

#### ***2.2. Trên mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế ngoại sinh:***

Trên chuột cống trắng, Lipidan liều 0,7g/kg/ngày và 1,4g/kg/ngày, uống trong 2 tuần có tác dụng làm giảm rõ rệt TC (33,1% và 25,3%) và non –

HDL- C (42,5% và 35,9%). Sau 4 tuần, Lipidan liều 0,7g/kg/ngày làm giảm TC 31,2% và non - HDL 46,4%; liều 1,4g/kg/ngày làm giảm TC 23,0% và non - HDL- C 31,8% so với lô mô hình.

### **3. Tác dụng của viên nang Lipidan trong điều trị rối loạn lipid máu ở người bệnh.**

Lipidan liều 9 viên/ ngày (tương đương 4,86g/ngày), uống liên tục trong 42 ngày có tác dụng điều trị rối loạn lipid máu đối với cả 2 thể bệnh tỳ hư đàm thấp và tỳ thận dương hư:

- Cải thiện tốt các triệu chứng cơ năng, làm mất hoặc giảm rõ rệt các triệu chứng theo vận chân, vọng chân và thiết chân.

- Làm giảm rõ rệt các chỉ số lipid máu: cholesterol giảm 22,1%, triglycerid giảm 25,7%, LDL- C giảm 24,0% và làm tăng HDL- C 17,3%

- Kết quả điều trị: tỷ lệ đạt kết quả tốt và khá là 96,7%, không có kết quả 3,3% (theo tiêu chuẩn YHHĐ và YHCT).

- Chưa thấy tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng (qua các xét nghiệm huyết học đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến chức phận tạo máu và xét nghiệm hóa sinh máu đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến gan và thận).

## **KHUYẾN NGHỊ**

Kết quả nghiên cứu trong luận án bước đầu cho thấy viên nang Lipidan có độ an toàn cao và có tác dụng tốt trong điều trị rối loạn lipid máu. Để hướng tới có thể sử dụng thuốc rộng rãi trong cộng đồng, cần tiếp tục nghiên cứu đầy đủ hơn về Lipidan.

- Tìm hiểu cơ chế tác dụng của viên nang Lipidan
- Tiếp tục nghiên cứu về tác dụng của Lipidan trong điều trị rối loạn lipid máu với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian nghiên cứu dài hơn.

Trên cơ sở đó, hoàn thiện hồ sơ trình Bộ Y tế xin phép sản xuất và lưu hành viên nang Lipidan phục vụ chăm sóc sức khỏe nhân dân.

## **DANH MỤC CÁC TÀI LIỆU KHOA HỌC CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ**

1. Đỗ Quốc Hương, Vũ Thị Ngọc Thanh, Nguyễn Phương Thanh, Phạm Vũ Khánh (2014). Độc tính cấp và tác dụng của viên nang Lipidan trên chuột nhắt chằng được gây rối loạn lipid máu bằng Poloxamer - 407. *Y học thực hành*, 941, 15-18.
2. Đỗ Quốc Hương, Vũ Thị Ngọc Thanh, Nguyễn Phương Thanh, Phạm Vũ Khánh (2014). Tác dụng của viên nang lipidan trên chuột cống trắng được gây rối loạn lipid máu theo cơ chế ngoại sinh. *Y học thực hành*, 946, 1- 5.
3. Đỗ Quốc Hương, Vũ Thị Ngọc Thanh, Phạm Vũ Khánh (2015): Đánh giá tác dụng của viên nang Lipidan trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu. *Y học thực hành*, 980, 57- 59.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hội Tim mạch học Việt Nam (2008), Khuyến cáo 2008 của hội Tim mạch học Việt Nam về chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu, *Khuyến cáo 2008 về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 476-502.
2. Phạm Khuê (2000), Vữa xơ động mạch, *Bệnh học tuổi già*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 178 - 202.
3. Phạm Khuê, Phạm Gia Khải and Nguyễn Lâm Việt (2004), Vữa xơ động mạch, *Bài giảng bệnh học nội khoa tập II*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 94 - 99.
4. Phạm Tử Dương (2000), Hội chứng tăng Lipid máu, *Bách khoa thư bệnh học, tập II*, Nhà xuất bản Y học, 290 - 295.
5. Phạm Thị Bạch Yến (2009), *Đánh giá tính an toàn và hiệu quả điều trị chứng rối loạn Lipid máu của Nấm Hồng chi Đà Lạt*, Luận án tiến sỹ Y học, Hà Nội, Đại học Y Hà Nội.
6. Garg A. and V. Simha (2007), Update on dyslipidemia, *J Clin Endocrinol Metab*, 92(5), 1581-1589.
7. Greving J. P., P. Denig, D. de Zeeuw, et al. (2007), Trends in hyperlipidemia and hypertension management in type 2 diabetes patients from 1998-2004: a longitudinal observational study, *Cardiovasc Diabetol*, 6, 25.
8. Kersten S., B. Desvergne and W. Wahli (2000), Roles of PPARs in health and disease, *Nature*, 405(6785), 421-424.
9. Bộ Y tế (2004), *Dược thư Quốc gia Việt nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.



10. Nguyễn Lâm Việt (2008), Cập nhật vai trò của Statin trong việc ngăn ngừa tiên triên của xơ vữa động mạch, *Tài liệu hội thảo khoa học - Viện Tim mạch học Việt Nam, Hà Nội*, 1 - 31.
11. Phí Thị Ngọc (2001), *Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc HHKV lên một số chỉ số lipid máu ở thỏ và chuột*, Luận văn thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
12. Nguyễn Nhược Kim (1996), Đàm và phương pháp điều trị đàm qua các bài thuốc cổ phương, *Tạp chí Y học cổ truyền*, 11, 7-8.
13. Hoàng Bảo Châu (1997), Đàm ẩm, *Nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 326 - 343.
14. Bộ môn Hóa sinh and Trường Đại học Y Hà Nội (2001), Chuyên Hóa Lipid, *Hóa sinh*, Nhà xuất bản Y học, 318- 376.
15. Nguyễn Trung Chính và Trần Đình Toán (2000), Tăng cholesterol máu- bệnh thời đại, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
16. Nguyễn Thị Hà (2007), Lipid máu và rối loạn chuyển hóa lipid, *Chuyên đề Sau đại học*, Bộ môn Hóa sinh - Trường Đại học Y Hà Nội.
17. Đông Thị Hoài An, Nguyễn Thị Hào, Đỗ Đình Hồ, *et al.* (2005), Lipid, apoprotein, lipoprotein huyết tương, *Hóa sinh lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh, 116 - 140.
18. Rader D.J. and Hobbs H.H. (2005), Disorders of Lipoprotein Metabolism, *Harrison's principles of Internal medicine sixteenth edition*, 2287 – 2298.
19. Howard BV and Howard. WJ (2005), Pathophysiology and treatment of Lipid Disorder in Diabetes, *Chapter 33, Joslin diabetes center fifteen Edition*, 564- 584.

20. Mau J. L., H. C. Lin and C. C. Chen (2002), Antioxidant properties of several medicinal mushrooms, *J Agric Food Chem*, 50(21), 6072-6077.
21. Haffner SM. MD. (2004), Dyslipidemia Management in Adults with Diabetes, *Diabetes Care*, 27 Supplement 1, S68–S71.
22. Phạm Gia Khải (2004), *Rối loạn lipid máu cập nhật các khuyến cáo và nghiên cứu trong năm 2004. Hội thảo khoa học chuyên đề, Hội tim mạch học quốc gia Việt Nam*, 3 - 36
23. Nguyễn Huy Dung (2004), Rối loạn lipid máu, *Tim mạch học - Bài giảng hệ nội khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 23 - 26.
24. Libby P. (1998), Atherosclerosis, *Harrison Principle of Internal Medicine 14th Edition*, 1, 1345 - 1352.
25. Wikipedia (2008), Hyperlipidemia, *Hyperlipidemia Classification and external resources*.
26. Abhimanyu Garg and Vinaya Simba (2007), Update on dyslipidemia, *J. Clinical End Met* 92(5), 1581 - 1589.
27. William J. Marshall (2000), Lipid, lipoprotein and cardiovascular disease, *Clinical Chemistry Fourth Edition*, 231 - 249.
28. Disorders of Lipoid Metabolism (2009), Mixed hyperlipidemia, *Nutritional And Metabolic Diseases*, And Immunity Disorders 240 - 279 > Other Metabolic Disorders And Immunity Disorders 270 - 279
29. Phạm Tử Dương (2007), Các thuốc điều trị hội chứng rối loạn lipid máu, *Thuốc tim mạch*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, 647 - 688.
30. Castelli W.P. and Wilson P.W.F. (1996), Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels the Framingham Study, *Jama*, 25 - 38.

31. Lisa R. Tannock (2008), Advances in the management of hyperlipidemia - induced atherosclerosis, *Cardiovascular Therapy* 6(3), 369 - 383.
32. Asmann G. (1993), Lipid metabolism disorders and coronary heart disease, *MMV medicine, Munchen*, 57 - 59.
33. Brown M.S. and Goldstein J.L. (1995), How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis, *EDV - Br*, 52 - 60.
34. Gotto A.M. (1995), Lipid risk factors and the regression of atherosclerosis, *Am J Cardiol*, 28, 76.
35. Beaumont T. L., Goldstein J. L and et al (2007), Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias, *Bull, WHO*, 43, 891 - 915. , *Bull, WHO*, 43, 891 - 915.
36. Mc Graw - Hill (2007), Disorders of Intermediary Metabolism, *Harrison's Internal Medicine - 16 th Edition > Part 14. .*
37. Fiandra U. and Bo M. (1998), Association between hypertension and other cardiovascular risk factors in elderly subjects, *Atherosclerosis*, 110, S93 - S106.
38. Asmann G. (1989), Lipoprotein and risk of myocardial infarction, *European lipoprotein Club*, 15- 25.
39. Richard J. and Cenedella (2007), Hypocholesterolemic Drug and coronary heart disease, *Modern pharmacology with clinical applications sixth edition*, 268 - 277.
40. Trương Thanh Hương (2002), *Góp phần nghiên cứu sự biến đổi một số thành phần lipid máu trong bệnh tăng huyết áp và tác dụng hạ cholesterol máu của Fluvastatin (Lescol)*, Luận án Tiến sĩ Y học Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.

41. Funk M., S. B. Richards, J. Desjardins, *et al.* (2003), Incidence, timing, symptoms, and risk factors for atrial fibrillation after cardiac surgery, *Am J Crit Care*, 12(5), 424-433; quiz 434-425.
42. Nguyễn Lâm Việt (2007), Rối loạn lipid máu, *Thực hành tim mạch*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 124 - 133.
43. National Cholesterol Education Program (2002), Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).
44. Nguyễn Văn Đán và Nguyễn Việt Tựu (1985), Phương pháp nghiên cứu hóa học cây thuốc, NXB Y học chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh, tr 326 - 427, 326- 427.
45. Wilbert S. Aronow (2009), Aronow reviews the benefits of statins and lipid-lowering drug therapy on mortality and major cardiovascular events, *Department of Medicine, Cardiology and Geriatrics Divisions, New York Medical College, Valhalla, NY, USA*.
46. Jenkins D. J., T. M. Wolever, J. Kalmusky, *et al.* (1987), Low-glycemic index diet in hyperlipidemia: use of traditional starchy foods, *Am J Clin Nutr*, 46(1), 66-71.
47. Takebayashi K., M. Suetsugu, S. Matsumoto, *et al.* (2009), Effects of rosuvastatin and colestimide on metabolic parameters and urinary monocyte chemoattractant protein-1 in type 2 diabetic patients with hyperlipidemia, *South Med J*, 102(4), 361-368.
48. Phan Đào Văn (2000), Thuốc điều trị tăng lipid máu, *Chuyên đề Tim mạch- Hô hấp - Tiêu hóa, Tài liệu dùng cho lớp đào tạo lại dược lí - Bộ môn Dược lí - Trường Đại học Y Hà Nội*, 56.

49. Nguyễn Trọng Thông (2007), Thuốc hạ lipoprotein máu, *Dược lý học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 453 - 460.
50. Mai Mai Phương (2010), *Dược lý học*, Nhà xuất bản Y học, 2, 128-139.
51. Hằng Trần Thị Thu (2010), *Dược lực học*, Nhà xuất bản Phương Đông, 569-583.
52. Katzung Bertram G., Susan B. Masters and Anthony J. Trevor (2009), *Basic & Clinical Pharmacology*, *McGraw-Hill Medical*.
53. American Society of Health-System Pharmacists (2008), *AHFS Drug Information 2008*.
54. Trọng Lê Ngọc and Đỗ Khang Chiến (2006), Tương tác thuốc và những chỉ định khi chỉ định, Nhà xuất bản Y học, 234-246.
55. Huyền Hoàng Tích (2004), Một số thuốc mới chống rối loạn lipid máu, *Tạp chí thông tin Dược lâm sàng*, 4, 8.
56. Phan Đào Văn (2010), *Dược lý học*, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, 2, 178-184.
57. Detection Expert Panel on, E and and treatment of high blood cholesterol in adults (2001), Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, valuation, end treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Pane III, *JAMA*, 285, 2486-2497.
58. Mendoza C., K Heard, Rocky Mountain Poison, *et al.* (2007), Use of niacin in attempts to defeat urine drug testing--five states, January-September 2006, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 56(15), 365-366.
59. Châu Hoàng Bảo (1997), Đàm thấp, *Nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 326 - 343.

60. Bộ môn Y học cổ truyền and Trường Đại học Y Hà Nội (2006), Đàm âm, *Chuyên đề nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 578 - 599.
61. Châu Hoàng Bảo, Trần Thúy and Phạm Duy Nhạc (2003), Đàm âm *Bài giảng Y học cổ truyền, Tập 1, Hà Nội*, Nhà xuất bản Y học, 330- 335.
62. Ông Hải Thượng Lãn (1997), *Hải Thượng Y Tông Tâm lĩnh, quyển 2*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, 561- 562.
63. Thúy Trần, Đào Thanh Thủy and Trương Việt Bình (1996), Đàm âm, *Chuyên đề nội khoa Y học cổ truyền, Hà Nội*, Nhà xuất bản Y học, 392-399.
64. 朱文锋 (2004), 痰证, *中医诊断学 中国 中医药出版* 171-172.  
Dịch: Chu Văn Phong (2004), Đàm chứng, *Đông Y chẩn đoán học*, NXB Đông Y dược Trung quốc, 171 -172
65. Viện Y học cổ truyền Quân đội (2002), Hội chứng tăng lipid máu và bệnh vữa xơ động mạch, *Kết hợp đông tây y chữa một số bệnh khó*, 38 - 45.
66. 张春荣 (1996), 等, *中医辨证联合静点丹参、刺五加治疗高脂血症实用中西医结合杂志* 9(7), 440.  
Dịch: Trương Xuân Vinh (1996), *Đẳng, Chẩn đoán và điều trị đông y kết hợp với Tĩnh điểm đan sâm, thích ngũ gia điều trị mỡ máu*, Tạp chí Đông tây y thực dụng , 9( 7), 440.
67. Viện Y học cổ truyền Quân đội (2008), Bàn về chứng đàm âm, *Kỷ yếu công trình khoa học*, 423 - 425.
68. Bộ môn y học cổ truyền and Trường Đại học Y Hà Nội (2002), *Bài giảng Y học cổ truyền, tập II*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
69. Châu Hoàng Bảo (1997), *Phương thuốc cổ truyền*, Viện Y học cổ truyền Hà Nội, 171 – 180.

70. Bảo Trương Quốc and Hải Ngọc (2000), Chữa bệnh nội khoa bằng y học cổ truyền Trung Quốc, Nhà xuất bản Trung Ương, 204-209.
71. 郝孟芳 (1995), 等, 中医治疗高脂血症的临床体会 8(3), 149.  
Dịch: Hạo Mạnh Phương (1995) , Kinh nghiệm lâm sàng Đông Y điều trị mỡ máu, 8 (3), 149 .
72. 龙庆余 (1998), 从痰瘀论治高脂血症60例, 安徽中医临床杂志, 10(1), 20-21.  
Dịch: Long Khánh Từ (1998), 60 ví dụ (trường hợp) từ Đàm ú luận trị mỡ máu, Tạp chí lâm sàng Đông Y An Huy, 10 (1), 20 – 21.
73. 刘彦珠 (1997), 等, 健脾消痰化痰法对高脂血症患者脂质氧化的影响 北京中医药大学学报 20(3), 50- 51.  
Dịch: Lưu Nham Châu (1997), Tác dụng của kiện tỳ tiêu đàm hóa ú đến bệnh nhân mỡ máu, Báo đại học Y dược Bắc kinh, 20 (3), 50 -51.
74. 胡克武 (1997), 健脾除痰降脂汤治疗高脂血症30例临床观察, 湖南中医杂志, 13(4), 9.  
Dịch: Hồ Khắc Võ (1997), Quan sát lâm sàng 30 trường hợp thuốc kiện tỳ trừ đàm giảm lipid điều trị mỡ máu, Tạp chí Đông Y Hồ Nam 13(4), 9.
75. 夏向心 (1990), 等, 湖南中医杂志, (5), 2.  
Dịch: Hạ Hướng Tâm (1990), Tạp chí Đông Y Hồ Nam, (5), 2.
76. 罗珊珊 (1996), 等, 中医辨证分型治疗高脂血症28例. 云南中医中药杂志 17(5), 19.  
Dịch: Lạc San San (1996), 28 trường hợp Đông Y chẩn đoán và điều trị mỡ máu, Tạp chí Đông y dược Vân Nam, (175), 19.
77. 何锦华 (1995), 高脂血症辨证施治, 广西中医药 18(1), 23.  
Dịch: Cẩm Hoa (1995), Chẩn đoán và phương pháp điều trị mỡ máu, Đông Y dược Quảng Tây, 18 (1), 23.

78. 张震 (1995), 施普瑞治疗高脂血症疗效观察附157例辨证分析, *北京中医* (1), 24.  
Dịch: Trương Chấn (1995), Quan sát hiệu quả của Spirin điều trị mỡ máu, kèm phân tích biện chứng 157 trường hợp, *Đông y Bắc kinh*, (1),24.
79. 江西白金丸降血脂协作组 (1981),  
中药白金丸治疗高脂血症344例效果分析, *中西医结合杂志* (1), 1.  
Dịch: Nhóm cộng tác Giang Tây bạch kim hoàn giảm mỡ máu (1981), Phân tích hiệu quả của 344 trường hợp dùng Bạch kim hoàn điều trị mỡ máu, *Tạp chí kết hợp Đông Tây Y*.
80. 静文英 (1993), 等,  
*32例心脑血管病伴高脂血症患者血液流变学变化与中医辨证关系*. *内蒙古中医药*, 12(2), 1-3.  
Dịch: Tĩnh Văn Anh (1993), Phân tích biện chứng Đông Y và lượng máu thay đổi của bệnh nhân vừa bị tim mạch, vừa bị mỡ máu, *Đông Y dược Nội Mông Cổ*,12(2),1-3.
81. 黄爱云 (1993), 等, *降脂袋泡茶治疗高脂血症伴肥胖症临床观察* *新中医*, 25, 27-28.  
Dịch: Hoàng Ái Vân (1993), Quan sát lâm sàng trà uống giảm mỡ chữa bệnh mỡ máu và béo phì, *Tân Trung Y*,25,27-28.
82. 刘春堂 (1986), 等, *痰瘀司治降血脂36例*. *四川中医* 4(9), 43.  
Dịch: Lưu Xuân Đường (1986), Đàm ứ đồng trị mỡ máu, *Đông Y Tứ Xuyên*, 4 (9),43.



83. Atashak S., M. Peeri, M. A. Azarbayjani, *et al.* (2011), Obesity-related cardiovascular risk factors after long- term resistance training and ginger supplementation, *J Sports Sci Med*, 10(4), 685-691.
84. Ông Hải Thượng Lãn (1996), *Bách bệnh cơ yếu*, Hà Nội, Nhà xuất bản Y học, 28-29.
85. Viện Y học Trung Y Bắc Kinh (1994), *Phương tế học giảng nghĩa*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 34-37.
86. Bình Trương Việt and Phạm Thanh Tùng (2014), Đánh giá hiệu quả điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của viên Giao cổ lam, *Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học*, 116- 124.
87. Hoa Bùi Thị Kim and Nguyễn Thị Bay (2007), Nghiên cứu tác dụng hạ lipid máu của viên nang hạ mỡ ngư tât trên bệnh nhân rối loạn lipid máu, *Nhà xuất bản Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 11(2), 76- 83.
88. Sơn Nguyễn Thị (2007), Thăm dò tác dụng hạ lipid máu trên lâm sàng của cây rau mương, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 11(2), 68- 70.
89. Hương Hà Thị Thanh (2012), *Nghiên cứu độc tính bán trường diễn và hiệu quả điều trị hội chứng rối loạn lipid máu nguyên phát của cốm tiêu phi linh*, Luận văn bác sỹ chuyên khoa II, Trường Đại học Y Hà Nội.
90. Chính Trương Quốc (2015), Đánh giá tác dụng của bài thuốc Hạ mỡ NK trên bệnh nhân rối loạn lipid máu nguyên phát thể đàm thấp, *Tạp chí Y dược cổ truyền Việt Nam*, 2, 41-42.
91. Celestial Herbs L.L.C. (2005), Premium Red Reishi/ Lingzhi extract (Ganoderma lucidum) Herb of Spiritual Potency, *Ancient Chinese medical text*.
92. Kỳ Trần Văn (1992), Những điểm mới trong điều trị nội khoa Đông Tây y kết hợp tại Trung Quốc, *Viện y học cổ truyền TP.HCM*.

93. Kỳ Trần Văn (2004), Chứng mỡ máu ca, *Đông y điều trị bệnh rối loạn chuyển hóa và nội tiết*, Nhà xuất bản mũi Cà Mau, 60- 78.
94. Kỳ Trần Văn (2002), Bệnh nhiễm mỡ xơ mạch, *Đông tây y điều trị bệnh bệnh tim mạch*, Nhà xuất bản Y học chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh, 76-87.
95. Bộ Y tế (2002), *Dược điển Việt nam IV*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
96. Lợi Đỗ Tất (2003), Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam, *Nhà xuất bản Y học Hà Nội*, 215-216, 396-397.
97. Guo A. J., R. C. Choi, A. W. Cheung, *et al.* (2009), Stimulation of Apolipoprotein A-IV expression in Caco-2/TC7 enterocytes and reduction of triglyceride formation in 3T3-L1 adipocytes by potential anti-obesity Chinese herbal medicines, *Chin Med*, 4, 5.
98. Yang G., J. Lee, E. D. Jung, *et al.* (2008), Lipid lowering activity of Citri unshii pericarpium in hyperlipemic rats, *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 30(4), 783-791.
99. Nammi S., S. Sreemantula and B. D. Roufogalis (2009), Protective effects of ethanolic extract of Zingiber officinale rhizome on the development of metabolic syndrome in high-fat diet-fed rats, *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 104(5), 366-373.
100. Kim Y. J., Y. O. Shin, Y. W. Ha, *et al.* (2006), Anti-obesity effect of Pinellia ternata extract in Zucker rats, *Biol Pharm Bull*, 29(6), 1278-1281.
101. Sartorius T., A. Peter, N. Schulz, *et al.* (2014), Cinnamon extract improves insulin sensitivity in the brain and lowers liver fat in mouse models of obesity, *PLoS One*, 9(3), e92358.

102. Boque N., J. Campion, R. de la Iglesia, *et al.* (2012), Screening of polyphenolic plant extracts for anti-obesity properties in Wistar rats, *J Sci Food Agric*, 93(5), 1226-1232.
103. Năm Trần Văn and cộng sự (2005), Nhận dạng bệnh vữa xơ động mạch bằng Y học cổ truyền, *Tài liệu khoa học Quốc tế Việt Nam – Ba Lan lần thứ II tháng 10/2005*, Tr 92.
104. Viện nghiên cứu Y học dân tộc Thượng Hải (2000), *Ấm chứng chữa bệnh nội khoa bằng Y học cổ truyền Trung Quốc*, Nhà xuất bản Thanh Hóa, 57-64.
105. Litchfield J. T., Jr. and F. Wilcoxon (1948), A simplified method of evaluating dose-effect experiments, *Fed Proc*, 7(1 Pt 1), 240.
106. WHO (2000), *General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine*.
107. Millar J. S., D. A. Cromley, M. G. McCoy, *et al.* (2005), Determining hepatic triglyceride production in mice: comparison of poloxamer 407 with Triton WR-1339, *J Lipid Res*, 46(9), 2023-2028.
108. Nassiri-Asl M., F. Zamansoltani, E. Abbasi, *et al.* (2009), Effects of *Urtica dioica* extract on lipid profile in hypercholesterolemic rats, *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 7(5), 428-433.
109. Thanh Nguyễn Phương (2011), *Nghiên cứu độc tính và tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của Monacholes trên thực nghiệm*, Luận văn Bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội.
110. Macch G. (1996), A new approach to the treatment of obesity: chitosan's effects on body weight reduction and plasma cholesterol's levels, *Acta toxicol Ther*, XVII(4).

111. Zhu Y. H. (1989), [Clinical application of lipid-lowering drugs], *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 9(3), 183-186.
112. Đàm Đỗ Trung (2006), Phương pháp ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm, *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ thảo dược*, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, Hà Nội, 377-392.
113. Daniele C., G. Mazzanti, M. H. Pittler, *et al.* (2006), Adverse-event profile of Crataegus s: a systematic review, *Drug Saf*, 29(6), 523-535.
114. Rigelsky J. M. and B. V. Sweet (2002), Hawthorn: pharmacology and therapeutic uses, *Am J Health Syst Pharm*, 59(5), 417-422.
115. Phan Đỗ Trung (2013), Kỹ thuật xét nghiệm huyết học và truyền máu ứng dụng trong lâm sàng, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
116. Khánh Nguyễn Thế and Phạm Tử Dương (2001), Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
117. Bộ môn Miễn dịch and Trường Đại học Y Hà Nội (2010), Sinh lý bệnh, *Bài giảng sinh lý bệnh*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
118. Bộ môn Sinh lý học and Trường Đại học Y Hà Nội (2007), Bài giảng sinh lý học, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
119. Vinh Đào Xuân (2008), Hướng dẫn sử dụng các xét nghiệm sinh hóa, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
120. Nhu Đoàn Thị (2006), Phương pháp nghiên cứu dược lý thuốc chống tăng lipid máu và thuốc tác dụng trên vữa xơ động mạch, *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo*, Hà Nội, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, 131 – 138.
121. Bairaktari E. T., K. I. Seferiadis and M. S. Elisaf (2005), Evaluation of methods for the measurement of low-density lipoprotein cholesterol, *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 10(1), 45-54.

122. Virani S. S. (2011), Non-HDL cholesterol as a metric of good quality of care: opportunities and challenges, *Tex Heart Inst J*, 38(2), 160-162.
123. Francisco J. Sanchez-Muniz and Sara Bastida (2008), Do not use the Friedewald formula to calculate LDL- cholesterol in hypercholesterolaemia rats, *Eur. J. Lipid Sci. Technol*, 110, 295- 301.
124. Dumortier G., J. L. Grossiord, F. Agnely, *et al.* (2006), A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics, *Pharm Res*, 23(12), 2709-2728.
125. Thanh Mai Phuong (2013), *Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của bài thuốc Chỉ thực đạo trệ hoàn trên thực nghiệm*, Luận văn thạc sỹ y học Hà Nội Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
126. Johnston T. P. and W. K. Palmer (1993), Mechanism of poloxamer 407-induced hypertriglyceridemia in the rat, *Biochem Pharmacol*, 46(6), 1037-1042.
127. Johnston T. P., L. B. Nguyen, W. A. Chu, *et al.* (2001), Potency of select statin drugs in a new mouse model of hyperlipidemia and atherosclerosis, *Int J Pharm*, 229(1-2), 75-86.
128. Leon C., K. M. Wasan, K. Sachs-Barrable, *et al.* (2006), Acute P-407 administration to mice causes hypercholesterolemia by inducing cholesterolgenesis and down-regulating low-density lipoprotein receptor expression, *Pharm Res*, 23(7), 1597-1607.
129. Johnston T. P. (2004), The P-407-induced murine model of dose-controlled hyperlipidemia and atherosclerosis: a review of findings to date, *J Cardiovasc Pharmacol*, 43(4), 595-606.
130. Hor SY., Farsi E, Yam MF, *et al.* (2011), Lipid- lowering effects of *Coriolus versicolor* extract in poloxamer 407- induced hypercholesterolaemic rats and high cholesterol- fed rats, *Journal of Medicinal Plants Reseach*, 5(11), 2261- 2266.

131. Thuận Vũ Thị and Trương Việt Bình (2014), Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu và giảm xơ vữa mạch máu của bài thuốc BBT trên thực nghiệm, *Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học*, 162- 170.
132. Bình Việt and Nguyễn Tiên Chung (2014), Đánh giá tính an toàn và tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của bài thuốc HTM trên thực nghiệm, *Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học*, 194- 202.
133. David K. and et al (1987), Animal techniques for evaluating hypercholesterolemic drugs, *Med.Pub. INC. 35 East wacker drive, Chicago*
134. Rachh PR., Rachh MR, Ghadiya NR, *et al.* (2010), Antihyperlipidemic activity of *Gymnema sylvestre* R. Br. Leaf Extract on Rats Fed with High Cholesterol Diet, *International Journal of Pharmacology*, 6. (2), 138- 141.
135. Hoàn Phạm Quốc (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, Hà Nội.
136. Hằng Vũ Việt, Phạm Thúc Hạnh and cộng sự (2006), Nghiên cứu tác dụng điều trị của thuốc cốm GCL , *Y học thực hành*, 4(538), 13 – 15.
137. Hiền Trần Thị (1996), *Góp phần nghiên cứu tác dụng của đơn NT trong điều chỉnh hội chứng RLLPM thể đằm thấp*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
138. Khoa Y học cổ truyền and Trường Đại học Y Hà Nội (2005), *Bài giảng Y học cổ truyền, tập 1*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
139. Thủy Tăng Thị Bích (2007), *Đánh giá tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu thể tý hư đằm thấp của viên HCT1*, Luận văn thạc sĩ Y học, Hà Nội, Đại học Y Hà Nội.

140. Hương Nguyễn Thùy (2004), *Nghiên cứu tác dụng của viên nén Hạ Mỡ trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu*, Luận văn chuyên khoa II, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
141. Hà Phan Việt and Nguyễn Nhược Kim (1998), *So sánh tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của bài thuốc Giáng chỉ ẩm với Lipanthyl*, Luận văn thạc sỹ Y học Viện Y học cổ truyền Quân đội, Hà Nội.
142. Khang Đào và Nguyễn Văn Nhuận (2003), *Bệnh béo phì và cách điều trị*, Hà Nội, Nhà xuất bản Y học, 14-33.
143. Vinh Vũ Đình (2003), *Lipid và việc phòng chống rối loạn mỡ máu*, Nhà xuất bản Thanh niên, 49-89.
144. Mẫn Bùi Thị (2004), *Nghiên cứu tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của viên BCK*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
145. Thảo Trần Xuân (2008), *Đánh giá tác dụng bài thuốc Lục quân tử thang trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu*, Luận văn bác sỹ chuyên khoa cấp II, Thái Bình, Trường Đại học Y Dược Thái Bình.
146. Calandra S. (2006), Apolipoprotein synthesis, *European lipoprotein Club*, 39 - 45.
147. Bainton D., N. E. Miller, C. H. Bolton, *et al.* (1992), Plasma triglyceride and high density lipoprotein cholesterol as predictors of ischaemic heart disease in British men. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies, *Br Heart J*, 68(1), 60-66.
148. Ninh Nguyễn Xuân, Nguyễn Đỗ Vân Anh, Nguyễn Anh Tuấn, *et al.* (2009), Hiệu quả của sử dụng viên tảo/foolat trên đối tượng 30- 60 tuổi có rối loạn Lipid máu, *Tạp chí dinh dưỡng và thực phẩm*, 5(3+4 ), 88- 95.

149. Hồng Nguyễn Văn (2005), Nghiên cứu hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu của thuốc Ngũ phúc tâm não Khang tại Bệnh viện 103, *Tạp chí Y Dược học quân sự* 5(2005).
150. Blagden M. D. and R. Chipperfield (2007), Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin in untreated patients with primary hypercholesterolaemia and coronary heart disease, *Curr Med Res Opin*, 23(4), 767-775.
151. Xiong J.P., H.W. Guo and X.F. Gu (2004), Study on effect of hawthorn fruit extraction on human blood lipids, *Zhong Guo Gong Gong Wei Sheng*, 1469-1470.
152. Ye X. L., W. W. Huang, Z. Chen, *et al.* (2010), Synergetic effect and structure-activity relationship of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors from *Crataegus pinnatifida* Bge, *J Agric Food Chem*, 58(5), 3132-3138.
153. Lin Y., M. A. Vermeer and E. A. Trautwein (2011), Triterpenic Acids Present in Hawthorn Lower Plasma Cholesterol by Inhibiting Intestinal ACAT Activity in Hamsters, *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 801272.
154. Niu C., C. Chen, L. Chen, *et al.* (2011), Decrease of blood lipids induced by Shan-Zha (fruit of *Crataegus pinnatifida*) is mainly related to an increase of PPARalpha in liver of mice fed high-fat diet, *Horm Metab Res*, 43(9), 625-630.



## PHỤ LỤC 2

Số bệnh án của Bệnh viện:..... STT NC:.....

### BỆNH ÁN

#### I/ PHẦN HÀNH CHÍNH:

1. Họ và tên ..... Tuổi.....Giới: nam/nữ
  2. Nghề nghiệp .....
  3. Địa chỉ .....
  - ĐTCQ..... ĐTNR.....
  4. Ngày vào viện ..... Ngày ra viện:.....
  5. Lí do vào viện .....
  8. Chẩn đoán lúc vào viện .....
  9. Chẩn đoán lúc ra viện.....
  10. Bệnh sử (ghi rõ đã qua Bệnh viện nào):  
.....  
.....
  11. Tiền sử bệnh:
    - Tiền sử gia đình.....
    - Tiền sử bản thân: (Đề nghị ghi rõ năm đầu tiên phát hiện bệnh)  
.....  
.....
- Một số bệnh lí và thói quen khác liên quan đến nghiên cứu:
- |                 |                             |                                |
|-----------------|-----------------------------|--------------------------------|
| THA:            | <input type="checkbox"/> Có | <input type="checkbox"/> Không |
| ĐTĐ:            | <input type="checkbox"/> Có | <input type="checkbox"/> Không |
| Bệnh mạch vành: | <input type="checkbox"/> Có | <input type="checkbox"/> Không |

Viêm thận(1), suy thận(2)	<input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/> Không
Thói quen ăn uống:	<input type="checkbox"/> Ăn mặn	<input type="checkbox"/> Mỡ <input type="checkbox"/> Kiêng
Nghiện thuốc lá (1), thuốc lào (2)	<input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/> Không
Thể dục, thể thao	<input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/> Không
Ăn nhiều chất ngọt	<input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/> Không
Ăn nhiều mỡ động vật	<input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/> Không
Hay uống rượu, bia	<input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/> 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	D <sub>0</sub>	D <sub>42</sub>
Cơ năng		
Chiều cao (mm)		
Cân nặng (kg)		
Vòng bụng (cm)		
Chỉ số BMI		

2. Khám bệnh theo YHCT: (Tứ chẩn)

Y học cổ truyền		Triệu chứng lâm sàng
Vọng	Thần, sắc	
	Lưỡi	
Văn	Nghe	
	Khí vị	

Vấn	Hàn, nhiệt	
	Đau	
	Âm thực	
	Nhị tiện	
	Khác:	
Thiệt	Mạch chân	
	Phúc chân	
	Xúc chân	
Biện chứng luận trị		

**3. Cận lâm sàng:** Điện tim, chup, hặc chiếu X quang tim phổi, siêu âm tổng quát. . .

	Xét nghiệm máu	Trước điều trị (D <sub>0</sub> )	Sau điều trị (D <sub>420</sub> )
Máu	Cholesterol TP (mmol/l)		
	Triglycerid (mmol/l)		
	HDL-C (mmol/l)		
	LDL-C (mmol/l)		
	Ure máu (mmol/l)		
	Creatinin máu (μmol/l)		
	ALT (UI/L-37 <sup>0</sup> )		
	AST (UI/L-37 <sup>0</sup> )		
	Glucose máu (mmol/l)		
	Hồng cầu (T/L)		
	Bạch cầu (G/L)		
	Tiểu cầu (G/L)		
	Hemoglobin (g/L)		
Nước tiểu	Protein		
	HC		
	BC		
	Trụ		

## 15. Chẩn đoán:

### 15.1. Chẩn đoán theo YHHD:

- Phương pháp điều trị:.....

.....

- Thuốc:.....

## 15.2. Chẩn đoán theo YHCT :

- Bất cương:	
- Tạng phủ:	
- Kinh lạc	
- Nguyên nhân:	

- Phương pháp điều trị:

.....  
.....

- Thuốc:

.....  
.....

## 16. Đánh giá kết quả:

16.1. Đánh giá kết quả theo Y học hiện đại:

.....  
.....

16.2. Đánh giá kết quả theo Y học cổ truyền:

.....  
.....

16.3. Theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc (nếu có):

.....  
.....

*Ngày tháng năm*

**Bác sỹ trưởng khoa**

**Người làm bệnh án**

### PHỤ LỤC 3

#### Chế độ ăn cho người có cholesterol máu cao

##### *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 ≈ 70 g

Glucid 70% = 1260 Kcal ≈ 300 g

Lipid 15% = 270 Kcal ≈ 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

**Mẫu thực đơn dùng cho bệnh nhân cholesterol máu cao**

<i>Giờ ăn</i>	<i>Thứ 2 + thứ 5</i>	<i>Thứ 3 + thứ 6 + Chủ nhật</i>	<i>Thứ 4 + thứ 7</i>
7h	Sữa chua đậu tương 250ml (25g đậu tương, 10g đường)	Sữa chua đậu tương 250ml (như bên)	Sữa chua đậu tương 250 ml (như trên)
11h	- Cơm gạo tẻ 150g - Đậu phụ om Đậu phụ 100g Dầu thực vật 10g - Rau muống luộc 200g	- Cơm gạo tẻ 150g - Xa lát Dưa chuột 300g Giá đỗ Dầu thực vật	- Cơm gạo tẻ 150g - Rau cải luộc 200g - Thịt lợn rim - Thịt sấn 30g - Mắm 5g
14h	Cam 1 quả 200g	Chuối tiêu 2 quả 150g	Chuối hoặc đu đủ 150g
17h	- Cơm gạo tẻ 150g - Tôm rang Tôm 50g Dầu 5g - Canh rau cải: rau 100g		

Năng lượng : 1700 - 1800 Kcal  
Đạm : 60 - 70 Kcal từ đạm 14%  
Chất béo : 25 - 30 Kcal từ béo 15%  
Bột đường : 300 Kcal từ bột đường 71%

**Bảng hàm lượng cholestorol trong một số thực phẩm (mg/100g)**

<i>Thịt lợn</i>		<i>Thủy, hải sản</i>	
Thịt nạc	60	Tép	150
Sườn	105	Tôm hùm	205
Mỡ	126	Cua	145
<b><i>Thịt bò</i></b>		Cá hồi	60
Thịt nạc	60	Cá bơn	50
Thịt ít mỡ	95	Sò	280 - 470
Mỡ	125	Dầu gan cá	500
Dạ dày	150		
Tim	145		
Gan	320		
Bồ dục	400		
Óc	2300		
<i>Gia cầm</i>		<i>Thực phẩm chứa ít hoặc không có cholestorol</i>	
Thịt gà nạc	90	Ngũ cốc	
Thịt vịt	70	Cà phê, chè	
Thịt gà tây	110	Trái cây	
Chim bồ câu	110	Rau	
Trứng gà toàn phần	468	Dầu thực vật	

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

ĐỒ QUỐC HƯƠNG

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH VÀ HIỆU QUẢ  
CỦA VIÊN NANG LIPIDAN TRONG ĐIỀU TRỊ  
HỘI CHỨNG RỐI LOẠN LIPID MÁU**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 62720201

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Phạm Vũ Khánh
2. PGS. TS. Vũ Thị Ngọc Thanh

HÀ NỘI – 2015



## LỜI CẢM ƠN

*Bằng tình cảm chân thành và lòng biết ơn sâu sắc, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới:*

*PGS.TS Phạm Vũ Khánh - Cục trưởng Cục QLYDCT Bộ Y tế;*

*PGS.TS Vũ Thị Ngọc Thanh - nguyên Phó trưởng Bộ môn Dược lý Trường Đại học Y Hà Nội.*

*Hai người thầy đã tận tình giúp đỡ, hướng dẫn và động viên tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn: Đảng ủy, Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo Sau đại học, Khoa Y học cổ truyền và Bộ môn Dược lý trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ, tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành luận án.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn: Đảng ủy, Ban Giám hiệu trường Đại học Y Dược Thái Bình đã giúp đỡ, tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu.*

*Xin trân trọng cảm ơn PGS.TS Đỗ Thị Phương, Trưởng khoa YHCT Trường Đại học Y Hà Nội, GS.TS Nguyễn Nhược Kim, nguyên Trưởng khoa YHCT trường Đại học Y Hà Nội, đã tận tình hướng dẫn, động viên giúp đỡ tôi hoàn thành luận án.*

*Xin trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc, các khoa, phòng, bệnh viện YHCT Bộ Công An đã tận tình giúp đỡ tôi trong suốt thời gian nghiên cứu.*

*Xin trân trọng cảm ơn Bộ môn Dược lý - Học viện Quân Y, đã tận tình giúp đỡ, tạo điều kiện để tôi hoàn thành nghiên cứu.*

*Tôi xin ghi nhớ công lao to lớn của những người thân trong gia đình: Bố, Mẹ, Vợ, các con cùng bạn bè đồng nghiệp đã động viên giúp đỡ về tinh thần và vật chất để tôi yên tâm nghiên cứu và hoàn thành đề tài này.*

*Một lần nữa, cho phép tôi được ghi nhận tất cả các công ơn ấy!*

Hà Nội, ngày 16 tháng 5 năm 2016

Tác giả

**Đỗ Quốc Hương**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là: Đỗ Quốc Hương, nghiên cứu sinh khoá 29 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Phạm Vũ Khánh và PGS. TS. Vũ Thị Ngọc Thanh.

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

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

*Hà Nội, ngày 16 tháng 5 năm 2016*

Người viết cam đoan

**Đỗ Quốc Hương**

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ACAT	Acyl CoA cholesterol acyl transferase
Apo	Apolipoprotein
ALT	Alanin transaminase
AST	Aspartat transaminase
BMI	Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index)
BMV	Bệnh mạch vành
BN	Bệnh nhân
BT	Bình thường
CM	Chylomicron
CT	Cholesterol toàn phần
D <sub>0</sub>	Ngày thứ 0 (thời điểm trước nghiên cứu)
D <sub>42</sub>	Ngày thứ 42 (thời điểm sau điều trị)
HA	Huyết áp
HATT	Huyết áp tâm thu
HATTr	Huyết áp tâm trương
Hb	Hemoglobin
HDL-C	Lipoprotein tỉ trọng cao (High density lipoprotein - Cholesterol)
HMG-CoA reductase	$\beta$ hydroxy - $\beta$ methyl - glutaryl CoA- reductase
HTGL	Hepatic - triglycerid lipase
NCEP	National Cholesterol Education Program (Chương trình giáo dục Quốc gia về Cholesterol)

Nhóm A	Tỳ hư đàm thấp
Nhóm B	Tỳ thận dương hư
IDL-C	Cholesterol của lipoprotein tỉ trọng trung gian (Intermediate density lipoprotein - Cholesterol)
LCAT	Lecithin cholesterol acyl transferase
LDL -C	Cholesterol của lipoprotein tỉ trọng thấp (Low density lipoprotein - Cholesterol)
Lp (a)	Lipoprotein a
LP	Lipoprotein
LPL	Lipoprotein Lipase
RLLPM	Rối loạn lipid máu
THA	Tăng huyết áp
TG	Triglycerid
VLDL-C	Cholesterol của lipoprotein tỉ trọng rất thấp (Very low density Lipoprotein - Cholesterol)
VXĐM	Vỡ xơ động mạch.
YHCT	Y học cổ truyền
YHHĐ	Y học hiện đại
YTNC	Yếu tố nguy cơ

# MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN.....</b>	<b>3</b>
1.1. Rối loạn lipid máu theo Y học hiện đại .....	3
1.1.1. Đặc tính và cấu tạo của lipid.....	3
1.1.2. Thành phần và cấu trúc của lipoprotein.....	3
1.1.3. Phân loại lipoprotein .....	4
1.1.4. Chuyển hóa lipoprotein.....	5
1.2. Rối loạn lipid máu.....	8
1.2.1. Rối loạn lipid máu tiên phát.....	8
1.2.2. Rối loạn lipid máu thứ phát.....	10
1.2.3. Các rối loạn lipid máu khác .....	12
1.2.4. Rối loạn lipid máu và các bệnh tim mạch.....	13
1.2.5. Điều trị hội chứng rối loạn lipid máu.....	14
1.3. Hội chứng rối loạn lipid máu theo Y học cổ truyền .....	25
1.3.1. Sự vận chuyển tân dịch trong cơ thể.....	25
1.3.2. Chứng đàm âm .....	25
1.3.3. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh .....	26
1.3.4. Rối loạn lipid máu và chứng đàm thấp .....	28
1.3.5. Nghiên cứu thuốc YHCT điều trị hội chứng rối loạn lipid máu...	32
1.3.6. Tổng quan về Lipidan .....	33
<b>Chương 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b>	<b>39</b>
2.1. Chất liệu nghiên cứu .....	39
2.1.1. Thuốc nghiên cứu.....	39
2.1.2. Quy trình sản xuất thuốc Lipidan.....	39
2.1.3. Dạng bào chế.....	39
2.2. Đối tượng nghiên cứu .....	42

2.2.1. Nghiên cứu trên động vật .....	42
2.2.2. Nghiên cứu trên lâm sàng .....	42
2.3. Địa điểm thực hiện nghiên cứu .....	44
2.3.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm.....	44
2.3.2. Nghiên cứu trên lâm sàng .....	44
2.4. Các trang thiết bị, hóa chất phục vụ cho nghiên cứu .....	44
2.4.1. Các trang thiết bị, hóa chất phục vụ cho nghiên cứu thực nghiệm ....	44
2.4.2. Các trang thiết bị, hóa chất phục vụ cho nghiên cứu trên lâm sàng.....	45
2.5. Phương pháp nghiên cứu.....	45
2.5.1. Nghiên cứu độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của Lipidan ...	45
2.5.2. Đánh giá tác dụng của Lipidan trên mô hình gây rối loạn lipid máu thực nghiệm. ....	47
2.5.3. Đánh giá tác dụng của viên nang Lipidan trong điều trị rối loạn lipid máu ở người bệnh.....	50
2.6. Xử lý số liệu .....	54
2.7. Đạo đức trong nghiên cứu.....	54
2.8. Kiểm soát sai số .....	54
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>55</b>
3.1. Độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nang Lipidan .....	55
3.1.1. Độc tính cấp .....	55
3.1.2. Độc tính bán trường diễn .....	55
3.2. Tác dụng của Lipidan trên mô hình gây rối loạn lipid máu trên thực nghiệm..	65
3.2.1. Tác dụng của Lipidan trên mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế nội sinh. ....	66
3.2.2. Tác dụng của Lipidan trên mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế ngoại sinh .....	69
3.3. Tác dụng của viên nang Lipidan trong điều trị rối loạn lipid máu ở người bệnh .....	73

3.3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong nghiên cứu.....	73
3.3.2. Tác dụng của viên nang Lipidan trong điều trị rối loạn lipid máu thông qua một số chỉ số lâm sàng.....	80
3.3.3. Tác dụng của Lipidan trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu thông qua một số chỉ số cận lâm sàng .....	84
3.3.4. Tác dụng không mong muốn khi dùng Lipidan.....	90
<b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>92</b>
4.1. Độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nang Lipidan .....	92
4.1.1. Độc tính cấp .....	92
4.1.2. Độc tính bán trường diễn .....	93
4.2. Tác dụng của viên nang Lipidan trên mô hình gây rối loạn lipid máu thực nghiệm.....	97
4.2.1. Tác dụng của Lipidan trên mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế nội sinh .....	99
4.2.2. Tác dụng của Lipidan trên mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế ngoại sinh .....	102
4.3. Tác dụng của viên nang Lipidan trong điều trị rối loạn lipid máu ở người bệnh. ....	107
4.3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu .....	107
4.3.2. Hiệu quả của viên nang Lipidan trong điều trị rối loạn lipid máu ...	111
4.3.3. Tác dụng không mong muốn .....	122
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>124</b>
<b>KHUYẾN NGHỊ.....</b>	<b>126</b>
<b>DANH MỤC CÁC TÀI LIỆU KHOA HỌC CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Đặc điểm của các lipoprotein chính trong huyết tương.....	4
Bảng 1.2.	Phân loại rối loạn lipid, lipoprotein máu theo Fredrickson.....	9
Bảng 1.3.	Rối loạn lipid máu thứ phát .....	10
Bảng 1.4.	Tăng lipid máu tiên phát.....	11
Bảng 1.5.	Phân loại nồng độ cholesterol máu.....	15
Bảng 1.6.	Khuyến cáo ATP III- NCEP Hoa Kỳ năm 2004 .....	16
Bảng 1.7.	Khuyến cáo điều trị RLLPM theo mức độ LDL- C .....	17
Bảng 1.8.	Các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành.....	17
Bảng 1.9.	Một số thuốc thường dùng trong điều trị RLLPM. ....	24
Bảng 1.10.	Mối tương quan giữa hội chứng RLLPM và chứng đàm thấp ..	29
Bảng 2.1.	Thành phần hỗn hợp dầu cholesterol.....	48
Bảng 3.1.	Ảnh hưởng của Lipidan đến thể trọng thỏ.....	56
Bảng 3.2.	Ảnh hưởng của Lipidan đến số lượng hồng cầu trong máu thỏ .....	57
Bảng 3.3.	Ảnh hưởng của Lipidan đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu thỏ...	57
Bảng 3.4.	Ảnh hưởng của Lipidan đến hematocrit trong máu thỏ.....	58
Bảng 3.5.	Ảnh hưởng của Lipidan đến số lượng bạch cầu trong máu thỏ.....	58
Bảng 3.6.	Ảnh hưởng của Lipidan đến công thức bạch cầu trong máu thỏ....	59
Bảng 3.7.	Ảnh hưởng của Lipidan đến số lượng tiểu cầu trong máu thỏ ..	59
Bảng 3.8.	Ảnh hưởng của Lipidan đến hoạt độ AST trong máu thỏ .....	60
Bảng 3.9.	Ảnh hưởng của Lipidan đến hoạt độ ALT trong máu thỏ .....	60
Bảng 3.10.	Ảnh hưởng của Lipidan đến nồng độ ure trong máu thỏ.....	61
Bảng 3.11.	Ảnh hưởng của Lipidan đến nồng độ creatinin trong máu thỏ..	61
Bảng 3.12.	Thay đổi trọng lượng chuột trong thời gian nghiên cứu.....	66
Bảng 3.13.	Mô hình rối loạn lipid máu bằng P-407.....	66
Bảng 3.14.	Tác dụng của Lipidan lên các chỉ số lipid máu của chuột sau 24 giờ tiêm P- 407.....	67
Bảng 3.15.	Thay đổi trọng lượng chuột trong thời gian nghiên cứu.....	69



Bảng 3.16.	Nồng độ các chỉ số lipid máu trước khi nghiên cứu.....	70
Bảng 3.17.	Nồng độ các chỉ số lipid máu tại thời điểm sau 2 tuần nghiên cứu	71
Bảng 3.18.	Nồng độ các chỉ số lipid máu tại thời điểm sau 4 tuần nghiên cứu....	72
Bảng 3.19.	Phân bố bệnh nhân theo tuổi.....	73
Bảng 3.20.	Phân bố bệnh nhân theo giới.....	74
Bảng 3.21.	Phân loại bệnh nhân trước điều trị dựa trên chỉ số BMI .....	76
Bảng 3.22.	Thói quen sinh hoạt của bệnh nhân nghiên cứu .....	77
Bảng 3.23.	Đặc điểm các thành phần lipid máu của bệnh nhân trước điều trị .....	78
Bảng 3.24.	Phân loại RLLPM của bệnh nhân trước nghiên cứu .....	78
Bảng 3.25.	Sự thay đổi các triệu chứng theo Vấn chân .....	80
Bảng 3.26.	Sự thay đổi các triệu chứng theo Vọng chân.....	81
Bảng 3.27.	Sự thay đổi các triệu chứng theo Văn chân .....	82
Bảng 3.28.	Sự thay đổi các triệu chứng theo Thiết chân .....	82
Bảng 3.29.	Sự thay đổi chỉ số nhân trắc và mạch .....	83
Bảng 3.30.	Sự thay đổi huyết áp trên bệnh nhân HA bình thường .....	83
Bảng 3.31.	Sự thay đổi HA trên bệnh nhân có HA từ <90 mmHg đến <140 mmHg .....	84
Bảng 3.32.	Tác dụng của viên nang Lipidan trên nồng độ cholesterol máu	84
Bảng 3.33.	Tác dụng của viên nang Lipidan lên nồng độ triglycerid máu ..	85
Bảng 3.34.	Tác dụng của viên nang Lipidan lên nồng độ HDL - C .....	86
Bảng 3.35.	Tác dụng của viên nang Lipidan lên nồng độ LDL - C.....	87
Bảng 3.36.	Tác dụng của Lipidan lên tỷ số LDL-C/HDL-C. ....	88
Bảng 3.37.	Tác dụng của Lipidan lên tỷ số CT/HDL-C. ....	88
Bảng 3.38.	Hiệu quả điều trị của Lipidan theo tiêu chuẩn YHHĐ .....	89
Bảng 3.39.	Hiệu quả điều trị của Lipidan theo tiêu chuẩn YHCT .....	89
Bảng 3.40.	Thay đổi các chỉ số về xét nghiệm công thức máu.....	90
Bảng 3.41.	Thay đổi về các chỉ số hóa sinh máu .....	91

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi ở cả 2 nhóm nghiên cứu..	73
Biểu đồ 3.2.	Phân bố bệnh nhân theo giới ở 2 nhóm nghiên cứu .....	74
Biểu đồ 3.3.	Phân bố bệnh nhân nghiên cứu theo nghề nghiệp .....	75
Biểu đồ 3.4.	Tỷ lệ bệnh nhân béo phì độ I trước điều trị .....	76
Biểu đồ 3.5.	Thói quen sinh hoạt của bệnh nhân .....	77
Biểu đồ 3.6.	Phân loại rối loạn lipid máu của bệnh nhân trước nghiên cứu	79
Biểu đồ 3.7.	Đặc điểm về thời gian mắc bệnh .....	79
Biểu đồ 3.8.	Tỷ lệ giảm nồng độ cholesterol ở bệnh nhân nghiên cứu.....	84
Biểu đồ 3.9.	Tỷ lệ giảm nồng độ triglycerid ở bệnh nhân nghiên cứu.....	85
Biểu đồ 3.10.	Tỷ lệ tăng chỉ số HDL-C ở bệnh nhân nghiên cứu.....	86
Biểu đồ 3.11.	Tỷ lệ giảm chỉ số LDL-C ở bệnh nhân nghiên cứu .....	87

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Hình ảnh cấu trúc lipoprotein .....	3
Hình 1.2.	Quá trình chuyển hoá lipoprotein bình thường.....	5
Hình 1.3.	Chuyển hoá lipoprotein nội và ngoại sinh .....	6
Hình 1.4.	Chuyển hoá HDL và vận chuyển cholesterol .....	8

## DANH MỤC ẢNH

Ảnh 3.1:	Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng .....	63
Ảnh 3.2:	Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 1 sau 6 tuần uống Lipidan .....	63
Ảnh 3.3:	Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 2 sau 6 tuần uống Lipidan .....	64
Ảnh 3.4:	Hình thái vi thể thận thỏ lô chứng .....	64
Ảnh 3.5:	Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 1 sau 6 tuần uống Lipidan .....	65
Ảnh 3.6:	Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 2 sau 6 tuần uống Lipidan .....	65

## DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1.	Cơ chế bệnh sinh chứng đàm thấp theo YHCT .....	28
Sơ đồ 1.2.	Mối liên quan giữa rối loạn lipid máu và chứng đàm thấp.....	30
Sơ đồ 2.1.	Các giai đoạn sản xuất .....	41
Sơ đồ 2.2.	Quy trình sản xuất.....	42
Sơ đồ 2.3.	Quy trình nghiên cứu thực nghiệm .....	49
Sơ đồ 2.4.	Quy trình nghiên cứu trên lâm sàng .....	52

**Phụ lục: 1**

**HÌNH ẢNH CÁC VỊ THUỐC NGHIÊN CỨU**



**Ngũ gia bì**



**Mộc hương**



**Bán hạ**



**Trần bì**



**Hậu phác**



**Sơn tra**



**Sinh khương**



**Bạch linh**



**Xa tiền tử**

