

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TẠ THU THỦY

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ
HỘI CHỨNG RỐI LOẠN LIPID MÁU
CỦA CAO LÔNG ĐẠI AN**

LUẬN ÁN TIÊN SĨ Y HỌC

~~HÀ NỘI - 2016~~

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

TẠ THU THỦY

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ
HỘI CHỨNG RỐI LOẠN LIPID MÁU
CỦA CAO LỎNG ĐẠI AN**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 62720201

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. Trần Quốc Bình**
- 2. PGS.TS. Nguyễn Trần Thị Giáng Hương**

HÀ NỘI - 2016

Lời cảm ơn

Sau một thời gian học tập và nghiên cứu, trải qua nhiều khó khăn, đến nay tôi đã hoàn thành bản luận án Tiến sỹ y học của mình. Với tất cả tấm lòng, tôi xin bày tỏ sự biết ơn sâu sắc tới:

Đảng ủy, Ban giám hiệu, Phòng Đào tạo sau đại học, Khoa Y học cổ truyền Trường Đại học Y Hà Nội, Ban Giám đốc Bệnh viện Y học cổ truyền trung ương đã tạo điều kiện thuận lợi và cho phép tôi được học tập, nghiên cứu và trưởng thành như hôm nay.

Tôi xin bày tỏ sự kính trọng và biết ơn sâu sắc tới PGS.TS Trần Quốc Bình, PGS.TS Nguyễn Trần Thị Giáng Hương, hai người thầy kính yêu đã tận tâm hướng dẫn, dìu dắt, động viên tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành bản luận án này.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới:

GS.TS Nguyễn Nhược Kim

PGS.TS Nguyễn Lân Việt

PGS.TS Đinh Thị Thu Hương

Những người thầy đã tận tâm hướng dẫn, ân cần chỉ bảo và cho tôi nhiều ý kiến quý báu về phương pháp luận, tư duy khoa học trong suốt quá trình nghiên cứu và hoàn thành bản luận án này.

Trong quá trình học tập và nghiên cứu, tôi đã nhận được rất nhiều sự giúp đỡ tận tình và quý báu của các tập thể và cá nhân. Tôi xin chân thành cảm ơn:

- Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.*
- Tập thể cán bộ Khoa khám bệnh và Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Y học cổ truyền trung ương.*
- Trung tâm nghiên cứu và sản xuất thuốc Y học cổ truyền, Bệnh viện Y học cổ truyền trung ương.*

Có được thành quả như ngày hôm nay, tôi cũng xin bày tỏ lòng cảm ơn sâu sắc tới cha mẹ đã sinh thành và dưỡng dục. Xin cảm ơn gia đình và bạn bè, đồng nghiệp đã dành những tình cảm quý báu, thường xuyên động viên, khích lệ tôi trong suốt quá trình nghiên cứu.

Tạ Thu Thủy

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Tạ Thu Thủy, nghiên cứu sinh khoá 30 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. Trần Quốc Bình và PGS.TS. Nguyễn Trần Thị Giáng Hương.
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 06 tháng 01 năm 2016

Tác giả luận án

Tạ Thu Thủy

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Apo	: Apolipoprotein
ALT	: Alanin transaminase
AST	: Aspartat transaminase
BMI	: Body Mass Index (chỉ số khối cơ thể)
BMV	: Bệnh mạch vành
CM	: Chylomicron
CE	: Cholesterol ester
D ₀ (Date)	: Ngày thứ 0 (thời điểm trước nghiên cứu)
D ₃₀ (Date)	: Ngày thứ 30 (thời điểm sau điều trị)
D ₆₀ (Date)	: Ngày thứ 60 (thời điểm sau điều trị)
ĐA	: Đại an
ĐMV	: Động mạch vành
EAS	: European Atherosclerosis Society (Hội xơ vữa động mạch châu Âu)
FC	: Free cholesterol (cholesterol tự do)
HA	: Huyết áp
HATT	: Huyết áp tâm thu
HATTr	: Huyết áp tâm trương
Hb	: Hemoglobin
HDL-C	: High density lipoprotein- Cholesterol (Lipoprotein tỉ trọng cao).
HMG-CoA reductase	: β hydroxy - β methyl - glutaryl CoA – reductase
HTGL	: Hepatic triglycerid lipase
IDL-C	: Intermediate density lipoprotein - Cholesterol, (Cholesterol của lipoprotein tỉ trọng trung gian).
LCAT	: Lecithin cholesterol acyl transferase
LDL -C	: Low density lipoprotein - Cholesterol, (Cholesterol của Lipoprotein tỉ trọng thấp).

Lp (a)	: Lipoprotein a
LP	: Lipoprotein
LPL	: Lipoprotein Lipase
PL	: Phospholipid
RLLPM	: Rối loạn lipid máu
THA	: Tăng huyết áp
TG	: Triglycerid
TC	: Total cholesterol (cholesterol toàn phần)
VLDL-C	: Very low density lipoprotein - Cholesterol, (Cholesterol của lipoprotein tỉ trọng rất thấp)
VXĐM	: Vữa xơ động mạch.
YHCT	: Y học cổ truyền
YHHĐ	: Y học hiện đại

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. KHÁI NIỆM VỀ LIPID VÀ CHUYỂN HÓA LIPID	3
1.1.1. Các thành phần lipid máu và lipoprotein.....	3
1.1.2. Chuyển hóa lipoprotein.....	5
1.2. HỘI CHỨNG RỐI LOẠN LIPID MÁU	8
1.2.1. Định nghĩa.....	8
1.2.2. Phân loại rối loạn lipid máu.....	9
1.2.3. Nguy cơ/Nguyên nhân gây rối loạn lipid máu.....	11
1.2.4. Điều trị rối loạn lipid máu theo y học hiện đại.....	12
1.3. QUAN NIỆM CỦA Y HỌC CỔ TRUYỀN VỀ HỘI CHỨNG RỐI LOẠN LIPID MÁU	17
1.3.1. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của chứng đàm thấp.....	17
1.3.2. Sự tương đồng giữa hội chứng rối loạn lipid máu và chứng đàm thấp	21
1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ CHỨNG ĐÀM THẤP THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN	23
1.4.1. Nguyên tắc	23
1.4.2. Phương pháp điều trị chứng đàm thấp bằng thuốc YHCT	24
1.4.3. Phương pháp điều trị chứng đàm thấp bằng phương pháp không dùng thuốc.....	27
1.5. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU THUỐC Y HỌC CỔ TRUYỀN ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG RỐI LOẠN LIPID MÁU TRÊN THẾ GIỚI VÀ Ở VIỆT NAM	28
1.5.1. Phân loại các vị thuốc y học cổ truyền theo nhóm tác dụng	28
1.5.2. Tình hình nghiên cứu thuốc y học cổ truyền điều trị hội chứng rối loạn lipid máu trên thế giới.....	29

1.5.3. Tình hình nghiên cứu thuốc y học cổ truyền điều trị hội chứng rối loạn lipid máu ở Việt Nam.....	34
1.6. TỔNG QUAN VỀ BÀI THUỐC ĐẠI AN HOÀN	39
1.6.1. Cấu tạo bài thuốc	39
1.6.2. Dạng bào chế thuốc nghiên cứu.....	39
Chương 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP	
NGHIÊN CỨU	41
2.1. NGHIÊN CỨU THỰC NGHIỆM	41
2.1.1. Chất liệu nghiên cứu	41
2.1.2. Đối tượng nghiên cứu:	42
2.1.3. Phương pháp nghiên cứu	43
2.1.4. Địa điểm nghiên cứu.....	46
2.1.5. Xử lý số liệu.....	46
2.2. NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG.....	47
2.2.1. Chất liệu nghiên cứu	47
2.2.2. Đối tượng nghiên cứu	48
2.2.3. Phương pháp nghiên cứu	50
2.2.4. Địa điểm nghiên cứu.....	56
2.2.5. Xử lý số liệu.....	56
2.2.6. Đạo đức trong nghiên cứu.....	56
2.2.7. Kiểm soát sai số	56
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	58
3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM	58
3.1.1. Tác dụng điều chỉnh lipid máu trên mô hình nội sinh.....	58
3.1.2. Tác dụng điều chỉnh lipid máu trên mô hình ngoại sinh	59
3.1.3. Tác dụng chống xơ vữa động mạch trên thực nghiệm	63
3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG.....	72

3.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	72
3.2.2. Một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân rối loạn lipid máu	74
3.2.3. Đặc điểm rối loạn lipid máu	75
3.2.4. Thay đổi các triệu chứng cơ năng theo YHCT	79
3.2.5. Thay đổi một số triệu chứng thực thể	82
3.2.6. Biến đổi các chỉ số lipid máu trước và sau điều trị	83
3.2.7. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu theo tiêu chuẩn đã đưa ra	86
3.2.8. Một số yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu của cao lỏng Đại an	88
3.2.9. Đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc	91
Chương 4: BÀN LUẬN	94
4.1. SỰ LỰA CHỌN BÀI THUỐC ĐẠI AN HOÀN TRONG ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU	94
4.2. TÍNH AN TOÀN CỦA CAO LỎNG ĐẠI AN	98
4.3. LỰA CHỌN THUỐC ĐỐI CHỨNG TRONG NGHIÊN CỨU	99
4.4. TÁC DỤNG ĐIỀU CHỈNH LIPID MÁU CỦA CAO LỎNG ĐẠI AN TRÊN THỰC NGHIỆM	101
4.4.1. Tác dụng điều chỉnh lipid máu của cao lỏng Đại an trên mô hình gây rối loạn lipid máu nội sinh	101
4.4.2. Tác dụng điều chỉnh lipid máu của cao lỏng Đại an trên mô hình gây rối loạn lipid máu ngoại sinh.....	103
4.4.3. Tác dụng chống xơ vữa động mạch của cao lỏng Đại an trên thực nghiệm.....	105
4.5. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN RỐI LOẠN LIPID MÁU	106
4.5.1. Tuổi và giới.....	106
4.5.2. Nghề nghiệp	108

4.5.3. Một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân rối loạn lipid máu	109
4.5.4. Đặc điểm rối loạn lipid máu theo y học hiện đại.....	112
4.5.5. Đặc điểm rối loạn lipid máu theo Y học cổ truyền.....	113
4.6. HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU CỦA CAO LÔNG	
ĐẠI AN	114
4.6.1. Tác dụng cải thiện các triệu chứng cơ năng	114
4.6.2. Tác dụng của cao lông Đại an trên các chỉ số lipid máu	115
4.6.3. Đánh giá hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu của cao lông Đại an theo tiêu chuẩn của YHHĐ và YHCT	121
4.6.4. Tác dụng không mong muốn của thuốc:	122
4.6.5. Một số yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu của cao lông Đại an	123
KẾT LUẬN	126
KIẾN NGHỊ	128
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ	
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Phân loại RLLPM theo Fredrickson/WHO	9
Bảng 1.2. Phân loại RLLPM theo De Gennes, tương ứng với các typ RLLPM của Fredrickson	10
Bảng 1.3. Phân loại RLLPM theo EAS	10
Bảng 1.4. Đánh giá các mức độ RLLPM theo NCEP ATP III	11
Bảng 2.1. Số lượng động vật thực nghiệm.....	42
Bảng 2.2. Thành phần bài thuốc Đại an hoàn	47
Bảng 2.3. Phân loại tăng huyết áp theo WHO/ ISH	49
Bảng 2.4. Chỉ số nhân trắc theo tiêu chuẩn áp dụng cho người Châu Á. .	52
Bảng 2.5. Phân loại RLLPM theo YHCT	53
Bảng 2.6. Tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị RLLPM	54
Bảng 2.7. Đánh giá hiệu quả điều trị RLLPM theo YHCT.....	55
Bảng 3.1. Mô hình rối loạn lipid máu bằng Poloxamer 407.	58
Bảng 3.2. Tác dụng của cao “Đại an” lên nồng độ lipid máu ở mô hình nội sinh	58
Bảng 3.3. Mô hình RLLPM bằng hỗn hợp dầu cholesterol.	60
Bảng 3.4. Hình ảnh đại thể và vi thể của động mạch chủ thỏ.	66
Bảng 3.5. Hình ảnh đại thể và vi thể của gan thỏ.....	69
Bảng 3.6. Phân bố tuổi của các đối tượng nghiên cứu.	72
Bảng 3.7. Chiều cao, cân nặng, BMI của các bệnh nhân RLLPM.	74
Bảng 3.8. Phân loại BMI của các bệnh nhân trước điều trị	74
Bảng 3.9. Chỉ số lipid máu của các bệnh nhân trước điều trị.	75
Bảng 3.10. Phân loại RLLPM theo De Gennes.....	76
Bảng 3.11. Phân loại RLLPM theo Fredrickson.	76
Bảng 3.12. Phân loại RLLPM theo EAS.	77
Bảng 3.13. Đặc điểm về thể bệnh theo YHCT.	77
Bảng 3.14. Sự liên quan giữa các thông số lipid và Huyết áp	78

Bảng 3.15. Thay đổi các triệu chứng của nhóm Đàm trọc ứ trệ	79
Bảng 3.16. Thay đổi các triệu chứng của nhóm Tỳ thận dương hư	80
Bảng 3.17. Thay đổi các triệu chứng của nhóm Can thận âm hư.....	81
Bảng 3.18. Sự thay đổi chỉ số BMI	82
Bảng 3.19. Huyết áp động mạch của bệnh nhân sau điều trị.	82
Bảng 3.20. Sự thay đổi Cholesterol toàn phần của bệnh nhân sau điều trị.	83
Bảng 3.21. Nồng độ Triglycerid của các bệnh nhân trước và sau điều trị.	83
Bảng 3.22. Nồng độ HDL- C của các bệnh nhân trước và sau điều trị. ...	84
Bảng 3.23. Sự thay đổi nồng độ LDL- C của các bệnh nhân sau điều trị.	85
Bảng 3.24. Tác dụng của cao lỏng Đại an trên chỉ số TC/HDL- C.....	85
Bảng 3.25. Tác dụng của cao lỏng Đại an trên chỉ số LDL-C/HDL- C ...	86
Bảng 3.26. Mối liên quan giữa tăng huyết áp và hiệu quả điều trị RLLPM	88
Bảng 3.27. Tác dụng của thuốc trên các thành phần lipid máu theo phân loại của Fredrickson.....	89
Bảng 3.28. So sánh hiệu quả điều trị giữa các thể bệnh YHCT	90
Bảng 3.29. Tần số mạch của các bệnh nhân trước và sau điều trị.....	91
Bảng 3.30. Thay đổi một số chỉ số huyết học sau điều trị.	91
Bảng 3.31. Thay đổi một số chỉ số hóa sinh máu sau điều trị.	92
Bảng 3.32. Một số tác dụng không mong muốn.....	93
Bảng 4.1. So sánh hiệu lực điều chỉnh RLLPM của một số thuốc YHCT	120
Bảng 4.2. So sánh kết quả điều trị RLLPM của cao lỏng Đại an với một số thuốc khác.	121

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Sự thay đổi cân nặng chuột cống trắng sau 4 tuần	59
Biểu đồ 3.2. Tác dụng của cao lỏng “Đại an” lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 2 tuần.	61
Biểu đồ 3.3. Tác dụng của cao lỏng “Đại an” lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 4 tuần.	62
Biểu đồ 3.4. Sự thay đổi trọng lượng thỏ sau 8 tuần nghiên cứu.	63
Biểu đồ 3.5. Tác dụng của cao lỏng “Đại an” lên nồng độ lipid máu ở mô hình gây XVĐM sau 8 tuần	64
Biểu đồ 3.6. Sự thay đổi hoạt độ AST sau 8 tuần uống thuốc.	64
Biểu đồ 3.7. Sự thay đổi hoạt độ ALT sau 8 tuần uống thuốc.	65
Biểu đồ 3.8. Giới tính của các đối tượng nghiên cứu.	73
Biểu đồ 3.9. Nghề nghiệp của các đối tượng nghiên cứu.	73
Biểu đồ 3.10. Thói quen sinh hoạt của các bệnh nhân RLLPM.	75
Biểu đồ 3.11. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu theo tiêu chuẩn YHHD	86
Biểu đồ 3.12. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu theo tiêu chuẩn YHCT	87

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Sự vận hóa tân dịch trong cơ thể.	18
Sơ đồ 1.2. Cơ chế bệnh sinh hội chứng rối loạn lipid máu theo quan niệm của YHCT.....	21
Sơ đồ 1.3. Cơ chế điều chỉnh lipid máu của một số thuốc y học cổ truyền....	32
Sơ đồ 2.1. Mô hình nghiên cứu tác dụng điều trị RLLPM của cao lỏng Đại an...	57
Sơ đồ 4.1. Cơ chế giảm lipid máu của Sơn tra	96

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Sơ đồ phân loại các lipoprotein	4
Hình 1.2: Chuyển hoá lipoprotein nội và ngoại sinh	6
Hình 1.3: Chuyển hoá HDL và vận chuyển cholesterol	8
Hình 1.4. Cao lỏng Đại an.....	40
Hình 3.1. Hình ảnh vi thể động mạch chủ thỏ - Lô chứng	67
Hình 3.2. Hình ảnh vi thể động mạch chủ thỏ - Lô mô hình	67
Hình 3.3. Hình ảnh vi thể động mạch chủ thỏ - Lô uống Atorvastatin	68
Hình 3.4. Hình ảnh vi thể động mạch chủ thỏ - Lô uống cao ĐA 2,4g/kg.....	68
Hình 3.5. Hình ảnh vi thể động mạch chủ thỏ - Lô uống cao ĐA 4,8g/kg.....	69
Hình 3.6. Hình ảnh vi thể gan thỏ - Lô chứng	70
Hình 3.7. Hình ảnh vi thể gan thỏ - Lô mô hình.....	70
Hình 3.8. Hình ảnh vi thể gan thỏ - Lô uống Atorvastatin	71
Hình 3.9. Hình ảnh vi thể gan thỏ - Lô uống cao Đại an 2,4g/kg.....	71
Hình 3.10. Hình ảnh vi thể gan thỏ - Lô uống cao Đại an 4,8g/kg.....	72

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tim mạch đã và đang là vấn đề sức khỏe được quan tâm hàng đầu trên thế giới với tỷ lệ tử vong cao. Theo ước tính của Tổ chức Y tế thế giới, hàng năm có khoảng 17 triệu người bị tử vong do bệnh tim mạch. Hầu hết các bệnh lý tim mạch hiện nay là do xơ vữa động mạch [1]. Do vậy, các yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch được bàn đến ngày càng nhiều thường liên quan đến quá trình hình thành và phát triển của xơ vữa động mạch. Hội chứng rối loạn lipid máu là một trong các yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với sự hình thành và phát triển của xơ vữa động mạch.

Điều trị có hiệu quả hội chứng rối loạn lipid máu sẽ làm hạn chế sự phát triển của bệnh xơ vữa động mạch và ngăn ngừa được các biến chứng về tim mạch. Y học hiện đại đã tìm ra nhiều loại thuốc có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu: nhóm fibrat (bezafibrat, fenofibrat, gemfibrozil...), nhóm statin (fluvastatin, lovastatin, pravastatin...) [2], [3].

Một trong những xu hướng hiện nay trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu là hướng về các thuốc có nguồn gốc tự nhiên, vừa mang lại hiệu quả điều trị vừa hạn chế được các tác dụng không mong muốn cho người bệnh và giảm chi phí điều trị. Các nghiên cứu lâm sàng về y học cổ truyền nhận thấy hội chứng rối loạn lipid máu và chứng đàm thấp có nhiều điểm tương đồng. Do vậy, có thể sử dụng phương pháp chữa đàm thấp trong y học cổ truyền để điều trị hội chứng rối loạn lipid máu [4].

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu của các vị thuốc và bài thuốc như: "Nhị trần thang", "Bôi mẫu qua lâu tán", "Bán hạ bạch truật thiên ma thang", "Giáng chỉ ẩm", viên ngư tất, viên nghệ (cholestan)... [5], [6], [7].

Theo y học cổ truyền, rối loạn chức năng tỳ vị là nguồn gốc sinh ra chứng đàm thấp [8], [9]. Việc điều trị chứng đàm thấp bằng thuốc YHCT là một xu hướng mang lại hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu tốt, có thể dùng lâu dài mà không lo ngại tác dụng phụ có thể gặp như thuốc y học hiện đại. Các vị thuốc có nguồn gốc thảo mộc đã được nhân giống trồng trong nước nên giá thành rẻ, sẵn có và ít độc tính [10], [11].

Do vậy, lựa chọn bài thuốc cổ phương "Đại an hoàn" và bào chế thành dạng cao lỏng với các vị thuốc như Sơn tra, Trần bì, Bán hạ, Bạch linh, Thần khúc... có tác dụng tiêu thực tích, kiện tỳ để giải quyết cơ chế sinh đàm thấp theo YHCT, cũng nhằm điều trị rối loạn lipid máu. Hiện nay trên thế giới và ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu của bài thuốc trên thực nghiệm cũng như trên lâm sàng. Tuy nhiên, một số vị thuốc trong thành phần của bài thuốc này đã được các nhà nghiên cứu trên thế giới khảo sát hiệu lực đơn lẻ đối với các thành phần lipid máu [12], [13].

Vì vậy, đề tài được tiến hành với các mục tiêu sau:

- 1. Đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của cao lỏng Đại an trên động vật thực nghiệm.***
- 2. Đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn của cao lỏng Đại an trên bệnh nhân rối loạn lipid máu.***

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. KHÁI NIỆM VỀ LIPID VÀ CHUYỂN HÓA LIPID

1.1.1. Các thành phần lipid máu và lipoprotein

Các lipid chính có mặt trong máu là các acid béo tự do, triglycerid (TG), cholesterol toàn phần (TC) gồm cholesterol tự do (FC) và cholesterol este (CE), phospholipids (PL). Vì không tan trong nước nên lipid trong huyết tương không lưu hành dưới dạng tự do mà được gắn với protein đặc hiệu (apoprotein viết tắt là apo) tạo thành các tiểu phần lipoprotein (LP) vận chuyển trong máu và hệ bạch huyết [14].

** Cấu trúc và thành phần lipoprotein:*

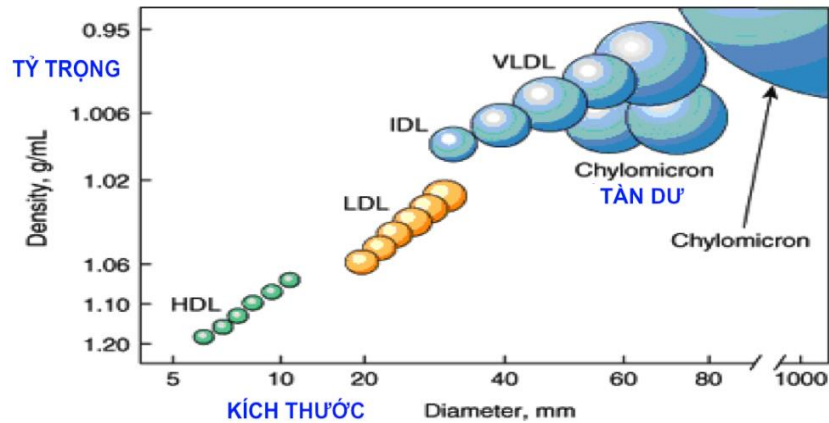
Lipoprotein (LP) là những phân tử hình cầu, bao gồm phần nhân chứa đựng những phân tử không phân cực là TG và CE, xung quanh bao bọc bởi lớp các phân tử phân cực: PL, FC và các protein được gọi là các apolipoprotein (apo). Các apo có vai trò quan trọng trong cấu trúc và chuyển hóa của lipoprotein.

** Phân loại lipoprotein:*

Bằng phương pháp điện di và siêu ly tâm người ta phân ra các loại LP chính theo tỷ trọng tăng dần là:

- **Chylomycron (CM):** là LP lớn nhất, tỷ trọng $< 0,95$, được tạo thành duy nhất bởi tế bào niêm mạc ruột, thành phần chủ yếu là TG thức ăn, apo chính là C, B-48, E và AI, AII. Chức năng chủ yếu là vận chuyển TG và cholesterol ngoại sinh về gan [15].

- **Very low density lipoprotein (VLDL):** là LP có tỷ trọng rất thấp 0,96 – 1,006 được tạo thành chủ yếu ở gan, chứa nhiều TG (65%). Apo gồm B-100, C và E. Chức năng là vận chuyển TG nội sinh (được tổng hợp từ tế bào gan) vào hệ tuần hoàn [15].



Hình 1.1: Sơ đồ phân loại các lipoprotein [16]

(Nguồn: *Harrison's principles of Internal Medicine, sixteenth edition*)

- **Intermediate-density-lipoprotein (IDL):** là LP có tỷ trọng trung gian, là sản phẩm thoái hóa của VLDL trong máu, gọi là VLDL tàn dư (remnant) [15].

- **Low-density-lipoprotein (LDL):** là LP có tỷ trọng thấp 1,020 - 1,063, là sản phẩm thoái hóa của VLDL trong máu, chứa nhiều cholesterol (50% CE và 10% TG). Phân tử LDL gồm có lõi chứa CE và lớp vỏ chứa apo-B100 còn các apolipoprotein khác chỉ có vết, ở người phần lớn VLDL chuyển thành LDL và apo-B100. Chức năng chính là vận chuyển cholesterol được tổng hợp ở gan đến các mô ngoại vi. LDL được gắn với các receptor đặc hiệu ở màng tế bào để vào trong tế bào [15].

- **High-density-lipoprotein (HDL):** là LP có tỷ trọng cao 1,064 – 1,210, được tổng hợp ở gan và một phần ở ruột, một phần do chuyển hóa của VLDL trong máu. Thành phần của HDL gồm nhiều protein (55%), TG (5%), cholesterol (20%) và apo chính là A, C, E. Chức năng chính của HDL là vận chuyển cholesterol dư thừa từ các mô ngoại vi trở về gan để tạo các acid mật và đào thải theo đường mật. HDL là loại LP bảo vệ chống VXĐM [15].

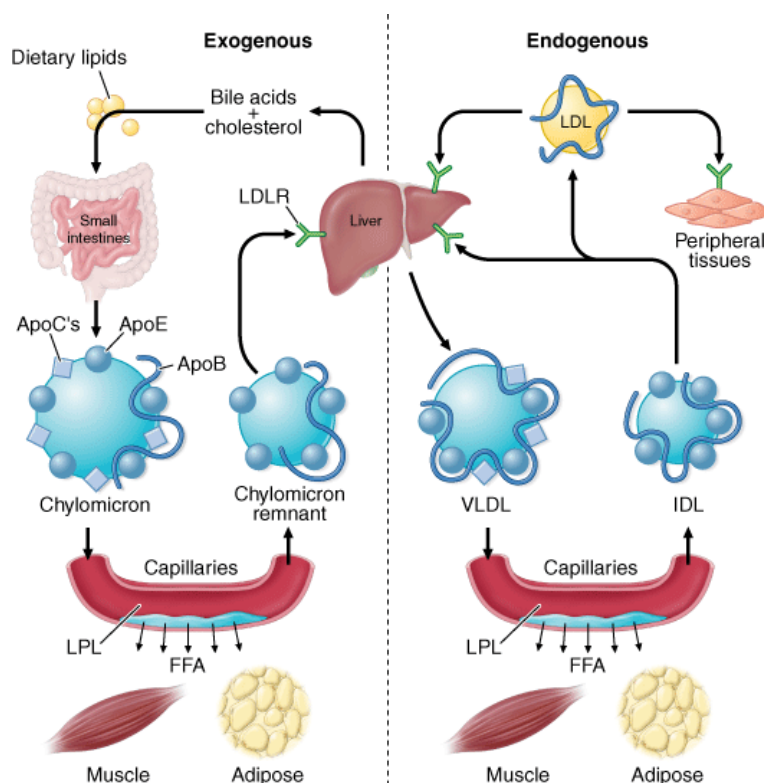
- **Lp(a) [Lipoprotein(a)]:** được tổng hợp ở gan với số lượng ít, có cấu trúc tương tự như LDL nhưng có thêm 1 protein gắn vào apo B-100 gọi là apo (a). Nhiều nghiên cứu hiện nay cho thấy Lp(a) có thể là yếu tố nguy cơ độc lập của động mạch vành [15].

1.1.2. Chuyển hóa lipoprotein

LP được chuyển hóa theo hai con đường ngoại sinh và nội sinh với sự tham gia của các enzyme và protein vận chuyển.

*** *Chuyển hoá ngoại sinh:***

TG, TC, PL từ lipid thức ăn được hấp thu qua niêm mạc ruột non tạo thành CM. CM theo các bạch mạch đến ống ngực, đổ vào hệ tuần hoàn rồi tới mô mỡ và cơ. Tại các mô, TG được tách ra nhờ enzyme LPL thành glycerol và acid béo, các acid béo được dự trữ hoặc được các mô sử dụng làm nguồn cung cấp năng lượng. Quá trình này xảy ra liên tục làm cho CM bị mất TG, ApoC (trả về cho HDL) và tạo thành CM tàn dư giàu cholesterol. CM tàn dư được gắn bắt ở tế bào gan nhờ các thụ thể đặc hiệu với apo B – 48 và apo E có trong thành phần CM tàn dư. Đời sống của CM rất ngắn, chỉ vài phút. Ở gan, cholesterol được chuyển thành acid mật và đào thải theo đường mật xuống ruột non, một phần cholesterol và TG tham gia tạo VLDL. VLDL này rời gan vào hệ tuần hoàn để bắt đầu con đường vận chuyển hay chuyển hoá lipid nội sinh (còn gọi là chuyển hoá lipid ở mạch máu) [14].



Hình 1.2: Chuyển hoá lipoprotein nội và ngoại sinh [16]

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

* **Chuyển hoá nội sinh:** Con đường này liên quan đến lipid chủ yếu có nguồn gốc từ gan. VLDL giàu TG chứa apoprotein là apo B-100, apo E và apo C được tạo thành ở gan (90%) và một phần ở ruột (10%) vào máu đến các mô ngoại vi, tại đây TG bị tách ra do tác dụng của enzym LPL, đồng thời apo C cũng được chuyển để tạo thành HDL. VLDL chỉ còn lại apo B100 và apo E và kích thước bị giảm dần. Một enzym khác cũng tác động đến cholesterol của VLDL là enzym LCAT từ gan vào huyết tương, enzym này xúc tác sự vận chuyển acid béo từ lecithin để este hoá phân tử cholesterol tạo thành CE. Như vậy, VLDL sau khi giải phóng TG, nhận thêm CE và mất đi apo C,

chuyển thành IDL - tiền chất của LDL. Ở điều kiện bình thường LCAT tạo ra 75-90% CE trong huyết tương, phần CE còn lại của huyết tương do gan hoặc ruột sản xuất bởi enzym ACAT (acyl-CoA cholesterol acyl transferase) của nội bào. Do vậy, sự thiếu hụt LCAT gây nên các rối loạn chuyển hóa LP [14], [17].

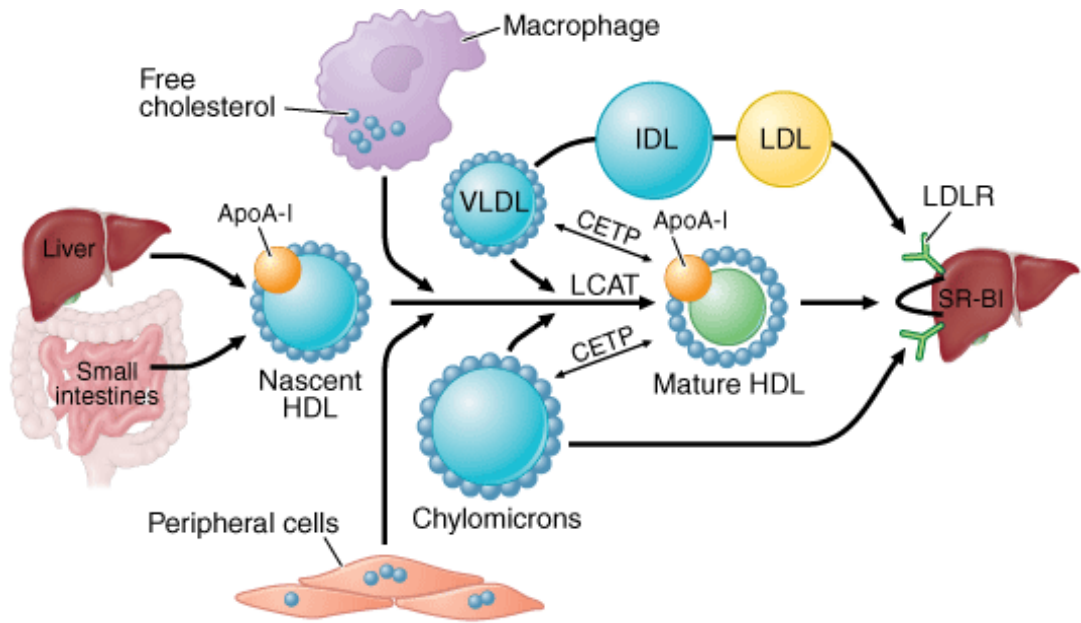
*** Chuyển hoá của HDL và LDL**

+ **Lipoprotein tỷ trọng trung gian (IDL)** trở lại gan, gắn vào các thụ thể đặc hiệu ở màng tế bào và chịu tác dụng của lipase gan.

+ **Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL)** là chất vận chuyển chính cholesterol trong máu, chủ yếu dưới dạng CE. LDL gắn với các thụ thể LDL nhận biết ApoB-100 trên màng tế bào gan (70%) và các màng tế bào khác của cơ thể (30%). Các LDL được chuyển vào trong tế bào và chịu sự thoái hóa trong lysosom, giải phóng FC.

Đại thực bào tạo ra từ các monocyte trong máu có thể bắt giữ LDL qua thụ thể thu dọn. Quá trình này xảy ra ở các nồng độ LDL bình thường nhưng được tăng cường khi nồng độ LDL tăng cao và bị biến đổi (LDL bị oxy hóa hoặc glycosyl hóa). Sự bắt giữ LDL bởi đại thực bào ở thành động mạch là yếu tố quan trọng trong bệnh sinh của VXĐM. Khi đại thực bào quá tải CE, chúng chuyển thành các tế bào bọt (foam cell) - một thành phần của mảng vữa xơ [17], [18].

+ **Lipoprotein tỷ trọng cao (HDL)** được tổng hợp tại gan hoặc từ sự thoái hóa của VLDL và CM trong máu. FC được este hóa thành CE bởi LCAT có trong HDL mới sinh, làm tăng tỷ trọng của HDL. HDL đóng vai trò loại trừ cholesterol thừa, vì vậy nó được gọi là “cholesterol tốt” và là cơ chế chống VXĐM quan trọng nhất [17], [19].



Hình 1.3: Chuyển hoá HDL và vận chuyển cholesterol [20]

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

Ở người bình thường, quá trình tổng hợp và thoái hoá lipid diễn ra cân bằng nhau và phụ thuộc vào nhu cầu cơ thể, vì thế duy trì được sự ổn định về nồng độ lipid và LP trong máu. Khi có sự bất thường, các kiểu rối loạn chuyển hoá lipid sẽ xảy ra.

1.2. HỘI CHỨNG RỐI LOẠN LIPID MÁU

1.2.1. Định nghĩa

Rối loạn lipid máu (RLLPM) khi có một hoặc nhiều các rối loạn sau đây [21]:

- Tăng cholesterol huyết tương (TC):
 - + Bình thường: cholesterol trong máu $<5,2$ mmol/L (<200 mg/dL)
 - + Tăng giới hạn: TC máu từ $5,2$ - $6,2$ mmol/L ($200 - 239$ mg/dL)
 - + Tăng cholesterol trong máu khi $>6,2$ mmol/L (>240 mg/dL)
- Tăng Triglycerid (TG) trong máu:

- + Bình thường: TG máu <2,26 mmol/L (<200 mg/dL)
- + Tăng giới hạn: TG từ 2,26 – 4,5 mmol/L (200 – 400 mg/dL).
- + Tăng TG: TG từ 4,5 – 11,3 mmol/L (400 – 1000 mg/dL)
- + Rất tăng: TG >11,3 mmol/L (>1000 mg/dL)
- Giảm HDL-C: HDL-C là một lipoprotein (LP) có tính bảo vệ thành mạch. Nếu giảm HDL-C là có nguy cơ cao với xơ vữa động mạch (XVĐM):
 - + Bình thường HDL-C trong máu >0,9 mmol/L;
 - + Khi HDL-C máu <0,9 mmol/L (<35 mg/dL) là giảm.
- Tăng LDL-C
 - + Bình thường: LDL-C trong máu <3,4 mmol/L (<130mg/dL);
 - + Tăng giới hạn: 3,4 – 4,1 mmol/L (130 – 159 mg/dL);
 - + Tăng nhiều khi: >4,1 mmol/L (>160 mg/dL).
- RLLPM hỗn hợp: TC >6,2 mmol/L và TG khoảng 2,26- 4,5 mmol/L.

1.2.2. Phân loại rối loạn lipid máu

Có nhiều cách phân loại RLLPM. Phân loại của Frederickson có tính chất mô tả tình trạng RLLPM, tương đối khó áp dụng trong thực hành lâm sàng. Phân loại của De Gennes và phân loại của Hiệp hội Tim mạch Châu Âu (EAS) đơn giản hơn và dễ áp dụng trên lâm sàng hơn (tăng TC đơn thuần, tăng triglycerid đơn thuần, tăng cả cholesterol và triglycerid).

Bảng 1.1. Phân loại RLLPM theo Fredrickson/WHO [22], [23].

Typ	Tăng lipoprotein	Tăng lipid	
		TC	TG
I	Chylomicron	TC ↔↑	TG ↑↑↑
IIa	LDL	TC ↑↑	TG ↔
IIb	LDL, VLDL	TC ↑↑	TG ↑
III	IDL	TC ↑↑	TG ↑↑
IV	VLDL	TC ↑	TG ↑↑
V	Chylomicron và VLDL	TC ↑↑	TG ↑↑↑
Chú thích: ↔ bình thường ↑ tăng			

Bảng 1.2. Phân loại RLLPM theo De Gennes, tương ứng với các typ RLLPM của Fredrickson [22], [23].

Nhóm	Typ	Lipoprotein	Lipid
Tăng cholesterol huyết thanh đơn thuần	IIa	LDL	TC/TG >2,5
Tăng TG huyết thanh đơn thuần	I IV V	Chylomicron và VLDL	TG/TC >2,5
Tăng lipid máu hỗn hợp	IIb III	LDL, VLDL IDL	TC/TG <2,5 TG/TC <2,5

Bảng 1.3. Phân loại RLLPM theo EAS (Hiệp hội vữa xơ động mạch Châu Âu) [2]

Týp	Cholesterol mmol/l	Triglycerid mmol/l
A	$5,2 \leq TC \leq 6,5$	$TG \leq 2,2$
B	$6,5 \leq TC \leq 7,8$	$TG \leq 2,2$
C	$TC \leq 5,2$	$2,2 \leq TG \leq 5,5$
D	$5,2 \leq TC \leq 7,8$	$2,2 \leq TG \leq 5,5$
E	$TC \geq 7,8$	$TG \geq 5,5$

Phân loại mức độ rối loạn chuyển hóa lipid máu theo Chương trình giáo dục Quốc gia về cholesterol của Mỹ (NCEP- National Cholesterol Education Program) (ATP III- Adult Treatment Panel III): cách phân loại này cho biết sự thay đổi các thành phần lipid máu gây XVĐM và có tác dụng bảo vệ chống XVĐM, đồng thời cho biết mức độ rối loạn của các thành phần trên. Đây là cách phân loại mới nhất.

Bảng 1.4. Đánh giá các mức độ RLLPM theo NCEP ATP III [24].

Chỉ số	Nồng độ		Đánh giá mức độ rối loạn
	mg/dL	mmol/L	
TC	<200	<5,17	Bình thường
	200-239	5,17 – 6,18	Giới hạn cao
	≥ 240	≥ 6,20	Cao
LDL-cholesterol	<100	<2,58	Tối ưu
	100-129	2,58 – 3,33	Gần tối ưu/ Trên tối ưu
	130-159	3,36 - 4,11	Giới hạn cao
	160-189	4,13 – 4,88	Cao
	≥ 190	≥ 4,91	Rất cao
TG	<150	<1,70	Bình thường
	150-199	1,70 – 2,25	Giới hạn cao
	200-499	2,26 – 5,64	Cao
	≥ 500	≥ 5,65	Rất cao
HDL-cholesterol	<40	<1,03	Thấp
	≥ 60	≥ 1,55	Cao

1.2.3. Nguy cơ/Nguyên nhân gây rối loạn lipid máu

Nguyên nhân gây RLLPM có thể là nguyên phát (các bệnh về gen) hoặc thứ phát (lối sống, bệnh lý). Các nguyên nhân thứ phát có thể góp phần làm RLLPM nguyên phát biểu hiện ra hoặc nặng nề hơn [1], [25].

*** Nguyên nhân nguyên phát:**

Gây ra do một hoặc nhiều gen đột biến làm tổng hợp quá mức hoặc thanh thải ít TG hay cholesterol, hoặc tổng hợp không đủ hay đào thải quá

mức HDL. Những rối loạn nguyên phát là nguyên nhân hàng đầu gây RLLPM ở trẻ em nhưng không phải là nguyên nhân thường gặp ở người trưởng thành [25].

*** Nguyên nhân thứ phát:**

Những nguyên nhân thứ phát đóng vai trò thúc đẩy làm xuất hiện hoặc làm nặng hơn tình trạng rối loạn lipid máu ở người trưởng thành. Nguyên nhân thứ phát thường gặp nhất là lối sống tĩnh tại, ăn nhiều thức ăn giàu chất béo bão hòa, cholesterol và mỡ động vật. Những nguyên nhân thứ phát khác gồm đái tháo đường, uống nhiều rượu bia, bệnh thận mạn tính, suy giáp trạng, xơ gan mật nguyên phát, dùng các thuốc như thiazid, chẹn β giao cảm, estrogen, progestin và glucocorticoid [26].

1.2.4. Điều trị rối loạn lipid máu theo y học hiện đại

1.2.4.1. Nguyên tắc điều trị [21]

- Điều trị rối loạn lipid máu là để giảm các biến cố tim mạch do XVĐM.
- Phải luôn loại trừ nhưng nguyên nhân tăng lipid máu thứ phát: hội chứng thận hư, suy giáp, uống quá nhiều rượu, thai nghén, lạm dụng corticosteroid, chứng biếng ăn, thuốc ức chế miễn dịch.
- Việc thay đổi lối sống là vấn đề cơ bản và cốt lõi trong điều trị: chế độ ăn uống đúng, chế độ tập luyện thể dục. Thời gian đánh giá hiệu quả các biện pháp thay đổi lối sống thường từ 2 - 3 tháng.
- Chỉ định thuốc khi cần thiết. Đích điều trị dựa trên xét nghiệm và nguy cơ của bệnh nhân (BN):
 - + LDL-C được khuyến cáo là đích điều trị thứ nhất. Cholesterol toàn phần là đích điều trị nếu không có các xét nghiệm khác.
 - + TG nên được đánh giá để điều trị khi bệnh nhân RLLPM có tăng TG.

+ Non-HDL-C hoặc ApoB là đích điều trị thứ hai ở bệnh nhân RLLPM thể hỗn hợp, đái tháo đường, hội chứng chuyển hóa.

+ HDL-C không được khuyến cáo là đích điều trị. Xác định mục tiêu điều trị nhằm vào LDL-C, sau đó có thể tính toán nhằm vào non-HDL-C.

- Đích điều trị cụ thể:

+ Nhóm nguy cơ rất cao: LDL-C nên đạt được dưới 1,8 mmol/L hoặc giảm đi ít nhất một nửa trị số ban đầu.

+ Nhóm nguy cơ cao: LDL-C đạt mức < 2,5 mmol/L.

+ Nhóm nguy cơ vừa và thấp: LDL-C đạt mức < 3,0 mmol/L.

- Statin là lựa chọn đầu tiên. Các thuốc non-statin có thể được dùng phối hợp với statin khi một mình statin với liều tối ưu không đạt được mục tiêu điều trị, hoặc dùng thay thế khi bệnh nhân không dung nạp statin. Hội tim mạch Hoa Kỳ (AHA) khuyến nên dùng statin cường độ cao (atorvastatin 40 – 80mg, rosuvastatin 20 – 40mg) ở bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp.

- Không chế tốt các yếu tố nguy cơ tim mạch khác (nếu có): tăng huyết áp, đái tháo đường, hút thuốc lá...

1.2.4.2. Thay đổi lối sống

- Thay đổi chế độ ăn là một phần rất quan trọng trong quản lý bệnh nhân rối loạn lipid máu. Việc thực hiện cần phải có sự hướng dẫn của các bác sĩ và chuyên gia dinh dưỡng [25]. NCEP đưa ra một số khuyến cáo trong thay đổi chế độ ăn là: tổng lượng chất béo nên hạn chế ở mức 25 – 35%, lượng chất béo bão hòa chiếm dưới 7% tổng lượng calo cần cung cấp hàng ngày và lượng cholesterol trong khẩu phần ăn nên dưới 200 mg/ngày [24].

- Chế độ tập luyện đều đặn đóng vai trò quan trọng trong việc không chế tốt lipid máu. Tập luyện giúp “đốt” bớt mỡ dư thừa trong cơ thể, giảm cân hiệu quả, tăng khả năng đề kháng của cơ thể và còn gián tiếp thông qua việc

điều chỉnh được các nguy cơ khác đi kèm như ổn định huyết áp, giảm nguy cơ đái tháo đường và tăng hoạt tính insulin [27].

- Bỏ những thói quen có hại: không hút thuốc lá vì thuốc lá không chỉ ảnh hưởng đến quá trình hình thành xơ vữa động mạch mà còn ảnh hưởng đến rối loạn lipid máu hoặc thông qua các nguy cơ khác như tăng huyết áp, đái tháo đường...[28], không nên uống rượu quá nhiều, giảm cân nặng, duy trì chỉ số khối cơ thể (BMI) ở mức lí tưởng (BMI từ 19 – 23) và vòng bụng không quá 90cm ở nam giới và 85cm ở nữ giới, tránh lối sống tĩnh tại, tránh căng thẳng thần kinh, lo âu quá mức.

1.2.4.3. Thuốc điều chỉnh rối loạn lipoprotein máu

Dựa vào cơ chế tác dụng trên lipoprotein, thuốc điều trị rối loạn lipid máu được chia thành 2 nhóm chính [29], [21]:

- Nhóm làm giảm hấp thu và tăng thải trừ lipid:
 - + Chất tạo phức với acid mật.
 - + Chất ức chế hấp thu cholesterol: ezetimibe.
- Nhóm làm giảm tổng hợp lipid:
 - + Acid nicotinic (niacin)
 - + Dẫn xuất acid fibric (nhóm fibrat)
 - + Chất ức chế 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA)

reductase (nhóm statin).

**** Các chất tạo phức với acid mật (cholestyramin, colestipol, colesevelam)***

- Cơ chế: các chất tạo phức với acid mật hay các resin tích điện âm sẽ gắn với acid mật tích điện dương tạo thành phức hợp resin/acid mật không được hấp thu và bị đào thải qua phân, làm giảm nồng độ acid mật. Tế bào gan tăng cường chuyển hóa cholesterol thành acid mật, làm cho nồng độ cholesterol trong tế bào gan giảm, kích thích tăng sinh các LDL receptor và làm tăng thanh thải LDL trong huyết tương.

- Tác dụng không mong muốn: rối loạn tiêu hóa, giảm sự hấp thu của 1 số vitamin (A, D, E, K) và ảnh hưởng đến sự hấp thu của một số thuốc khác như digoxin, warfarin và các hormon tuyến giáp [30].

* ***Chất ức chế hấp thu cholesterol – Ezetimibe***

- Cơ chế: ezetimibe gắn trực tiếp vào protein vận chuyển NPC1L1 và ức chế quá trình hấp thu cholesterol tại ruột non, làm giảm lượng cholesterol dự trữ trong gan và làm tăng thanh thải cholesterol trong máu thông qua làm tăng số lượng các LDL receptor [30],[3].

- Ezetimibe tương đối an toàn, ít xuất hiện các tác dụng không mong muốn [3].

* ***Acid nicotinic (niacin)***

- Cơ chế: tại mô mỡ, niacin ức chế sự thủy phân TG bởi các lipase nhạy cảm với hormon, làm giảm lượng acid béo tự do về gan và giảm tổng hợp TG và giải phóng VLDL tại gan. Ngoài ra, niacin còn ức chế hoạt động của diacylglycerol acyltransferase-2 – enzym tham gia quá trình tổng hợp TG [31].

- Tác dụng không mong muốn: nóng bừng, ngứa nửa người trên, rối loạn tiêu hóa, làm tăng nồng độ acid uric trong huyết tương. Thuốc có thể gây ra tình trạng kháng insulin và làm nặng thêm tình trạng tăng đường huyết [30],[3].

* ***Dẫn xuất acid fibric (Fibrat)***

- Cơ chế: fibrat kích thích hoạt động của các LPL làm tăng thủy phân TG, làm giảm tổng hợp apoC-III (tăng thanh thải các lipoprotein tàn dư), thúc đẩy quá trình oxy hóa của các acid béo, làm giảm sản xuất VLDL. Fibrat thông qua PPAR α còn làm tăng số lượng của apoAI và apoAII nên làm tăng nồng độ HDL-C.

- Tác dụng không mong muốn: rối loạn tiêu hóa, tăng nguy cơ xuất hiện sỏi mật, tăng tác dụng của warfarin và một số thuốc hạ đường huyết đường uống [30],[25].

*** *Các statin***

Là nhóm thuốc hiệu quả nhất và có khả năng dung nạp tốt nhất trong điều trị rối loạn lipoprotein máu.

- Cơ chế: HMG-CoA reductase là một enzyme quan trọng trong sinh tổng hợp cholesterol, và ức chế enzyme này giảm tổng hợp cholesterol. Bằng cách ức chế sinh tổng hợp cholesterol, statin làm tăng hoạt động của các LDL receptor ở gan, và do đó thúc đẩy quá trình thanh thải LDL khỏi vòng tuần hoàn, kết quả là làm giảm nồng độ LDL-C [30].

Nhiều nghiên cứu gần đây chỉ ra một số tác dụng độc lập với tác dụng hạ cholesterol máu của statin có lợi đối với tim mạch: cải thiện chức năng nội mạc mạch do kích thích giải phóng NO, ổn định mảng xơ vữa, chống oxy hóa, chống viêm, chống huyết khối. Ngoài ra, statin còn có một số tác dụng có lợi trên hệ miễn dịch, hệ thần kinh trung ương và xương [32].

- Tác dụng không mong muốn: rối loạn tiêu hóa, đau đầu, mệt mỏi, đau cơ hoặc đau khớp. Tăng hoạt độ các transaminase gan (AST và ALT). Bệnh cơ nặng, đặc biệt là tiêu cơ vân hiếm khi xảy ra [33].

*** *Acid béo omega-3 (dầu cá)***

Acid béo không bão hòa đa omega-3 (Omega-3 polyunsaturated fatty acids - PUFAs) có mặt nhiều trong dầu cá, bao gồm acid eicosapentaenoic (EPA) và acid docosahexaenoic (DHA) là hai phân tử được sử dụng phổ biến trong điều trị tăng lipid máu. PUFAs làm giảm nồng độ TG huyết tương nhưng làm tăng nồng độ cholesterol.

Tác dụng không mong muốn phổ biến của PUFAs là rối loạn tiêu hóa (đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy) và vị tanh trong miệng sau khi uống thuốc [3].

* ***Alirocumab và Evolocumab***: là những kháng thể đơn dòng nhân bản, có tác dụng ức chế proprotein convertase subtilisin–kexin type 9 (PCSK9) từ đó làm tăng số lượng LDL-receptor ở bề mặt tế bào gan, kết quả là làm giảm nồng độ LDL cholesterol trong máu. Cơ chế này giống một phần với cơ chế tác dụng của nhóm statin (làm tăng số lượng LDL-receptor) tuy nhiên tác dụng phòng ngừa các biến cố tim mạch của các thuốc này chưa được chứng minh rõ ràng [34]

* ***Điều trị phối hợp thuốc***

Những bệnh nhân không đạt mục tiêu LDL-C và non-HDL-C với statin đơn trị liệu, có thể phối hợp chất ức chế hấp thu cholesterol hoặc chất tạo phức với acid mật. Với những bệnh nhân nguy cơ cao không đạt được mục tiêu nồng độ LDL-C với statin đơn trị liệu và có nồng độ HDL-C thấp: phối hợp niacin với statin. Những bệnh nhân nguy cơ cao đang dùng statin có nồng độ TG cao có thể phối hợp thêm fibrat hoặc dầu cá. Những bệnh nhân tăng TG máu nặng không đạt được mục tiêu non-HDL-C với fibrat thì có thể cân nhắc bổ sung thêm statin.

1.3. QUAN NIỆM CỦA Y HỌC CỔ TRUYỀN VỀ HỘI CHỨNG RỐI LOẠN LIPID MÁU

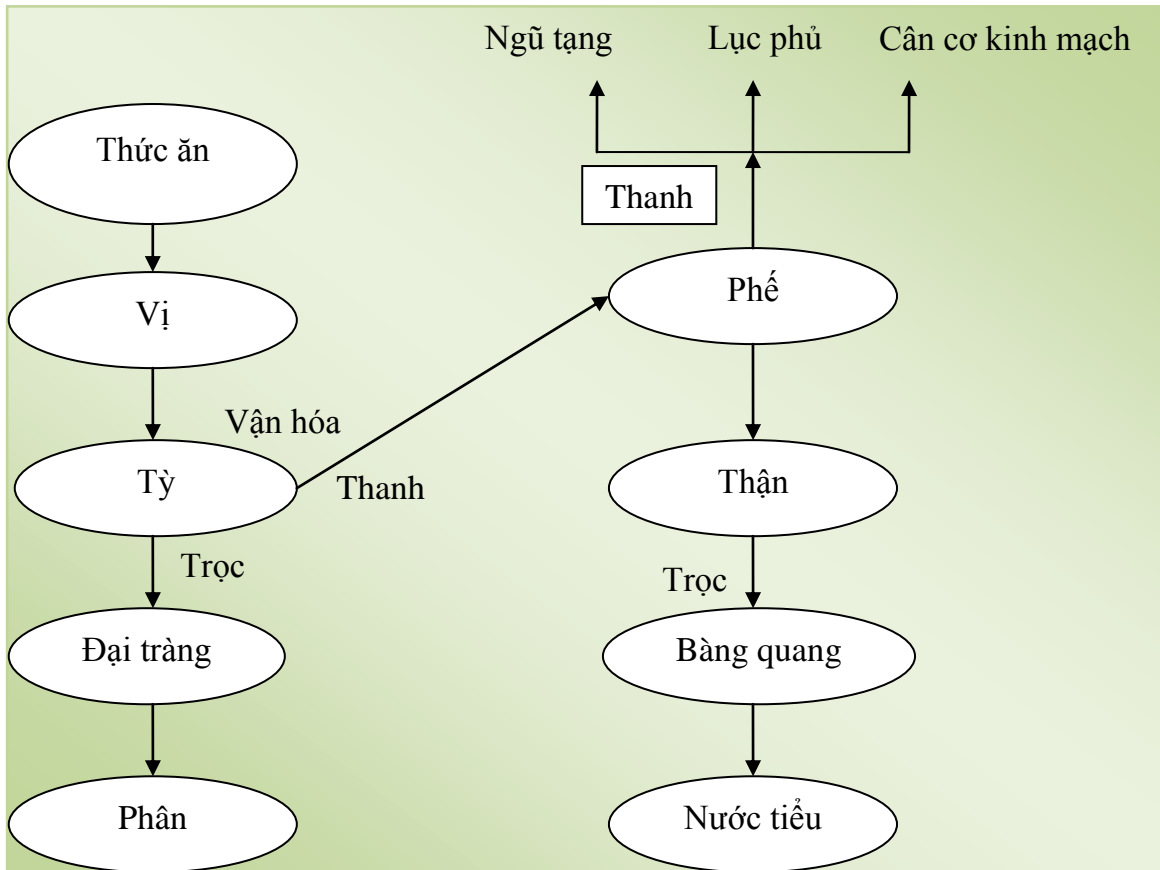
1.3.1. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của chứng đàm thấp

1.3.1.1. Khái niệm

* *Sự chuyển hóa 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. Tân tạo thành huyết dịch và không ngừng bổ sung dịch thể cho huyết dịch. Dịch

lại bổ sung cho tinh, tủy làm cho các khớp xương cử động được dễ dàng, làm nhuận da lông [35], [36]. Khi có sự rối loạn chuyển hóa tân dịch sẽ sinh ra đàm thấp, đàm ẩm.



Sơ đồ 1.1. Sự vận hóa tân dịch trong cơ thể.

** Khái niệm về chứng đàm thấp*

Đàm thấp là sản phẩm bệnh lý, đàm là chất đặc, thấp không đặc như đàm, đàm thấp sau khi sinh sẽ gây ra những chứng bệnh mới. Theo Y văn cổ: "Chứng đàm thấp là một loại chứng bệnh mà nguyên nhân gây bệnh chính là thủy ú đọng lại ở một vị trí trong cơ thể, không vận hoá theo qui luật bình thường". Sách "Nội kinh" gọi là tích ẩm, "Kim quỹ yếu lược" gọi là đàm thấp [8], [37].

Nguồn gốc sinh ra đàm thấp do sự vận hoá bất thường của tân dịch, tân dịch ngưng tụ biến hoá mà thành. Bình thường sự vận hoá thủy thấp trong cơ thể được điều hoà bởi 3 tạng tỳ, phế, thận. Bởi vậy đàm thấp có liên quan đến 3 tạng tỳ, phế, thận. Chứng thuộc tỳ là chứng quan trọng nhất trong vấn đề cơ chế sinh chứng đàm trệ.

Đàm thấp do tỳ dương mất chức năng vận hoá, làm chuyển hoá tân dịch bị ngưng trệ lại thành thấp, thấp thắng sinh ra đàm... [8]. Phế chủ việc tri tiết, ngoại tà xâm nhập vào phế, phế khí không tuyên phát, túc giáng được, làm tân dịch ngưng lại thành đàm. Tỳ chủ vận hoá, do ngoại cảm thấp tà, ăn uống không điều độ, làm việc quá sức, tỳ vị bị tổn thương, không vận hoá được, thủy thấp đọng lại ngưng tụ thành đàm. Thận coi việc khai hạp (đóng mở), thận dương không đủ, khai hạp không thông, thủy thấp tràn lên tụ lại thành đàm [37].

Có 2 loại đàm: đàm hữu hình và đàm vô hình. Đàm hữu hình là chất đàm sinh ra từ phế và thận, còn đàm vô hình phải thông qua triệu chứng mới biết được. Hội chứng rối loạn lipid máu theo YHCT là do đàm vô hình gây bệnh. Biểu hiện trên lâm sàng rất đa dạng: đàm thấp thì người béo phì, đi lại nặng nề. Chân tâm thống có biểu hiện cơn đau thắt ngực, khó thở. Do phong đàm: nhẹ thì triệu chứng giống như rối loạn tuần hoàn não, nặng thì triệu chứng như tai biến mạch máu não [8], [37],[38], [39].

1.3.1.2. Nguyên nhân dẫn đến chứng đàm thấp

- Do ăn uống không điều độ: ăn nhiều thức ăn ngọt béo, nhiều calo lượng mỡ vị, uống nhiều rượu, làm tổn thương tỳ vị, dẫn đến đàm thấp nội sinh.

- 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 ngọa thương khí, cửu tọa thương nhục” (nằm nhiều hại khí, ngồi

nhều hại cơ nhục). Thương khí dẫn đến khí hư, thương nhục dẫn đến tỳ hư, tỳ khí hư suy mà gây ra bệnh [38].

- Do thất tình (yếu tố tinh thần): lo nghĩ hại tỳ, giận dữ hại can; can mộc vượng khắc tỳ thổ làm tỳ thổ rối loạn suy yếu dẫn đến sự vận hóa bị suy giảm, đàm thấp ứ trệ kinh mạch mà gây ra bệnh [38].

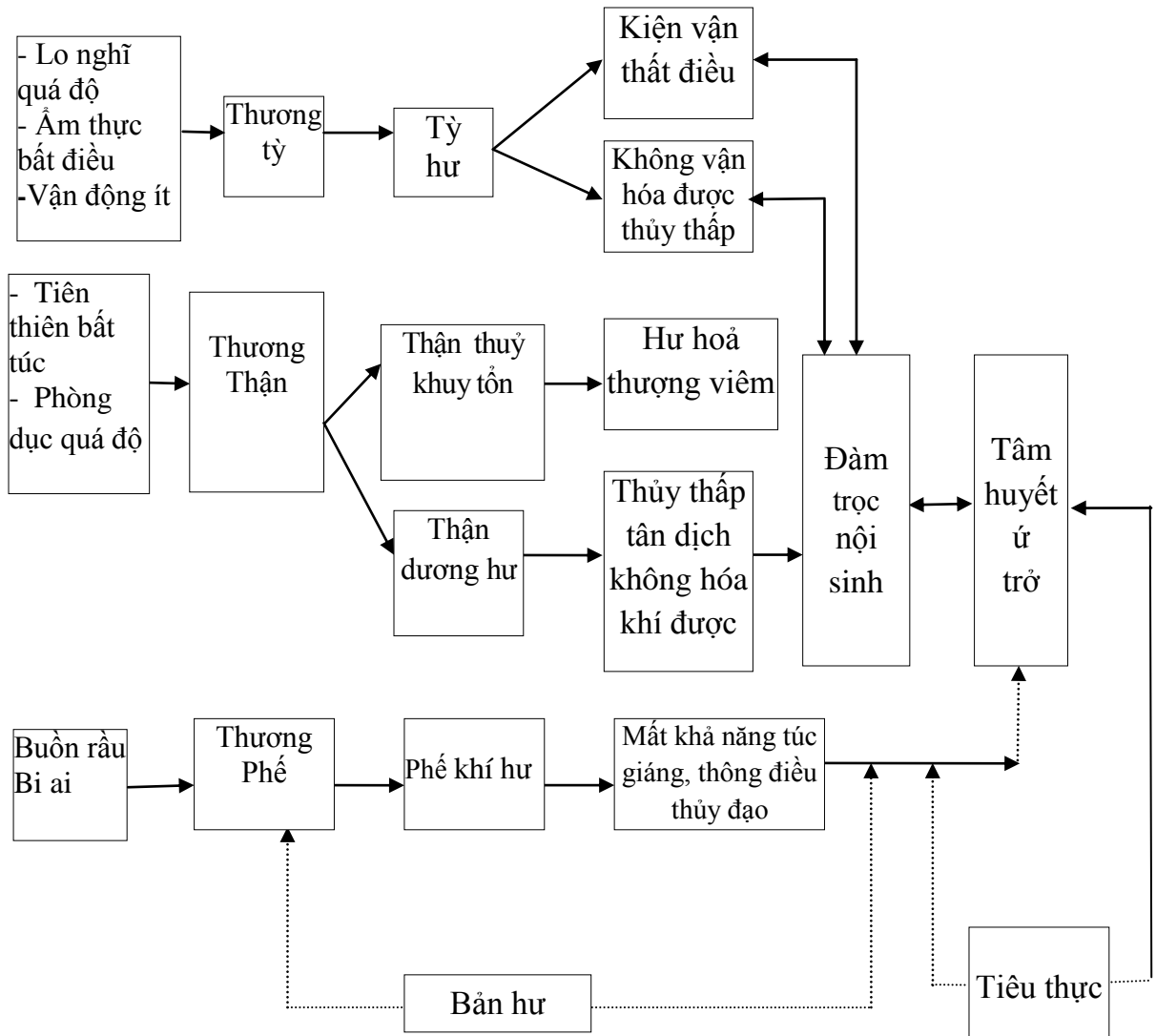
- Do tiên thiên bất túc (yếu tố thể chất): trong sách Linh khu thiên “thọ yếu cương nhu” viết: “con người ta sinh ra có cương, có nhu, có cường có nhược, có dài có ngắn, có âm có dương”. Khi tiên thiên bất túc làm cho thận khí bất túc, thận dương hư không ôn ấm được tỳ dương, tỳ không vận hóa được thủy thấp, sinh đàm thấp [38].

1.3.1.3. Cơ chế bệnh sinh của chứng đàm thấp

Đây là một chứng bệnh có đặc điểm “bản hư, tiêu thực”: “tiêu” là đàm trọc, huyết ứ, “bản” là công năng tạng phủ thất điều hoặc hư tổn trong đó liên quan đến tỳ, thận, can, tâm mà đặc biệt là hai tạng tỳ và thận. Do âm thực thất điều hoặc do thất tình, hoặc do tiên thiên bất túc làm cho công năng của các tạng phủ rối loạn, hư suy.

Đàm khi đã sinh ra theo khí phân bố ở nhiều nơi trong cơ thể: trên thì lên tới đỉnh đầu, dưới thì xuống đến đũng tuyến, trong thì vào các các tạng phủ, ngoài thì ra cơ nhục, bì phu làm cho kinh lạc bế tắc, huyết mạch không thông, mạch lạc ứ trệ mà sinh ra các chứng đàm thấp, huyết ứ, đầu thống, huyễn vựng... với biểu hiện lâm sàng tương tự như hội chứng RLLPM, XVDM của YHHD [8], [38].

Cơ chế bệnh sinh của hội chứng RLLPM theo quan niệm của YHCT này được thể hiện ở sơ đồ 1.2.



Sơ đồ 1.2. Cơ chế bệnh sinh hội chứng rối loạn lipid máu theo quan niệm của YHCT

1.3.2. Sự tương đồng giữa hội chứng rối loạn lipid máu và chứng đàm thấp

Trong y văn của y học cổ truyền không có cụm từ “rối loạn lipid máu” nhưng dựa trên các biểu hiện lâm sàng và các nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước đã cho thấy: hội chứng này thuộc phạm vi chứng “đàm ẩm”, “đàm thấp”, “huyết ứ”, “huyết vụng”, “đầu thống”, “tâm quý”. Trong đó bệnh danh “đàm thấp” được dùng phổ biến nhất, phù hợp nhất với chứng RLLPM đơn thuần. Các triệu chứng điển hình của chứng đàm thấp (rối loạn

lipid máu) cụ thể như: Lưỡi: rêu nhờn, bệu nhớt, có ngán răng; khát mà không muốn uống; tê nặng chân tay, tê nặng thân mình, dị cảm đầu chi; mạch hoạt hoặc huyền hoạt...[38], [40]. Đã có rất nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước, đặc biệt ở Trung Quốc, đi sâu phân tích và tìm mối liên hệ giữa hội chứng RLLPM của YHHĐ với các chứng trạng của YHCT. Căn cứ trên các biểu hiện lâm sàng, người ta thấy giữa hội chứng RLLPM và chứng đàm thấp có một sự tương đồng khá sâu sắc về bệnh nguyên, bệnh sinh và trị liệu [8].

- **Bệnh nguyên**: chứng đàm thấp phát sinh do những nguyên nhân chủ yếu sau đây [35], [41]:

+ **Yếu tố thể chất**: do tiên thiên quyết định, thường là tiên thiên bất túc. yếu tố này có thể hiểu tương tự như nguyên nhân di truyền của YHHĐ.

+ **Yếu tố ăn uống (ẩm thực)**: yếu tố này tương tự như việc ăn quá nhiều thức ăn mỡ động vật và phủ tạng mà YHHĐ thường đưa ra khuyến cáo trong chế độ ăn.

+ **Yếu tố ít vận động thể lực**: YHHĐ cũng đề cập đến một trong các nguy cơ của rối loạn lipid máu cũng như các biến cố về tim mạch và xơ vữa mạch máu chính là ít vận động thể lực. Nguyên tắc điều trị RLLPM theo YHHĐ, bên cạnh việc dùng thuốc còn luôn nhấn mạnh đến việc thay đổi lối sống, gồm tuân thủ chế độ ăn dành cho người RLLPM và tăng cường vận động thể lực.

+ **Yếu tố tinh thần**: Đây chính là yếu tố căng thẳng tinh thần (stress) của YHHĐ.

- **Theo cơ chế bệnh sinh của YHCT**: các yếu tố gây bệnh trực tiếp hoặc gián tiếp làm cho công năng của tạng phủ bị rối loạn hoặc hư tổn, trong đó liên quan nhiều đến tỳ, thận, tâm, can mà đặc biệt là tỳ và thận. Như vậy ngũ tạng hư tổn đều có thể sinh đàm. Đàm khi sinh ra đi theo khí và phân bố rất rộng, gây ra các chứng đầu thống, huyền vựng, tâm quý...với các biểu hiện

lâm sàng tương tự như một số triệu chứng có thể gặp ở bệnh nhân RLLPM hoặc bệnh lý tim mạch do xơ vữa của YHHĐ như đau đầu, hoa mắt, tức ngực, dị cảm chân tay [42], [43].

- Trị liệu:

Chứng đàm thấp và hội chứng RLLPM có nhiều điểm tương đồng. Vì vậy, các biện pháp dùng thuốc và không dùng thuốc để chữa đàm thấp cũng là những biện pháp điều chỉnh RLLPM theo quan điểm của YHCT.

Đã có rất nhiều vị thuốc và bài thuốc YHCT dùng điều trị chứng đàm thấp được nghiên cứu và chứng minh có tác dụng điều chỉnh RLLPM: bài thuốc "Nhị trần thang", bài thuốc "Bán hạ bạch truật thiên ma thang" [44], hay bài thuốc "Giáng chỉ thang" gồm các vị Đan sâm, Ngưu tất, Hoàng tinh, Sơn tra, Hà thủ ô, Nấm linh chi, Trạch tả [5].

Phương pháp tập luyện khí công, dưỡng sinh của YHCT (tương tự như áp dụng chế độ ăn kiêng và tăng cường vận động thể lực) cũng được chứng minh có tác dụng tốt để điều chỉnh các thành phần lipid máu.

1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ CHỨNG ĐÀM THẤP THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

1.4.1. Nguyên tắc

Quan niệm của các Y gia trong YHCT:

- Trương Cảnh Nhạc: "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 đàm" và "nếu chỉ biết chữa đàm mà không biết đàm từ đâu sinh ra thì kết quả đàm càng nhiều" [8].

- Hải thượng Lãn Ông: "Chữa đàm phải điều hòa khí trước và khí thuận thì đàm tự tiêu". Chữa đàm không có phép bổ, không có phép công mà chỉ là vỗ về khéo léo mà thôi, vì đàm vốn có sẵn từ lúc đứa trẻ được sinh ra, là

vật chất để nuôi sống cơ thể nữa. Trong chữa bệnh không nên vét sạch đàm đi mà chỉ loại bỏ phần đàm dư thừa mà thôi” [42].

Như vậy, nguyên tắc trị liệu chứng đàm thấp chú trọng các điểm sau: (1) Vì bệnh có đặc điểm " bản hư tiêu thực" cho nên trong điều trị phải chú ý cả tiêu, cả bản; (2) Phải chú trọng phép chữa đàm vì đàm thấp có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh; (3) Trị đàm phải chú ý nguyên tắc " trị đàm tiên trị khí, khí thuận đàm tự tiêu" (Hải Thượng Lãn Ông - Y trung quan kiện).

1.4.2. Phương pháp điều trị chứng đàm thấp bằng thuốc YHCT

Điều trị đàm thấp bao gồm các phép: hóa đàm, tiêu đàm và điều đàm. Vì đàm ở hội chứng RLLPM là đàm vô hình, lưu hành và ứ đọng ở huyết mạch nên khi điều trị, dùng phép hoá đàm để điều trị nguyên nhân sinh ra đàm, làm cho đàm tự hết chứ không dùng đến phép tiêu đàm và điều đàm.

Theo YHCT, RLLPM tương đương với chứng đàm thấp, có đặc điểm là “bản hư tiêu thực”. Tùy theo thể bệnh cấp hay hoãn mà lấy phù chính hay khứ tà làm chủ, hoặc vừa phù chính vừa khứ tà theo nguyên tắc tiêu bản đồng trị. Bản hư chủ yếu là tỳ thận hư tổn, tiêu thực chủ yếu là đàm trọc, huyết ứ. Trị bản phải chú ý bổ tỳ, ích thận. Trị tiêu phải chú ý phép hóa đàm trừ thấp, thanh lý thông hạ, hoạt huyết hóa ứ [38], [45].

1.4.2.1. Điều trị theo thể bệnh của đàm thấp

Dựa vào tính chất ngũ khí kết hợp với đàm thấp người ta chia đàm thấp ra làm 5 loại: phong đàm, hàn đàm, nhiệt đàm, táo đàm, thấp đàm. Yếu tố thấp hay gặp nhất trong nguyên nhân gây chứng đàm thấp [8]. Tùy theo từng loại đàm mà có các phép điều trị khác nhau [45].

*** Thấp đàm:**

Theo lý luận của YHCT, thấp đàm do tỳ dương bị suy giảm dẫn đến rối loạn chức năng vận hóa, làm thủy thấp đình lưu ngưng kết lại mà tạo thành

đàm [8], [38]. Phép trị: táo thấp hóa đàm. Bài thuốc cổ phương điển hình là “Nhị trần thang”: Bán hạ 8g, Phục linh 12g, Trần bì 8g, Cam thảo 4g.

*** Táo đàm:**

Do phong táo gây tổn thương phế làm tân dịch của phế bị khô ráo, táo đàm sinh ra là do phế âm không đủ, tân dịch bị khô lại thành đàm. Phép trị: nhuận táo, hóa đàm. Bài thuốc cổ phương điển hình là “Bồi mẫu qua lâu tán”: Bồi mẫu 10g, Qua lâu 10g, Thiên hoa phấn 12g, Cát cánh 12g, Quất hồng 10g, Bạch linh 12g [8], [38].

*** Nhiệt đàm:**

Nhiệt đàm sinh ra do tà nhiệt thịnh ở trong ngực đốt tân dịch, nhiệt uất lâu hóa hỏa, tạo thành đàm hỏa. Phép trị: thanh nhiệt hóa đàm. Thường dùng các vị thuốc khổ hàn để thanh nhiệt hợp với các vị thuốc hóa đàm. Bài thuốc cổ phương điển hình là “Thanh khí hóa đàm hoàn”: Qua lâu nhân 8-12g, Bạch linh 8-12g, Trần bì 8-12g, Chi thực 8-12g, Hoàng cầm 8-12g, Hạnh nhân 8-12g, Đờm nam tinh 12-16g, Bán hạ chế 12g.

*** Hàn đàm:**

Hàn đàm được tạo thành do tý thận dương hư hay phế hàn lưu âm mà dẫn đến. Phép trị: trừ hàn, hóa đàm (ôn hóa hàn đàm). Thường dùng các vị thuốc hóa đàm, ôn dương trừ hàn như can khương, bạch truật, tế tân... là những vị chủ dược. Bài thuốc cổ phương tiêu biểu: “Lý trung hoàn”: đảng sâm, can khương, bạch truật, trích thảo.

*** Phong đàm:**

Sự tạo thành phong đàm có 2 loại nguyên nhân: ngoại phong và nội phong. Ngoại cảm phong tà dẫn đến phế vệ bị tổn thương, làm phế khí bất tuyên, khí ngưng lại mà sinh đàm. Nội sinh phong đàm đa phần do tý vị bị tổn thương, dẫn đến tý hư sinh đàm, nội đàm thương nhiều lên trên dẫn đến can phong nội động mà phát sinh ra các chứng huyền vựng, đầu thống.

Phép trị ngoại cảm phong hàn: chỉ khái hoá đàm, sơ phong giải biểu với bài thuốc điển hình là “Chỉ thấu tán”: Kinh giới 12g, Tử uyển 12g, Bạch tiền 12g, Cam thảo 4g, Cát cánh 12g, Bách bộ 12g, Trần bì 8g.

Phép trị nội phong sinh đàm: kiện tỳ trừ thấp, hóa đàm, tức phong. Dùng bài thuốc “Bán hạ bạch truật thiên ma thang”: Bán hạ chế 8g, Bạch linh 12g, Bạch truật 12g, Cam thảo 4g, Thiên ma 8g, Trần bì 8g, Sinh khương 2 lát, Đại táo 2 quả [8], [38].

1.4.2.2. Điều trị theo biểu hiện chứng trạng trên lâm sàng

* Theo tài liệu của tác giả Vương Giai, Hà Khánh Dũng trong sách “Bệnh chứng kết hợp Trung y chứng hậu học”, chứng đàm thấp bao gồm 5 thể lâm sàng sau [47]:

- Đàm trọc ứ trệ

+ Triệu chứng: hình thể béo phì, đầu căng nặng, tức nặng ngực, tay chân tê mỏi nặng nề. Có thể kèm theo tâm quý, mất ngủ, nhạt miệng, ăn kém. Chất lưỡi bệu, rêu trơn ướt, mạch huyền hoạt.

+ Pháp điều trị: Thanh hóa đàm trọc, ích khí kiện tỳ.

+ Bài thuốc điển hình: Bán hạ bạch truật thiên ma thang gia giảm.

- Tỳ thận dương hư

+ Triệu chứng: sợ lạnh, chân tay lạnh, mệt mỏi vô lực, chóng mặt, đi ngoài phân nát, ăn kém, bụng đầy chướng, có thể kèm theo phù mắt hoặc tay chân. Chất lưỡi nhợt, rêu trắng, mạch trầm tế.

+ Pháp điều trị: Kiện tỳ ích thận, trợ dương thông lạc

+ Bài thuốc điển hình: Lý trung hoàn hợp với Tả quy hoàn gia giảm.

- Can thận âm hư

+ Triệu chứng: chóng mặt, ù tai, lưng gối mỏi, ngũ tâm phiền nhiệt, đạo hãn, miệng khô, mất ngủ, hay quên. Chất lưỡi đỏ, ít rêu, mạch tế sác.

+ Pháp điều trị: Tư bổ can thận, dưỡng âm thanh nhiệt.

+ Bài thuốc điển hình: Lục vị địa hoàng hoàn gia giảm.

- **Âm hư dương cương**

+ Triệu chứng: đau đầu, chóng mặt, phiền táo, dễ cáu gắt, mặt đỏ, miệng đắng, mất ngủ, đại tiện táo, tiểu tiện sền đỏ. Chất lưỡi hồng hoặc tím, rêu vàng, mạch huyền khẩn.

+ Pháp điều trị: Tư dưỡng thận âm, bình can tiềm dương.

+ Bài thuốc điển hình: Nhất quán tiễn gia giảm.

- **Khí trệ ứ lạc**

+ Triệu chứng: ngực sườn đầy tức, đau nhói vùng trước tim, tâm phiền bất an, đầu lưỡi và rìa lưỡi có điểm ứ huyết, mạch huyền khẩn.

+ Pháp điều trị: hành khí thông lạc, hoạt huyết hóa ứ.

+ Bài thuốc điển hình: Huyết phủ trục ứ thang gia giảm

Nhìn chung, các bài thuốc chữa đàm thấp cần phối hợp các vị thuốc ở nhiều nhóm, và luôn chú trọng đến chữa vào gốc của bệnh đồng thời phối hợp pháp điều khí dựa trên nguyên tắc “khí thuận thì đàm tự tiêu”.

1.4.3. Phương pháp điều trị chứng đàm thấp bằng phương pháp không dùng thuốc

* ***Thế châm:***

Đây là phương pháp châm phổ biến và được ứng dụng rộng rãi nhất trong điều trị các bệnh bằng phương pháp không dùng thuốc của YHCT. Cụ thể, chọn dùng các huyết trong nhóm huyết sau (cả 2 bên): Trung quản, Tỳ du, Vị du, Phong long, Thái xung, Nội quan, Túc tam lý, Tam âm giao. Liệu trình: mỗi ngày châm 1 lần, 15 ngày là 1 liệu trình. Kỹ thuật châm: bình bổ bình tả [46].

Hoặc theo thời châm cứu “Tý ngọ lưu trú”: dùng huyết Túc tam lý để khai huyết. Châm sâu 1,5 thốn. Châm đặc khí xong dùng tay vô kim, bình bổ bình tả. Mỗi lần lưu kim 15 phút.

*** Nhĩ châm:**

Phương pháp này gồm nhĩ châm và nhĩ áp, dụng cụ để thực hiện phương pháp nhĩ châm gồm kim hào châm, kim nhĩ hoàn...; phương pháp nhĩ áp thì nguyên liệu thường được dùng là hạt Vương bất lưu hành, hạt Bạch giới tử ...

Nguyên tắc chọn huyết nhĩ châm dựa theo biện chứng chọn huyết. Thường chọn các huyết: can, tỳ, thận, huyết não bộ, huyết nội tiết, thần môn, giao cảm. Dùng cao dán hạt “Vương bất lưu hành” vào các huyết trên tai (cả 2 bên). Sau khi dán, dùng tay ấn nhẹ vào các huyết đó từ 3-5 phút. Mỗi ngày day 3 lần. Thay cao dán hạt mỗi 3 ngày.

*** Tập luyện dưỡng sinh**

Dưỡng sinh là một phương pháp rèn luyện cơ thể một cách toàn diện của YHCT để bảo vệ sức khỏe. Cơ sở của phương pháp dưỡng sinh là luyện tập để thân thể và tinh thần đều mạnh khỏe, bao gồm các nội dung: ăn uống đúng cách, tập thở đúng cách, tự vận động xoa bóp, lao động và nghỉ ngơi đúng cách, phòng chống các tác nhân gây bệnh. Áp dụng dưỡng sinh để góp phần điều chỉnh rối loạn lipid máu, phòng ngừa các bệnh tim mạch cũng đã được nghiên cứu và chứng minh tác dụng của phương pháp này. Nội dung này cũng tương tự như phương pháp không dùng thuốc để điều chỉnh RLLPM của YHHTD như: chế độ ăn uống và tập luyện, bỏ các thói quen có hại (uống rượu bia, hút thuốc lá, ít vận động,...).

1.5. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU THUỐC Y HỌC CỔ TRUYỀN ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG RỐI LOẠN LIPID MÁU TRÊN THỂ GIỚI VÀ Ở VIỆT NAM

1.5.1. Phân loại các vị thuốc y học cổ truyền theo nhóm tác dụng

*** Tác dụng lên các thành phần lipid của máu [48], [49].**

- Nhóm giảm cholesterol: Hà thủ ô, Đỗ trọng, Cam thảo, Bạch quả, Một dược, Cát căn, Tang ký sinh.

- Nhóm giảm triglycerid: Kim ngân hoa, Đại hoàng, Sài hồ, Linh chi, rễ Đại mạch, Thổ miết trùng.

- Nhóm giảm cả cholesterol và triglycerid: Thảo quyết minh, Bồ hoàng, Ngũ linh chi, Đông trùng hạ thảo, Nữ trinh tử, Nhân sâm, Nhân trần, Cốt khí, Đan sâm, Côn bố, Hải táo, Sơn tra, Trạch tả, Tam thất, Nghệ...

- Nhóm có tác dụng tăng HDL-C: Hà thủ ô, Sài hồ, Thổ miết trùng...

*** Tác dụng theo cơ chế [49], [50].**

- Ức chế hấp thu lipid từ ngoài vào:

+ Tăng cường nhu động ruột, thúc đẩy bài tiết lipid: Đại hoàng, Hà thủ ô, Thảo quyết minh, Cốt khí.

+ Ức chế sự hấp thu lipid trong ruột: Đậu xanh, Rong biển, Bồ hoàng.

- Ức chế sự tạo thành cholesterol và triglycerid

+ Ức chế sự tạo thành cholesterol: Trạch tả, Nghệ, Hà thủ ô, Bồ hoàng.

+ Ức chế sự tạo thành triglycerid: Trạch tả, Linh chi.

1.5.2. Tình hình nghiên cứu thuốc y học cổ truyền điều trị hội chứng rối loạn lipid máu trên thế giới

1.5.2.1. Nghiên cứu độc vị

Trên thế giới, đặc biệt là YHCT Trung Quốc (Trung y) đã có nhiều nghiên cứu về các vị thuốc có tác dụng điều trị RLLPM [51].

- Policosanol (GDL-5) - hợp chất chiết xuất từ cây mía đường (*Saccharum officinarum*): nghiên cứu lâm sàng trên 53 bệnh nhân RLLPM, uống Policosanol liều 10mg/ngày trong 12 tuần, đã làm giảm nồng độ TC 14,2%, LDL-C 23,7% và làm tăng nồng độ HDL-C 7,5% [52].

- Quyết minh tử (*Semen Cassia*): hoạt chất chính là anthraquinone, protein. Nghiên cứu trên chuột chủng Sprague Dawley: uống 25mg/kg/ngày, thấy giảm nồng độ TG, TC và LDL-C [53].

- Hoàng liên (*Coptis chinensis*): hoạt chất chính là alkaloid berberin. Nghiên cứu trên người: uống 500mg/ngày x 12 tuần; trên chuột chủng Sprague Dawley: tiêm màng bụng 200mg/kg/ngày x16 tuần thấy có tác dụng giảm TC, giảm LDL-C, giảm TG, tăng HDL-C [54], [55]. Tác dụng theo YHHĐ là giảm peroxy hóa lipid; tăng điều hòa PPAR α ; điều hòa ngược FXR nhằm chuyển đổi cholesterol thành acid mật; Giảm thoái hóa polysaccharide trong thức ăn; điều chỉnh LDLR in vitro và in vivo [56].

- Giảo cổ lam (*Gynostemma pentaphylla*): hoạt chất chính là gypenoside. Nghiên cứu trên chuột nhắt: uống 250mg/kg x 4 ngày; thấy có tác dụng giảm TG, giảm TC và giảm LDL-C [57], [58].

- Hồng khúc (*Red yeast rice*): hoạt chất chính là lovastatin, sterol, isoflavone và isoflavone glycoside, monacolin, esp. monacolin K. Nghiên cứu trên người: uống 600mg/ngày x 8 tuần có tác dụng làm giảm nồng độ TG, TC và LDL-C [59]. Vị thuốc chứa nhóm monacolin có tác dụng giống các chất ức chế HMG-CoA reductase [60].

- Đan sâm (*Radix salvia miltiorrhizae*): hoạt chất chính là tanshinone IIA, salvianolic acid. Nghiên cứu thực nghiệm trên chuột cho uống 150mg/kg/ngày trong 4 tuần; nghiên cứu lâm sàng: tiêm TM liều 80mg/ngày trong 14 ngày, thấy thuốc có tác dụng làm giảm TC, LDL-C, TG, tăng HDL-C [61], [62]. Tác dụng theo YHHĐ của vị thuốc là chống oxy hóa (acid salvianolic), chống tổn thương tế bào nội mô và ức chế oxy hóa và đồng đổi kháng các thụ thể FXR/LXR α .

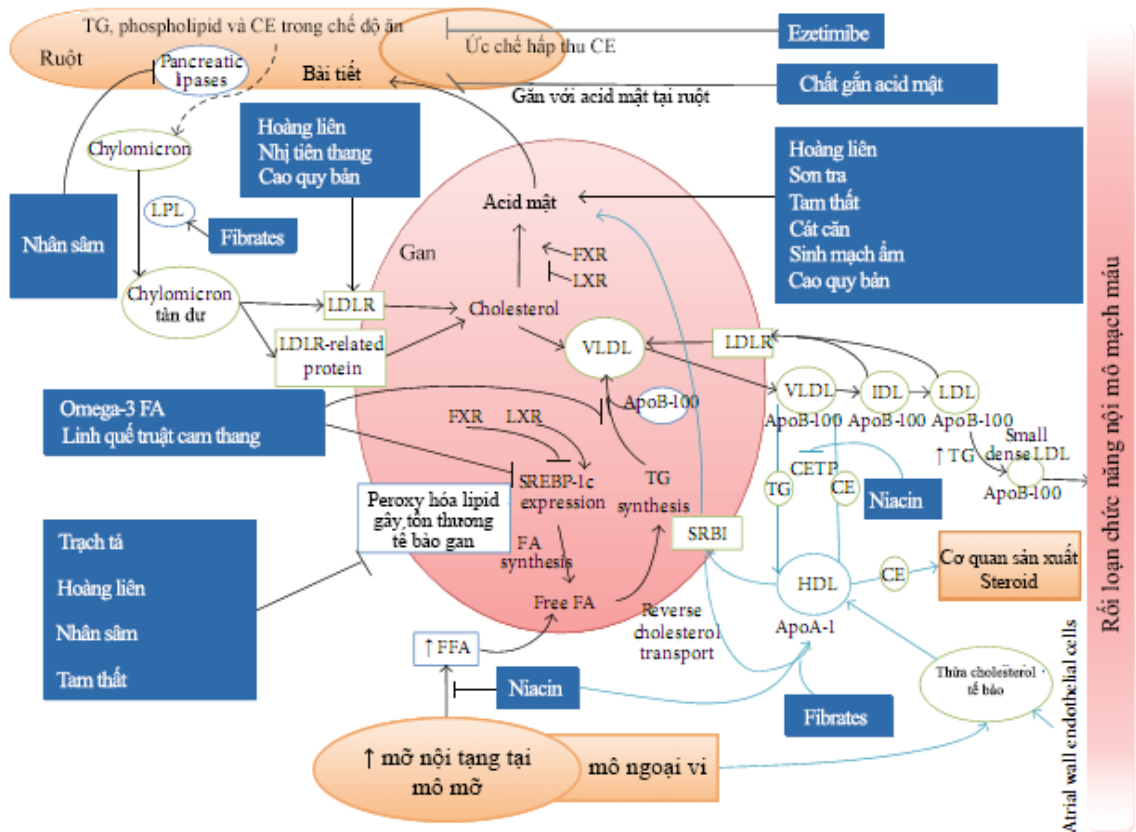
- Khương hoàng (Turmerone) hoạt chất chính là curcumin. Nghiên cứu trên chuột Hamsters: uống 0,05g/100g thể trọng trong 10 tuần thấy làm giảm TC, giảm LDL-C, giảm TG, tăng HDL-C [63].

- Trạch tả (*Rhizoma alismatis*): hoạt chất chính là triterpene. Nghiên cứu trên người: uống 10g/ngày trong 2 tuần; trên chuột: uống 0,3ml/ngày trong 21 ngày, thấy giảm TC, giảm LDL-C, giảm TG Tác dụng của vị thuốc theo YHHĐ là giảm tổng hợp cholesterol ở gan; giảm peroxy hóa lipid và tăng hoạt tính của các enzym chống oxy hóa [64], [65].

- Hà diệp (*Folium nelumbinis*): hoạt chất chính là flavonoid alkaloid. Nghiên cứu trên chuột cho uống dịch chiết nước, liều 400mg/kg/ngày x 6 tuần; thấy làm giảm nồng độ TC, LDL-C và giảm TG [66].

- Nhân sâm (*Radix Ginseng*): hoạt chất chính là ginsenoside và polysaccharid. Nghiên cứu trên chuột nhắt: uống 2mg/kg/ngày trong 90 ngày thấy giảm nồng độ TC, LDL-C, TG và làm tăng HDL-C. Nghiên cứu cho thấy vị thuốc có tác dụng tăng peroxy hóa lipid ở gan bằng cách giảm MDA huyết thanh; hoạt hóa enzym LPL; ức chế lipase ở tụy [67].

- Hà thủ ô (*Radix Polygoni Multiflori*): hoạt chất chính là anthraquinon, polysaccharide. Nghiên cứu trên chuột cống cho uống chất chiết anthraquinone liều 24mg/kg/ngày trong 4 tuần; thấy giảm TC, giảm LDL-C, giảm TG, tăng HDL-C [68].



Sơ đồ 1.3. Cơ chế điều chỉnh lipid máu của một số thuốc y học cổ truyền

(Nguồn: Sham T. T. et al., 2014, "A Review on the Traditional Chinese Medicinal Herbs and Formulae with Hypolipidemic Effect", *BioMed Research International*, Volume 2014, Article ID 925302) [10]

1.5.2.2. Một số bài thuốc có tác dụng hạ lipid được nghiên cứu tại Trung Quốc [48], [49].

- Bài thuốc “Quế tinh phương”, gồm: Quế nhục, Chế nam tinh, Quyết minh tử, Nhung tằm, Vô đậu đen. Kết quả: giảm TC 58 mg %; giảm TG 56 mg % [48].

- Bài thuốc “Giáng chỉ linh phương”, gồm: Hà thủ ô, Trạch tả, Hoàng tinh, Kim anh tử, Sơn tra đều 3g, Thảo quyết minh 6g, Mộc hương 1g. Kết quả: TC giảm trung bình 82,44 mg%, TG giảm trung bình là 150,15 mg%. (Lý Vĩ Thành, trường Trung y khu Thường Đức, Tỉnh Hồ Nam).

- Bài thuốc "Thư tâm hoạt huyết phương", gồm: Hoàng kỳ, Đảng sâm, Đương quy, Bồ hoàng đều 9g, Hồng hoa 5g. Kết quả: giảm TC 39 mg%, giảm TG 170 mg% (Thẩm Đạt Minh, Bệnh viện trực thuộc Viện Trung y Hồ Bắc).

- Bài thuốc "Trạch tả thang", gồm: Trạch tả, Hà thủ ô, Thảo quyết minh đều 30g, Bạch truật 15g, Sinh đại hoàng 6g. Thuốc có tác dụng hạ cholesterol và TG, giảm cân nặng.

- Bài thuốc "Nhân trần hợp tử", gồm: Nhân trần, Trạch tả, Cát căn đều 15g, sắc uống hoặc chế thành siro có kết quả tốt với cholesterol và TG.

- Bài thuốc "Đan sâm cát căn", gồm Đan sâm và Cát căn. Có tác dụng làm giảm cholesterol tự do và este hóa trong các bạch cầu đơn nhân in vivo; giảm nhẹ nồng độ TC và LDL-C ở những bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành; giảm nồng độ TC và LDL ở phụ nữ mãn kinh có tăng TC máu [69], [70].

- Bài thuốc "Linh quế truật cam thang", gồm Phục linh, Quế chi, Bạch truật, Cam thảo. Có tác dụng làm giảm nồng độ TG và TC ở chuột gây mô hình gan nhiễm mỡ [71].

- Bài thuốc "Huyết phủ trục ứ thang", gồm Sài hồ, Đương quy, Sinh địa, Bạch thược, Hồng hoa Đào nhân, Chỉ thực, Cam thảo, Cát cánh, Xuyên khung, Ngưu tất. Trên mô hình chuột gây RLLPM thấy có tác dụng làm giảm TC, TG và LDL-C huyết thanh; tăng nồng độ HDL-C; không thay đổi nồng độ TG, ngoài ra còn làm giảm tích lũy acetyl-glycoprotein; tăng tổng hợp glutathione; ức chế sản xuất interleukin tiền viêm IL8 [72], [73].

Ngoài ra, nhiều vị thuốc của Trung Quốc cũng đã được nghiên cứu trong "Trung y hạ mỡ máu" như: nấm Linh chi, Nhân trần, Một dược, Thảo quyết minh, Sài hồ, Bồ hoàng, Thiên hoa phấn [74], [75]. "Trung y hạ mỡ máu" còn nghiên cứu về cơ lí của quá trình vận hoá và bài tiết mỡ; nghiên cứu

tác dụng của Đại hoàng, Trạch tả trong giảm hấp thu mỡ; tác dụng của Sơn tra, Hà thủ ô trong quá trình làm tăng bài tiết mỡ [76], [77].

Như vậy, điếm qua một số nghiên cứu (thực nghiệm và lâm sàng) về thuốc YHCT điều trị hội chứng RLLPM trên thế giới đã cho thấy có rất nhiều vị thuốc và bài thuốc YHCT được đi sâu nghiên cứu về hoạt chất và cơ chế tác dụng trong điều chỉnh RLLPM, thể hiện tác dụng rất khả quan trong điều trị bệnh này. Do đó các thuốc từ dược liệu cần tiếp tục được nghiên cứu và phát triển để có thể ứng dụng nhiều hơn nữa trong tương lai.

1.5.3. Tình hình nghiên cứu thuốc y học cổ truyền điều trị hội chứng rối loạn lipid máu ở Việt Nam

1.5.3.1. Nghiên cứu độc vị

- Tỏi: Võ Hiền Hạnh và cs. (1990) nghiên cứu Aillisa, một chế phẩm từ tỏi, trên thực nghiệm và lâm sàng thấy có tác dụng hạ TC và tỷ lệ β/α lipoprotein rất rõ rệt [78].

- Nghệ vàng: Nguyễn Khang và cs. (1996) dùng cao nghệ và viên nén Cholestan điều trị RLLPM thấy giảm 11% TC, 12-18% trị số Burstein và 7,7% lipid toàn phần [79].

- Linh chi Việt Nam (*Ganoderma Luadum*): Nguyễn Thị Mai Anh và cs. (2005) nghiên cứu thực nghiệm trên chuột cống trắng thấy Linh chi Việt Nam có tác dụng hạ TC, TG, LDL-C và làm tăng HDL-C [80].

- Phạm Thị Bạch Yến (2009) nghiên cứu trên mô hình gây tăng cholesterol máu thực nghiệm, nấm Hồng chi Đà Lạt (*Ganoderma lucidum*) với liều 4g/kg/24giờ và 12g/kg/24giờ đã có tác dụng hạn chế rõ rệt sự rối loạn cả 4 chỉ số lipid máu so với lô gây tăng lipid máu ($p < 0,05 - 0,001$). Tác dụng hạ lipid máu trên chuột cống trắng của hai liều trên là tương đương nhau và tương đương với Cholestyramin 1,6g/kg/24giờ ($p > 0,05$) [81].

- Gylopsin: Nguyễn Thị Như Ái và cs. (2007) nghiên cứu tác dụng của chế phẩm Gylopsin (tạo thành từ polyphenol của cây chè dây và cao chiết từ cây giảo cổ lam) trên thỏ gây tăng lipid máu thấy Gylopsin làm giảm các chỉ số TG, TC, LDL-C, làm tăng HDL-C huyết tương và làm giảm MDA huyết tương. Ngoài ra, Gylopsin còn làm giảm mức độ xơ vữa động mạch [82].

- Trà cây rau muống (Nguyễn Thị Sơn, 2007) điều trị cho 42 bệnh nhân RLLPM trong 2 tháng đã làm giảm TC 12% và làm giảm LDL-C 15% [83].

- Bột chiết lá dâu: Nguyễn Quang Trung và cs. (2008) nghiên cứu các chỉ số lipid và trạng thái chống oxy hóa trong máu ở mô hình thực nghiệm trên chuột thấy bột chiết lá dâu có tác dụng làm giảm nồng độ TG, TC, LDL-C huyết tương sau 60 ngày điều trị lần lượt là 64%, 64%, 57% [84].

- Monacholes: Nguyễn Phương Thanh và cs. (2011) nghiên cứu trên thực nghiệm thấy Monacholes (chứa monacolin K) làm giảm TG 17%, TC 27,6%, LDL-C 34,8% và làm tăng HDL-C 16,1% [85].

- Viên nén Dogarlic trà xanh (Domesco), liều 6 viên chia làm 3 lần mỗi ngày uống trước ăn (Nguyễn Thị Bay, 2012) [86].

- Cao lỏng Nguu sâm tra: Nguyễn Thị Minh Thúy và cs. (2013) đánh giá trên động vật thực nghiệm được gây mô hình RLLPM ngoại sinh. Với liều 3g/kg thể trọng, cao lỏng Nguu sâm tra làm giảm hàm lượng TC 65,22%, giảm TG 86,10%, giảm LDL-C 73,56%, tăng HDL-C 75% so với lô chứng ($p < 0,05$). Với liều 6g/kg thể trọng cao lỏng Nguu sâm tra làm giảm hàm lượng TC 66,19%, giảm TG 93,86%, giảm LDL – C 74,24%, tăng HDL-C 83,93% so với lô chứng ($p < 0,05$) [87].

1.5.3.2. Nghiên cứu bài thuốc

Các tác giả Việt Nam cũng đã nghiên cứu trên thực nghiệm và sử dụng nhiều bài thuốc điều trị RLLPM trên lâm sàng như:

- Bài thuốc Nhị trần thang gia thêm Uất kim, Thảo quyết minh (Trần Thị Thu Hiền, 1996) có tác dụng làm giảm 13% TC, 37% TG, làm tăng 20% HDL-C và làm giảm 19% LDL-C [6].

- Bài thuốc “Giáng chỉ ẩm”, gồm Đan sâm 20g, Hà thủ ô 20g, Sơn tra 20g, Kỷ tử 15g, Thảo quyết minh 20g (Phan Việt Hà, 1998). Nghiên cứu trên 30 bệnh nhân bị RLLPM, thuốc làm giảm TC 13,54%, giảm LDL-C 15,23%, giảm TG 32,67%, tăng HDL-C 17,07% sau 40 ngày điều trị [5].

- Bài thuốc “Bán hạ bạch truyệt thiên ma thang” (Hoàng Khánh Toàn và cộng sự, 1999) có tác dụng làm giảm 16% TC, 31,5% TG, làm tăng 19,8% HDL-C và làm giảm 20,2% LDL-C [44].

- Viên BCK (Bùi Thị Mẫn 2004) sau 60 ngày điều trị đã làm giảm 18,34% TC; 27,7% TG; 18,30% LDL-C; đồng thời làm tăng HDL-C 18,6% [88].

- Bài thuốc LP4 (Lê Văn Thành, 2003) gồm Hà thủ ô 20g, Đan sâm 20g, Thổ phục linh 20g, nấm Linh chi 5g, Thảo quyết minh 20g, Sơn tra 20g; Nghiên cứu tiến hành trên 52 bệnh nhân RLLPM, thuốc đã làm giảm TC 8,8%, giảm TG 6,85%, giảm LDL-C 11,2% đồng thời làm tăng HDL-C 11,2% [89].

- Viên nang Cholestin, gồm hòe hoa, nghệ, ngưi tất (Nguyễn Văn Ánh, 2006) có tác dụng làm giảm 15,3% TC, 8,1% TG, làm tăng 16,0% HDL-C và làm giảm 13,5% LDL-C [90].

- Viên nang Lexka, được bào chế từ lá cây chè đắng (Trần Thị Tới, 2006). Nghiên cứu trên 45 bệnh nhân RLLPM, thấy có tác dụng làm giảm 11,8% TC, 24,9% TG, 15,9% LDL-C và làm tăng 8,2% HDL-C [91].

- Viên nang Mecook: chiết xuất từ cây Tam giác mạch, được đóng dạng viên nang 0,5g. Thuốc có tác dụng làm giảm các chỉ số TC, TG, LDL-C và làm tăng HDL-C tương tự như viên Lypanthyl (Nguyễn Thị Thu Hà, 2006) [92].

- Viên thuốc HTC1 (Tăng Thị Bích Thủy, 2008) làm giảm các chỉ số lipid máu trên 93,3% bệnh nhân, trong đó hiệu quả rất tốt 10% và hiệu quả tốt 50%. Thuốc làm giảm cholesterol toàn phần đạt 17,2%, TG 30%, LDL-C 21,5% và làm tăng HDL-C 10% [93].

- Viên nén "Hạ mỡ" (Nguyễn Thùy Hương, 2004, 2013) gồm Hà thủ ô, Ngưu tất, Sa nhân, Thảo quyết minh, Sơn tra, Đại hoàng. Sau 2 tháng điều trị thấy thuốc có tác dụng làm giảm chỉ số cholesterol và LDL-C [94], [95].

- Bài thuốc "Giáng chỉ thang gia giảm" (Vũ Việt Hằng và cs., 2005), gồm Đan sâm 18g, Ngưu tất 12g, Hoàng tinh 18g, Sơn tra 12g, Hà thủ ô 18g, Nấm linh chi 18g, Trạch tả 18g. Bài thuốc có tác dụng làm giảm các chỉ số TC, TG, LDL-C và làm tăng HDL-C [96].

Nghiên cứu gần đây của Vũ Việt Hằng (2013) cũng cho thấy bài thuốc "Giáng chỉ tiêu khát linh" có tác dụng điều trị RLLPM rõ rệt ở ngày thứ 60 trên chuột cống trắng gây RLLPM: nồng độ TG, TC, LDL-C huyết tương giảm lần lượt là 40,1%, 50,1%, 16,3%. Nồng độ HDL-C tăng thêm 82,9% [97].

- Bài thuốc TMP (Lê Thị En, 2010) gồm 10 vị thuốc: Hoàng kỳ, Xuyên khung, Đan sâm, Ngưu tất, Câu đằng, Địa long, Trần bì, Sơn tra, Uất kim, Phục linh. Nghiên cứu trên 30 bệnh nhân bị RLLPM thấy có tác dụng làm giảm TC ở mức 0,63mmol/l, TG giảm 1,31 mmol/l, LDL-C giảm 0,47mmol/l, HDL-C tăng 0,08mmol/l [98].

- Bài thuốc "Lục quân tử thang" (Đỗ Quốc Hương và cs., 2010) gồm: Đảng sâm, Trần bì, Bạch linh, Bán hạ, Bạch truật và Cam thảo chích. Kết quả: bài thuốc đã làm giảm TC 13,54%, TG 24,29%, LDL-C 18,07% và làm tăng HDL-C 16,5% [99].

- Bài thuốc HTM: Nguyễn Tiến Chung (2011) nghiên cứu tác dụng của bài thuốc HTM, thấy có tác dụng phòng ngừa và điều trị RLLPM trên mô hình nội sinh và ngoại sinh [100].

- Cốm tan “Tiêu phì linh” (Hà Thị Thanh Hương, 2012) gồm các vị: Thảo quyết minh, Sơn tra, Hà diệp, Hà thủ ô đỏ, Nga truật, Trạch tả. Điều trị 70 bệnh nhân mắc hội chứng RLLPM, sau 60 ngày thấy có tác dụng làm giảm cholesterol 17,19%, triglyceride 26,82%, LDL-C 18,29% và làm tăng HDL-C 10,57% [101].

- Bài thuốc BBT, gồm Bán hạ, Cam thảo, Phục linh, Trần bì, Bạch truật, Thiên ma, Sinh khương và Đại táo. Nghiên cứu của Vũ Thị Thuận (2012) cho thấy BBT liều 3 g/kg/ngày và 6 g/kg/ngày sau 8 tuần trên thỏ, có tác dụng điều chỉnh RLLPM. Với liều 50g/kg uống 5 ngày trên chuột nhắt trắng có tác dụng làm giảm nồng độ TC rõ rệt. Với liều 6g/kg/ngày có tác dụng làm giảm sự hình thành mảng XVĐM trên động mạch chủ của thỏ [102].

- Viên nang cứng “Ruvintat”, bào chế từ Hoa hòe, Dừa cạn, Mã đề, Câu đằng, Ngưu tất, Muồng trâu, Vông nem và râu Ngô (Dương Thị Mộng Ngọc và cs., 2012) có tác dụng làm giảm các chỉ số TC, LDL-C và TG nhưng không làm thay đổi nồng độ HDL-C [103].

- Viên nang cứng Slimtosen: nghiên cứu của Đặng Trường Giang và cs. (2014) cho thấy viên nang cứng Slimtosen bào chế từ lá sen, chitosan, L-carnitin fumarat có tác dụng giảm cân, hạ lipid và đường máu trên động vật thực nghiệm [104].

Nhìn chung, trong nước có khá nhiều các nghiên cứu về thuốc thảo dược điều trị rối loạn lipid máu, hầu hết mới chỉ tập trung đánh giá trên các chỉ tiêu: cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL-C, HDL-C. Các chỉ số khác như apo AI, apo B ít được đề cập đến. Các tiêu chuẩn đánh giá kết quả cũng chưa được thống nhất, các nghiên cứu về biện chứng luận trị còn ít và rất ít các công trình nghiên cứu về cơ chế tác dụng của thuốc thảo dược trong điều trị hội chứng RLLPM.

1.6. TỔNG QUAN VỀ BÀI THUỐC ĐẠI AN HOÀN

1.6.1. Cấu tạo bài thuốc

- Nguồn gốc, xuất xứ: bài thuốc “Đại an hoàn” của tác giả Chu Đan Khê (1281-1358, đời Nguyên) được ghi trong cuốn Đan Khê tâm pháp [105]

- Thành phần:

Sơn tra	24g	Thần khúc	8g
Bạch truật	12g	Liên kiều	4g
Phục linh	12g	Trần bì	4g
Bán hạ chế	12g	Lai phục tử	4g

- Tác dụng: tiêu thực, kiện tỳ hòa vị, thanh nhiệt lợi thấp.

- Chủ trị: chữa chứng tỳ hư thấp trệ, đại tiện lỏng nát, đầy bụng, đau bụng, chán ăn, rêu lưỡi dày nhờn, mạch hoạt.

- Giải nghĩa phương thuốc: vị thuốc Sơn tra đóng vai trò là Quân, có tác dụng tiêu tích các chất dầu mỡ. Các vị: Thần khúc, Lai phục tử, Bán hạ, Trần bì là Thần, trong đó Thần khúc và Lai phục tử có tác dụng tiêu tích các chất đường bột, có thêm tác dụng giáng khí hóa đàm. Trần bì và Bán hạ hành khí hóa trệ, hòa vị trừ đàm thấp. Các vị Phục linh và Bạch truật đóng vai trò Tá, làm tăng cường tác dụng kiện tỳ trừ thấp. Liên kiều là Sứ, tán kết thanh nhiệt do thực ngưng đình tích.

1.6.2. Dạng bào chế thuốc nghiên cứu

Thuốc nghiên cứu được bào chế dưới dạng cao lỏng, một dạng thuốc YHCT thường được sử dụng trên lâm sàng, có tính ổn định cao, hấp thu tốt và thuận tiện trong bảo quản hơn so với dạng thuốc sắc. Thuốc được bào chế và sản xuất tại Trung tâm nghiên cứu và sản xuất thuốc YHCT, Bệnh viện YHCT Trung ương. Cao lỏng Đại an đã được nghiên cứu độc tính cấp tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội (thời gian nghiên cứu: tháng 07/2013). Kết quả cho thấy: với liều 119g cao/kg/ngày, tương

đương 357g dược liệu/kg/ngày trên chuột nhắt trắng theo đường uống, chưa xác định được độc tính cấp của cao lỏng Đại an. Chưa xác định được LD50. Cao lỏng Đại an với liều 13g cao/kg/ngày trở xuống không gây hiện tượng tiêu chảy ở chuột nhắt theo đường uống.

Thuốc đạt tiêu chuẩn cơ sở (phụ lục 2). Hình thức trình bày: chai nhựa 240ml (hình 1.4). Hạn sử dụng 02 năm. Quy trình sản xuất: phụ lục 1.



Hình 1.4. Cao lỏng Đại an

Chương 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. NGHIÊN CỨU THỰC NGHIỆM

2.1.1. Chất liệu nghiên cứu

* Thuốc nghiên cứu:

Cao lỏng Đại an, bào chế với tỷ lệ 3:1 (1ml cao tương đương 3g dược liệu).

Liều dùng cho nghiên cứu thực nghiệm được tính theo liều dùng trên người nhân với hệ số tương ứng cho mỗi loài động vật (hệ số 12 cho chuột nhắt, hệ số 6 đối với chuột cống và hệ số 3 đối với thỏ). Bài thuốc cổ phương “Đại an hoàn” có thành phần 1 thang thuốc gồm 8 vị với trọng lượng là 80g, tương đương 1,6g dược liệu/kg/ngày. Như vậy, liều tương đương liều dùng trên người đối với chuột nhắt là 19,2g dược liệu/kg thể trọng/ngày; đối với chuột cống là 9,6g dược liệu/kg thể trọng/ngày và đối với thỏ là 4,8g dược liệu/kg thể trọng/ngày.

* Thuốc đối chứng:

Viên nén Atorvastatin 10mg (STADA–Việt Nam). Thuốc thuộc nhóm statin. Trên mô hình nội sinh, sử dụng liều Atorvastatin 100mg/kg; mô hình ngoại sinh dùng liều Atorvastatin 10mg/kg/ngày; mô hình xơ vữa động mạch dùng liều Atorvastatin 5mg/kg/ngày.

* Hóa chất phục vụ xét nghiệm

- Cholesterol tinh khiết (Merck – Đức);
- Dầu lạc (Công ty Trường An – Việt Nam);
- Propylthiouracil viên nén 50mg (Biệt dược Rieserstat® – Rudolf Lomapharm Lohmann GmbH KG –Đức);
- Acid cholic (Sigma – Singapore);
- Poloxamer 407 (Sigma – Singapore);

- Kít định lượng các enzym và chất chuyển hóa trong máu: TC, TG, HDL-C, ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase) của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo);

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

* *Máy móc phục vụ nghiên cứu*

Máy Screen master của hãng Hospitex Diagnostics (Italy)

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu:

Số lượng động vật thực nghiệm được trình bày ở bảng 2.2.

Bảng 2.1. Số lượng động vật thực nghiệm.

Động vật	n	Tiêu chuẩn	Nghiên cứu
Chuột nhắt trắng chủng <i>Swiss</i>	60	Giống đực, khỏe mạnh, trọng lượng 25 ± 2 g	Tác dụng điều chỉnh RLLPM trên mô hình nội sinh
Chuột cống trắng chủng <i>Wistar</i>	50	Khỏe mạnh, trọng lượng 150-180g	Tác dụng điều chỉnh RLLPM trên mô hình ngoại sinh
Thỏ chủng <i>Newzealand White</i>	50	Khỏe mạnh, trọng lượng 1,8-2,5kg	Tác dụng chống XVĐM

Động vật được nuôi 3 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) tại phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội.

2.1.3. Phương pháp nghiên cứu

2.1.3.1. Mô hình gây tăng lipid máu nội sinh

Gây mô hình RLLPM nội sinh bằng cách tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1mL/10g) [106], [107], [108].

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

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

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

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

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

- Lô IV (uống cao lỏng Đại an liều thấp): Tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1mL/10g) và uống cao lỏng Đại an liều 9,6g được liệu/kg (*liều có tác dụng bằng một nửa liều dùng trên người, tính theo hệ số 12*)

- Lô V (uống cao lỏng Đại an liều cao): Tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1mL/10g) và uống cao lỏng Đại an liều 19,2g được liệu/kg (*liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người, tính theo hệ số 12*)

Chuột được uống nước cất và thuốc thử 7 ngày liên tục trước khi tiêm màng bụng dung dịch P-407. Sau khi được tiêm P-407, chuột được cho nhịn đói hoàn toàn nhưng vẫn được uống nước tự do.

Sau 24 giờ kể từ khi được tiêm P-407, tất cả các chuột được lấy máu động mạch cảnh làm xét nghiệm định lượng TG, TC, HDL-C. LDL-C được

tính theo công thức Friedewald: $LDL-C = TC - (HDL-C) - (TG/2,2)$ (mmol/L) [109].

2.1.3.2. Mô hình gây rối loạn lipid máu ngoại sinh

Gây mô hình RLLPM ngoại sinh bằng cách cho chuột uống hỗn hợp dầu cholesterol 1mL/100g chuột [110].

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

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

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

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

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

- Lô 4 (lô uống cao lỏng Đại an liều thấp): hàng ngày chuột được uống hỗn hợp dầu cholesterol 1mL/100g chuột, sau đó 2 giờ uống thuốc thử liều 4,8g dược liệu/kg (*liều có tác dụng bằng một nửa liều dùng trên người, tính theo hệ số 6*).

- Lô 5 (lô uống cao lỏng Đại an liều cao): hàng ngày chuột được uống hỗn hợp dầu cholesterol 1mL/100g chuột, sau đó 2 giờ uống thuốc thử liều 9,6g dược liệu/kg (*liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người, tính theo hệ số 6*).

Tiến hành cân kiểm tra trọng lượng chuột ở tất cả các lô tại thời điểm trước và hàng tuần của thí nghiệm. Vào ngày đầu tiên, ngày thứ 15 (sau 2 tuần) và ngày thứ 29 (sau 4 tuần) của thí nghiệm, chuột trong các lô cho nhịn ăn qua đêm. Lấy máu đuôi của chuột và tiến hành định lượng TC, TG, HDL-C. LDL-C được tính theo công thức Friedewald [109]: $LDL-C = TC - (HDL-C) - (TG/2,2)$ (mmol/L).

2.1.3.3. Nghiên cứu tác dụng chống xơ vữa động mạch của cao lỏng Đại an

Chuẩn bị dầu cholesterol: mỗi lần cân 100g cholesterol. Đun nóng cách thủy 100mL dầu lạc, cho cholesterol vào, khuấy đều cho tan hết, để nguội, cuối cùng cho thêm dầu lạc vừa đủ 320mL.

Thỏ được chia thành 5 lô, mỗi lô 10 con. Các lô được gây tăng lipid máu và XVĐM và uống thuốc thử trong 8 tuần như sau:

- Lô 1 (chứng sinh học): hàng ngày thỏ chỉ uống nước cất với thể tích 5 mL/kg

- Lô 2 (mô hình): hàng ngày thỏ được uống dầu cholesterol liều 0,5g/kg với thể tích 1,6 mL/kg, sau đó 2 giờ cho uống nước cất 5mL/kg thể trọng thỏ.

- Lô 3 (uống atorvastatin): hàng ngày thỏ được uống dầu cholesterol liều 0,5g/kg với thể tích 1,6 mL/kg, sau đó 2 giờ cho uống atorvastatin liều 5mg/kg.

- Lô 4 (uống cao lỏng Đại an liều thấp): hàng ngày thỏ được uống dầu cholesterol liều 0,5g/kg với thể tích 1,6 mL/kg, sau đó 2 giờ cho uống cao lỏng Đại an liều 2,4g dược liệu/kg/ngày (*liều có tác dụng bằng một nửa liều dùng trên người, tính theo hệ số 3*).

- Lô 5 (uống cao lỏng Đại an liều cao): hàng ngày thỏ được uống dầu cholesterol liều 0,5g/kg với thể tích 1,6 mL/kg, sau đó 2 giờ cho uống cao lỏng Đại an liều 4,8g dược liệu/kg/ngày (*liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người, tính theo hệ số 3*).

Tiến hành cân kiểm tra trọng lượng thỏ ở tất cả các lô tại thời điểm trước, sau thí nghiệm hàng tuần. Vào ngày đầu tiên, sau 4 tuần, 8 tuần của thí nghiệm, thỏ trong các lô cho nhịn ăn qua đêm. Lấy máu ngoại vi và tiến hành định lượng:

- Các chỉ số lipid máu: TC, TG, HDL-C. LDL-C được tính theo công thức Friedewald: $LDL-C = TC - (HDL-C) - (TG/2,2)$ (mmol/L) [109].

- Hoạt độ các enzym gan: AST, ALT.

Tại thời điểm sau 8 tuần uống thuốc, giết ngẫu nhiên 30% số động vật ở tất cả các lô để xét nghiệm đại thể, vi thể của động mạch chủ (ĐMC) đoạn ngay trước khi đổ vào động mạch vành và tình trạng nhiễm mỡ của gan thỏ.

2.1.4. Địa điểm nghiên cứu

Các nghiên cứu thực nghiệm về tác dụng điều chỉnh RLLPM và tác dụng chống XVĐM được tiến hành tại Bộ môn Dược lý – Đại học Y Hà Nội. Thời gian nghiên cứu từ tháng 08/2013 đến tháng 12/2013.

Các xét nghiệm sinh hóa định lượng các chất trong các nghiên cứu trên đều được thực hiện tại phòng xét nghiệm, Bộ môn Dược lý- Đại học Y Hà Nội. Các xét nghiệm đánh giá tổn thương giải phẫu bệnh được thực hiện tại Trung tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư – Liên hiệp các hội khoa học và kỹ thuật Việt Nam (do PGS.TS Lê Đình Roanh đọc kết quả).

2.1.5. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phương pháp và thuật toán thống kê y sinh học trên phần mềm Microsoft office Excel. Số liệu được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Kiểm định các giá trị bằng t-test Student hoặc test trước-sau (Avant – Après). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

Chú thích:

	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,001$
<i>Khác biệt so với lô chứng sinh học</i>	*	**	***
<i>Khác biệt so với lô mô hình</i>	<i>c</i>	<i>b</i>	<i>a</i>

2.2. NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

2.2.1. Chất liệu nghiên cứu

* Thuốc nghiên cứu

Cao lỏng Đại an, bào chế với tỷ lệ 2:1 (1ml cao tương đương 2g dược liệu).

Dựa trên liều lượng của bài thuốc cổ phương “Đại an hoàn” là 80g dược liệu/ngày, tính ra liều dùng trên lâm sàng của cao lỏng Đại an là 40ml/ngày, chia 2 lần.

Bảng 2.2. Thành phần bài thuốc Đại an hoàn

STT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Bộ phận dùng	Liều lượng
1	Son tra	<i>Crataegus Cuneata S. et Z.</i>	Quả chín (<i>Fructus Crataegi</i>)	24g
2	Bạch truật	<i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz.	Thân rễ (<i>Rhizoma Atractylodis macrocephalae</i>)	12g
3	Phục linh	<i>Poria cocos</i> (Schw.) Wolf	Toàn bộ nấm (<i>Poria cocos Wolf.</i>)	12g
4	Bán hạ chế	<i>Pinellia ternatae</i> (Thunb) Breit	Thân rễ (<i>Rhizoma Pinelliae Ternatae</i>)	12g
5	Thần khúc	<i>Massa medicata fermentata</i>	Toàn bộ	8g
6	Trần bì	<i>Citrus Deliciosa</i> Tenore	Vỏ quýt (<i>Pericarpium Citri reticulatae</i>)	4g
7	Liên kiều	<i>Forsythia Suspensa</i> Vahl	Quả (<i>Fructus Forsythiae Suspensae</i>)	4g
8	Lai phục tử	<i>Raphanus Sativus</i> L.	Hạt (<i>Semen Raphani Sativi</i>)	4g

* Thuốc đối chứng:

- Viên nén Axore 10mg (atorvastatin) do hãng Gracure, Ấn Độ sản xuất. Số ĐK: VN-9634-10, hạn dùng đến hết tháng 10/2018. Thuốc thuộc nhóm Statin.

2.2.2. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 120 bệnh nhân được chẩn đoán có hội chứng RLLPM, có triệu chứng của đầm thấp theo YHCT, đến khám và điều trị tại Bệnh viện Y học cổ truyền trung ương. Bệnh nhân được chia thành hai nhóm:

- Nhóm 1 (nghiên cứu): 60 bệnh nhân, uống cao lỏng Đại an: mỗi ngày uống 40 ml, chia 2 lần (sáng, chiều), sau ăn 30 phút và uống liên tục trong 60 ngày.

- Nhóm 2 (đối chứng): 60 bệnh nhân, uống viên Axore 10mg x 1 viên/ngày. Uống liên tục trong 60 ngày.

Tất cả bệnh nhân được hướng dẫn áp dụng chế độ ăn cho người có RLLPM trong suốt quá trình nghiên cứu (phụ lục 5).

2.2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Tuổi > 30. Không phân biệt giới tính, nghề nghiệp.

- BN 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.

- Tự nguyện tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo YHĐ*: Bệnh nhân có hội chứng RLLPM khi có một hoặc nhiều các rối loạn sau: (theo NCEP ATP III 2002 - Chương trình giáo dục sức khỏe quốc gia về cholesterol của Mỹ) [24]

+ Cholesterol $\geq 5,2\text{mmol/l}$

+ Triglycerid $\geq 2,26\text{mmol/l}$

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

+ HDL-C $\leq 0,9\text{mmol/l}$.

Chúng tôi cũng không loại trừ các bệnh nhân có số đo huyết áp ở giai đoạn tiền THA và THA giai đoạn 1 (phân độ chỉ số huyết áp theo WHO/ISH, 2003).

Bảng 2.3. Phân loại tăng huyết áp theo WHO/ISH (2003).

Phân loại	HA tâm thu (mmHg)		HA tâm trương (mmHg)
HA tối ưu	< 120	và	< 80
HA bình thường	< 130	và	< 85
Tiền tăng HA	130 - 139	hoặc	85 – 89
THA độ I	140 - 159	và/hoặc	90 – 99
THA độ II	160 - 179	và/hoặc	100 – 109
THA độ III	≥ 180	và/hoặc	≥ 110
THA tâm thu đơn độc	≥ 140		≤ 90

Trong quá trình nghiên cứu, những bệnh nhân có THA độ I được kết hợp với thuốc hạ HA có tác dụng tối thiểu lên lipid máu (thường là các thuốc chẹn kênh calci hoặc nhóm ức chế men chuyển) để khống chế HA ở mức độ cho phép (140/90 mmHg).

* *Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo YHCT*: Dựa vào tứ chẩn, bệnh nhân có các biểu hiện của chứng đàm thấp như sau:

- Vọng chẩn: rêu lưỡi trắng nhờn, nhớt; chất lưỡi bệu, có vết hằn răng.
- Văn chẩn: nếu thiên về thực chứng: nói to, thở mạnh, hơi thở hôi. Nếu thiên về hư chứng: nói nhỏ, thở yếu, hơi thở không hôi.
- Vấn chẩn: chóng mặt, tức ngực, dị cảm, ít ngủ, mệt mỏi, thân mình có cảm giác nặng nề, chậm tiêu, bụng đầy trướng; hoa mắt, đau đầu, miệng khô, khát không muốn uống, mệt mỏi, tứ chi rã rời, cơ nhục nhẽo, ăn kém, đau lưng, mỏi gối, ù tai.
- Thiết chẩn: mạch hoạt hoặc huyền hoạt.

2.2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Những bệnh nhân không được nhận vào diện nghiên cứu:

- 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 mắc các bệnh nhiễm khuẩn, bệnh cấp tính kèm theo.
- Bệnh nhân rối loạn tiêu hoá kéo dài, phụ nữ có thai, phụ nữ đang cho con bú, người bị suy dinh dưỡng, người bị bệnh tâm thần, người đang sử dụng thuốc ảnh hưởng đến chuyển hoá lipid.
- Bệnh nhân nghiên cứu nhưng không chấp hành đúng theo tiêu chuẩn nghiên cứu (không trở lại khám định kỳ, không uống thuốc đúng quy định, dùng thêm thuốc khác).

2.2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

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

*** Cỡ mẫu:**

Chọn cỡ mẫu theo chủ đích. Tổng số bệnh nhân trong nghiên cứu là 120, chia làm 2 nhóm: nhóm nghiên cứu có 60 bệnh nhân và nhóm đối chứng có 60 bệnh nhân. Trên thực tế, chúng tôi phải lấy số lượng bệnh nhân cao hơn để đề phòng phải loại trừ những bệnh nhân bỏ cuộc hoặc không tuân thủ quy trình nghiên cứu.

Phân bố bệnh nhân vào hai nhóm nghiên cứu theo phương pháp ghép cặp, đảm bảo sự tương đồng về tuổi, giới, nồng độ cholesterol. Dựa trên các triệu chứng lâm sàng, các bệnh nhân ở mỗi nhóm được phân thành 3 thể thường gặp nhất trên lâm sàng theo YHCT là: Đàm trực ứ trệ, Tỳ thận dương hư và Can thận âm hư (theo bảng 2.5).

2.2.3.2. Các chỉ số nghiên cứu

Các bệnh nhân được chẩn đoán RLLPM nguyên phát theo tiêu chuẩn của YHHĐ được hướng dẫn điều chỉnh chế độ ăn trong vòng 30 ngày. Sau 30 ngày, nếu xét nghiệm các thông số lipid máu vẫn trong tiêu chuẩn chẩn đoán RLLPM thì sẽ được đưa vào nghiên cứu.

Các bệnh nhân được thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng và ghi chép theo một mẫu bệnh án thống nhất (phụ lục 4).

* *Thông tin chung*: Tuổi, giới, nghề nghiệp, thói quen sinh hoạt, thời gian mắc bệnh, tiền sử bệnh tật.

* *Lâm sàng*: tiến hành khám tại thời điểm trước điều trị (D_0), sau điều trị 30 ngày (D_{30}) và sau điều trị 60 ngày (D_{60})

- Chiều cao: đo một lần lúc bắt đầu điều trị bằng thước gắn trên cân đồng hồ.
- Cân nặng: cân vào buổi sáng lúc đói, bằng cân đồng hồ.
- Chỉ số khối cơ thể (BMI - Body Mass Index): được tính theo công thức.

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

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

Bảng 2.4. Chỉ số nhân trắc theo tiêu chuẩn áp dụng cho người Châu Á.

Phân loại	BMI của người Châu Á (IDI and WPRO, 2000)
Nhẹ cân	<18,5
Bình thường	18,5 - 22,9
Thừa cân	23 - 24,9
Béo phì độ 1	25 - 29,9
Béo phì độ 2	≥30

- Mạch, huyết áp.

*** Phương pháp xác định huyết áp động mạch**

Đo huyết áp hàng ngày vào khoảng 8 - 9 giờ sáng, bằng huyết áp kế đồng hồ của Nhật Bản. Bệnh nhân được nghỉ ngơi trước khi đo ít nhất 15 phút. Không hút thuốc lá, không dùng chất kích thích hay bất kỳ một loại thuốc nào có ảnh hưởng tới huyết áp. Lần khám đầu tiên đo huyết áp ở cả 2 tay, ghi nhận con số huyết áp ở tay nào cao hơn làm mốc theo dõi trong suốt thời gian nghiên cứu. Đo huyết áp cho bệnh nhân ở tư thế nằm, quấn băng vải vào cánh tay sao cho bờ dưới của băng vải ở trên nếp gấp khuỷu tay từ 2 - 3 cm, cánh tay để trong tư thế thả lỏng cơ hoàn toàn. Đặt ống nghe ở trên đường đi của động mạch cánh tay, ngay từ sát bờ dưới băng vải ; bơm hơi thật nhanh cho đến khi mất mạch quay, rồi xả hơi từ từ. Huyết áp tâm thu được xác định khi nghe thấy tiếng đập động mạch đầu tiên, huyết áp tâm trương được xác định khi vừa hết tiếng đập động mạch.

* *Cận lâm sàng*: xét nghiệm tại các thời điểm D_0 và D_{60} . Riêng đối với các thành phần lipid máu tiến hành xét nghiệm tại các thời điểm D_0 , D_{30} và D_{60} .

Bệnh nhân được lấy máu tĩnh mạch vào buổi sáng khi chưa ăn và cách bữa ăn hôm trước ít nhất là 12 giờ.

- Công thức máu: số lượng HC, BC, TC, hàm lượng HGB, HTC.

Xét nghiệm công thức máu bằng máy huyết học tự động cell- dyn 1700 của hãng ABBOT của Mỹ; sử dụng hoá chất của hãng J.T. Baker (Thụy Điển).

- XN sinh hóa máu:

+ Thành phần lipid máu: cholesterol, triglycerid, HDL-C, LDL-C.

+ Xét nghiệm đánh giá chức năng gan, thận: ALT, AST, ure, creatinin, glucose. Được làm trên máy sinh hóa tự động Hitachi 717 – Nhật Bản.

* **Phân loại bệnh nhân RLLPM theo thể bệnh của YHCT:** dựa vào tứ chẩn (vọng, vấn, vân, thiết) để chẩn đoán chứng đàm thấp và phân thành 3 thể bệnh chính của đàm thấp như sau:

Bảng 2.5. Phân loại RLLPM theo YHCT [47]

Thể bệnh	Triệu chứng
Đàm trọc ú trệ	Hình thể béo phì, nặng nề, phản ứng chậm chạp, đầu nặng, ngực bụng đầy tức, chân tay tê mỏi, nhạt miệng ăn kém bụng đầy, chất lưỡi bệu, rêu trắng nhớt, mạch huyền hoạt.
Tỳ thận dương hư	Người mệt mỏi, chóng mặt, chân tay lạnh và tê mỏi, bụng đầy chướng, ăn kém, hai chân có thể phù thũng, miệng nhạt không khát, đại tiện nát, lưỡi bệu chất nhợt, rêu trắng nhờn, mạch trầm tế.
Can thận âm hư	Cảm giác đau căng đầu, chóng mặt, ù tai, lưng gối mỏi, miệng khô, mất ngủ, ngũ tâm phiền nhiệt, đạo hãn, đại tiện bí kết, chất lưỡi đỏ, ít rêu; mạch huyền tế sác.

2.2.3.3. Tiêu chuẩn đánh giá kết quả

* **Tiêu chuẩn đánh giá theo YHHD:** Chia làm 4 loại dựa theo tiêu chuẩn nghiên cứu lâm sàng của Bộ Y tế Trung Quốc [111].

Bảng 2.6. Tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị RLLPM

Hiệu quả	Chỉ số lipid máu
Tốt	TC giảm $\geq 20\%$ TG giảm $\geq 40\%$ HLD-C tăng $\geq 0,26$ mmol/l LDL-C giảm đạt $< 3,90$ mmol/l
Khá	$10\% \leq$ TC giảm $< 20\%$ $20\% \leq$ TG giảm $< 40\%$ HLD-C tăng từ 0,12 - 0,26 mmol/l LDL-C giảm đạt 3,90 - 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 đi	TC tăng $\geq 10\%$ TG tăng $\geq 10\%$ HLD-C giảm $\geq 0,12$ mmol/l

* **Tiêu chuẩn đánh giá theo YHCT [112]**

- Hiệu quả tốt: Các triệu chứng lâm sàng được cải thiện rõ rệt. Mức độ giảm các triệu chứng đạt $\geq 70\%$.

- Hiệu quả khá: Các triệu chứng lâm sàng được cải thiện rõ. Mức độ giảm các triệu chứng đạt từ 30% - 70%.

- Không hiệu quả: Các triệu chứng lâm sàng giảm ít hoặc không thay đổi. Mức độ giảm $\leq 30\%$.

- Hiệu quả xấu: Các triệu chứng lâm sàng nặng lên.

Bảng 2.7. Đánh giá hiệu quả điều trị RLLPM theo YHCT

Triệu chứng		Hết	Giảm	Không thay đổi hoặc tăng
Thể đàm trọc ú trệ	Cơ thể nặng nề			
	Đau nặng đầu			
	Chân tay tê nặng			
	Ăn kém			
	Chất lưỡi bệu			
	Rêu trơn nhớt			
	Mạch huyền hoạt			
Thể tỳ thận dương hư	Mệt mỏi vô lực			
	Chóng mặt			
	Chân tay lạnh			
	Bụng đầy trướng			
	Đại tiện phân nát			
	Lưỡi nhợt			
	Rêu lưỡi trắng dày			
	Mạch trầm tế			
Thể can thận âm hư	Chóng mặt			
	Ù tai			
	Ngũ tâm phiền nhiệt			
	Miệng khô khát			
	Đại tiện táo			
	Lưỡi đỏ, ít rêu			
	Mạch huyền tế sắc			

2.2.4. Địa điểm nghiên cứu

Khoa khám bệnh - Bệnh viện Y học cổ truyền trung ương. Các xét nghiệm sinh hóa và công thức máu được thực hiện tại Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Y học cổ truyền trung ương.

Thời gian nghiên cứu lâm sàng từ tháng 06/2014 đến tháng 05/2015.

2.2.5. Xử lý số liệu

Số liệu thu được trong nghiên cứu được xử lý theo phương pháp xác suất thống kê y sinh học. Sử dụng chương trình SPSS 16.0.

Số liệu được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Kiểm định các giá trị bằng t-test Student và χ^2 . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu được sự cho phép của Hội đồng chăm đề cương luận án Trường Đại học Y Hà Nội.

- Được sự đồng ý của Hội đồng khoa học và đạo đức của Bệnh viện YHCT Trung ương.

- Trước khi điều trị, bệnh nhân được giải thích mục đích, ý nghĩa của nghiên cứu. Nếu bệnh nhân tình nguyện tham gia thì được thoả thuận bằng phiếu cam kết.

- Nghiên cứu này được tiến hành hoàn toàn nhằm mục đích bảo vệ, nâng cao sức khỏe cho người bệnh.

- Trong quá trình nghiên cứu nếu có các phản ứng bất lợi cho sức khỏe của bệnh nhân thì phải ngừng dùng thuốc nghiên cứu và điều trị kịp thời.

- Kết quả nghiên cứu được công bố cho mọi người và cho đối tượng nghiên cứu biết.

2.2.7. Kiểm soát sai số

- Phát tờ hướng dẫn chế độ ăn cho bệnh nhân (phụ lục 6)

- Hướng dẫn chế độ tập luyện thể lực cho bệnh nhân.

- Thuốc cấp cho bệnh nhân hoàn toàn miễn phí. Khi bệnh nhân uống hết thuốc (30 ngày) thì mang trả vỏ thuốc và phát tiếp thuốc cho đợt sau.



Sơ đồ 2.1. Mô hình nghiên cứu tác dụng điều trị RLLPM của cao lỏng Đại an.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM

3.1.1. Tác dụng điều chỉnh lipid máu trên mô hình nội sinh

Bảng 3.1. Mô hình rối loạn lipid máu bằng Poloxamer 407.

Chỉ số lipid	Chứng sinh học (n = 10) ($\bar{X} \pm SD$, mmol/L)	Mô hình (n = 10) ($\bar{X} \pm SD$, mmol/L)
TG	1,04 ± 0,14	10,53 ± 2,30***
TC	2,76 ± 0,51	8,37 ± 0,82***
HDL-C	0,52 ± 0,06	0,59 ± 0,06*
non-HDL-C	2,24 ± 0,51	7,78 ± 0,82***

*: p<0,05; ***: p<0,001;

Kết quả bảng 3.1 cho thấy: tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1mL/10g) có tác dụng gây RLLPM rõ rệt: ở lô mô hình, TG tăng tới 912,5%; TC tăng 203,3%; HDL-C tăng 13,5% và non-HDL-C tăng 247,3%.

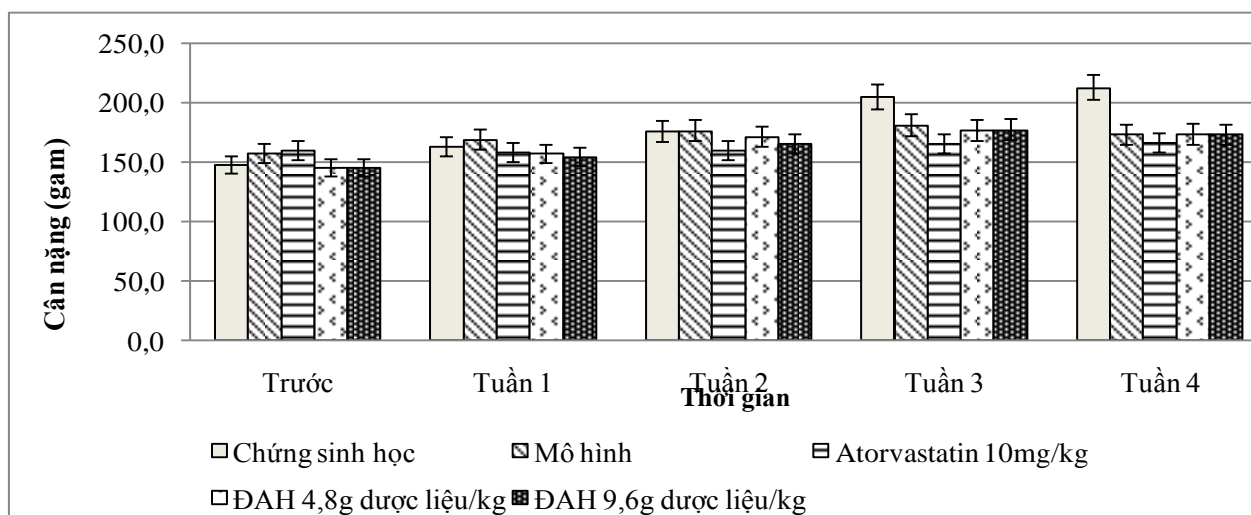
Bảng 3.2. Tác dụng của cao “Đại an” lên nồng độ lipid máu ở mô hình nội sinh ($\bar{X} \pm SD$)

Lô nghiên cứu	n	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	Non-HDL-C (mmol/L)
Mô hình	10	10,53 ± 2,30	8,37 ± 0,82	0,59 ± 0,06	7,78 ± 0,82
Atorvastatin 100mg/kg	10	15,46 ± 4,68 ^b	6,79 ± 1,14 ^b	0,64 ± 0,16	6,15 ± 1,08 ^a
Cao lỏng Đại an 9,6g dược liệu/kg	10	9,88 ± 3,00	6,89 ± 0,65 ^a	0,55 ± 0,04	6,34 ± 0,67 ^a
Cao lỏng Đại an 19,2g dược liệu/kg	10	11,63 ± 3,60	7,13 ± 0,96 ^b	0,54 ± 0,05 ^c	6,59 ± 0,97 ^b

Bảng 3.2 thể hiện nồng độ các chỉ số lipid máu của chuột nhắt trắng ở các lô mô hình và các lô dùng thuốc tại thời điểm 24 giờ sau khi tiêm màng bụng dung dịch P-407 để gây RLLPM nội sinh.

Các lô uống atorvastatin liều 100 mg/kg và uống cao lỏng Đại an đều không làm thay đổi nồng độ TG máu so với lô mô hình. Nồng độ TC và non-HDL-c ở lô uống atorvastatin giảm so với lô mô hình ($p \leq 0,01$). Nồng độ TC và non-HDL-C ở các lô uống cao lỏng Đại an giảm rõ rệt so với lô mô hình, mức giảm có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,001$

3.1.2. Tác dụng điều chỉnh lipid máu trên mô hình ngoại sinh



Biểu đồ 3.1. Sự thay đổi cân nặng chuột cống trắng sau 4 tuần

($\bar{X} \pm SD$, gam)

Từ biểu đồ 3.1 cho thấy: chuột ở các lô đều có sự gia tăng trọng lượng theo thời gian. Lô mô hình có xu hướng tăng trọng lượng cơ thể ít hơn lô chứng sinh học, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Các lô uống thuốc atorvastatin 10 mg/kg, cao lỏng Đại an liều 4,8g dược liệu/kg và 9,6g dược liệu/kg đều có sự tăng trọng lượng theo thời gian nhưng không có sự khác biệt với lô mô hình.

Bảng 3.3. Mô hình RLLPM bằng hỗn hợp dầu cholesterol.

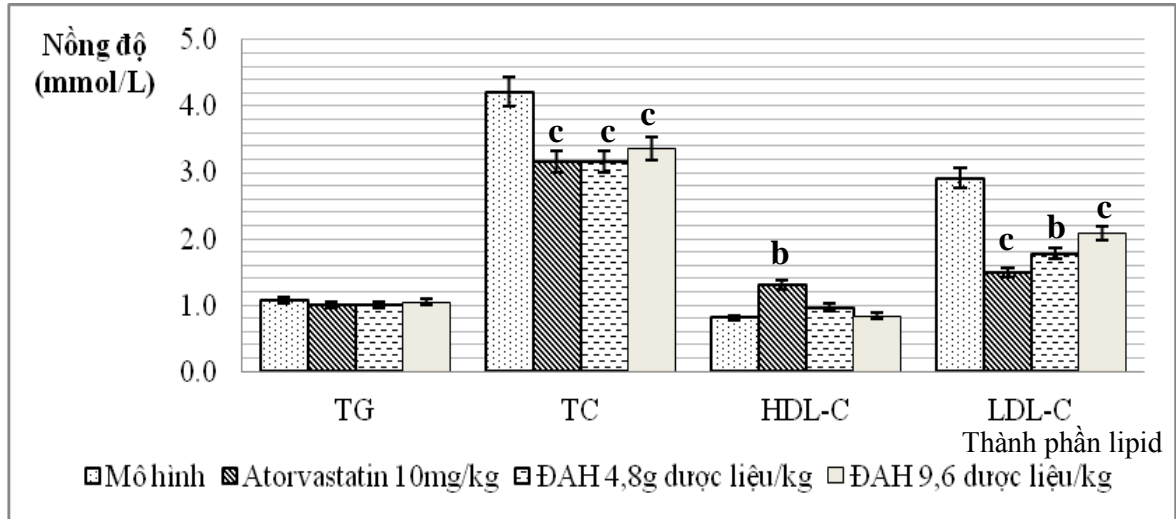
Chỉ số lipid	Chứng sinh học (n = 10) ($\bar{X} \pm SD$, mmol/L)			Mô hình (n = 10) ($\bar{X} \pm SD$, mmol/L)		
	<i>Trước</i>	<i>Sau 2 tuần</i>	<i>Sau 4 tuần</i>	<i>Trước</i>	<i>Sau 2 tuần</i>	<i>Sau 4 tuần</i>
TG	1,14 $\pm 0,17$	1,03 $\pm 0,09$	1,03 $\pm 0,09$	1,16 $\pm 0,11$	1,07 $\pm 0,11$	1,19 $\pm 0,11$
TC	2,34 $\pm 0,17$	2,25 $\pm 0,70$	2,16 $\pm 0,91$	2,46 $\pm 0,20$	4,22 $\pm 0,99^{***}$	5,69 $\pm 1,36^{***}$
HDL-C	0,71 $\pm 0,14$	0,62 $\pm 0,15$	0,91 $\pm 0,32$	0,73 $\pm 0,13$	0,81 $\pm 0,20^*$	2,16 $\pm 0,90^{***}$
LDL-C	1,11 $\pm 0,25$	1,16 $\pm 0,67$	0,79 $\pm 0,63$	1,20 $\pm 0,27$	2,92 $\pm 1,06^{***}$	2,70 $\pm 0,78^{***}$

*: $p < 0,05$; ***: $p < 0,001$;

Kết quả bảng 3.3 cho thấy: sau 4 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol đã gây được tình trạng RLLPM trên chuột cống trắng, thể hiện ở mức tăng rõ rệt nồng độ TC, HDL-C, LDL-C bắt đầu xuất hiện sau 2 tuần nghiên cứu.

Nồng độ TG ở lô mô hình sau 4 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol có xu hướng tăng so với lô chứng sinh học, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.2.1. Tác dụng của cao lỏng “Đại an” lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 2 tuần



Biểu đồ 3.2. Tác dụng của cao lỏng “Đại an” lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 2 tuần.

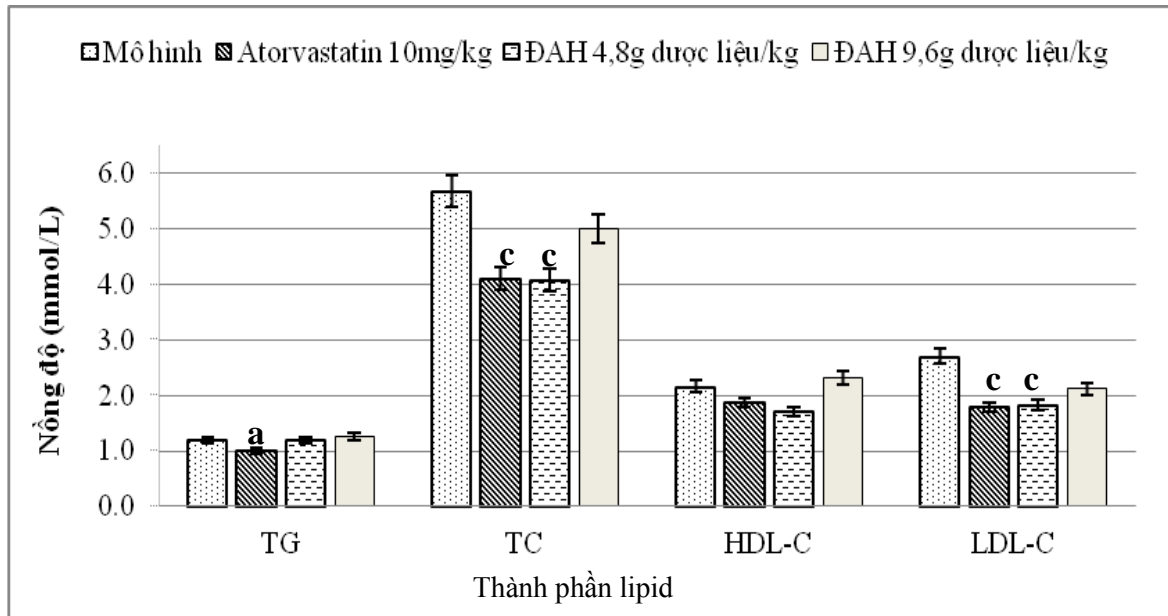
Kết quả ở biểu đồ 3.2 cho thấy: sau 2 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol để gây RLLPM trên chuột công trắng:

- Nồng độ TG ở các lô uống atorvastatin và cao lỏng Đại an có xu hướng giảm so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

- Atorvastatin 10 mg/kg làm giảm rõ rệt nồng độ TC, LDL-C so với lô mô hình với $p \leq 0,05$. Nồng độ HDL-C ở lô uống atorvastatin tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p \leq 0,01$.

- Cao lỏng Đại an liều thấp và liều cao đều làm giảm nồng độ TC và LDL-C so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,05$. Nồng độ HDL-C ở các lô uống cao lỏng Đại an có xu hướng tăng so với lô mô hình, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.2.2. Tác dụng của cao lỏng “Đại an” lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 4 tuần



Biểu đồ 3.3. Tác dụng của cao lỏng “Đại an” lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 4 tuần.

Từ số liệu ở biểu đồ 3.3 cho thấy: sau 4 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol để gây RLLPM trên chuột cống trắng:

- Nồng độ TG ở các lô uống atorvastatin và cao lỏng Đại an có xu hướng giảm so với lô mô hình, đặc biệt, atorvastatin làm giảm nồng độ TG có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p \leq 0,001$.

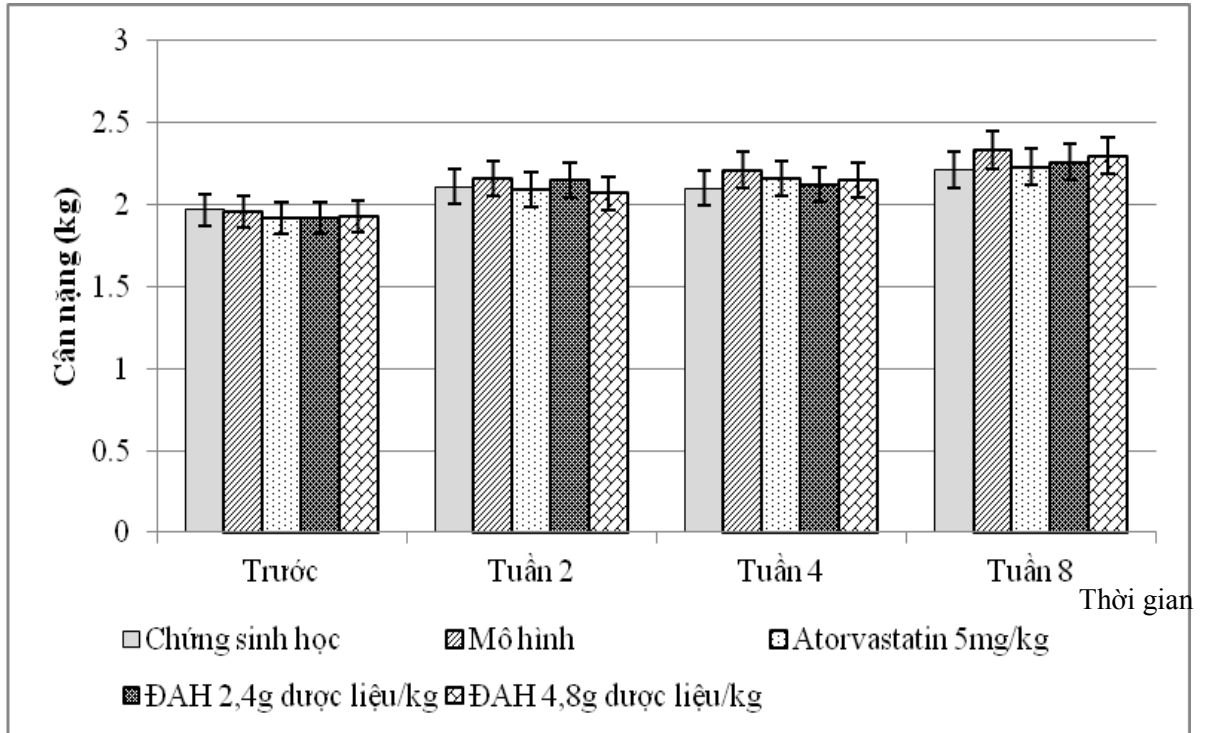
- Atorvastatin 10 mg/kg làm giảm rõ rệt nồng độ TC và LDL-C so với lô mô hình ($p \leq 0,05$).

- Cao lỏng Đại an ở cả 2 liều đều có xu hướng làm giảm nồng độ TC và LDL-C so với lô mô hình, đặc biệt lô uống cao lỏng Đại an liều thấp làm giảm nồng độ TC và LDL-C có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p \leq 0,05$)

- Nồng độ HDL-C ở các lô uống thuốc không có sự khác biệt so với lô mô hình ($p > 0,05$).

3.1.3. Tác dụng chống xơ vữa động mạch trên thực nghiệm

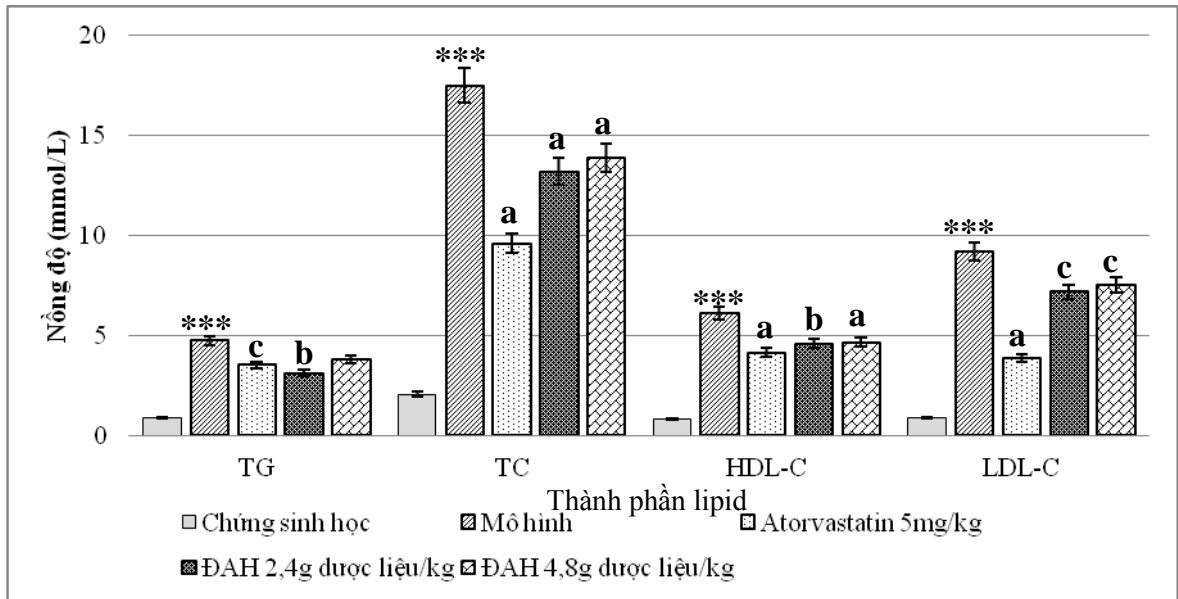
3.1.3.1. Ảnh hưởng của cao lỏng Đại an lên nồng độ lipid máu thỏ



Biểu đồ 3.4. Sự thay đổi trọng lượng thỏ sau 8 tuần nghiên cứu.

Từ biểu đồ 3.4 cho thấy: thỏ ở các lô đều có sự gia tăng trọng lượng theo thời gian. Lô mô hình có xu hướng tăng trọng lượng cơ thể nhiều hơn lô chứng sinh học, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

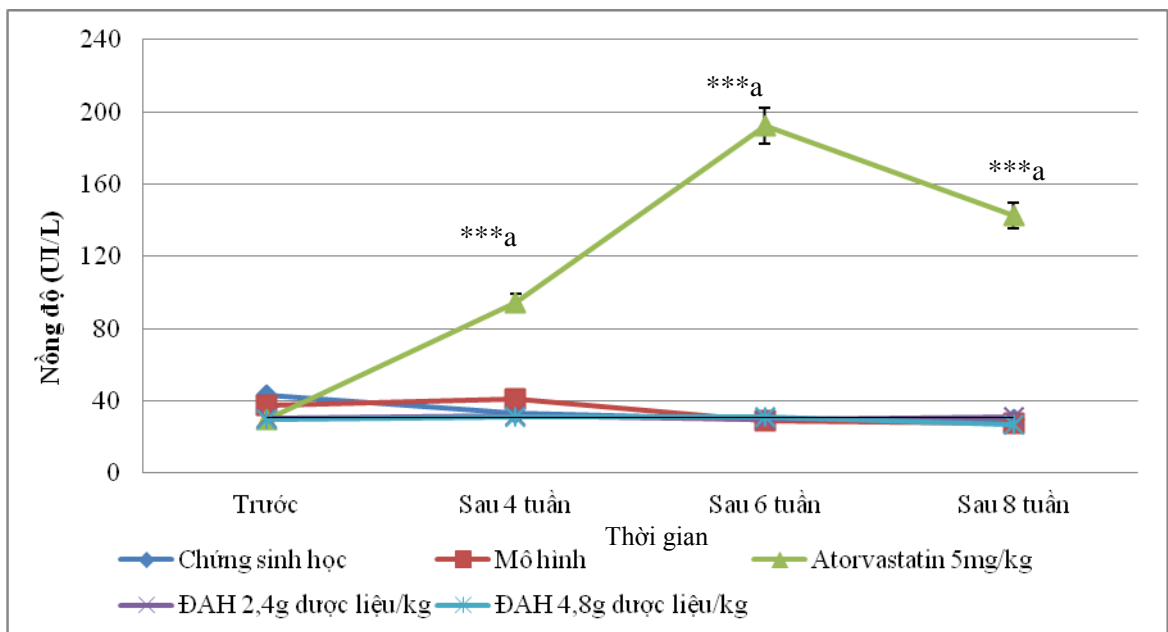
Các lô uống thuốc atorvastatin 5 mg/kg, cao lỏng Đại an liều 2,4g được liệu/kg và 4,8g được liệu/kg đều có sự tăng trọng lượng theo thời gian nhưng không có sự khác biệt so với lô mô hình.



Biểu đồ 3.5. Tác dụng của cao lỏng “Đại an” lên nồng độ lipid máu ở mô hình gây XVĐM sau 8 tuần

Từ biểu đồ 3.5 cho thấy: sau 8 tuần uống thuốc, atorvastatin liều 5 mg/kg và cao lỏng Đại an ở cả 2 liều thể hiện tác dụng hạ lipid máu rõ rệt: nồng độ TG, TC, LDL-C giảm rõ rệt ở cả 3 lô uống thuốc so với lô mô hình ($p \leq 0,05$).

3.1.3.2. Ảnh hưởng của cao lỏng Đại an lên hoạt độ AST và ALT ở thỏ

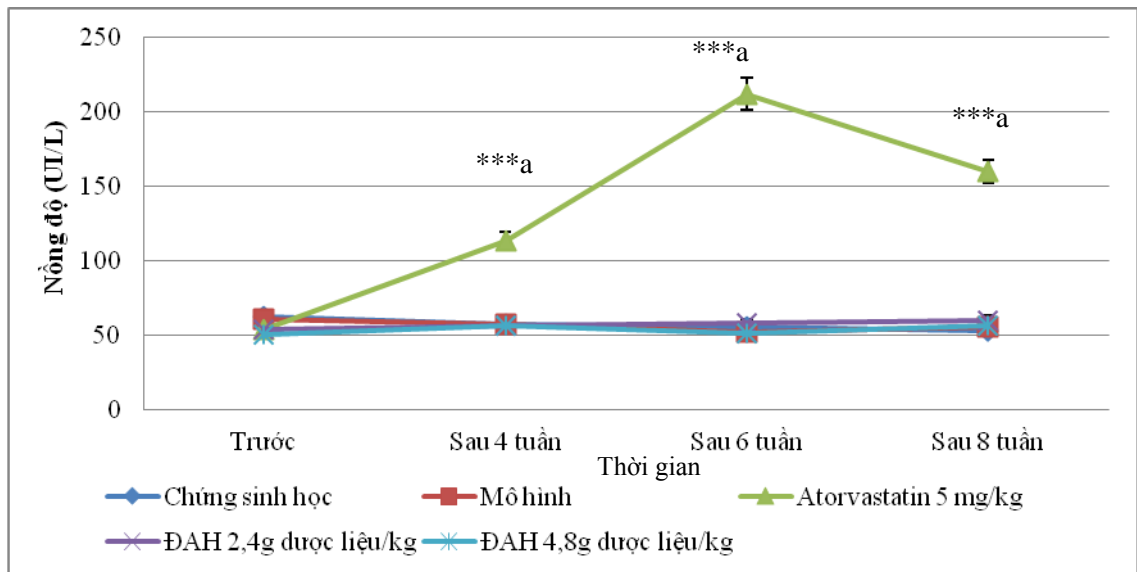


Biểu đồ 3.6. Sự thay đổi hoạt độ AST sau 8 tuần uống thuốc.

Từ biểu đồ 3.6:

- Hoạt độ AST của các lô uống cao lỏng Đại an biến đổi không có ý nghĩa thống kê trước và sau 8 tuần điều trị ($p > 0,05$).

- Hoạt độ AST tăng cao rõ rệt ở lô uống atorvastatin 5 mg/kg so với các lô còn lại trong nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,001$.



Biểu đồ 3.7. Sự thay đổi hoạt độ ALT sau 8 tuần uống thuốc.

Biểu đồ 3.7 cho thấy:

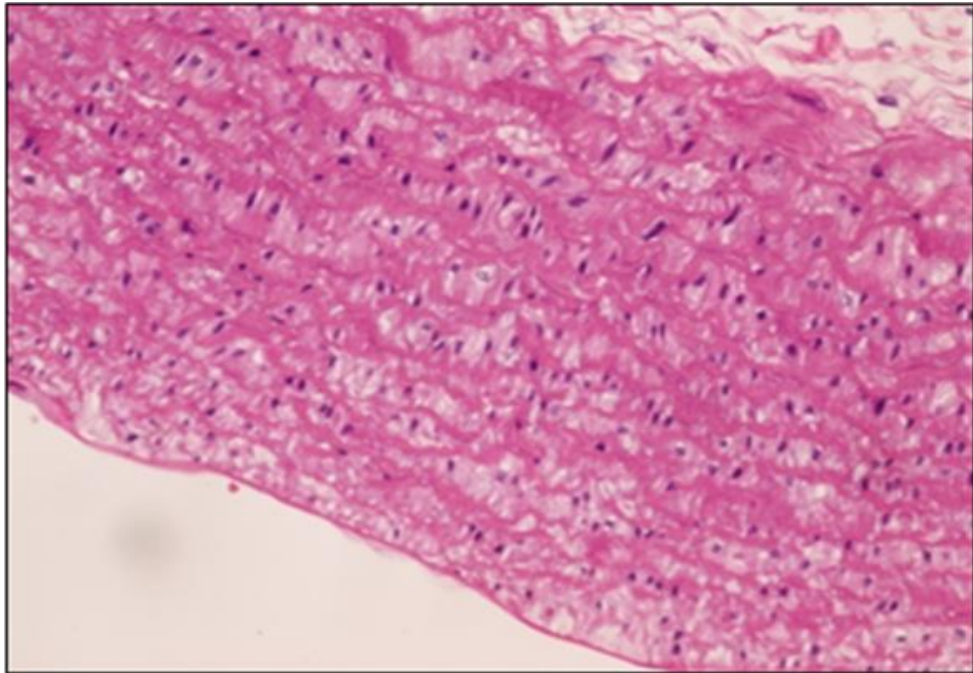
- Hoạt độ ALT của các lô uống cao lỏng Đại an biến đổi không có ý nghĩa thống kê trước và sau 8 tuần điều trị ($p > 0,05$).

- Hoạt độ ALT tăng cao rõ rệt ở lô uống atorvastatin 5 mg/kg so với các lô còn lại trong nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,001$.

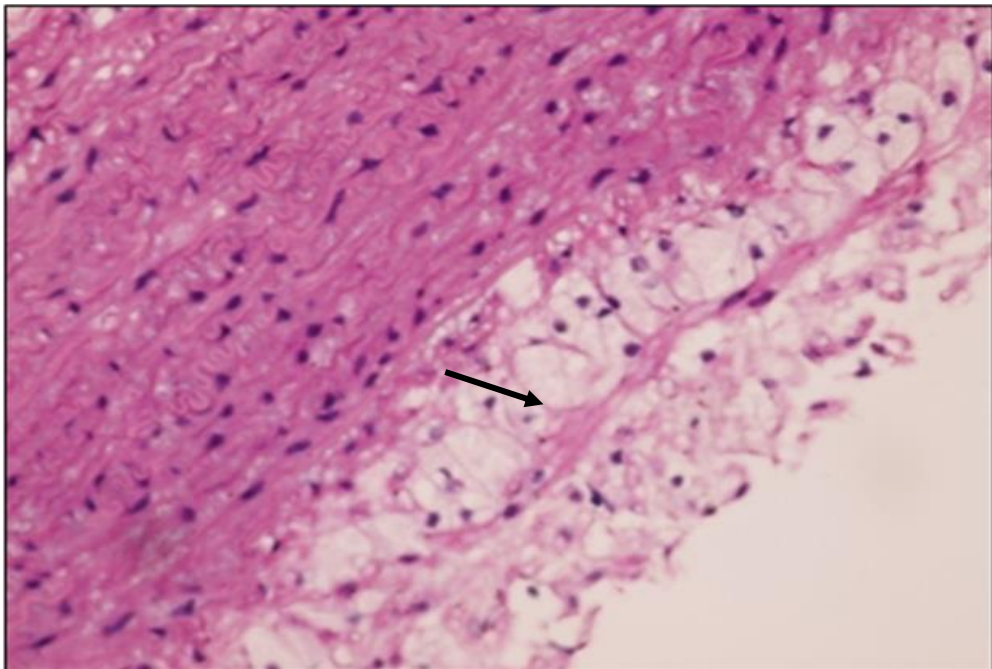
3.1.3.3. Những thay đổi về hình ảnh giải phẫu bệnh

Bảng 3.4. Hình ảnh đại thể và vi thể của động mạch chủ thỏ.

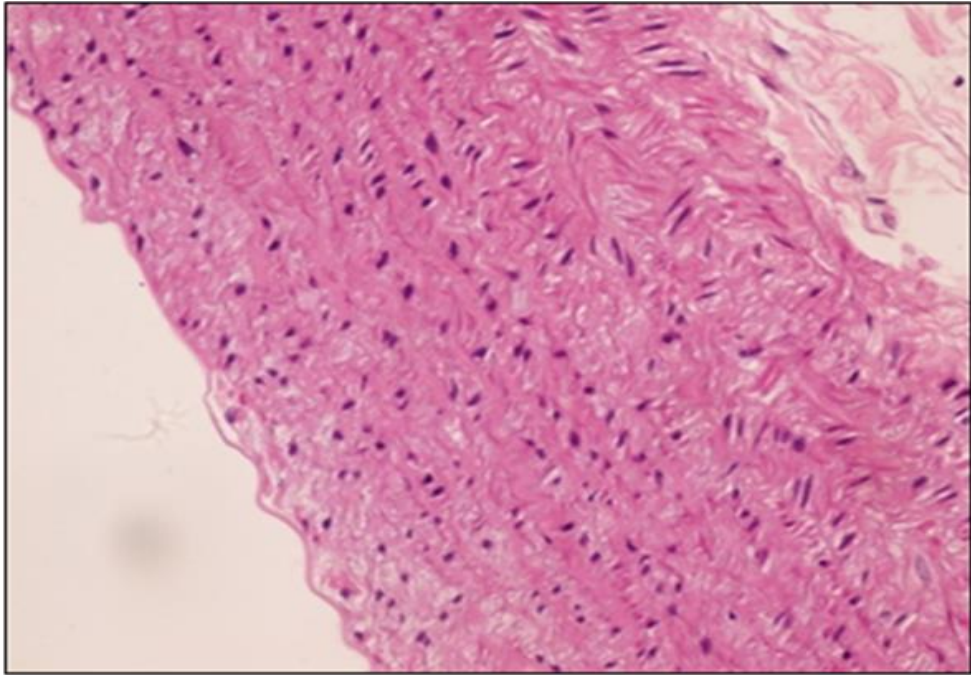
Lô nghiên cứu	Động mạch chủ	
	Đại thể	Vi thể
Chứng sinh học	Lòng mạch nhẵn, không có mảng xơ vữa	3/3 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh ĐM bình thường (hình 3.1)
Mô hình	Xung quanh tim, phổi, mạch máu có nhiều mỡ. Lòng ĐMC có nhiều mảng xơ vữa dọc theo chiều dài ĐM	2/3 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh tổn thương nội mạc ĐM do cholesterol; 1/3 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh ĐM bình thường (hình 3.2)
Atorvastatin 5mg/kg	Có ít mỡ xung quanh tim. Lòng mạch nhẵn, không có mảng xơ vữa	3/3 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh ĐM bình thường (hình 3.3)
Cao lỏng Đại an 2,4g được liệu/kg	Có ít mỡ xung quanh tim, quai ĐMC. Lòng ĐMC nhẵn, không có mảng XV	3/3 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh dày nhẹ nội mạc ĐM do lắng đọng mỡ
Cao lỏng Đại an 4,8g được liệu/kg	Có ít mỡ xung quanh tim, quai ĐMC. Lòng ĐMC nhẵn, không có mảng XV	2/3 mẫu có hình ảnh ĐM bình thường (hình 3.4); 1/3 mẫu có hình ảnh mảng vữa mỡ rõ



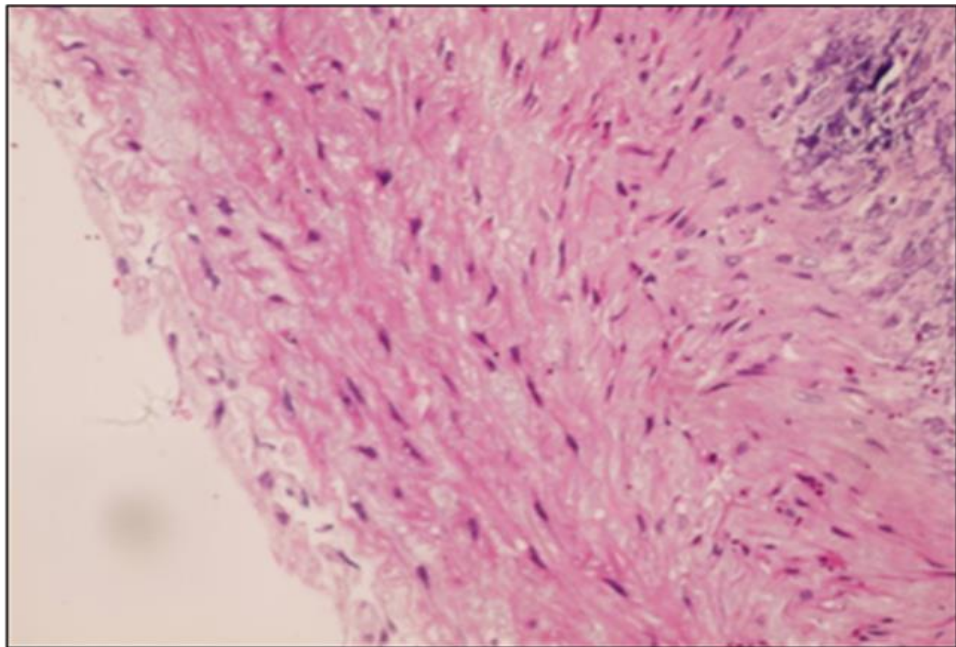
Hình 3.1. Hình ảnh vi thể động mạch chủ thỏ - Lô chứng
(Thỏ số 94): ĐM bình thường – HE×400



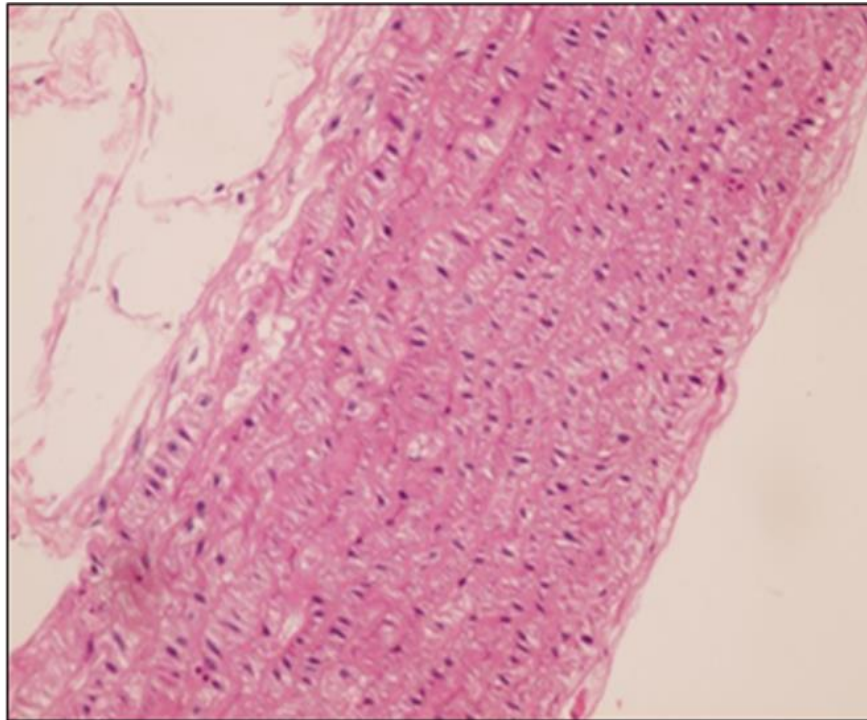
Hình 3.2. Hình ảnh vi thể động mạch chủ thỏ - Lô mô hình
(Thỏ số 36): tổn thương nội mạc ĐM do cholesterol – HE×400



Hình 3.3. Hình ảnh vi thể động mạch chủ thỏ - Lô uống Atorvastatin
(Thỏ số 43): ĐM bình thường – HE×400



Hình 3.4. Hình ảnh vi thể động mạch chủ thỏ - Lô uống cao ĐA 2,4g/kg
(Thỏ số 57): Dày nhẹ nội mạc ĐM – HE×400

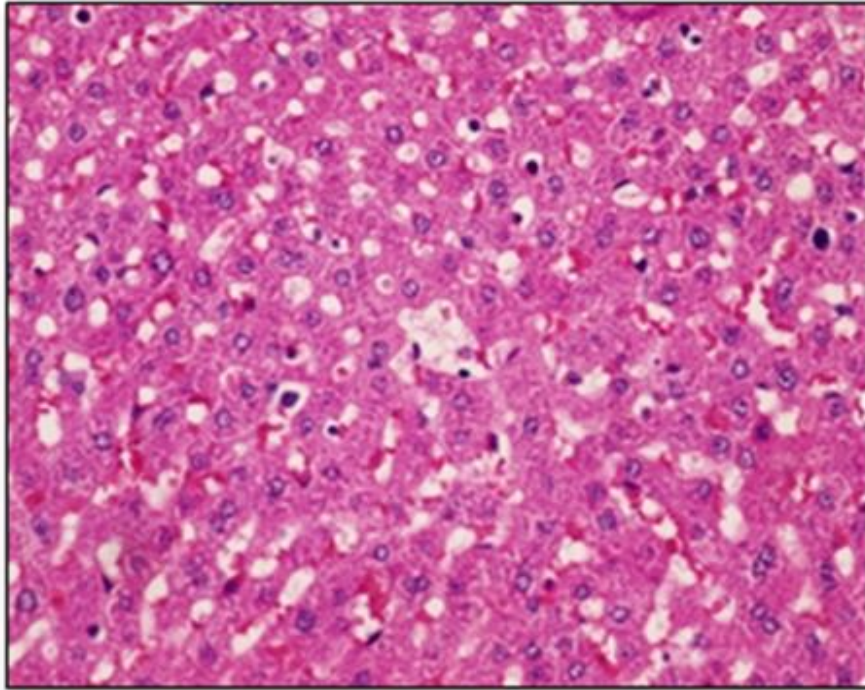


Hình 3.5. Hình ảnh vi thể động mạch chủ thỏ - Lô uông cao ĐA 4,8g/kg

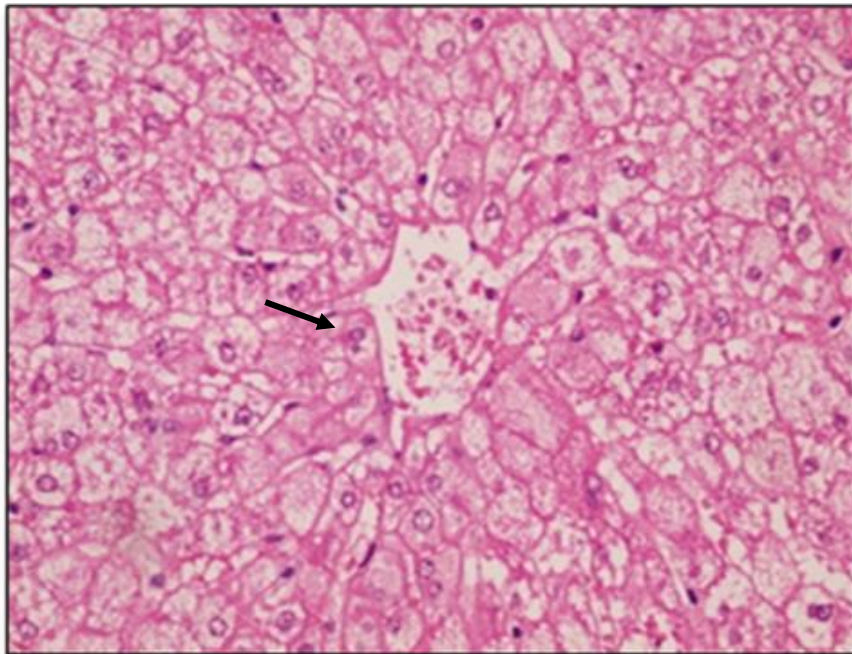
(Thỏ số 75): ĐM bình thường – HE×400

Bảng 3.5. Hình ảnh đại thể và vi thể của gan thỏ.

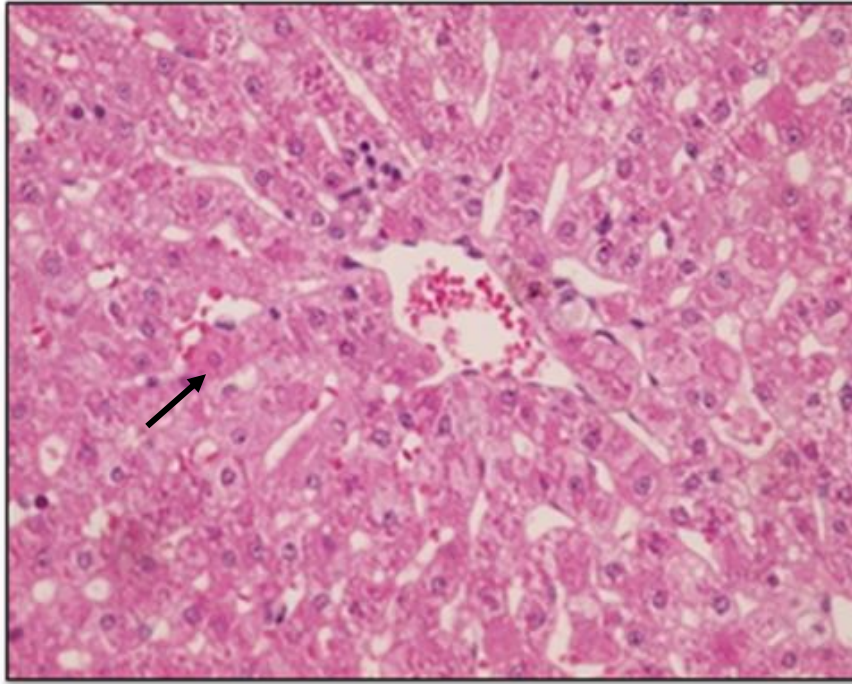
Lô nghiên cứu	Gan	
	Đại thể	Vi thể
Chứng sinh học	Màu hồng, bề mặt nhẵn	2/3 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh gan gần bình thường (hình 3.5); 1/3 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh gan thoái hóa mức độ vừa
Mô hình	Bề mặt xù xì nhiều, bạc màu	2/3 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh gan thoái hóa mức độ nặng (hình 3.6); 1/3 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh gan thoái hóa mức độ vừa
Atorvastatin 5mg/kg	Gan nhiễm mỡ mức độ vừa	2/3 mẫu có hình ảnh gan thoái hóa mỡ mức độ vừa (hình 3.7); 1/3 mẫu có hình ảnh gan thoái hóa mỡ mức độ nhẹ
Cao lỏng Đại an 2,4g dược liệu/kg	Gan nhiễm mỡ mức độ vừa	3/3 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh gan thoái hóa mỡ mức độ vừa (hình 3.8)
Cao lỏng Đại an 4,8g dược liệu/kg	Gan nhiễm mỡ mức độ nặng	1/3 mẫu có hình ảnh gan thoái hóa mức độ vừa; 2/3 mẫu có hình ảnh gan thoái hóa mỡ mức độ nặng



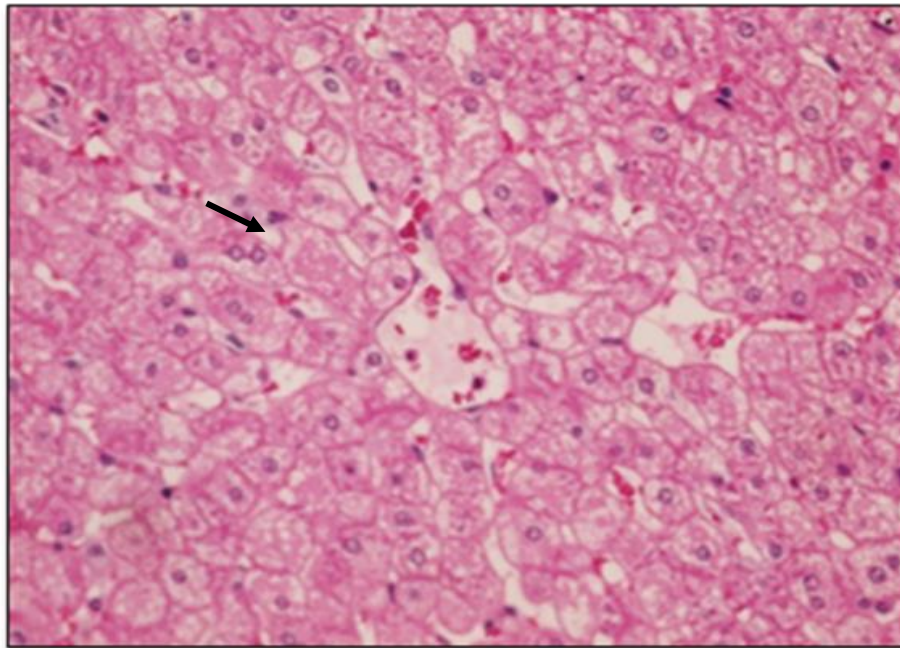
Hình 3.6. Hình ảnh vi thể gan thỏ - Lô chứng
(thỏ số 96): *Gan gần bình thường - HE×400*



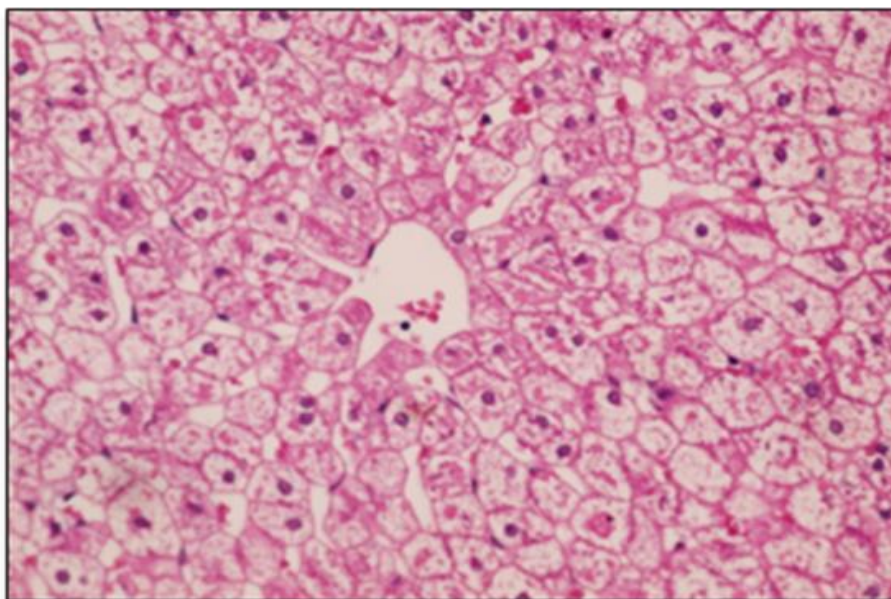
Hình 3.7. Hình ảnh vi thể gan thỏ - Lô mô hình
(thỏ số 40): *Gan thoái hóa mức độ nặng - HE×400*



Hình 3.8. Hình ảnh vi thể gan thỏ - Lô uống Atorvastatin
(thỏ số 41): *Gan thoái hóa mỡ mức độ vừa - HE×400*



Hình 3.9. Hình ảnh vi thể gan thỏ - Lô uống cao Đại an 2,4g/kg
(thỏ số 43): *Gan thoái hóa mỡ mức độ vừa - HE×400*



Hình 3.10. Hình ảnh vi thể gan thỏ - Lô uống cao Đại an 4,8g/kg
(thỏ số 48): Gan thoái hóa mỡ mức độ vừa đến nặng - HE×400

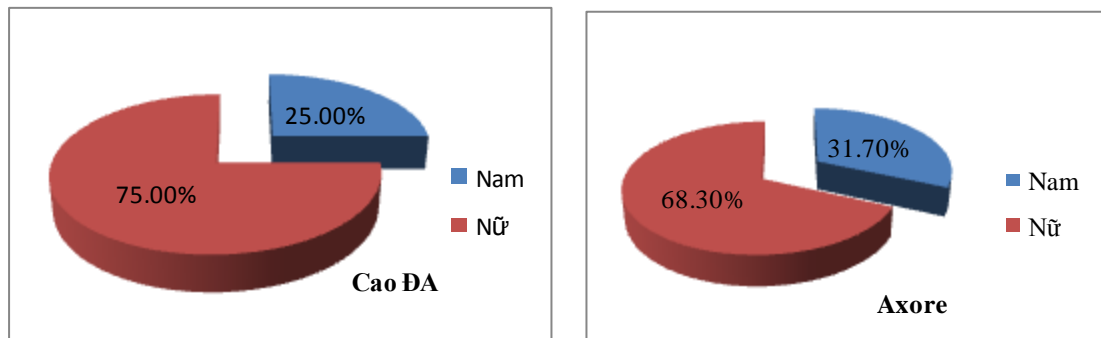
3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG

3.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.6. Phân bố tuổi của các đối tượng nghiên cứu.

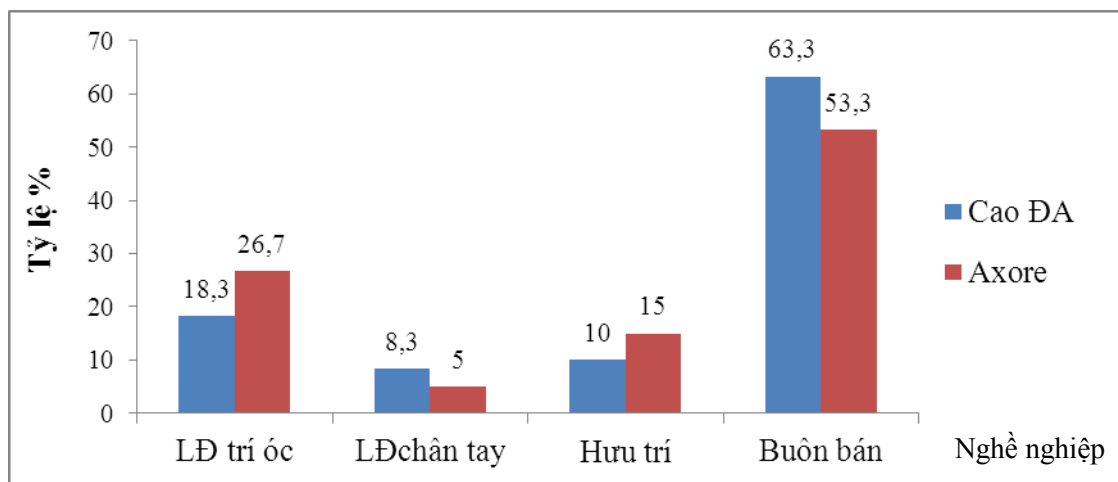
Nhóm Tuổi	Cao lỏng Đại an (1) (n= 60)		Axore 10mg (2) (n=60)		Tổng số (n= 120)	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
<50	6	10,0	7	11,7	13	10,8
50 – 59	14	23,3	13	21,7	27	22,5
60 – 69	15	25,0	21	35,0	36	30,0
≥70	25	41,7	19	31,7	44	36,7
$\bar{X} \pm SD$	64,5 ± 10,6		62,4 ± 10,5		63,4 ± 10,5	
	$P_{1-2} > 0,05$					

Nhận xét: tuổi trung bình của các bệnh nhân là 63,4 ± 10,5 tuổi. Phần lớn bệnh nhân là người cao tuổi, từ ≥ 60 tuổi (66,7%). Phân bố độ tuổi của các bệnh nhân ở 2 nhóm nghiên cứu khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.8. Giới tính của các đối tượng nghiên cứu.

Nhận xét: Qua biểu đồ 3.9 thấy tỷ lệ RLLPM ở nữ giới (71,7%) cao hơn so với nam giới (28,3%). Phân bố giới tính của các bệnh nhân ở 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).



Biểu đồ 3.9. Nghề nghiệp của các đối tượng nghiên cứu.

Nhận xét: nghề nghiệp của các bệnh nhân RLLPM chủ yếu là tự do (58,3%), tiếp đến là lao động trí óc (22,5%). Tỷ lệ cán bộ hưu và lao động chân tay chiếm tỷ lệ thấp (12,5% và 6,7%). Phân bố nghề nghiệp của các bệnh nhân ở 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

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

Bảng 3.7. Chiều cao, cân nặng, BMI của các bệnh nhân RLLPM.

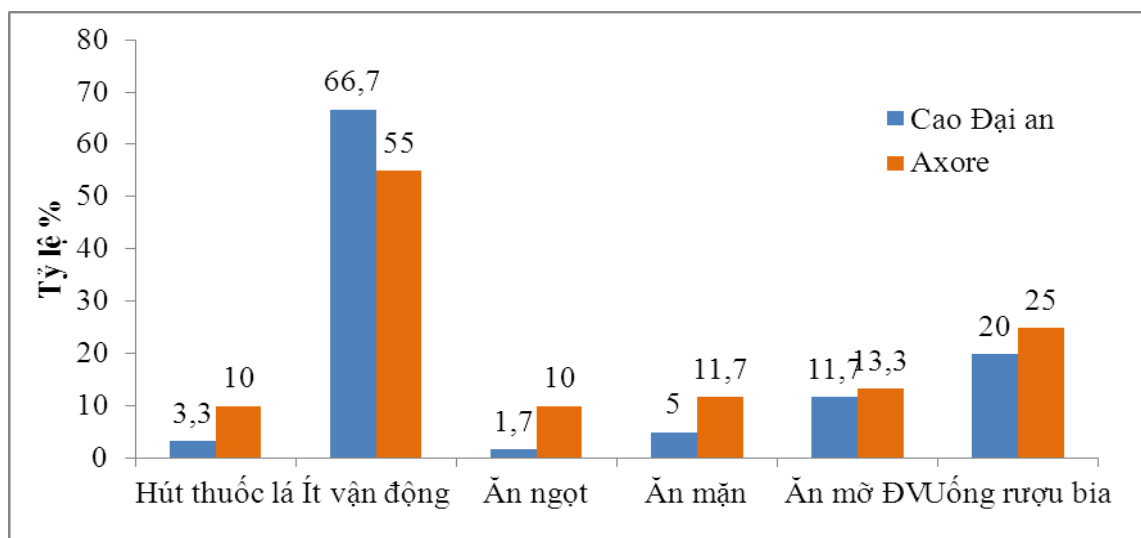
Chỉ số	Cao lỏng Đại an (1) (n= 60)	Axore 10mg (2) (n=60)	Tổng số (n= 120)
Chiều cao (cm)	156,4 ± 6,6	158,1 ± 6,6	157,2 ± 6,6
	$p_{1-2} > 0,05$		(144- 178)
Cân nặng (kg)	55,7 ± 6,5	57,4 ± 6,9	56,5 ± 6,8
	$p_{1-2} > 0,05$		(42- 76)
BMI	22,7 ± 2,3	22,9 ± 1,8	22,8 ± 2,1
	$p_{1-2} > 0,05$		(14,9- 29,9)

Nhận xét: chỉ số BMI trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $22,8 \pm 2,1$, thuộc nhóm bình thường theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới dành cho người châu Á. Chỉ số này ở 2 nhóm bệnh nhân khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.8. Phân loại BMI của các bệnh nhân trước điều trị

Nhóm	Cao lỏng Đại an (1) (n= 60)		Axore 10mg (2) (n=60)		Tổng số (n= 120)	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
Nhẹ cân	3	5,0	0	0	3	2,5
Bình thường	30	50,0	33	55,0	63	52,5
Thừa cân	18	30,0	16	26,7	34	28,3
Béo phì độ 1	9	15,0	11	18,3	20	16,7
Béo phì độ 2	0		0		0	
$p_{1-2} > 0,05$						

Nhận xét: bệnh nhân có chỉ số BMI bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất. Tỷ lệ thừa cân và béo phì là 45,0%. Tỷ lệ này ở 2 nhóm bệnh nhân khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.10. Thói quen sinh hoạt của các bệnh nhân RLLPM.

Nhận xét: bệnh nhân có thói quen ít vận động chiếm tỷ lệ cao nhất (60,8%), sau đó là các thói quen: uống bia, rượu (22,5%); ăn mỡ động vật (12,5%), ăn mặn (6,7%) và hút thuốc lá (6,7%).

3.2.3. Đặc điểm rối loạn lipid máu

Bảng 3.9. Chỉ số lipid máu của các bệnh nhân trước điều trị.

Chỉ số	Cao lỏng Đại an (1) (n= 60) ($\bar{X} \pm SD$)	Axore 10mg (2) (n=60) ($\bar{X} \pm SD$)	P_{1-2}
TC (mmol/L)	$5,86 \pm 1,25$	$6,24 \pm 1,01$	$>0,05$
TG (mmol/L)	$3,00 \pm 1,52$	$3,32 \pm 1,93$	$>0,05$
HDL-C (mmol/L)	$1,07 \pm 0,32$	$1,16 \pm 0,23$	$>0,05$
LDL-C (mmol/L)	$3,34 \pm 1,39$	$4,18 \pm 1,51$	$<0,05$
TC/HDL-C	$5,72 \pm 1,22$	$5,49 \pm 1,15$	$>0,05$
LDL-C/HDL-C	$3,15 \pm 1,05$	$3,61 \pm 1,15$	$>0,05$

Nhận xét: sự khác biệt về trị số trung bình của TC, TG, HDL-C, TC/HDL-C, LDL-C/ HDL-C giữa 2 nhóm nghiên cứu trước điều trị không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Riêng chỉ số trung bình LDL-C ở nhóm uống cao lỏng Đại an trước điều trị thấp hơn so với nhóm uống Axore có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.10. Phân loại RLLPM theo De Gennes.

Phân loại \ Nhóm	Cao lỏng Đại an (n= 60) (1)		Axore 10mg (n=60) (2)		Tổng số (n= 120)	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Tăng TC đơn thuần	18	30,0	13	21,7	31	25,8
Tăng TG đơn thuần	24	40,0	11	18,3	35	29,2
Tăng lipid máu hỗn hợp	18	30,0	36	60,0	54	45,0
	$P_{1-2} < 0,01$				120	100,0

Nhận xét: số bệnh nhân tăng lipid máu hỗn hợp chiếm tỷ lệ cao nhất (45,0%), tiếp đến là tăng TG đơn thuần (29,2%) và tăng TC đơn thuần (25,8%). Tỷ lệ tăng lipid máu hỗn hợp ở nhóm uống Axore (60,0%) cao hơn so với nhóm uống cao lỏng Đại an (30,0%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.11. Phân loại RLLPM theo Fredrickson.

Phân loại \ Nhóm	Cao lỏng Đại an (n= 60) (1)		Axore 10mg (n=60) (2)		Tổng số (n= 120)	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
IIa	17	28,3	12	20,0	29	24,2
IIb	19	31,7	38	63,3	57	47,5
IV	24	40,0	10	16,7	34	28,3
	$p_{1-2} < 0,01$					

Nhận xét: bảng 3.15 cho thấy, số bệnh nhân tăng lipid máu typ IIb chiếm tỷ lệ cao nhất (47,5%), tiếp đến là typ IV (28,3%) và typ IIa (24,2%).

Bảng 3.12. Phân loại RLLPM theo EAS.

Nhóm Phân loại	Cao lỏng Đại an (n= 60) (1)		Axore 10mg (n=60) (2)		Tổng số (n= 120)	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
A	11	18,3	4	6,7	15	12,5
B	10	16,7	10	16,7	20	16,7
C	21	35,0	9	15,0	30	25,0
D	17	28,3	34	56,7	51	42,5
E	1	1,7	3	5,0	4	3,3
$p_{1-2} < 0,01$						

Nhận xét: bảng 3.16 cho thấy, theo phân loại của EAS thì số bệnh nhân RLLPM typ D chiếm tỷ lệ cao nhất (42,5%). Tỷ lệ bệnh nhân RLLPM typ D ở nhóm uống Axore (56,7%) cao hơn so với nhóm cao lỏng Đại an (28,3%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.13. Đặc điểm về thể bệnh theo YHCT.

Nhóm Thể bệnh	Cao lỏng Đại an (n= 60) (1)		Axore 10mg (n=60) (2)		Tổng số (n= 120)	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Đàm trực ú trệ	30	50,0	28	46,7	58	48,3
Tỳ thận dương hư	18	30,0	17	28,3	35	29,2
Can thận âm hư	12	20,0	15	25,0	27	22,5
$p_{1-2} > 0,05$						

Nhận xét: số bệnh nhân RLLPM thể Đàm trực ú trệ chiếm tỷ lệ cao nhất (48,3%), tiếp đến là thể Tỳ thận dương hư (29,2%) và thể Can thận âm hư (22,5%). Phân bố các thể theo YHCT ở hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.14: Sự liên quan giữa các thông số lipid và Huyết áp

<i>Các chỉ số lipid máu</i>	THA (1) <i>n = 39</i>	HA bình thường (2) <i>n = 81</i>	<i>p₁₋₂</i>
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
TC (mmol/l)	6,09 ± 1,24	5,99 ± 0,96	> 0,05
TG (mmol/l)	3,16 ± 1,82	3,17 ± 1,58	> 0,05
HDL-C (mmol/l)	1,15 ± 0,30	1,06 ± 0,27	> 0,05
LDL-C (mmol/l)	3,89 ± 1,70	3,54 ± 1,22	> 0,05
TC/HDL-C	5,47 ± 1,13	5,84 ± 1,33	> 0,05
LDL/HDL-C	3,20 ± 0,95	3,32 ± 0,96	> 0,05

Nhận xét: bệnh nhân có biểu hiện tăng HA là 39 người, chiếm 32,5%; bệnh nhân HA bình thường là 81 người, chiếm 67,5%. Những bệnh nhân rối loạn lipid máu có tiền tăng huyết áp thì các trị số trung bình TC, LDL-C có xu hướng cao hơn những bệnh nhân RLLPM có huyết áp bình thường, song sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.4. Thay đổi các triệu chứng cơ năng theo YHCT

Bảng 3.15. Thay đổi các triệu chứng của nhóm Đàm trệ ứ trệ

Nhóm, Thời điểm Triệu chứng	Cao lỏng Đại an (n =30)				Axore 10mg (n =28)			
	D ₀	D ₆₀			D ₀	D ₆₀		
		Hết	Giảm	Không đổi		Hết	Giảm	Không đổi
Cơ thể nặng nề	8/30 26,7%	5/8 62,5%	3/8 37,5%	0 0	7/28 25%	2/7 28,6%	2/7 28,6%	3/7 42,8%
Đau nặng đầu	14/30 46,7%	5/14 35,7%	8/14 57,1%	1/14 7,2%	11/28 39,3%	2/11 18,2%	5/11 45,5%	4/11 36,3%
Chân tay tê nặng	11/30 36,7%	7/11 63,6%	3/11 27,3%	1/11 9,1%	15/28 53,4%	4/15 26,7%	6/15 40,0%	5/15 33,3%
Ăn kém	15/30 50,0%	12/15 80,0%	3/15 20,0%	0 0	12/28 42,8%	2/12 16,7%	3/12 25,0%	7/12 58,3%
Chất lưỡi bệu	10/30 33,3%	6/10 60%	3/10 30%	1/10 10%	11/28 39,3%	1/11 9,1%	2/11 18,2%	8/11 72,7%
Rêu trơn nhớt	16/30 53,3%	3/16 18,7%	9/16 56,3%	4/16 25,0%	18/28 64,3%	2/18 11,1%	5/18 27,8%	11/18 61,1%
Mạch huyền hoạt	22/30 73,3%	6/22 27,3%	12/22 54,6%	4/22 18,1%	21/28 75,0%	3/21 14,3%	8/21 38,1%	10/21 47,6%

Nhận xét: Trước điều trị, ở cả 2 nhóm thấy nhiều bệnh nhân có các biểu hiện của chứng đàm trệ như: đau nặng đầu (43,0%), tê nặng chân tay (45,0%), ăn kém (46,4%), rêu trơn nhờn (58,8%), đặc biệt số bệnh nhân có mạch huyền hoạt là chứng điển hình của đàm trệ chiếm 74,2%.

Sau điều trị 60 ngày, các biểu hiện này được cải thiện rõ rệt: tỉ lệ hết và giảm của đau đầu đạt 92,8% ở nhóm cao lỏng và 63,7% ở nhóm Axore; tê nặng chân tay cải thiện đạt tỉ lệ 90,9% ở nhóm cao lỏng và 66,7% ở nhóm Axore, tỉ lệ cải thiện triệu chứng đầy bụng ăn kém đạt 100% và 41,7% lần lượt ở 2 nhóm; Ở nhóm uống cao lỏng, 81,9% bệnh nhân có mạch trở về bình thường (mạch nhu hoãn) trong khi con số này ở nhóm Axore là 52,4%.

So sánh giữa 2 nhóm nghiên cứu, thấy mức độ cải thiện các biểu hiện đàm ứ trệ ở nhóm bệnh nhân uống cao Đại an nhiều hơn nhóm uống Axore.

Bảng 3.16. Thay đổi các triệu chứng của nhóm Tỳ thận dương hư

Nhóm, Thời điểm Triệu chứng	Cao lỏng Đại an (n =18)				Axore 10mg (n=17)			
	D ₀	D ₆₀			D ₀	D ₆₀		
		Hết	Giảm	Không đổi		Hết	Giảm	Không đổi
Mệt mỏi vô lực	6/18 33,3%	4/6 66,7%	2/6 33,3%	0 0	4/17 23,5%	1/4 25,0%	1/4 25,0%	2/4 50,0%
Chóng mặt	4/18 22,2%	2/4 50,0%	2/4 50,0%	0 0	8/17 47,1%	3/8 37,5%	3/8 37,5%	2/8 25,0%
Chân tay lạnh	5/18 27,8%	4/5 80,0%	1/5 20,0%	0 0	6/17 35,3%	0 0	3/6 50,0%	3/6 50,0%
Bụng đầy trướng	7/18 38,9%	4/7 57,1%	3/7 42,9%	0 0	9/17 52,9%	1/9 11,1%	4/9 44,4%	4/9 44,4%
Đại tiện phân nát	7/18 38,9%	2/7 28,6%	5/7 71,4%	0 0	6/17 35,3%	0 0	2/6 33,3%	4/6 66,7%
Lưỡi nhợt	8/18 44,4%	2/8 25,0%	3/8 37,5%	3/8 37,5%	6/17 35,3%	0 0	2/6 33,3%	4/6 66,7%
Rêu lưỡi trắng dày	15/18 83,3%	4/15 26,7%	6/15 40,0%	5/15 33,3%	12/17 70,6%	1/12 8,3%	4/12 33,3%	7/12 58,3%
Mạch trầm tế	12/18 66,7%	3/12 25,0%	5/12 41,7%	4/12 33,3%	11/17 64,7%	2/11 18,2%	2/11 18,2%	7/11 63,6%

Nhận xét:

Trước điều trị, một số biểu hiện của chứng tỳ thận dương hư thường gặp ở các bệnh nhân RLLPM như: mệt mỏi chiếm 28,4%, bụng đầy chướng chiếm 45,9%, đại tiện phân nát chiếm 37,1%, mạch trầm tế chiếm 65,7%, v.v....

Sau 60 ngày điều trị, hầu hết các biểu hiện của tỳ hư đều giảm đi ở cả 2 nhóm, mức độ giảm nhiều hơn ở nhóm uống cao lỏng Đại an.

Bảng 3.17. Thay đổi các triệu chứng của nhóm Can thận âm hư

Nhóm, Thời điểm Triệu chứng	Cao lỏng Đại an (n=12)				Axore 10mg (n=15)			
	D ₀	D ₆₀			D ₀	D ₆₀		
		Hết	Giảm	Không đổi		Hết	Giảm	Không thay đổi
Chóng mặt	6/12	2/6	3/6	1/6	5/15	1/5	3/5	1/5
	50,0%	33,3%	50,0%	16,7%	33,3%	20,0%	60,0%	20,0%
Ù tai	4/12	2/4	2/4	0	3/15	0	1/3	2/3
	33,3%	50,0%	50,0%	0	20%	0	33,3%	66,7%
Ngũ tâm phiền nhiệt	5/12	2/5	3/5	0	6/15	0	3/6	3/6
	41,7%	40,0%	60,0%	0	40,0%	0	50,0%	50,0%
Miệng khô khát	5/12	2/5	3/5	0	6/15	0	2/6	4/6
	41,7%	40,0%	60,0%	0	40,0%	0	33,3%	66,7%
Đại tiện táo	4/12	1/4	3/4	0	5/15	0	2/5	3/5
	33,3%	25,0%	75,0%	0	33,3%	0	40,0%	60,0%
Lưỡi đỏ, ít rêu	7/12	0	4/7	3/7	9/15	1/9	2/9	6/9
	58,3%	0	57,1%	42,9%	60,0%	11,1%	22,2%	66,7%
Mạch huyền tế sắc	8/12	2/8	4/8	2/8	7/15	0	3/7	4/7
	66,7%	25,0%	50,0%	25,0%	46,7%	0	42,9%	57,1%

Nhận xét:

Một số biểu hiện của chứng đàm thấp thể can thận âm hư gặp ở bệnh nhân trước điều trị như chóng mặt chiếm 41,7%, miệng khô khát (40,8%), đại tiện táo (33,3%) chất lưỡi đỏ (59,1%) đều được giảm đi sau 60 ngày điều trị ở cả 2 nhóm bệnh nhân, mức độ cải thiện triệu chứng ở nhóm uống cao lỏng Đại an nhiều hơn nhóm uống Axore.

3.2.5. Thay đổi một số triệu chứng thực thể

* Sự thay đổi chỉ số BMI

Bảng 3.18. Sự thay đổi chỉ số BMI

Thời điểm \ Nhóm	Cao lỏng Đại an (1) (n= 60) (X ± SD)	Axore 10mg (2) (n=60) (X ± SD)	P ₁₋₂
D0	22,79 ± 2,33	22,91 ± 1,87	>0,05
D30	22,79 ± 2,33	22,80 ± 1,81	>0,05
D60	22,79 ± 2,36	22,67 ± 1,81	>0,05
p ₀₋₃₀	>0,05	>0,05	
p ₀₋₆₀	>0,05	>0,05	

Nhận xét: sau 30 ngày và 60 ngày điều trị, chỉ số BMI của các bệnh nhân ở cả 2 nhóm nghiên cứu thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

* Biến đổi chỉ số huyết áp động mạch

Bảng 3.19. Huyết áp động mạch của bệnh nhân sau điều trị.

Thời điểm \ Nhóm	Cao lỏng Đại an (1) (n= 60) (X ± SD)	Axore 10mg (2) (n=60) (X ± SD)	P ₁₋₂	
Huyết áp tâm thu (mmHg)	D0	127,33 ± 16,29	122,33 ± 19,79	>0,05
	D30	128,25 ± 17,77	120,42 ± 18,23	>0,05
	D60	127,17 ± 16,21	119,67 ± 17,70	>0,05
	p ₀₋₃₀	>0,05	>0,05	
	p ₀₋₆₀	>0,05	>0,05	
Huyết áp tâm trương (mmHg)	D0	79,82 ± 8,26	77,67 ± 11,73	>0,05
	D30	80,17 ± 8,78	77,67 ± 11,69	>0,05
	D60	80,67 ± 8,41	76,92 ± 10,85	>0,05
	p ₀₋₃₀	>0,05	>0,05	
	p ₀₋₆₀	>0,05	>0,05	

Nhận xét: Huyết áp của bệnh nhân cả 2 nhóm nghiên cứu sau điều trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

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

Bảng 3.20. Sự thay đổi Cholesterol toàn phần của bệnh nhân sau điều trị.

Nhóm Thời điểm	Cao lỏng Đại an (n= 60) (1)		Axore 10mg (n=60) (2)		P ₁₋₂
	$\bar{X} \pm SD$ (mmol/L)	Mức giảm (%)	$\bar{X} \pm SD$ (mmol/L)	Mức giảm (%)	
D0	5,86 ± 1,25		6,24 ± 1,01		>0,05
D30	4,41 ± 1,12	24,7	5,52 ± 1,03	11,5	<0,05
D60	4,82 ± 1,08	17,7	4,94 ± 0,78	20,8	>0,05
p ₀₋₃₀	<0,001		<0,001		
p ₀₋₆₀	<0,001		<0,001		

Nhận xét: - Sau 30 ngày và 60 ngày điều trị, cao lỏng Đại an đã làm giảm rõ rệt nồng độ cholesterol toàn phần so với trước điều trị (p<0,001).

- Sau 60 ngày điều trị, mức độ giảm nồng độ TC của nhóm cao lỏng Đại an tương đương với nhóm Axore với p>0,05.

Bảng 3.21. Nồng độ Triglycerid của các bệnh nhân trước và sau điều trị.

Nhóm Thời điểm	Cao Đại an (n= 60) (1)		Axore 10mg (n=60) (2)		P ₁₋₂
	$\bar{X} \pm SD$ (mmol/L)	Mức giảm (%)	$\bar{X} \pm SD$ (mmol/L)	Mức giảm (%)	
D0	3,00 ± 1,52		3,32 ± 1,93		>0,05
D30	2,25 ± 1,24	25,0	2,76 ± 1,42	16,9	<0,05
D60	2,40 ± 1,39	20,0	2,20 ± 0,86	33,7	>0,05
p ₀₋₃₀	<0,001		<0,01		
p ₀₋₆₀	<0,001		<0,001		

Nhận xét:

- Cao lỏng Đại an đã làm giảm rõ rệt nồng độ TG máu trung bình ở các thời điểm sau 30 ngày và 60 ngày điều trị ($p < 0,001$).

- Sau 60 ngày điều trị, mức độ giảm nồng độ TG so với trước điều trị ở nhóm cao lỏng Đại an tương đương với nhóm Axore. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.22. Nồng độ HDL- C của các bệnh nhân trước và sau điều trị.

Thời điểm	Cao Đại an (n= 60) (1)		Axore 10mg (n=60) (2)		P ₁₋₂
	$\bar{X} \pm SD$ (mmol/L)	Mức thay đổi (%)	$\bar{X} \pm SD$ (mmol/L)	Mức thay đổi (%)	
D0	1,07 ± 0,32		1,16 ± 0,23		<0,05
D30	1,14 ± 0,23	↑ 6,5	1,08 ± 0,26	↓ 6,8	>0,05
D60	1,16 ± 0,24	↑ 8,4	1,07 ± 0,28	↓ 7,9	>0,05
p ₀₋₃₀	>0,05		>0,05		
p ₀₋₆₀	>0,05		>0,05		

Nhận xét: nồng độ HDL- C ở nhóm uống cao lỏng Đại an có xu hướng tăng lên sau 30 ngày và 60 ngày điều trị, tuy nhiên sự thay đổi so với trước điều trị không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Ở nhóm uống Axore, nồng độ HDL-C trung bình ở các thời điểm có xu hướng giảm nhưng sự khác biệt so với trước điều trị không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.23. Sự thay đổi nồng độ LDL- C của các bệnh nhân sau điều trị.

Thời điểm \ Nhóm	Cao Đại an (n= 60) (1)		Axore 10mg (n=60) (2)		P ₁₋₂
	$\bar{X} \pm SD$ (mmol/L)	Mức giảm (%)	$\bar{X} \pm SD$ (mmol/L)	Mức giảm (%)	
D0	3,94 ± 1,39		4,18 ± 1,51		>0,05
D30	2,53 ± 0,96	24,2	3,21 ± 0,85	23,2	<0,05
D60	2,87 ± 0,88	14,1	2,85 ± 0,64	31,8	>0,05
P ₀₋₃₀	<0,001		<0,001		
P ₀₋₆₀	<0,01		<0,001		

Nhận xét: - Sau 30 ngày và 60 ngày điều trị, nồng độ LDL- C trung bình của bệnh nhân ở cả 2 nhóm nghiên cứu đều giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01 - 0,001$).

- Mức độ giảm nồng độ LDL- C so với trước điều trị ở nhóm uống cao lỏng Đại an tương đương với nhóm Axore ($p > 0,05$) tại thời điểm sau 60 ngày điều trị.

Bảng 3.24. Tác dụng của cao lỏng Đại an trên chỉ số TC/HDL- C

Thời điểm \ Nhóm	Cao Đại an (n= 60) (1)		Axore 10mg (n=60) (2)		P ₁₋₂
	$\bar{X} \pm SD$	Mức giảm (%)	$\bar{X} \pm SD$	Mức giảm (%)	
D0	5,72 ± 1,22		5,49 ± 1,15		>0,05
D30	5,16 ± 1,35	9,7	5,30 ± 1,33	3,4	>0,05
D60	4,82 ± 1,38	15,7	5,02 ± 1,17	8,5	>0,05
P ₀₋₃₀	<0,01		>0,05		
P ₀₋₆₀	<0,001		<0,01		

Nhận xét: Cao lỏng Đại an đã làm giảm rõ rệt chỉ số TC/HDL- C sau 30 ngày và 60 ngày điều trị ($p < 0,01 - 0,001$). Tác dụng này tương đương với Axore 10mg/24 giờ ($p > 0,05$).

Bảng 3.25. Tác dụng của cao lỏng Đại an trên chỉ số LDL-C/HDL- C

Thời điểm	Cao Đại an (n= 60) (1)		Axore 10mg (n=60) (2)		P ₁₋₂
	$\bar{X} \pm SD$	Mức giảm (%)	$\bar{X} \pm SD$	Mức giảm (%)	
D0	3,70± 0,99		3,62± 1,22		>0,05
D30	3,03 ± 0,96	3,8	3,10 ± 1,09	14,1	>0,05
D60	2,73 ± 1,01	13,3	2,87 ± 0,73	20,4	>0,05
p ₀₋₃₀	<0,01		<0,01		
p ₀₋₆₀	<0,01		<0,01		

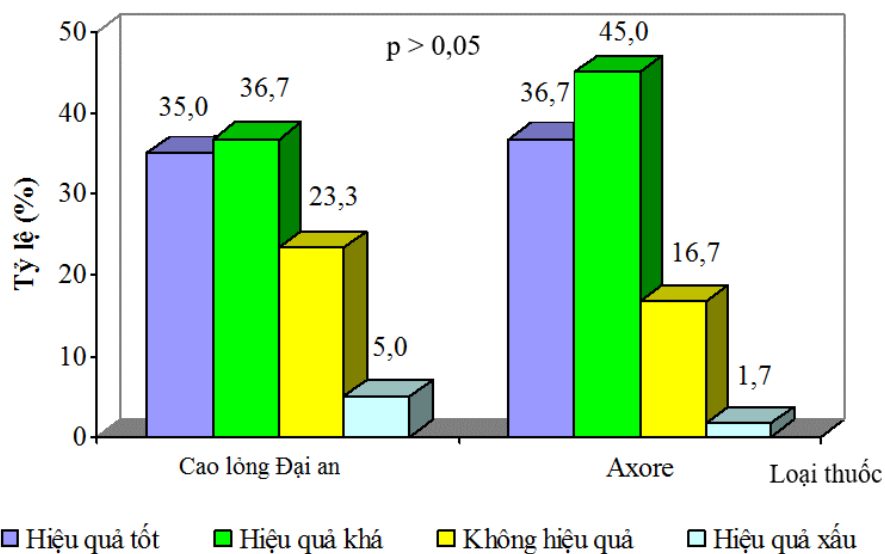
Nhận xét:

- Sau 30 ngày và 60 ngày điều trị, chỉ số LDL-C/HDL- C của các bệnh nhân ở cả 2 nhóm giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

- Mức độ giảm chỉ số này ở nhóm uống cao lỏng Đại an tương đương với nhóm Axore với $p > 0,05$.

3.2.7. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu theo tiêu chuẩn đã đưa ra

3.2.7.1. Đánh giá hiệu quả điều trị theo YHHĐ



Biểu đồ 3.11. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu theo tiêu chuẩn YHHĐ

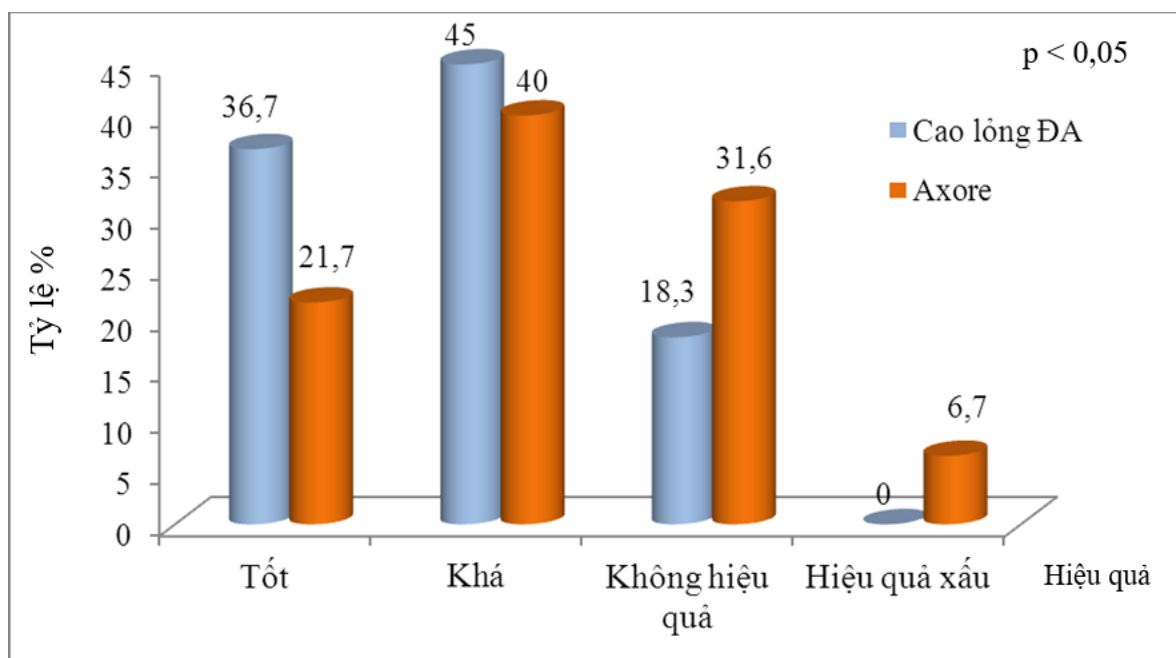
Nhận xét:

- Nhóm bệnh nhân uống cao lỏng Đại an cho kết quả điều trị tốt là 35%, khá là 36,7%, không hiệu quả là 23,3% và hiệu quả xấu là 5,0%.

- Nhóm bệnh nhân uống viên Axore 10mg cho kết quả điều trị tốt là 36,7%, khá: 45,0%, không hiệu quả: 16,7% và hiệu quả xấu chiếm tỷ lệ 1,7%.

- Sự khác biệt trong kết quả điều trị giữa cao lỏng Đại an và Axore không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.7.2. Đánh giá hiệu quả điều trị theo YHCT



Biểu đồ 3.12. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu theo tiêu chuẩn YHCT

Nhận xét: Sau điều trị, số bệnh nhân đạt hiệu quả tốt chiếm 36,7% ở nhóm cao lỏng Đại an và 21,7% ở nhóm Axore. Tổng số bệnh nhân có hiệu quả tốt và khá là 81,7% ở nhóm cao lỏng Đại an và 61,7% ở nhóm Axore. So sánh hiệu quả giữa 2 nhóm, nhận thấy cao lỏng Đại an có kết quả điều trị theo tiêu chuẩn YHCT tốt hơn so với nhóm Axore, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.8. Một số yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu của cao lỏng Đại an

3.2.8.1. Mối liên quan giữa hiệu quả điều trị với tình trạng THA

Bảng 3.26. Mối liên quan giữa tăng huyết áp và hiệu quả điều trị RLLPM

HA	Hiệu quả	Cao lỏng Đại an (n= 60) (1)		Axore 10mg (n=60) (2)		p ₁₋₂
		Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	
Không THA (a)	Tốt và khá	29	74,4	35	83,3	>0,05
	Không hiệu quả	10	25,6	7	16,7	
	Tổng	39	100,0	42	100,0	
Có THA (b)	Tốt và khá	14	66,7	14	77,8	>0,05
	Không hiệu quả	7	33,3	4	22,2	
	Tổng	21	100,0	18	100,0	
p _{a-b}		>0,05		>0,05		

Nhận xét:

- Hiệu quả điều trị tốt và khá bằng cao lỏng Đại an và Axore 10mg ở nhóm bệnh nhân THA không khác biệt so với nhóm bệnh nhân THA ($p > 0,05$).

- Đối với những bệnh nhân không THA và có bị THA, hiệu quả điều trị tốt và khá của nhóm uống cao lỏng Đại an ít hơn so với nhóm Axore nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.8.2. Mối liên quan giữa hiệu quả điều trị với phân loại RLLPM

Bảng 3.27. Tác dụng của thuốc trên các thành phần lipid máu theo phân loại của Fredrickson

Phân loại	Hiệu quả	Cao lỏng Đại an (n= 60) (1)		Axore 10mg (n=60) (2)		p ₁₋₂
		Số BN	(%)	Số BN	(%)	
Typ IIa (a)	Tốt và khá	13	76,5	8	66,7	>0,05
	Không hiệu quả	4	23,5	4	33,3	
	Tổng	17	100,0	12	100,0	
Typ IIb (b)	Tốt và khá	15	78,9	34	89,5	>0,05
	Không hiệu quả	4	21,1	4	10,5	
	Tổng	19	100,0	38	100,0	
Typ IV (c)	Tốt và khá	15	62,5	7	70,0	>0,05
	Không hiệu quả	9	37,5	3	30,0	
	Tổng	24	100,0	10	100,0	
P _{a-b-c}		>0,05		>0,05		

Nhận xét:

- Ở nhóm uống cao lỏng Đại an cũng như Axore, hiệu quả điều trị tốt và khá ở các thể RLLPM theo Fredrickson khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Ở những bệnh nhân RLLPM typ IIa, hiệu quả điều trị tốt và khá của nhóm uống cao lỏng Đại an cao hơn so với nhóm Axore, với bệnh nhân RLLPM typ IIb và IV, hiệu quả tốt và khá của nhóm uống cao lỏng Đại an thấp hơn so với nhóm Axore, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.8.3. Mối liên quan giữa hiệu quả điều trị với thể bệnh của YHCT

Bảng 3.28. So sánh hiệu quả điều trị giữa các thể bệnh YHCT

Thể bệnh Chỉ số Lipid (mmol/l)	Đàm trọc ứ trệ (n = 30) (1)	Tỳ thận dương hư n = 18 (2)	Can thận âm hư n = 12 (3)	p
	% Thay đổi	% Thay đổi	% Thay đổi	
Cholesterol	↓16.28 ± 19.62	↓16.82 ± 19.44	↓13.70 ± 15.78	P >0,05 P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05 P ₂₋₃ >0,05
Triglycerid	↓22.71 ± 29.90	↓11.93 ± 21.16	↓18.49 ± 30.90	P >0,05 P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05 P ₂₋₃ >0,05
HDL-C	↑6.52 ± 32.27	↑10.06 ± 22.74	↑7.86 ± 29.03	P >0,05 P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05 P ₂₋₃ >0,05
LDL-C	↓16.07 ± 29.54	↓15.35 ± 27.77	↓12.84 ± 17.87	P >0,05 P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05 P ₂₋₃ >0,05

Nhận xét: Sau 60 ngày điều trị bằng cao lỏng Đại an, mức độ giảm của các chỉ số Cholesterol và LDL-C ở thể bệnh Đàm trọc ứ trệ và Tỳ thận dương hư có xu hướng nhiều hơn so với thể bệnh Can thận âm hư. Tuy nhiên sự khác biệt giữa 3 thể bệnh là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Đối với chỉ số TG và HDL-C, mức độ thay đổi trước và sau điều trị là không khác biệt giữa 3 thể bệnh với $p > 0,05$.

3.2.9. Đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc

Bảng 3.29. Tần số mạch của các bệnh nhân trước và sau điều trị.

Thời điểm \ Nhóm	Cao lỏng Đại an n= 60 (1) ($\bar{X} \pm SD$)	Axore 10mg n=60 (2) ($\bar{X} \pm SD$)	P ₁₋₂
D0	81,0 ± 5,7	80,4 ± 3,8	>0,05
D30	81,4 ± 4,8	79,9 ± 4,5	>0,05
D60	81,8 ± 4,4	80,2 ± 4,2	>0,05
p ₀₋₃₀	>0,05	>0,05	
p ₀₋₆₀	>0,05	>0,05	

Nhận xét: sau 30 ngày và 60 ngày điều trị, tần số mạch của các bệnh nhân ở cả 2 nhóm biến đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.30. Thay đổi một số chỉ số huyết học sau điều trị.

Chỉ số \ Nhóm	Cao lỏng Đại an (n= 60) ($\bar{X} \pm SD$)		Axore 10mg (n=60) ($\bar{X} \pm SD$)	
	D ₀	D ₆₀	D ₀	D ₆₀
SL hồng cầu (T/l)	4,24 ± 0,43	4,32 ± 0,58	4,49 ± 0,49	4,51 ± 0,50
	p ₀₋₆₀ >0,05		p ₀₋₆₀ >0,05	
Hemoglobin (g/l)	127,17 ± 13,96	129,61 ± 13,76	135,61 ± 14,19	138,87 ± 12,90
	p ₀₋₆₀ >0,05		p ₀₋₆₀ >0,05	
SL bạch cầu (G/l)	6,64 ± 1,69	6,34 ± 1,78	6,94 ± 1,54	7,06 ± 1,50
	p ₀₋₆₀ >0,05		p ₀₋₆₀ >0,05	
SL tiểu cầu (G/l)	245,27 ± 44,71	253,59 ± 64,24	250,58 ± 69,53	259,41 ± 56,86
	p ₀₋₆₀ >0,05		p ₀₋₆₀ >0,05	

Nhận xét: không có sự khác biệt về các chỉ số huyết học trước và sau điều trị ở cả 2 nhóm bệnh nhân ($p > 0,05$).

Bảng 3.31. Thay đổi một số chỉ số hóa sinh máu sau điều trị.

Nhóm Chỉ số	Cao lỏng Đại an ($\bar{X} \pm SD$)		Axore 10mg ($\bar{X} \pm SD$)	
	D ₀	D ₆₀	D ₀	D ₆₀
AST (U/l)	27,56 ± 9,75	23,84 ± 6,73	32,88 ± 19,16	37,25 ± 13,26
	p ₀₋₆₀ > 0,05		p ₀₋₆₀ > 0,05	
ALT (U/l)	26,41 ± 10,35	26,33 ± 6,75	30,99 ± 18,20	36,34 ± 13,17
	p ₀₋₆₀ > 0,05		p ₀₋₆₀ > 0,05	
Ure (mmol/l)	5,44 ± 1,56	5,40 ± 1,43	5,41 ± 1,54	4,94 ± 1,09
	p ₀₋₆₀ > 0,05		p ₀₋₆₀ < 0,01	
Creatinin (μmol/l)	96,52 ± 51,2	97,4 ± 17,8	88,1 ± 15,1	87,6 ± 14,5
	p ₀₋₆₀ > 0,05		p ₀₋₆₀ > 0,05	
Glucose (mmol/l)	5,23 ± 0,73	5,39 ± 0,75	5,20 ± 0,89	4,92 ± 0,63
	p ₀₋₆₀ > 0,05		p ₀₋₆₀ < 0,05	

Nhận xét: sau 60 ngày uống thuốc, hoạt độ enzyme AST, ALT có xu hướng giảm ở nhóm bệnh nhân uống cao lỏng Đại an so với trước uống thuốc trong khi nhóm bệnh nhân uống Axore lại có xu hướng làm tăng AST, ALT. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Các chỉ số hóa sinh máu khác như ure, creatinine, glucose có biến đổi so với trước điều trị nhưng giá trị các chỉ số vẫn nằm trong giới hạn bình thường.

Bảng 3.32. Một số tác dụng không mong muốn.

Triệu chứng	Cao lỏng Đại an (n=60)		Axore 10mg (n=60)		Tổng (n=120)	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Mệt mỏi	0	0	2	3,4	1	0,8
Đau cơ	0	0	1	1,7	1	0,8
Mẩn ngứa	0	0	0	0	0	0
Khó tiêu	2	3,3	1	1,7	3	2,5
Ỉa chảy	1	1,7	0	0	1	0,8
Táo bón	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Trong quá trình điều trị, có 3 bệnh nhân ở nhóm uống cao lỏng Đại an có hiện tượng rối loạn tiêu hóa, chiếm 5%. Các triệu chứng ở mức độ nhẹ và tự khỏi sau vài ngày không cần điều trị. Nhóm bệnh nhân uống Axore có 4 bệnh nhân xuất hiện các tác dụng phụ như: mệt mỏi, đau cơ, rối loạn tiêu hóa. Ngoài ra chúng tôi chưa nhận thấy các tác dụng không mong muốn nào khác trên lâm sàng.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. SỰ LỰA CHỌN BÀI THUỐC ĐẠI AN HOÀN TRONG ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU

Bài thuốc “Đại an hoàn” của tác giả Chu Đan Khê, được ghi trong cuốn Đan Khê Tâm Pháp. Thành phần của bài thuốc gồm: Sơn tra 24g; Thần khúc 08g; Trần bì 04g; Bán hạ chế 12g; Phục linh 12g; Liên kiều 04g; Lai phục tử 04g; Bạch truật 12g.

Đây là bài thuốc có tác dụng tiêu thực, kiện tỳ hòa vị, thanh nhiệt lợi thấp, thường được sử dụng trên lâm sàng với tác dụng tiêu thực bỏ tỳ, chữa chứng tỳ hư thực trệ không hóa, đại tiện lỏng, chủ trị thực tích đình trệ, đầy bụng hoặc đau bụng, chán ăn hoặc đại tiện không nhuận, rêu lưỡi dày nhơn, mạch hoạt.

Các vị: Sơn tra, Lai phục tử, Thần khúc đều có tác dụng tiêu thực nhưng Sơn tra chủ yếu là tiêu tích do chất dầu mỡ, Lai phục tử tiêu tích do chất đường bột thêm tác dụng giáng khí hóa đàm, Thần khúc tiêu thực do ngoại cảm ảnh hưởng chức năng tỳ vị đều là chủ dược. Bán hạ, Trần bì, Phục linh hành khí hòa vị hóa thấp. Liên kiều tán kết thanh nhiệt. Bạch truật để kiện tỳ táo thấp.

Dựa trên lý luận: tỳ là nguồn sinh đàm, tỳ khí hư không vận hóa được thủy cốc 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 mà thành đàm. Như vậy, bài thuốc với tác dụng chính là kiện tỳ lợi thấp sẽ giải quyết được vào gốc của bệnh (bản), từ đó tác động đến “tiêu” là đàm trọc, huyết ứ và cải thiện các

triệu chứng trên lâm sàng. Bài thuốc này nhằm giải quyết chứng đàm thấp trệ có thể liên hệ với hội chứng RLLPM của YHHĐ do yếu tố ăn uống, sinh hoạt gây nên.

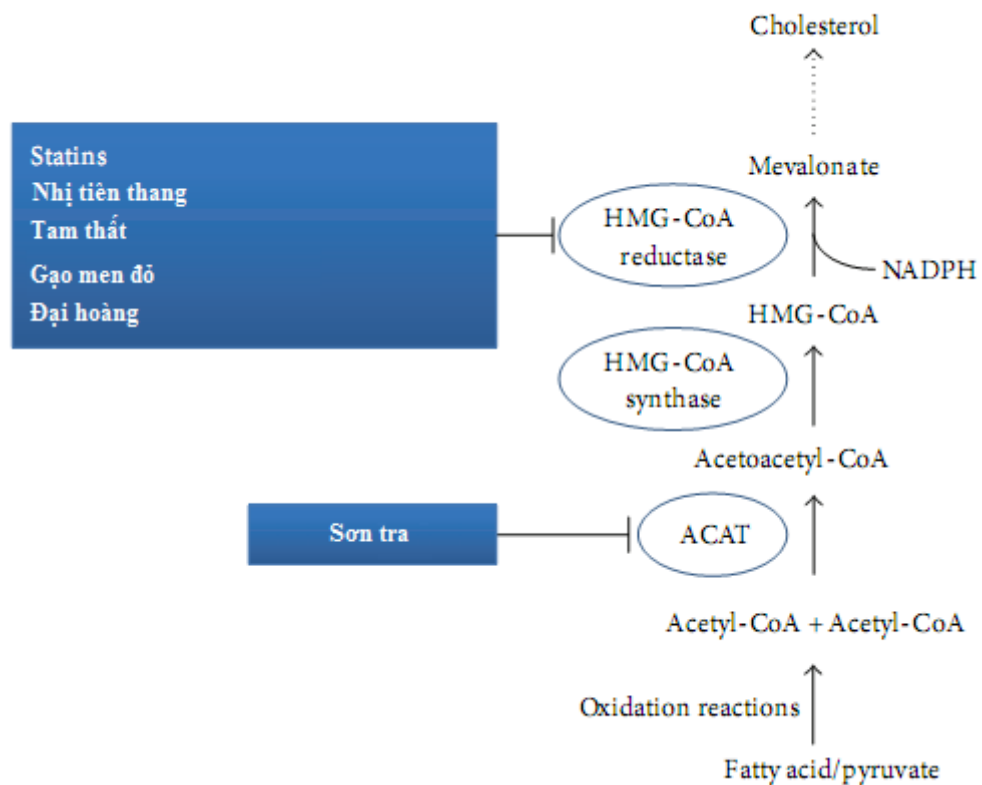
Tuy chưa được sử dụng trên lâm sàng để điều trị RLLPM, nhưng trong bài thuốc lại có nhiều vị đã được các nhà nghiên cứu trên thế giới khảo sát hiệu lực đơn lẻ đối với các thành phần lipid máu [51], ví dụ như:

*** Sơn tra (*Fructus crataegi*):**

Hoạt chất chính là flavonoid, acid triterpenic. Nghiên cứu trên người: uống dịch chiết, liều 3,6g/kg/ngày trong 3 tháng; trên chuột: cho uống 100mg/kg/ngày x 4 tuần thấy có tác dụng làm giảm TG, TC và LDL-C [113], [114].

Quả chín của cây Sơn tra có tác dụng kích thích tiêu hóa, kiện vị, khứ trọc, hạ lipid máu, hành khí và khứ huyết ứ [49]. Các nghiên cứu đã cho thấy, dịch chiết Sơn tra có tác dụng điều chỉnh RLLPM bằng cách hoạt hóa PPAR α dẫn đến giảm nồng độ lipid máu. Sơn tra rất giàu thành phần acid triterpenic (như acid oleanolic và acid ursolic) và polyphenol (như epicatechin, procyanidin, hyperoside, isoquercitrin và acid chlorogenic). Acid Oleanolic và acid ursolic trong Sơn tra được cho là có tác dụng làm giảm nồng độ VLDL and LDL cholesterol huyết tương bằng cách ức chế enzym acyl CoA-cholesterol acyl-transferase tại ruột (ACAT, enzyme có mặt trong quá trình chuyển hóa mevalonate để tổng hợp cholesterol) [115]. Ngoài ra, dịch chiết Sơn tra còn ức chế quá trình hình thành XVĐM bằng cách làm giảm đáp ứng của các cytokin viêm và điều hòa chức năng nội mô mạch máu trên chuột gây RLLPM bằng chế độ ăn nhiều acid béo [116]. Sơn tra cũng đã được chứng minh là có khả năng làm giảm nồng độ TC và LDL-C. Xue J. và cộng sự (2006) nghiên cứu sâu hơn về cơ chế điều hòa lipid máu của ursolic acid và quercetin đã nhận thấy quercetin có khả năng ức chế tổng hợp cholesterol nội bào, có thể do tác dụng ức chế hoạt động của HMG-CoA reductase; trong khi đó, ursolic acid có khả năng làm tăng số lượng các mRNA của enzym

cholesterol 7 α -hydroxylase (C7 α H), thúc đẩy quá trình chuyển cholesterol thành acid mật, làm giảm được nồng độ cholesterol trong gan cũng như trong huyết tương [117].



Sơ đồ 4.1. Cơ chế giảm lipid máu của Sơn tra (*Crataegi Fructus*)

(Nguồn: Sham T. T. et al., 2014, "A Review on the Traditional Chinese Medicinal Herbs and Formulae with Hypolipidemic Effect", *BioMed Research International*, Volume 2014, Article ID 925302) [10]

* Bán hạ [*Pinelliae ternata (Thunb.) Breit.*]:

Tác dụng hạ lipid máu của thân rễ Bán hạ cũng đã được chỉ ra trên thực nghiệm. Kim Y. J. và cộng sự (2006) đã chỉ ra rằng, Bán hạ có tác dụng hạ TG và acid béo tự do trong máu, ngoài ra còn có khả năng tăng sinh nhiệt, do đó Bán hạ có thể có tác dụng chống béo phì [118]. Bên cạnh đó, thành phần β -sitosterol – một sterol thực vật trong thân rễ Bán hạ – cũng có thể liên

quan tới tác dụng hạ lipid máu của dược liệu này [51]. Meguro và cộng sự đã đưa ra một vài cơ chế về khả năng hạ cholesterol máu của các sterol thực vật (phytosterols). Các sterol thực vật có cấu trúc tương tự cholesterol và có thể thay thế cholesterol trong các hạt mixen. Sự thay thế này làm giảm nồng độ các hạt mixen có chứa cholesterol và làm giảm sự hấp thu cholesterol [50].

*** Liên kiều (*Forsythia Suspensa Vahl*):**

Nghiên cứu in vitro cho thấy thành phần arcitin trong quả Liên kiều cũng là hoạt chất có tác dụng hạ lipid máu, thể hiện ở khả năng làm giảm nồng độ cholesterol và TG trong các tế bào HepG2 [12].

*** Bạch truật (*Atractylodes marocephala Koidz*):**

Bạch truật có tác dụng kiện tỳ ích khí, táo thấp, lợi thủy, cố biểu liễm hãn, an thai. Một số nghiên cứu sàng lọc đã bước đầu chỉ ra tác dụng điều chỉnh RLLPM của thân rễ Bạch truật trên các mô hình gây RLLPM ngoại sinh và nội sinh [119].

*** Trần bì (*Pericarpium Citri reticulatae*)**

Nghiên cứu thực nghiệm của tác giả Yang G. và cộng sự cho thấy sản phẩm chiết cồn của Trần bì làm giảm cholesterol toàn phần và LDL-C trên chuột gây mô hình tăng lipid máu bằng chế độ ăn giàu cholesterol [120].

*** Phục linh (*Poria cocos Wolf*):**

Nghiên cứu thực nghiệm bài thuốc Linh quế truật cam thang (LGZD) trong đó vị Bạch linh làm chủ dược, phối hợp với liệu pháp cắt giảm calo thấy nồng độ của ghrelin, một hormone đói ở nhóm chuột cho uống LGZD thấp hơn nhóm không uống LGZD. Do vậy, bài thuốc này có thể có tác dụng điều chỉnh sự ngon miệng trên chuột. Nghiên cứu trên lâm sàng, bài thuốc này khiến bệnh nhân dễ dàng tuân thủ liệu pháp cắt giảm calo do giảm cảm giác thèm ăn. Cơ chế điều chỉnh chuyển hóa lipid máu của bài thuốc là làm tăng chuyển hóa và vận chuyển FA thông qua điều tiết sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP-1c), acyl-CoA synthetase (ACSL) và ApoB-100.

Sự phối hợp Phục linh và Quế chi trong bài thuốc có tác dụng chủ yếu để ôn dương hành khí bằng cách làm tăng nồng độ hormon tuyến giáp trong huyết thanh và số lượng TR1 and CPT1A tại gan, làm tăng oxy hóa FA, do vậy có hiệu quả trong chứng thủy dịch đình trệ trong cơ thể, trong khi Bạch truật và Cam thảo có tác dụng hỗ trợ ôn Dương [72].

Ngoài ra, bài thuốc Đại an hoàn có các vị: Trần bì, Bán hạ, Phục linh, là thành phần của bài Nhị trần thang, thường được dùng nhiều trong các chứng đàm và đã được nghiên cứu về tác dụng hạ lipid máu. Tác giả Bùi Thị Mẫn đã nghiên cứu bài thuốc “Sơn tra nhị trần” thấy có tác dụng làm giảm 18,34% TC, 27,7% TG, 18,3% LDL-C, tăng 18,6% HDL-C [88].

4.2. TÍNH AN TOÀN CỦA CAO LỎNG ĐẠI AN

Cao lỏng Đại an đã được nghiên cứu độc tính cấp, kết quả cho thấy, chuột nhắt trắng uống đến liều 119g cao/kg/ngày, tương đương 357g dược liệu/kg/ngày, không thấy có chuột nào chết, chứng tỏ phạm vi an toàn của cao lỏng Đại an tương đối cao. Liều cao nhất không gây tiêu chảy trên chuột nhắt trắng là 13g cao/kg thể trọng/ngày tương đương 39g dược liệu/kg thể trọng/ngày.

Cao lỏng Đại an gồm 8 vị dược liệu. Một số dược liệu đã được xác định LD₅₀ theo đường uống, kết quả cho thấy phạm vi an toàn của các dược liệu đó cũng tương đối cao, ví dụ như LD₅₀ của Sơn tra cao gấp 315 lần liều dùng trên người [121], LD₅₀ của Bán hạ cao gấp 247 lần liều dùng trên người [122], các vị Thần khúc, Phục linh, Lai phục tử chưa xác định được LD₅₀ trên động vật thực nghiệm. Như vậy, cao lỏng Đại an là một dạng thuốc sử dụng khá an toàn.

Đối với thuốc YHHĐ, statin đã được chứng minh là nhóm thuốc điều trị có hiệu quả nhất giúp làm giảm đáng kể nồng độ LDL-C, và có các tác dụng có lợi khác ngoài tác dụng lên nồng độ LDL-C [3]. Tuy nhiên, những tác dụng không mong muốn của statin khi sử dụng kéo dài cũng rất

được quan tâm. Một trong những tác dụng không mong muốn hay gặp khi dùng statin dài ngày là tình trạng tăng hoạt độ transaminase gan. Do đó, cần thiết phải định lượng hoạt độ các transaminase gan trước và trong quá trình điều trị với statin.

Từ số liệu ở biểu đồ 3.6 và 3.7 cho thấy, ngay sau 4 tuần uống thuốc, hoạt độ AST và ALT huyết thanh thở uống atorvastatin 5 mg/kg đã tăng cao rõ rệt so với các lô còn lại trong nghiên cứu. Mức độ tăng hoạt độ các transaminase gan có xu hướng tăng tỷ lệ thuận với thời gian uống atorvastatin. Kết quả nghiên cứu này đã cho thấy rõ tác dụng không mong muốn khi sử dụng statin kéo dài để điều trị RLLPM. Đây chính là một trong các lý do khiến các thuốc có nguồn gốc tự nhiên, vừa mang lại hiệu quả điều trị vừa hạn chế được các tác dụng không mong muốn cho người bệnh ngày càng được quan tâm nghiên cứu và phát triển [10], [11]. Số liệu trong nghiên cứu này đã cho thấy, trên mô hình thực nghiệm, cả 2 lô uống cao lỏng Đại an đều không làm thay đổi hoạt độ aminotransaminase gan có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học sau 8 tuần nghiên cứu. Như vậy, sử dụng cao lỏng Đại an vừa mang lại hiệu quả điều trị, vừa hạn chế được tác dụng không mong muốn trên gan khi sử dụng kéo dài.

4.3. LỰA CHỌN THUỐC ĐỐI CHỨNG TRONG NGHIÊN CỨU

Trên mô hình nghiên cứu thực nghiệm, thuốc đối chứng được lựa chọn là viên nén Atorvastatin 10mg. Đây cũng là loại thuốc thường được các nhà nghiên cứu trên thế giới sử dụng làm thuốc đối chứng.

Dựa trên một số nghiên cứu dược lý về tác dụng hạ lipid máu của Statin, vị thuốc có vai trò “Quân” trong bài thuốc Đại an hoàn, đã được chứng minh có tác dụng làm giảm nồng độ TC, VLDL và LDL-c do ức chế hoạt động của enzyme HMG-CoA reductase và ức chế acyl CoA-cholesterol acyl-transferase tại ruột, thuộc nhóm cơ chế ức chế sinh tổng hợp cholesterol máu.

Atorvastatin là thuốc thuộc nhóm statin, là nhóm hiệu quả nhất trong điều trị rối loạn lipid máu hiện nay với cơ chế ức chế enzyme HMG-CoA reductase, làm giảm tổng hợp cholesterol và làm tăng hoạt động của các LDL receptor ở gan. Như vậy, việc nghiên cứu so sánh tác dụng của cao lỏng Đại an với thuốc y học hiện đại cũng một phần dựa trên cơ sở sự tương tự về cơ chế tác dụng giữa 2 loại thuốc.

Nghiên cứu thực nghiệm được tiến hành trên 3 mô hình: mô hình gây rối loạn lipid nội sinh, ngoại sinh và mô hình gây xơ vữa động mạch. Trong số các thuốc YHHĐ điều trị RLLPM, nhóm statin đã được chứng minh, ngoài tác dụng điều chỉnh RLLPM còn có hiệu quả tốt trong chống xơ vữa động mạch do các statin kích thích giải phóng NO, cải thiện chức năng nội mạc mạch, ổn định mảng xơ vữa, chống oxy hóa, chống viêm, chống huyết khối [32]. Do đó, dùng nhóm thuốc statin làm đối chứng trong nghiên cứu có thể đánh giá hiệu quả chống XVĐM của thuốc nghiên cứu một cách rõ ràng hơn.

Ngoài ra, trên mô hình gây RLLPM ngoại sinh, có thể nhận thấy mức độ tăng cholesterol máu rất rõ ràng (bảng 3.3). Với tác dụng hạ cholesterol mạnh, statin được coi là nhóm thuốc sử dụng chủ yếu trong điều chỉnh RLLPM so với các nhóm khác (ví dụ nhóm thuốc fibrat chủ yếu được chỉ định cho các trường hợp tăng triglycerid máu và các fibrat cũng tác dụng kém hơn hẳn statin trong điều trị XVĐM).

Trên lâm sàng, nghiên cứu cũng sử dụng Atorvastatin làm thuốc đối chứng, phù hợp với nghiên cứu thực nghiệm. Trong số các statin (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, rosuvastatin, pravastatin, simvastatin) thì atorvastatin có mức độ điều chỉnh rối loạn lipid máu vừa phải, có khuyến cáo sử dụng để dự phòng các biến cố tim mạch. Thuốc có giá thành phù hợp và sẵn có trên thị trường tại thời điểm nghiên cứu.

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

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

Công thức Friedewald tương đối tin cậy và được Chương trình giáo dục Quốc gia về Cholesterol của Mỹ (NCEP) khuyến cáo như một phương pháp thông thường để tính LDL-c vì giá thành rẻ và dễ thực hiện. Tuy nhiên công thức Friedewald không đáng tin cậy khi nồng độ TG > 400 mg/dL hay > 4,52 mmol/L [24]. Kết quả ở bảng 3.1 và bảng 3.2 cho thấy, nồng độ TG ở các lô tiêm P-407 đều tăng rất cao, do đó không thể tính toán nồng độ LDL-C theo công thức Friedewald.

LDL-C không phải là thành phần lipoprotein duy nhất gây xơ vữa, các lipoprotein chứa apo-B khác (VLDL, VLDL tàn dư, chylomiron tàn dư, IDL- những lipoprotein chứa nhiều TG) đều có khả năng gây xơ vữa. Vì vậy, NCEP đã đưa ra chỉ số non-HDL-c như một đích điều trị mới ở những bệnh nhân có nồng độ TG > 200 mg/dL hay > 2,26 mmol/L. Non-HDL-C được tính theo công thức sau: non-HDL-C = TC – (HDL-C) [24].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn P-407 liều 200 mg/kg tiêm màng bụng để gây RLLPM nội sinh trên chuột nhắt trắng, atorvastatin liều 100 mg/kg được sử dụng làm thuốc đối chứng. Từ liều atorvastatin, chúng tôi chọn liều cao lông Đại an là 19,2 g dược liệu/kg (*liều tương đương liều dùng trên người tính theo hệ số 12*), liều thử thấp hơn là 9,6g dược liệu/kg (*liều có tác dụng bằng một nửa liều dùng trên người, tính theo hệ số 12*) Atorvastatin và cao lông Đại an được uống kéo dài 7 ngày trước khi gây mô hình.

Poloxamer 407 (Pluronic® F-127, P-407) là một chất hoạt động bề mặt không ion hóa có khả năng gây RLLPM thông qua một số cơ chế liên quan đến các enzym tham gia vào quá trình chuyển hóa lipid. Kết quả nghiên cứu

cho thấy, ở các lô được tiêm màng bụng P-407, tất cả các thông số lipid máu đều tăng lên rõ rệt so với lô chứng sinh học, trong đó tăng cao nhất là nồng độ TG (gấp khoảng 10 lần so với nhóm chứng), nồng độ TC và nồng độ non-HDL-C tăng ít hơn, gấp khoảng 3 lần so với nhóm chứng. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy, trên chuột cống và chuột nhắt, mức tăng TG huyết tương do P-407 gây ra thường lớn hơn so với mức tăng TC [106], [107]. Do nồng độ TG tăng quá cao nên ở các lô uống atorvastatin và cao lỏng Đại an đều chưa nhận thấy có sự thay đổi nồng độ TG so với lô mô hình mặc dù các thuốc thử đã được uống kéo dài 7 ngày trước khi gây mô hình (bảng 3.1 và bảng 3.2).

Kết quả nghiên cứu cho thấy, tất cả chuột ở các lô sau khi được tiêm P-407 đều không có dấu hiệu bất thường, chuột vẫn đi lại bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, phân khô, không có chuột nào chết. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với những đánh giá về tính an toàn của P-407.

Với việc giảm liều P-407 đã cho thấy mức tăng vừa phải của các thông số TC và non-HDL-C (gấp khoảng 3 lần so với nhóm chứng), đồng thời chuột được uống atorvastatin và cao lỏng Đại an kéo dài 7 ngày trước khi gây mô hình RLLPM, vì vậy có thể nhận thấy sự thay đổi rõ rệt của nồng độ TC và non-HDL-C ở các lô uống atorvastatin và uống cao lỏng Đại an (bảng 3.2). Cao lỏng Đại an ở các liều 9,6 g dược liệu/kg và 19,2 g dược liệu/kg đều làm giảm có ý nghĩa thống kê các chỉ số TC, non-HDL-C so với lô mô hình ($p \leq 0,001$). Tác dụng hạ cholesterol máu của cao lỏng Đại an các liều 9,6 g dược liệu/kg và 19,2 g dược liệu/kg tương đương với atorvastatin 100 mg/kg, tác dụng này không phụ thuộc liều. Như vậy, cao lỏng Đại an đã thể hiện tác dụng điều chỉnh RLLPM khá tốt trên mô hình gây RLLPM nội sinh bằng P-407. Tác dụng gây RLLPM nội sinh của P-407 có liên quan đến một số enzym tham gia vào quá trình chuyển hóa lipid như ức chế hoạt động của

enzym LPL và $C7\alpha H$, kích thích hoạt động của HMG-CoA reductase và làm giảm số lượng LDLr [106], [107], [108].

Một số vị dược liệu trong cao lỏng Đại an cũng đã được chứng minh tác dụng hạ lipid thông qua cơ chế thay đổi hoạt động của các enzym trên. Thành phần quercetin trong quả Sơn tra có khả năng ức chế tổng hợp cholesterol nội bào có thể do tác dụng ức chế hoạt động của HMG-CoA reductase; trong khi đó, ursolic acid – một thành phần hóa học khác của Sơn tra – có khả năng làm tăng số lượng các mRNA của enzym cholesterol 7α -hydroxylase ($C7\alpha H$), thúc đẩy quá trình chuyển cholesterol thành acid mật, làm giảm được nồng độ cholesterol trong gan cũng như trong huyết tương [117]. Thân rễ Sinh khương có khả năng hạ lipid máu khá tốt nhờ tác dụng làm tăng số lượng LDLr và làm giảm số lượng của enzym HMG-CoA [13].

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

Kết quả ở bảng 3.3 cho thấy, sau 4 tuần uống hỗn hợp dầu cholesterol đã gây được tình trạng RLLPM trên chuột cống trắng ở lô mô hình, thể hiện ở sự tăng rõ rệt các chỉ số TC, LDL-C, HDL-C (đều tăng > 100%) ($p \leq 0,001$) nhưng không có sự thay đổi nồng độ TG so với trước nghiên cứu và so với lô chứng sinh học. Tuy đã điều chỉnh thành phần hỗn hợp dầu cholesterol theo nghiên cứu của Nguyễn Phương Thanh (2011), tình trạng RLLPM trong nghiên cứu của chúng tôi vẫn có một số điểm khác: nồng độ HDL-C tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học, trái ngược với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Phương Thanh có nồng độ HDL-C không bị ảnh hưởng [85]. Nguyên nhân gây tăng nồng độ HDL-C ở đây có thể do chuột không có Cholesteryl ester transfer protein (CETP), do đó khoảng 70% lượng cholesterol trong huyết tương được vận chuyển trong các phân tử HDL [110]. Như vậy, khi có tăng nồng độ cholesterol huyết tương có thể sẽ làm tăng nồng độ HDL-C ở chuột.

Dựa vào kết quả nghiên cứu tác dụng điều chỉnh RLLPM của cao lỏng Đại an trên mô hình gây RLLPM nội sinh ở trên cho thấy, cao lỏng Đại an liều bằng một nửa liều dùng trên người và liều tương đương liều dùng trên người bắt đầu thể hiện tác dụng điều chỉnh RLLPM, chúng tôi đã dùng hai liều: 4,8g dược liệu/kg/ngày (*liều có tác dụng bằng một nửa liều dùng trên người, tính theo hệ số 6*) và 9,6g dược liệu/kg/ngày (*liều tương đương liều dùng trên người tính theo hệ số 6*) trong suốt 4 tuần liên tục để đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của cao lỏng Đại an trên mô hình gây RLLPM ngoại sinh, so sánh với thuốc chuẩn là atorvastatin liều 10 mg/kg/ngày. Atorvastatin 10 mg/kg/ngày trên chuột cống trắng là liều mà nhiều nhà nghiên cứu trên thế giới sử dụng làm thuốc chuẩn để so sánh [4].

Từ số liệu ở biểu đồ 3.2 và 3.3 cho thấy, sau 4 tuần tiến hành nghiên cứu, cao lỏng Đại an ở cả hai liều và atorvastatin liều 10 mg/kg/ngày đều làm hạn chế RLLPM thể hiện qua sự giảm nồng độ TC, LDL-C. Nồng độ TG ở các lô uống atorvastatin và cao lỏng Đại an có xu hướng giảm so với lô mô hình, tuy nhiên chỉ có atorvastatin 10 mg/kg có tác dụng làm giảm nồng độ có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình sau 4 tuần uống thuốc. Số liệu ở các biểu đồ 3.2 và 3.3 cũng cho thấy cao lỏng Đại an liều 4,8g dược liệu/kg/ngày thể hiện tác dụng tốt hơn cao lỏng Đại an liều 9,6g dược liệu/kg/ngày, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Dựa trên các khảo sát hiệu lực đơn lẻ đối với các thành phần lipid máu của một số dược liệu thành phần của cao lỏng Đại an, có một số cơ chế hạ lipid máu có thể giải thích phần nào tác dụng điều chỉnh RLLPM của thuốc. Một trong những cơ chế đó là khả năng ức chế hấp thu lipid trong thức ăn của thân rễ Bán hạ liên quan đến thành phần β -sitosterol [50], [51].

Thân rễ Sinh khương (thành phần dùng trong quá trình bào chế vị thuốc Bán hạ) với tác dụng làm tăng số lượng các LDLr, từ đó làm tăng thu

giữ LDL-C, VLDL-C, các LP tàn dư – các LP có chứa nhiều ApoB và ApoE, giúp làm giảm nồng độ cholesterol và TG. Khả năng làm giảm số lượng enzym HMG-CoA reductase cũng góp phần hạ lipid trong mô hình gâu RLLPM ngoại sinh của thân rết Sinh khương [13]. Hiệu quả của bài thuốc cao lỏng Đại an trong điều chỉnh RLLPM còn được tăng cường nhờ khả năng hạ lipid máu của một số dược liệu khác như Sơn tra với tác dụng làm giảm số lượng HMG-CoA reductase và tăng số lượng mRNA của C7 α H [117], Bạch truật với những cơ chế đang tiếp tục được nghiên cứu trên thực nghiệm.

4.4.3. Tác dụng chống xơ vữa động mạch của cao lỏng Đại an trên thực nghiệm

Từ số liệu ở biểu đồ 3.5 có thể thấy một lần nữa tác dụng hạ lipid máu khá tốt của cao lỏng Đại an trên mô hình gâu XVĐM: làm giảm rõ rệt nồng độ TG, TC và LDL-C so với lô mô hình, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về hiệu quả điều trị ở 2 lô uống cao lỏng Đại an. Tác dụng điều chỉnh RLLPM của cao lỏng Đại an còn được thể hiện một phần thông qua đánh giá hình ảnh vi thể và đại thể gan thỏ. Gan nhiễm mỡ là tình trạng tích lũy mỡ trong các tế bào gan. RLLPM là một trong những nguyên nhân hay gặp gây nên tình trạng thoái hóa mỡ của gan.

Vì vậy, đánh giá tình trạng gan nhiễm mỡ thông qua hình ảnh mô bệnh học của gan cũng góp phần đánh giá hiệu quả điều trị RLLPM của cao lỏng Đại an. Từ kết quả nghiên cứu ở bảng 3.5 có thể thấy mức độ thoái hóa mỡ của gan ở các lô uống atorvastatin và cao lỏng Đại an có xu hướng giảm hơn so với lô mô hình. Như vậy, cao lỏng Đại an có tác dụng điều chỉnh RLLPM khá tốt, đồng thời cải thiện được phần nào tình trạng thoái hóa mỡ của gan.

Tác dụng của cao lỏng Đại an đối với các thành phần lipid máu ở thỏ qua kết quả nghiên cứu đã tương đối rõ nhưng vẫn chỉ là những bằng chứng gián

tiếp đối với XVĐM. Để khẳng định tác dụng giảm XVĐM của cao lỏng Đại an, chúng tôi đã khảo sát về hình thái mô bệnh học động mạch chủ (ĐMC) của 5 nhóm thử nghiệm cứu. Hình ảnh đại thể và vi thể ĐMC của thỏ đã cho thấy rõ hiệu quả chống XVĐM của atorvastatin và cao lỏng Đại an, cao lỏng Đại an liều cao thể hiện tác dụng tốt hơn liều thấp: 3/3 mẫu bệnh phẩm của lô uống Atorvastatin 5 mg/kg, 2/3 mẫu bệnh phẩm của lô uống cao lỏng Đại an 4,8g dược liệu/kg có hình ảnh cấu trúc vi thể bình thường (hình 3.3 và 3.5). Statin đã được chứng minh có tác dụng ngăn ngừa sự hình thành và ổn định mảng xơ vữa với một số cơ chế rõ ràng: cơ chế chống viêm với cải thiện chức năng nội mạc mạch làm tăng giải phóng NO, giảm sự kết dính bạch cầu, ức chế giải phóng CRP (C-reactive protein, protein phản ứng C); cơ chế chống oxy hóa với ức chế hoạt động của NAD(P)H oxidase, giảm sự hình thành của các superoxid, đồng thời giảm sự hình thành các LDL bị oxy hóa; một số cơ chế khác như tăng tổng hợp collagen, ức chế sự giải phóng các metalloproteinase - enzym tiêu protein – bởi các đại thực bào được hoạt hóa.... Một số dược liệu của cao lỏng Đại an có tác dụng chống viêm và/hoặc chống oxy hóa, do vậy đây cũng có thể những cơ chế chủ yếu chống XVĐM của thuốc [113], [116], [119].

4.5. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN RỐI LOẠN LIPID MÁU

4.5.1. Tuổi và giới

4.5.1.1. Tuổi

Qua bảng 3.6 thấy tuổi trung bình của các bệnh nhân là $63,4 \pm 10,5$ tuổi. Phần lớn bệnh nhân là người cao tuổi, từ ≥ 60 tuổi (66,7%). Phân bố độ tuổi của các bệnh nhân ở nhóm uống cao lỏng Đại an và Axore khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Ánh (2006): tuổi trung bình của bệnh nhân RLLPM là 56,3 tuổi; trong đó tuổi thấp nhất là 40 và tuổi cao nhất là 77 tuổi. Tuổi từ 45-60 chiếm đa số: có 45/60 bệnh nhân (75%), tuổi trên 60 có 8/60 bệnh nhân (13,3%) và tuổi dưới 45 có 7/60 bệnh nhân (11,7%) [90].

Trần Thị Tới (2006) thấy những bệnh nhân THA có RLLPM chủ yếu là lứa tuổi trên 50. Tuổi từ 51 đến 59 chiếm 47,1%, từ 61 đến 70 chiếm 29,4%, từ 71 đến 80 là 17,6% [91].

“Hải thượng y tông tâm lĩnh” viết: “Bốn mươi tuổi thiên quý suy kém hết một nửa, sự sinh hoạt hàng ngày cũng giảm sút, năm mươi tuổi mình mẩy nặng nề, tai không tỏ, mắt không sáng”. Sau bốn mươi tuổi cơ thể chuyển từ thịnh sang suy, công năng tạng phủ bị suy giảm, khí hư huyết ú. Theo YHHĐ ngoài năm mươi tuổi thường giảm hoạt động, có nhiều thay đổi trong chu kỳ sinh học, sức đề kháng cơ thể suy yếu, có nhiều bệnh phát sinh, có nhiều stress do ngoại cảnh sống...do vậy ở tuổi này vừa dễ phát sinh bệnh tật vừa đang trên đà lão hoá. Theo “Tổ Vấn. Thương cổ thiên chân luận” viết: “Nữ 49 tuổi, nam 64 tuổi mạch nhâm hư, mạch xung suy, thiên quý suy kiệt, công năng tạng phủ suy giảm” điều này nói lên: con người bắt đầu từ tuổi trung niên thận tinh thận khí dần dần suy thoái, lục phủ ngũ tạng theo đó mà suy yếu dần, chức năng vận hoá của tỳ cũng ngày một kém đi, điều này có thể gây ra sự khác thường trong chuyển hoá dinh huyết. Do đó trên lâm sàng thường phần lớn người bị RLLPM gặp ở tuổi trung niên trở lên, điều này cũng liên quan mật thiết đến sự hư tổn của thận tinh và thận khí.

Theo Y học hiện đại độ tuổi ngoài 50 thường giảm hoạt động, có nhiều thay đổi trong chu kỳ sinh học, đặc biệt là phải chịu nhiều stress do hoàn cảnh sống mang lại... Vì vậy, người ở lứa tuổi này vừa dễ “phát phì”, vừa đang trên đà “lão hoá”. Điều này chứng tỏ rối loạn lipid máu và chứng đàm ẩm của y học cổ truyền có liên quan mật thiết đến tuổi.

4.5.1.2. Giới

YHHD không chứng minh giới tính có liên quan đến RLLPM, mặt khác ở độ tuổi ≥ 60 đối với nam và ≥ 55 đối với nữ đều là một yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch và chuyển hóa và có nguy cơ tương đương nhau về mắc các bệnh tim mạch và chuyển hóa như tăng đường máu và RLLPM.

Kết quả nghiên cứu (biểu đồ 3.8) cho thấy tỷ lệ RLLPM ở nữ giới (71,7%) cao hơn so với nam giới (28,3%). Phân bố giới tính của các bệnh nhân ở nhóm uống cao lỏng Đại an và Axore khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Có một số nghiên cứu lại cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nam nhiều hơn bệnh nhân nữ. Nguyễn Văn Ánh (2006) nghiên cứu trên 60 bệnh nhân, trong đó có 34 nam (56,7 %) và 26 nữ (43,3%) [90]. Trần Thị Tới (2006) cũng thấy tỷ lệ bệnh nhân nam gặp nhiều hơn nữ, tuy nhiên sự khác biệt về giới nam và nữ trong nhóm nghiên cứu chưa có ý nghĩa thống kê (nam chiếm 55,9%, nữ chiếm 44,1%) [91].

4.5.2. Nghề nghiệp

Qua nghiên cứu thấy nghề nghiệp của các bệnh nhân RLLPM chủ yếu là tự do, buôn bán (58,3%), tiếp đến là lao động trí óc (22,5%). Số người lao động chân tay chiếm tỷ lệ thấp (6,7%). Phân bố nghề nghiệp của các bệnh nhân ở nhóm uống cao lỏng Đại an và Axore khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), (biểu đồ 3.9).

Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai (2006) là tỷ lệ RLLPM ở người lao động chân tay có tỷ lệ ($\leq 20,1\%$) ít hơn so với những người là cán bộ, viên chức và hưu trí [43].

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Ánh (2006) cho thấy đa số bệnh nhân RLLPM là công chức, viên chức. Những người này thường lao động trí óc,

làm việc văn phòng ngồi nhiều, ít hoạt động thể lực, ăn uống không hợp lý, chịu tác động nhiều bởi yếu tố stress sẽ làm bệnh dễ phát sinh [90].

Theo y học cổ truyền, tỳ là nguồn sinh ra đàm, tỳ hư có thể do tình chí: lo, nghĩ, giận dữ, làm tổn thương can tỳ, can mộc khắc tỳ thổ làm tổn thương tỳ vị, làm tỳ giảm hoặc mất khả năng vận hoá thuỷ cốc, tân dịch tụ lại thành đàm ẩm. Vận động có tác động bao quát toàn diện đối với rối loạn chuyển hoá lipid, do chuyển hoá vốn được điều hoà bởi nhiều hệ thống, trong đó khâu quan trọng là hệ thống thần kinh trung ương. Tập luyện không chỉ làm cho cơ thể khang kiện mà còn giúp cho tinh thần thoải mái, giải tỏa được stress. Nhóm lao động chân tay do vận động thể lực nhiều, ít bị stress, nên tỉ lệ mắc bệnh ít. Ngoài ra, đối tượng cán bộ hưu rất quan tâm đến sức khỏe và do có nhiều thời gian tập luyện thể dục, chế độ ăn uống hợp lý nên bệnh rối loạn lipid máu ít phát sinh.

Theo y học cổ truyền “cửu toạ thương khí”, ý nói người ít vận động ngồi nhiều dễ làm tổn thương khí hại tỳ, dễ sinh chứng đàm thấp. Điều này cả y học hiện đại và y học cổ truyền đều chứng tỏ rằng yếu tố nghề nghiệp có tác động đến bệnh rối loạn lipid máu.

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

4.5.3.1. Thừa cân, béo phì

Do điều kiện kinh tế phát triển, nên chế độ ăn có nhiều protid, lipid, glucid, ăn ít chất xơ, dẫn đến thừa năng lượng nên béo phì. Các nghiên cứu đều cho thấy béo phì thường đi đôi với rối loạn lipid máu và dễ bị vữa xơ động mạch.

Kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ số BMI trung bình của các bệnh nhân RLLPM là $22,8 \pm 2,1$ kg/m². Tỷ lệ bệnh nhân thừa cân và béo phì ở bệnh nhân RLLPM là 45,0%. Tỷ lệ bệnh nhân thừa cân và béo phì của các bệnh

nhân ở nhóm uống cao lỏng Đại an (45,0%) và Axore (45,0%) khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), (bảng 3.8).

Tỷ lệ thừa cân, béo phì trong nghiên cứu này tương tự kết quả nghiên cứu của Lê Thị En (2010) tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số BMI ≥ 23 khá cao 22 người ở nhóm NC và 17 người ở nhóm ĐC, tỷ lệ chung cho cả mẫu là 39/60 người (65%) [98]; của Nguyễn Văn Ánh (2006), tỉ lệ béo phì ở nghiên cứu là 25/60 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 41,7% [90]; của Bùi Thị Mẫn [88]: 43,4%.

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

4.5.3.2. Sự liên quan giữa thông số lipid máu và huyết áp

Theo nhiều nghiên cứu, tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ thứ hai đứng sau rối loạn lipid máu gây vữa xơ động mạch và theo khuyến cáo của hội tim mạch Việt Nam về mục đích điều trị bệnh nhân rối loạn lipid máu có nguy cơ cao khi có bệnh suy vành, nhồi máu cơ tim, tăng huyết áp... Vì vậy, đối với bệnh nhân RLLPM có tăng huyết áp thì việc điều trị tăng huyết áp là rất cần thiết.

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ bệnh nhân RLLPM có kèm theo THA là 32,5%. Kết quả này thấp hơn kết quả nghiên cứu của Lê Thị En là 46,7% [98]; nhưng cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Văn Ánh: bệnh nhân tăng huyết áp là 13/60 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 21,6% [90] và Bùi Thị Mẫn: 28,3% bệnh nhân có THA [88].

Ở những bệnh nhân rối loạn lipid máu có tăng huyết áp (bảng 3.14) trị số trung bình của TC và LDL-C có xu hướng cao hơn bệnh nhân rối loạn lipid máu

có huyết áp bình thường ($p > 0,05$). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Phạm Thị Bạch Yến: trị số trung bình của TC, TG, LDL-C, TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C đều có xu hướng cao hơn, đồng thời HDL-C lại có xu hướng thấp hơn bệnh nhân rối loạn lipid máu có huyết áp bình thường với $p > 0,05$ [81]. Khi nghiên cứu về sự liên quan giữa các chỉ số lipid này với huyết áp các tác giả nước ngoài cũng đã có những nhận xét tương tự: Stephen W. Macmahon và cộng sự [123] nghiên cứu rối loạn lipid máu ở 5603 người, được chia thành 3 nhóm (nhóm huyết áp bình thường, nhóm THA không điều trị và nhóm THA có điều trị). Các tác giả này cũng đã đưa ra nhận xét: ở nhóm bệnh nhân có THA thì tỉ lệ TC, TC/HDL-C cao hơn ở nhóm có huyết áp bình thường.

4.5.3.3. Thói quen sinh hoạt

*** Vận động thể lực:**

Nhiều nghiên cứu cho rằng các hoạt động tăng cường thể lực như: thể dục vừa sức, đi bộ, tập dưỡng sinh... làm tăng HDL-c. Tuy nhiên phải tuân thủ thời gian tập luyện mỗi ngày tối thiểu 30 phút, tập đều hàng tháng hoặc ít nhất 3 lần/tuần, vì nếu ngưng tập thì kết quả tốt sẽ mất ngay.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (biểu đồ 3.10) cho thấy bệnh nhân rối loạn lipid máu trong nghiên cứu có thói quen lười vận động chiếm tỉ lệ lớn (60,8%). Tỷ lệ này tương đương với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Ánh [90]: bệnh nhân không có thói quen tập thể dục thường xuyên là 38/60 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 63,3%. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài về các yếu tố nguy cơ của RLLPM như lối sống tĩnh tại, lười vận động, ăn nhiều mỡ động vật, uống rượu bia, hút thuốc lá.

*** Chế độ ăn uống:**

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân uống bia, rượu (16,7%); ăn mặn (13,3%); ăn mỡ (14,2%) và hút thuốc lá (6,7%).

Kết quả này thấp hơn số liệu nghiên cứu của Nguyễn Văn Ánh [90]: ăn nhiều mỡ, đạm động vật 32/60 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 53,3%. Những bệnh nhân ăn uống theo hướng có lợi cho sức khỏe như dầu, đạm thực vật chiếm tỉ lệ thấp. Trong khi đó bệnh nhân uống rượu, bia thường xuyên chiếm tỉ lệ cao (30%). Theo nhiều nghiên cứu, đây là những thói quen ăn uống không có lợi cho sức khỏe đặc biệt là bệnh rối loạn lipid máu và tăng huyết áp.

Việc thay đổi những thói quen ăn uống đòi hỏi phải cần thời gian lâu dài, vì phụ thuộc nhiều yếu tố trong đó có yếu tố xã hội và văn hoá của từng vùng miền. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân được hướng dẫn chế độ ăn kiêng theo hướng dẫn của Viện dinh dưỡng quốc gia. Nhìn chung bệnh nhân có cố gắng thực hiện trong thời gian nghiên cứu.

4.5.4. Đặc điểm rối loạn lipid máu theo y học hiện đại

Kết quả phân loại RLLPM theo YHHĐ cho thấy:

- Phân loại RLLPM theo De Gennes: số bệnh nhân tăng lipid máu hỗn hợp chiếm tỷ lệ cao nhất (45,0%), tiếp đến là tăng TG đơn thuần (29,2%) và tăng TC đơn thuần (25,8%). Tỷ lệ tăng lipid máu hỗn hợp ở nhóm uống Axore (60,0%) cao hơn so với nhóm uống cao lỏng cao lỏng Đại an (30,0%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (bảng 3.10).

- Phân loại RLLPM theo Fredrickson: số bệnh nhân tăng lipid máu typ IIb chiếm tỷ lệ cao nhất (47,5%), tiếp đến là typ IV (28,3%) và typ IIa (24,2%) (bảng 3.11).

Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác: nghiên cứu của Trần Thị Tới [91] cho thấy số lượng bệnh nhân tăng cả cholesterol toàn phần và triglycerid chiếm chủ yếu (64,7%). Nghiên cứu của Bùi Thị Mẫn có số bệnh nhân tăng hỗn hợp Cholesterol và Triglycerid

là 33/60 (55%); Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Nguyễn Thùy Hương [94] là 58%.

Tỷ lệ bệnh nhân tăng TC đơn thuần trong nghiên cứu này thấp hơn kết quả của Nguyễn Thùy Hương [94] (50,7%) và Bùi Thị Mẫn [88] (30%).

4.5.5. Đặc điểm rối loạn lipid máu theo Y học cổ truyền

Kết quả nghiên cứu cho thấy số bệnh nhân RLLPM thể đàm trọc ứ trệ chiếm tỷ lệ cao nhất (48,3%), tiếp đến là thể tỳ thận dương hư (29,2%) và can thận âm hư (22,5%). Phân loại RLLPM theo YHCT ở hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (bảng 3.13).

Điều này cũng tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai (2006) [43] về đặc điểm RLLPM ở các thể huyền vụng có tăng huyết áp. Tác giả nhận thấy thể Đàm trọc ứ trệ có tỷ lệ phần trăm RLLPM lớn nhất, tiếp theo là thể Khí trệ lạc ứ, cuối cùng là hai thể Can thận âm hư và Tỳ thận dương hư chiếm tỷ lệ phần trăm tương đương nhau [43].

Thể Đàm trọc ứ trệ chiếm tỷ lệ phần trăm lớn hơn ở các bệnh nhân RLLPM vì đàm trọc là sản phẩm bệnh lý chủ yếu của chứng RLLPM, được tạo ra chủ yếu do tỳ khí hư yếu mất chức năng vận hoá và phân thanh giáng trọc, biểu hiện bằng giảm tiết chất cặn bã, giảm chức năng vận hoá để sinh ra các chất tinh vi của ngũ cốc đưa vào vận hành trong huyết mạch. Do sự rối loạn vận hành của chất tinh vi thủy cốc này mà gây ra sự mất cân bằng trong tỷ lệ bình thường của dinh huyết, dẫn đến hiện tượng Đàm trọc ứ trệ [77].

Thể Can thận âm hư và Tỳ thận dương hư có tỷ lệ gần ngang nhau, có thể do chứng đàm thấp (RLLPM) phát sinh từ mối quan hệ khăng khít của thận âm, thận dương, can và tỳ dương trong quá trình sinh bệnh. Thận là gốc của sự tàng bế, là nơi tích lũy của tinh (tinh tiên thiên và tinh hậu thiên). Nếu bản tố tiên thiên hư kém, hậu thiên không được dinh dưỡng đầy đủ hoặc bệnh

lâu ngày và người cao tuổi thiên quý đã suy kiệt có thể gây nên thân tinh hư tổn, thận dương suy yếu, thận âm hư không nuôi dưỡng được can huyết hoặc can huyết hư không dưỡng được thận âm đều dẫn đến Can thận âm hư. Sách cổ viết: “Thận là gốc của đàm, thận dương suy không ôn ấm được tỳ thổ, thủy thấp và tân dịch không hoá khí được tràn lên thành đàm. Thận âm suy tổn, hư hỏa ở hạ tiêu chưng bốc hun nấu tân dịch cũng tạo thành đàm”. Can cũng có thể sinh các chứng uất đàm, khí đàm, phong đàm... mà cổ nhân đã nói không loại nào mà không quan hệ tới can [77].

4.6. HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU CỦA CAO LÔNG ĐẠI AN

4.6.1. Tác dụng cải thiện các triệu chứng cơ năng

Kết quả ở bảng 3.15, bảng 3.16 và bảng 3.17 cho thấy, một số biểu hiện đặc trưng của chứng đàm thấp như mệt mỏi, tê mỏi chân tay, bụng đầy, lưỡi nhợt bệu, râu trắng nhòn... gặp ở đa số bệnh nhân. Tùy theo thể bệnh của đàm thấp mà bệnh nhân có kèm theo những biểu hiện khác như đại tiện nát (chiếm 37,1%) ở thể tỳ hư, miệng khô khát ngũ tâm phiền nhiệt (40,8%) ở thể can thận âm hư.

Một số triệu chứng khác như: đau đầu, hoa mắt là biểu hiện của huyền vựng (tăng huyết áp) kèm theo trên bệnh nhân đàm thấp; hình thể mập, cử động chậm chạp nặng nề tương ứng với các bệnh nhân thừa cân và béo phì của YHHTĐ; mệt mỏi, tứ chi rã rời, đầy trướng bụng, ăn kém, cơ nhục nhẽo là biểu hiện của tỳ hư.

Sau điều trị 60 ngày, kết quả nghiên cứu đã cho thấy: ở cả hai nhóm uống cao lỏng Đại an và Axore đều có tác dụng làm giảm các triệu chứng lâm sàng liên quan đến chứng đàm thấp của YHCT: Lưỡi: mức độ bệu có giảm; râu đỡ trắng nhòn hoặc dính; cử động đỡ chậm chạp, đỡ nặng nề

hơn; hết hoặc giảm các triệu chứng: mệt mỏi, tê nặng chân tay, tê nặng thân mình, đỡ các biểu hiện đau đầu và hoa mắt.

Cao lỏng Đại an được bào chế từ bài thuốc cổ phương Đại an hoàn, có các vị: Sơn tra, Thần khúc, Lai phục tử có tác dụng tiêu thực tích và giáng khí hóa đàm. Các vị Bán hạ, Trần bì, Phục linh có tác dụng hành khí hòa vị, hóa thấp. Theo lý luận của YHCT: tỳ là nguồn sinh đàm, tỳ hư không không chế được thủy thấp nên ngưng tụ thành đàm trọc. Các vị thuốc trên hợp thành bài thuốc có tác dụng tiêu thực bổ tỳ, chữa chứng tỳ hư thực trệ không hóa, chán ăn, đại tiện không nhuận, rêu lưỡi nhòn, mạch hoạt. Do bài thuốc chữa vào gốc bệnh (bản) nên các triệu chứng (tiêu) gây ra bởi đàm thấp như đau đầu, chóng mặt, chân tay tê nặng, chán ăn bụng đầy, đại tiện rối loạn, lưỡi bệu rêu nhòn,... đã được cải thiện rõ rệt.

So sánh hiệu quả cải thiện các triệu chứng cơ năng theo YHCT ở 2 nhóm, nhận thấy nhóm bệnh nhân uống cao lỏng Đại an có mức độ cải thiện tốt hơn so với nhóm Axore, điều này gợi ý phương pháp kết hợp giữa YHCT và YHHĐ trong điều trị RLLPM là cần thiết và phát huy được thế mạnh của từng phương pháp để mang lại kết quả điều trị tốt nhất cho bệnh nhân.

4.6.2. Tác dụng của cao lỏng Đại an trên các chỉ số lipid máu

Kết quả nghiên cứu cho thấy cao lỏng Đại an có tác dụng điều chỉnh RLLPM, nhưng hiệu quả lên các chỉ số lipid máu có khác nhau.

* Nồng độ TC: sau điều trị 30 ngày và 60 ngày, cao lỏng Đại an đã làm giảm rõ rệt nồng độ TC với $p < 0,001$ (24,7% và 17,7%). Tại thời điểm sau 60 ngày điều trị, mức độ giảm nồng độ TC ở nhóm cao Đại an tương đương với nhóm Axore ($p > 0,05$).

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh TC máu cao là một trong các yếu tố nguy cơ dẫn đến tình trạng vữa xơ động mạch và bệnh mạch vành; việc làm giảm TC máu có tác dụng làm giảm tỉ lệ mắc và tử vong của bệnh này. Nghiên cứu của Kannel và cộng sự đã cho thấy: khi TC tăng trên 2,5 g/l thì nguy cơ BMV tăng 2,25 - 3,25 lần, Khi TC từ 5,2 - 6,5 mmol/l thì tử vong do BMV tăng gấp đôi, TC từ 5,2 - 7,8 mmol/l thì tử vong do BMV tăng gấp bốn lần [124], [124]. Nghiên cứu LRC (Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial, 1984) trên 3806 nam giới theo dõi trong 7 - 10 năm đã 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 [125].

So sánh với một số nghiên cứu khác, chúng tôi nhận thấy: tác dụng hạ cholesterol toàn phần của cao lỏng Đại an là cao hơn so với:

- Trà cây rau mương của Nguyễn Thị Sơn (2007): sau 2 tháng làm giảm TC 12% [83].

- Viên nén “Hạ mỡ” của Nguyễn Thùy Hương (2013): cholesterol giảm so với trước điều trị là 13%.

- Bài thuốc “Giáng chỉ ẩm” của Phan Việt Hà: làm giảm TC được 13,54% sau 40 ngày điều trị [5].

- + Viên nang hạ mỡ ngư tât của Bùi Thị Kim Hoa, Nguyễn Thị Bay: giảm 14,06% TC [7].

* Nồng độ TG: đây cũng là một thông số góp phần phản ánh nguy cơ xơ vữa động mạch. Qua bảng 3.21 cho thấy: cao lỏng Đại an đã có tác dụng làm giảm rõ rệt nồng độ TG so với trước điều trị với $p < 0,001$. Mức giảm sau 30 ngày và 60 ngày điều trị là 25,0% và 20,0%. Tại thời điểm sau uống thuốc 60 ngày, cao lỏng Đại an đã làm giảm chỉ số TG tương đương so với nhóm uống Axore.

So sánh với kết quả nghiên cứu của một số loại thảo dược khác cho thấy, cao lỏng Đại an có hiệu quả tương đương với: Viên Ruvitat của Dương Thị Mộng Ngọc [103] làm giảm TG 18,18%; viên Bidetin là 21,4%. Tác dụng kém hơn so với cốm tan Tiêu phì linh (Hà Thị Thanh Hương) làm giảm TG đạt 26,82%, nấm Hồng chi (Phạm Thị Bạch Yến) giảm TG 40,48% [81].

* Nồng độ HDL- C: HDL-C đóng vai trò loại trừ cholesterol thừa, vì vậy nó được gọi là “cholesterol tốt” và là cơ chế chống VXĐM quan trọng nhất. Khi nồng độ apo A cùng với nồng độ HDL- C tăng, chúng tỏ sự chuyển hoá tốt và sự đào thải tốt cholesterol. Kết quả của nghiên cứu này (bảng 3.22) cho thấy: cao lỏng Đại an đã làm tăng nồng độ HDL-c sau 30 ngày điều trị (6,5%) và sau 60 ngày điều trị, mức tăng đạt 8,4%. Mặc dù mức tăng này so với trước điều trị là không có ý nghĩa thống kê, nhưng lại tốt hơn so với nhóm dùng Axore (có xu hướng giảm đi)

So với nghiên cứu của Phạm Thị Bạch Yến về nấm hồng chi Đà Lạt, sau 40 ngày điều trị đã làm tăng 17,52% HDL-C, kết quả nghiên cứu này của chúng tôi thấp hơn, nhưng so với Giáng chi thang của Vũ Việt Hằng [96] với mức giảm TG là 7,14% thì kết quả của chúng tôi tương đương, hoặc “Ngũ phúc tâm não Khang” của Hoàng Thị Thúy, Trà rau mương của Nguyễn Thị Sơn [83] lại không có tác dụng trên HDL-C là một thành phần có lợi cho cơ thể trong việc phòng chống bệnh mạch vành.

*Nồng độ LDL- C:

RLLPM có thể biểu hiện nhiều dạng, trong đó tăng cholesterol toàn phần và tăng LDL-C được quan tâm nhiều nhất do có nhiều bằng chứng cho thấy giảm cholesterol toàn phần và LDL-C có thể phòng ngừa BTM. Vì vậy, cholesterol toàn phần và LDL-C là mục tiêu điều trị chính. Theo khuyến cáo của NCEP ATPIII, hạ LDL được coi là mục tiêu chính và non-HDL là mục tiêu thứ hai trong quản lý bệnh nhân RLLPM [24]. Hướng dẫn của Hội xơ vữa động mạch Châu Âu (EAS) 2011 đã đưa ra các mức can thiệp lipid máu dựa vào nguy cơ bệnh tim mạch và lượng LDL-C máu [2].

Kết quả nghiên cứu (bảng 3.23) cho thấy, cao lỏng Đại an sau 30 ngày và 60 ngày điều trị đã làm giảm nồng độ LDL- C lần lượt là 24,2% và 14,1% so với trước điều trị với $p < 0,01$. Tại thời điểm sau 60 ngày điều trị, nồng độ LDL- C ở nhóm uống cao lỏng Đại an là $2,87 \pm 0,88$ mmol/l, không khác biệt so với nhóm uống Axore ($2,85 \pm 0,64$ mmol/l) với $p > 0,05$.

Kết quả này tương đương với hiệu quả hạ LDL-C của một số nghiên cứu khác như: “Giáng chỉ ẩm” của Nguyễn Nhược Kim, Phan Việt Hà (giảm LDL-C 15,23%) [5], viên nang hạ mỡ ngư tât của Bùi Thị Kim Hoa (giảm LDL-C 13,58%) [7]; viên nang Cholestin của Nguyễn Văn Ánh (giảm 13,5%) [90] nhưng so với thuốc cốm GCL của Vũ Việt Hằng (giảm LDL-C 10,49%) [96] hay LP4 của Lê Văn Thành (giảm 8,2% LDL-C sau 30 ngày điều trị) [89] thì cao Đại an có hiệu quả cao hơn.

Trong nghiên cứu này, có thể nhận thấy ở nhóm bệnh nhân uống cao lỏng Đại an, các chỉ số: TC, TG và LDL-C tại thời điểm sau 30 ngày uống thuốc có xu hướng giảm tốt hơn tại thời điểm sau 60 ngày uống thuốc. Tuy vậy, mức độ giảm của nồng độ TC, TG và LDL-C tại thời điểm sau uống thuốc 30 ngày và 60 ngày so với thời điểm trước điều trị đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (các bảng 3.20; 3.21 và 3.23). Với chỉ số HDL-C thì ở thời

điểm D60 lại có xu hướng tốt hơn so với thời điểm D30. Chúng tôi thấy cũng chưa thể khẳng định được rằng, uống cao lỏng Đại an với thời gian 30 ngày cho tác dụng tốt hơn. So sánh với thuốc YHHĐ được sử dụng làm đối chứng trong nghiên cứu này, cụ thể là Atorvastatin - thuộc nhóm statin - với cơ chế tác dụng làm ức chế enzyme HMG-CoA reductase gây giảm tổng hợp cholesterol, do vậy hiệu quả điều trị RLLPM được thể hiện rõ rệt tại các thời điểm sau 30 ngày và 60 ngày điều trị. Cao lỏng Đại an được bào chế từ bài thuốc cổ phương Đại an hoàn gồm 8 vị dược liệu, là dạng cao toàn phần gồm nhiều chất, nên có cơ chế tác dụng phức tạp hơn và nhìn chung còn chưa được chứng minh rõ ràng. Do đó, trong nghiên cứu này, khi so sánh hiệu quả điều trị RLLPM giữa cao lỏng Đại an và viên nén Axore 10mg, nhận thấy kết quả ở nhóm bệnh nhân uống cao lỏng Đại an kém ổn định hơn nhóm uống Axore (các chỉ số lipid máu giảm đều theo thời gian). Theo lý luận YHCT, các thuốc thảo dược tác dụng theo hướng điều chỉnh lại sự mất cân bằng trong cơ thể và thường cần thời gian lâu hơn so với thuốc YHHĐ để thể hiện tác dụng, nhưng thuốc YHCT có ưu điểm cải thiện các triệu chứng bệnh một cách toàn diện, nâng cao thể trạng bệnh nhân và có ít tác dụng phụ. Để có thể kết luận chính xác, cần có những nghiên cứu tiếp theo về bài thuốc này với thời gian kéo dài hơn và với quy mô lớn hơn.

* Chỉ số TC/HDL- C: sau điều trị 30 ngày và 60 ngày, chỉ số TC/HDL- C của các bệnh nhân ở cả 2 nhóm đều giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01 - 0,001$). Sau 60 ngày, chỉ số TC/HDL- C ở nhóm uống cao lỏng Đại an ($5,16 \pm 1,35$) không khác biệt so với nhóm Axore ($5,02 \pm 1,17$), ($p > 0,05$). (bảng 3.24).

Trên lâm sàng, tỉ số LDL-C/HDL-C huyết tương cũng là một chỉ số thường dùng để đánh giá nguy cơ xơ vữa động mạch. Nguy cơ xơ vữa động mạch tăng khi tỉ số LDL-C/HDL-C > 5 . Trong nghiên cứu này đã cho thấy cao lỏng Đại an có tác dụng làm giảm LDL-C, giảm chỉ số LDL-C/HDL-C, góp phần vào việc phòng ngừa nguy cơ của bệnh xơ vữa động mạch.

Bảng 4.1. So sánh hiệu lực điều chỉnh RLLPM của một số thuốc YHCT

Tên thuốc	Tác giả nghiên cứu	Hiệu lực %			
		↓TC	↓TG	↓LDL-C	↑HDL-C
Nhị trần thang gia giảm	Trần Thị Thu Hiền (1996) [6]	13,0	37,0	19,0	20,0
Giáng chỉ ẩm	Phan Việt Hà (1998) [5]	13,54	32,67	15,03	17,07
Bán hạ bạch truật thiên ma thang	Hoàng Khánh Toàn (1999) [44]	16,0	31,5	20,2	19,8
Bài thuốc LP4	Lê Văn Thành (2003) [89]	8,8	6,85	11,2	11,2
Viên BCK	Bùi Thị Mẫn (2004) [88]	18,34	27,7	18,30	18,6
Giáng chỉ thang gia giảm	Vũ Việt Hằng và cs. (2005) [96]	16,19	26,65	10,49	7,14
Viên nang Lexka	Trần Thị Tới (2006) [91]	11,8	24,9	15,9	8,2
Viên nang cholestin	Nguyễn Văn Ánh (2006) [90]	15,3	8,1	13,5	16,0
Lypanthyl	Nguyễn Thị Thu Hà, (2006) [92]	13,9	23,3	16,2	5,8
Mecook		15,5	17,6	14,3	5,8
Viên Nguru tất	Bùi Thị Kim Hoa (2007) [7]	14,06	15,38	21,07	0,79
Thuốc HTC1	Tăng Thị Bích Thủy (2008) [93]	17,2	30,0	21,5	10,0
Lục quân tử thang	Đỗ Quốc Hương (2010) [99].	13,54	24,29	18,07	16,50
Viên Ruvintat	Dương Thị Mộng Ngọc và cs. (2012) [103]	12,62	18,18	18,31	-
Viên nén Dogarlic trà xanh	Nguyễn Thị Bay và cs. (2012) [86].	17,75	12,41	25,23	4,54%
Cốm Tiêu phi linh	Hà Thị Thanh Hương (2012) [101]	17,19	26,82	18,29	10,57
Cao lỏng Đại an	Tạ Thu Thủy (2016)	17,7	20,0	14,1	8,4
Axore	Kết quả nghiên cứu	20,8	33,7	31,8	-

4.6.3. Đánh giá hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu của cao lỏng Đại an theo tiêu chuẩn của YHHĐ và YHCT

Đánh giá hiệu quả chung của cao lỏng Đại an sau 60 ngày điều trị, dựa trên tiêu chuẩn YHHĐ đã đưa ra, chúng tôi nhận thấy có 21 bệnh nhân đạt hiệu quả tốt, chiếm tỷ lệ 35,0% và 22 bệnh nhân đạt hiệu quả khá, chiếm 36,7%. Tổng số bệnh nhân đạt hiệu quả tốt và khá chiếm 71,7%. Tỷ lệ này ít hơn so với nhóm Axore (81,7%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (biểu đồ 3.11).

Bảng 4.2 đưa ra so sánh về hiệu quả điều trị RLLPM đánh giá theo chỉ tiêu YHHĐ của cao lỏng Đại an với một số nghiên cứu khác như sau:

Bảng 4.2. So sánh kết quả điều trị RLLPM của cao lỏng Đại an với một số thuốc khác.

Tên thuốc	Tác giả nghiên cứu	Hiệu quả (%)			
		Tốt	Khá	Không HQ	Xấu đi
Sơn đơn phương	Trương Thanh Bảo [49]	39,2	35,3		
Giáng chỉ linh phương	Lý Vĩ Thành [49]	67,6	17,2		
Giáng chỉ âm	Phan Việt Hà (1998)	31,25	40	21,9	6,25
Viên nang cholestin	Nguyễn Văn Ánh (2006) [90]	86,7		13,3	
Thuốc HTC1	Tăng Thị Bích Thủy (2008) [93]	30,0	63,3	6,7	
Cao lỏng Đại an	Tạ Thu Thủy (2016)	35,0	36,7	23,3	5,0
Axore	Kết quả nghiên cứu	36,7	45,0	16,7	1,7

Đánh giá hiệu quả của cao lỏng Đại an theo tiêu chuẩn YHCT, trong nghiên cứu này số bệnh nhân đạt hiệu quả tốt chiếm 36,7%, hiệu quả khá chiếm 45,0%, không hiệu quả chiếm 18,3% và không có bệnh nhân nào có hiệu quả xấu. Ở nhóm Axore, hiệu quả tốt đạt 21,7%, hiệu quả khá đạt 40,0%, không hiệu quả là 31,6% và có 4 bệnh nhân hiệu quả xấu (chiếm 6,7%). Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (biểu đồ 3.12).

Như vậy, so với thuốc Axore 10mg/24h, cao lỏng Đại an tỏ ra có ưu điểm hơn trong việc làm giảm một số biểu hiện của chứng đàm thấp trên bệnh nhân như người mệt mỏi, tê nặng chân tay, bụng đầy chướng, rêu lưỡi nhơn dính,... Điều này có thể được giải thích là bên cạnh tác dụng hạ lipid máu của một số vị dược liệu trong bài thuốc đã được các nghiên cứu dược lý của YHHTD chứng minh, sự phối hợp vai trò quân, thần, tá, sứ của các vị thuốc trong bài thuốc mang lại tác dụng kiện tỳ tiêu tích, lợi thấp. Từ đó có tác dụng trừ đàm trọc và cải thiện được rõ rệt các triệu chứng trên lâm sàng.

4.6.4. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Để đánh giá tác dụng không mong muốn của cao lỏng Đại an trên lâm sàng, chúng tôi theo dõi sự xuất hiện một số triệu chứng không mong muốn như đau đầu, mẩn ngứa, rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, nôn hay các triệu chứng bất thường khác xuất hiện trong quá trình uống thuốc. Nhận thấy có 3 bệnh nhân ở nhóm uống cao lỏng Đại an có hiện tượng rối loạn tiêu hóa, chiếm 5%. Các triệu chứng ở mức độ nhẹ và tự khỏi sau vài ngày không cần điều trị, không cần phải dừng thuốc trong thời gian nghiên cứu. Nhóm bệnh nhân uống Axore có 4 bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng như: mệt mỏi, đau cơ, rối loạn tiêu hóa. Ngoài ra chúng tôi chưa nhận thấy các tác dụng không mong muốn nào khác.

Đánh giá các tác dụng không mong muốn của cao lỏng Đại an trên cận lâm sàng, chúng tôi nhận thấy xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu (số

lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hàm lượng hemoglobin) và các xét nghiệm ure, creatinin, glucose máu tại 2 thời điểm trước và sau điều trị không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Với chỉ số enzym gan, sau 60 ngày uống cao lỏng Đại an, bệnh nhân có xu hướng giảm ALT, AST ($p > 0,05$) trong khi nhóm bệnh nhân dùng Axore 10mg có xu hướng tăng AST, ALT ($p > 0,05$). Điều này chứng tỏ cao lỏng Đại an có tính an toàn, không gây độc với gan như nhóm dùng Axore. Đối với bệnh nhân mắc hội chứng RLLPM và các biến chứng tim mạch gây ra do RLLPM, việc dùng các thuốc để kiểm soát lipid máu là một chỉ định bắt buộc, bên cạnh chế độ ăn phù hợp. Thời gian dùng thuốc điều trị RLLPM thường phải kéo dài, thậm chí suốt đời. Do đó, với những bệnh nhân không dung nạp với nhóm thuốc statin là nhóm thuốc thường được sử dụng nhất hiện nay hoặc xuất hiện các tác dụng không mong muốn thì việc sử dụng các thuốc thảo dược vừa có tác dụng điều trị RLLPM vừa hạn chế được tác dụng phụ khi phải dùng kéo dài là sự lựa chọn đúng đắn và cần thiết.

4.6.5. Một số yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu của cao lỏng Đại an

Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu của cao lỏng Đại an, nhận thấy:

- Ở cả 2 nhóm nghiên cứu, hiệu quả điều trị tốt và khá ở nhóm bệnh nhân có THA không khác biệt so với nhóm bệnh nhân không THA ($p > 0,05$) (bảng 3.26).

Như vậy, với thành phần bài thuốc có tác dụng chính là tiêu thực kiện tỳ lợi thấp, giải quyết vào cơ chế sinh đàm thấp theo YHCT, cao lỏng Đại an có hiệu quả điều chỉnh rối loạn lipid máu nhưng không làm thay đổi tình trạng huyết áp của bệnh nhân. Cao lỏng Đại an phù hợp với các trường hợp đàm

thấp trệ do thực tích, có thể liên hệ với YHHĐ là hội chứng rối loạn lipid máu thứ phát do yếu tố ăn uống gây nên.

- Ở nhóm uống cao lỏng Đại an cũng như Axore, hiệu quả điều trị tốt và khá ở các thể RLLPM theo Fredrickson khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$) (bảng 3.27). Do vậy, cao lỏng Đại an có thể được sử dụng cho các bệnh nhân có tăng cholesterol đơn thuần, tăng TG đơn thuần hoặc tăng lipid máu hỗn hợp với hiệu quả tương đương nhau.

- So sánh về hiệu quả điều trị giữa các thể bệnh của YHCT, ở nhóm uống cao lỏng Đại an, mức độ làm giảm các chỉ số TC và LDL-C của thể Đàm trọc ứ trệ và Tỳ thận dương hư có xu hướng cao hơn ở nhóm Can thận âm hư, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy hiệu quả điều trị của bài thuốc có liên quan đến thể bệnh YHCT. Đỗ Quốc Hương và cs. (2010) [99] dùng bài thuốc "Lục quân tử thang", điều trị cho 55 bệnh nhân RLLPM thấy thuốc làm giảm TC, TG LDL- C và làm tăng HDL-C, có ý nghĩa thống kê với $p<0,01$. Thuốc có tác dụng tốt với thể tỳ hư đàm thấp, ít có tác dụng với thể tỳ thận dương hư [99].

Nguyễn Thùy Hương và cs. (2013) dùng viên nén "Hạ mỡ" điều trị bệnh nhân RLLPM, đánh giá kết quả theo phân loại YHCT: thể tỳ hư đàm thấp có nồng độ TC và LDL-C giảm lần lượt là 14,7% và 21,9%, so với thể can thận âm hư có mức độ giảm TC là 12% và LDL-C là 17,3%. Nồng độ TG và HDL-C ở cả 2 thể thay đổi chưa có ý nghĩa với $p>0,05$ [95].

Tóm lại, bài thuốc cô phương Đại an hoàn tuy chưa từng được nghiên cứu về tác dụng điều trị hội chứng RLLPM nhưng chúng tôi đã dựa trên cơ sở biện chứng luận trị của YHCT cùng với các tác dụng dược lý theo YHHĐ của một số vị thuốc trong bài thuốc để nghiên cứu, mở rộng chỉ định cho bài

thuốc này. Thuốc sử dụng trong nghiên cứu được bào chế dạng cao lỏng, đảm bảo tính ổn định và hấp thu tốt hơn các dạng bào chế khác.

Cao lỏng Đại an đã được đánh giá tác dụng điều chỉnh RLLPM trên cả mô hình thực nghiệm và trên lâm sàng. Kết quả nghiên cứu thực nghiệm cho thấy cao lỏng Đại an có hiệu quả tốt theo cả hai cơ chế nội sinh và ngoại sinh, đồng thời còn có tác dụng chống vữa xơ động mạch. Kết quả nghiên cứu trên lâm sàng cho thấy hiệu quả điều chỉnh RLLPM của cao lỏng Đại an tương đương với Axore liều lượng 10mg/ngày. Đây là thuốc thuộc nhóm statin - nhóm thuốc có hiệu quả nhất trong điều trị RLLPM hiện nay.

Ngày nay xu hướng sử dụng thuốc YHCT đang ngày càng được gia tăng vì tính hiệu quả và ít tác dụng phụ. Đặc biệt đối với hội chứng RLLPM, thuốc YHCT đã chứng tỏ có nhiều triển vọng khả quan, do vậy các hướng nghiên cứu tiền lâm sàng, lâm sàng về hiệu quả, cơ chế tác dụng của thuốc, sự phối hợp và tương tác giữa các thuốc là cần thiết và đáp ứng nhu cầu điều trị của bệnh nhân.

KẾT LUẬN

1. Cao lỏng Đại an có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu và tác dụng chống xơ vữa động mạch trên mô hình động vật thực nghiệm.

- Ở mô hình gây tăng lipid máu nội sinh, cao lỏng Đại an ở các liều 9,6g và 19,2 g dược liệu/kg đều làm giảm có ý nghĩa thống kê các chỉ số TC, non-HDL-c so với lô mô hình ($p \leq 0,01$). Mức giảm cholesterol máu của cao lỏng Đại an ở cả 2 liều tương đương với atorvastatin 100 mg/kg.

- Ở mô hình gây tăng lipid máu ngoại sinh, cao lỏng Đại an ở các liều 4,8g và 9,6g dược liệu/kg/ngày và atorvastatin liều 10 mg/kg/ngày đều làm giảm nồng độ TC, LDL-c có ý nghĩa thống kê.

- Mô hình gây xơ vữa động mạch: cao lỏng Đại an ở các liều 2,4g và 4,8g dược liệu/kg/ngày có tác dụng làm giảm các chỉ số: TG, TC và LDL-c với $p < 0,05$. Mức độ thoái hóa mỡ của gan ở các lô uống atorvastatin và cao lỏng Đại an có giảm hơn so với lô mô hình. Hình ảnh đại thể và vi thể động mạch chủ của thỏ đã cho thấy rõ hiệu quả chống XVĐM cao lỏng Đại an: 2/3 mẫu bệnh phẩm của lô uống cao lỏng Đại an liều 4,8g dược liệu/kg có hình ảnh cấu trúc vi thể bình thường.

2. Cao lỏng Đại an có tác dụng điều trị bệnh nhân rối loạn lipid máu, tương đương với Axore 10mg (atorvastatin). Thuốc có tính an toàn, hầu như không gây tác dụng phụ trên lâm sàng.

- Cao lỏng Đại an uống 40ml/ngày có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu những bệnh nhân RLLPM: sau 60 ngày điều trị, nồng độ TC giảm 17,7%; nồng độ TG giảm 20,0%; nồng độ LDL- C giảm 14,1% ($p < 0,001$) ; nồng độ HDL- C tăng 8,4% ($p > 0,05$); chỉ số TC/HDL- C giảm 15,7%; chỉ số LDL- C/HDL- C giảm 13,3% ($p < 0,01$).

- Hiệu quả điều trị RLLPM của cao lỏng Đại an: kết quả điều trị tốt là 35%, khá là 36,7%, không hiệu quả là 23,3% và hiệu quả xấu là 5,0%. Tỷ lệ kết quả tốt và khá ở nhóm điều trị cao lỏng Đại an (71,7%) ít hơn so với nhóm Axore (81,7%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

- So sánh hiệu quả điều trị của cao lỏng Đại an trên 3 thể bệnh theo YHCT, thuốc có xu hướng tác dụng tốt hơn ở 2 thể Đàm trọc ứ trệ và Tỳ thận dương hư so với thể Can thận âm hư, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

- Sau 60 ngày điều trị bằng cao lỏng Đại an, không thấy thay đổi về chức năng hệ thống tạo máu cũng như chức năng gan, thận ở các bệnh nhân RLLPM. Trong thời gian uống thuốc, một vài trường hợp xuất hiện các triệu chứng không mong muốn trên lâm sàng như đầy bụng, táo bón hay đi lỏng nhưng ở mức độ nhẹ và tự mất đi sau vài ngày và không cần điều trị gì.

KIẾN NGHỊ

1. Nên sử dụng cao lỏng Đại an để điều trị cho bệnh nhân có RLLPM. Có thể sử dụng rộng rãi vì thuốc có giá thành thấp, hiệu quả điều trị cao, ít tác dụng phụ.
2. Tiếp tục nghiên cứu chuyên dạng đóng viên nang để tiện lợi hơn cho bệnh nhân sử dụng.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Tạ Thu Thủy, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương, Phạm Thị Vân Anh, Trần Quốc Bình, Mai Phương Thanh (2013), Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của bài thuốc Đại an hoàn trên thực nghiệm, *Tạp chí Y dược học cổ truyền Việt Nam*, số 38, tr.1-8.
2. Tạ Thu Thủy, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương, Phạm Thị Vân Anh, Trần Quốc Bình, Mai Phương Thanh (2014), Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu và chống xơ vữa động mạch của cao lỏng Đại an trên thực nghiệm, *Tạp chí Y dược học cổ truyền Việt Nam*, số 46, tr.37-44.
3. Tạ Thu Thủy, Trần Quốc Bình (2016), Đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của cao lỏng Đại an trên lâm sàng, *Tạp chí y học thực hành*, số 1(994), tr.174-177.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO (2002), “Chapter 4: Quantifying selected major risks to health”, The World Health Report - Reducing Risks, *Promoting Healthy Life*, p. 47-97.
2. ESC/EAS Guidelines (2011), "ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias", *European Heart Journal* (32), pp. 1769-1818.
3. Sando K. (2015), “Chapter 23: Drugs for Hyperlipidemia”, Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology, 6th edition, Wolters Kluwer, pp. 311-32.
4. Pai P. G., Habeeba P. U., Ullal S. et al (2013), “Evaluation of Hypolipidemic Effects of Lycium Barbarum (Goji berry) in a Murine Model”, *Journal of Natural Remedies*, 13(1), pp. 4-8.
5. Phan Việt Hà (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.
6. Trần Thị Thu Hiền (1996), “Nghiên cứu tác dụng hạ Cholesterol máu bằng bài thuốc Nhị trần thang”, Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
7. Bùi Thị Kim Hoa, Nguyễn Thị Bay (2007), “Nghiên cứu tác dụng hạ lipid máu của viên nang hạ mỡ ngu ru tất trên bệnh nhân rối loạn lipid máu”, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, tập 11, phụ bản số 2, tr. 76-83.
8. Bộ môn Y học cổ truyền, Trường Đại học Y khoa Hà Nội (2002), *Bài giảng Y học cổ truyền*, tập II, Nhà xuất bản Y học Hà Nội.
9. Hoàng Bảo Châu (1997), “Đàm thấp”, *Nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, tr.326-343.

10. Sham T. T., Chan Chi-On, Wang You-Hua et al. (2014), "A Review on the Traditional Chinese Medicinal Herbs and Formulae with Hypolipidemic Effect", *BioMed Research International*, Volume 2014, Article ID 925302, 21 pages.
11. Guo Ming, Liu Yue, Gao Zhu-Ye et al. (2014), "Chinese Herbal Medicine on Dyslipidemia: Progress and Perspective", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Volume 2014, Article ID 163036, 11 pages.
12. Cho S. H., Rhee S. J., Choi S. W. et al (2004), "Effects of forsythia fruit extracts and lignan on lipid metabolism", *Biofactors*, 22(1-4), pp. 161-163.
13. Nammi S., Kim M. S., Gavande N. S. et al (2010), "Regulation of Low-Density Lipoprotein Receptor and 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Expression by Zingiber officinale in the Liver of High-Fat Diet-Fed Rats", *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 106(5), pp. 389-395.
14. Bộ môn hoá sinh Trường Đại học Y Hà Nội (2001), "Chuyên hoá lipid", *Hoá sinh*, Nhà xuất bản Y học, tr. 318-376.
15. Nguyễn Thy Khuê (2003), "Rối loạn chuyên hoá lipid", *Nội tiết học đại cương*, Nhà xuất bản TP HCM, tr. 467 - 545.
16. Rader D.J. and Hobbs H.H. (2005), "Disorders of Lipoprotein Metabolism", *Harrison's principles of Internal medicine*, sixteenth edition, pp. 2287 – 2298.
17. Mary J.M., John P.K. (2001), "Disorder of lipoprotein metabolism", *Basic & Clinical Endocrinology*, International Edition, 6th edition: 716-744.
18. Nguyễn Thị Hà (2000), "Chuyên hóa lipid", *Hóa sinh*, Nhà xuất bản Y học, tr. 318-376.

19. Chait A., Haffner S. (2001), "Diabetes, lipids and atherosclerosis", *Endocrinology*, W.B. Saunders Company, Fourth edition: 941-953.
20. Haffner SM, MD, (2004) "Dyslipidemia Management in Adults with Diabetes", *Diabetes Care*, Vol 27 Supplement 1, pp S68–S71.
21. Nguyễn Lâm Việt (2003), "Rối loạn lipid máu", *Thực hành bệnh tim mạch*, Nhà xuất bản Y học, tr. 85-95.
22. Fredrickson D.S., Lees R. S. (1965), "A system of phenotyping hyperlipoproteinemia", *Circulation*, 31, pp. 321-327.
23. Benlian P. (2001), "The metabolism of lipoproteins", *Genetics of dyslipidemia*, *Kluwer Academic Publishers*, pp. 1-40.
24. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel (2002), "Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report", *Circulation*, 106(25), pp. 3143-3421.
25. Longo D. L., Fauci A. S., Kasper D. L. (2011), "Chapter 356: Disorders of Lipoprotein Metabolism", *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th edition.
26. Katzung B. G, Masters S. B., Trevor A. J. (2012), "Chapter 35: Agents Used in Dyslipidemia", *Basic and Clinical Pharmacology*, 12th edition.
27. Sorace P, LaFontaine T, Thomas TR (2006), "Know the Risks: Lifestyle Management of Dyslipidemia", *ACSM'S HEALTH & FITNESS JOURNAL*, 10(4), pp. 18-25
28. John A. Ambrose, Rajat S. Barua (2004), "The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease", *J. Am Coll. Cardiol.*, 43(10), pp. 1731-1737.

29. Nguyễn Trọng Thông (2011), “Thuốc điều trị rối loạn lipoprotein máu”, *Dược lý học*, tập 2, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, tr. 176-185.
30. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (2011), “Chapter 31: Drug Therapy for Hypercholesterolemia and Dyslipidemia”, *Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basic of Therapeutics*, 12th edition.
31. Ganji SH, Tavintharan S, Zhu D et al (2004), “Niacin noncompetitively inhibits DGAT2 but not DGAT1 activity in HepG2 cells”, *J Lipid Res*, 45(10), pp. 1835-1845.
32. Liao JK, Laufs U (2005), “Pleiotropic effects of statin”, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 45, pp. 89-118.
33. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH (2003), “Statin-associated myopathy”, *JAMA*, 289(13), pp. 1681-1690.
34. Brendan M. Everett, M.D., M.P.H., Robert J. Smith, M.D., and William R. Hiatt, M.D (2015) “Reducing LDL with PCSK9 Inhibitors - The Clinical Benefit of Lipid Drugs” *Engl J Med* 2015; 373:1588-1591.
35. Tuệ Tĩnh (1999), “Đàm ẩm”, *Tuệ Tĩnh toàn tập*, NXBY học.
36. Hoàng Bảo Châu, Trần Thúy (1995), *Bài giảng YHCT tập 1*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội.
37. Nguyễn Thùy Hương (1993), “Tìm hiểu mối liên quan giữa chuyển hóa lipid và đàm ẩm”, Một số vấn đề lý luận về Lão khoa cơ bản, *Viện Lão khoa*, nhà xuất bản Y học, tr 274-296.
38. Nguyễn Nhược Kim (1996), “Đàm và phương pháp điều trị đàm qua các bài thuốc cổ phương”, *Tạp chí Y học cổ truyền số 11*, tr 7 - 8.
39. Bộ môn Y học cổ truyền (1993), “*Bài giảng Y học cổ truyền, tập I*”, Nhà xuất bản Y học, tr. 36-40.

40. Trần Văn Kỳ (1992). “Những điểm mới trong điều trị nội khoa Đông Tây y kết hợp tại Trung Quốc” *Viện y học cổ truyền thành phố HCM*, tr.6-10, 21-30.
41. Y học cổ truyền Quân đội (2002), “Hội chứng tăng lipid máu và bệnh xơ vữa động mạch”, *Kết hợp đông tây y chữa một số bệnh khó*, tr.38-45.
42. Hải Thượng Lãn Ông, Lê Hữu Trác (2001), *Hải thượng Y tông tâm lĩnh*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 109-112.
43. Nguyễn Thị Mai (2006), *Nghiên cứu đặc điểm rối loạn lipid máu của các thể huyết vừng có tăng huyết áp*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Viện YHCT Quân đội.
44. Hoàng Khánh Toàn, Chu Quốc Trường (1999), “Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh hội chứng rối loạn lipid máu thể phong đàm của Bán hạ bạch truật thiên ma thang”, *Tạp chí YHCT*, số 300, tr.9-1239.
45. Trương Quốc Bảo, Hải Ngọc (2000), Chữa bệnh nội khoa bằng y học cổ truyền Trung Quốc, *Viện nghiên cứu y học dân tộc Thượng Hải*, Nhà xuất bản thanh Hóa, tr. 204-209.
46. 血栓病学-中西医结合 (2004) – 人民卫生出版社, 642–643页.
Bệnh học huyết khối – Trung Tây y kết hợp (2004), *Nhà xuất bản y học Nhân dân*, tr. 642-643.
47. 王阶, 何庆勇 (2010) 病证结合中医证候学, 中国医药科技出版, 41 - 48页.
Vương Giai, Hà Khánh Dũng (2010). Bệnh chứng kết hợp Trung y chứng hậu học, *NXB Khoa học kỹ thuật Y dược Trung Quốc*, tr. 41 - 48.
48. Trần Văn Kỳ (2004), “Chứng mỡ máu cao”, *Đông y điều trị bệnh rối loạn chuyển hóa và nội tiết*, Nhà XB Mũi Cà mau, tr. 60 – 78.
49. Chinese Pharmacopoeia Commission (2010), *Pharmacopoeia of the People's Republic of China*, Chinese Medical Science Press, Beijing, China.

50. Meguro S., Higashi K., Hase T. et al (2001), "Solubilization of phytosterols in diacylglycerol versus triacylglycerol improves the serum cholesterol-lowering effect", *Eur J Clin Nut*, 55(7), pp. 513-517.
51. Xie W., Zhao Y., Du L. (2012), "Emerging approaches of traditional Chinese medicine formulas for the treatment of hyperlipidemia", *Journal of Ethnopharmacology*, 140(2), pp. 345-367.
52. Crespo N, Illnait et al (1999). Comparative study of the efficacy and tolerability of policosanol and lovastatin in patients with hypercholesterolemia and noninsulin dependant diabetes mellitus. *Int J Clin Pharmacol Res*, 29: 117-127.
53. Lin Z. H., Xiong Y. (2010), "Effects of cassia seeds on blood fat of rats with hyperlipemia", *The New Journal of Traditional Chinese Medicine*, 42 (7111), 112 pages.
54. Zhou J. Y., Zhou S. W., Zhang K. B. et al. (2008), "Chronic effects of berberine on blood, liver glucolipid metabolism and liver PPARs expression in diabetic hyperlipidemic rats", *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 31 (6), pp. 1169-1176.
55. Hu Y., Ehli E. A., Kittelsrud J. et al. (2012), "Lipid-lowering effect of berberine in human subjects and rats", *Phytomedicine*, 19 (10), pp. 861–867.
56. Cao Y., Bei W., Hu Y. et al. (2012), "Hypocholesterolemia of Rhizoma Coptidis alkaloids is related to the bile acid by up-regulated CYP7A1 in hyperlipidemic rats", *Phytomedicine*, vol. 19, no. 8-9, pp. 686-692.
57. Megalli S., Davies N.M., Roufogalis B.D. (2006), "Anti-hyperlipidemic and hypoglycemic effects of *Gynostemma pentaphyllum* in the Zucker fatty rat", *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 9 (3), pp. 281–291.

58. Zhou L., Xu Y. P., Wei Y. et al. (2008), "The effect of *Gynostemma pentaphyllum* (GP) on plasma lipoprotein metabolism and lipoperoxidation lipoprotein in the experimental hyperglycemia rats", *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*, 24 (2), pp. 205-208.
59. Lin C., Li T., Lai M., (2006). "Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia", *European Journal of Endocrinology*, 153 (5), pp. 679–686.
60. Bogsrud M. P., Ose L., Langslet G. et al. (2010), "HypoCol (red yeast rice) lowers plasma cholesterol-a randomized placebo controlled study", *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 44 (4), pp. 197-200.
61. Ji W., Gong B. Q. (2008), "Hypolipidemic activity and mechanism of purified herbal extract of *Salvia miltiorrhiza* in hyperlipidemic rats", *Journal of Ethnopharmacology*, 119 (2), pp. 291–298.
62. Li S. M., Li Y. P., Huang H. (2011), "The effects of tanshinone IIA sulfonate on hemorheology and blood lipid in patients with diabetes mellitus", *Journal of Clinical Rational Drug Use*, 4, pp. 8–9.
63. Di J. B., Gu Z. L., Zhao X. D. et al. (2010), "Research on curcumin for the prevention and control of fatty liver in rats", *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 19 (8), pp. 1322–1326.
64. Xiong-Wei H. E. (2009), "The clinical control study on the effect of rhizoma *alismatis* on blood fat in health volunteers", *Journal of Chongqing Medical University*, 34 (3), pp. 376–378.
65. Li S. Z., Jin Z. J., Zhang S. Y. (2008), "The effects of *Alisma orientalis*'s extracts on blood lipid and antioxidation of experimental hyperlipidemia mice", *China Practical Medicine*, vol. 332, pp. 7–9.
66. Du H., You J., Zhao X. et al. (2010), "Antiobesity and hypolipidemic effects of lotus leaf hot water extract with taurine supplementation in rats fed a high fat diet," *Journal of Biomedical Science*, 17, supplement 1, article S42.

67. Kim H. G., Yoo S. R., Park H. J. et al. (2011), "Antioxidant effects of Panax ginseng C.A. Meyer in healthy subjects: a randomized, placebo-controlled clinical trial", *Food and Chemical Toxicology*, vol. 49, no. 9, pp. 229-235.
68. Congkun X., Rui W., Zhifang Y. (2009), "Study on effect of Polygonum multiflorum extract on lipid metabolism and its anti-oxidation in SD rats with hyperlipemia", *China Pharmaceuticals*, 18 (24), pp. 19-20.
69. Dou X. B., Wo X. D., Fan C. L. (2008), "Progress of research in treatment of hyperlipidemia by monomer or compound recipe of Chinese herbal medicine," *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 14 (1), pp. 71–75.
70. Li J. C., Cheng X. Y., Gu J., Tan R. (2012), "The effects of Gegen-Danshen prescription on the lipid metabolism in hyperlipidemia rats", *Journal of Southwest University for Nationalities: Natural Science Edition*, 36 (6), pp. 926-924.
71. Y. Yang, J. Qin, B. Ke, et al., (2013). "Effect of Linguizhugan decoction on hyperlipidemia rats with intermittent fasting", *Journal of Traditional Chinese Medicine*, vol. 33, no. 2, pp. 250-252.
72. X. M. Yu, G. H. Yang, and P. Li, (2014) "Mechanism of lowering blood lipids of Xuefuzhuyu decoction in patients with hyperlipidemia", *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, vol. 2, pp. 289-291.
73. X. Song, J. Wang, P. Wang, N. Tian, M. Yang, and L. Kong (2013). "1H NMR-based metabolomics approach to evaluate the effect of Xue-Fu-Zhu-Yu decoction on hyperlipidemia rats induced by high-fat diet," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 78-79, pp. 202-210.

74. 陈川.补肾化痰和活血对血脂代谢影响的比较.上海中医药杂志,1997;
(2): 22~25.
Trần Xuyên (1997). So sánh tác dụng các bài thuốc Bổ thận hóa đàm và hoạt huyết đối với rối loạn lipid máu, *Tạp chí Trung y Dược Thượng Hải*, 22-25.
75. 王宇辉,等.中药降脂研究进展 , 中国中药杂志 , 1999;24(3):185.
Vương Vũ Huy và cộng sự (1999). Những tiến bộ trong nghiên cứu hạ lipid máu bằng Trung dược, *Tạp chí Trung dược Trung Quốc*, quyển 24 (3), 185.
76. 何华.化痰逐瘀法为主治疗高脂血症55例臨床觀察.實用中西医結合雜誌,1997, 10(6), 569.
Hà Hoa (1997). Quan sát đánh giá 55 ca lâm sàng điều trị tăng mỡ máu bằng phép Trục ứ hóa đàm. *Tạp chí kết hợp Trung Tây y thực hành*, quyển 10(6), 569.
77. 何华. 例临床观察.实用中西医结合杂志 , 1997; 10 (6): 559.
Hà Hoa (1997). Quan sát đánh giá các ca lâm sàng. *Tạp chí kết hợp Trung Tây y thực hành* 10(6): 559.
78. Võ Hiền Hạnh, Lương Thúy Quỳnh (1990), “Bước đầu đánh giá tác dụng hạ cholesterol máu của Allisa (tỏi)”, *Tạp chí Nội khoa*, số 1, tr. 24-25.
79. Nguyễn Khang và cộng sự (1996), “Nghiên cứu ứng dụng củ nghệ làm thuốc hạ Cholesterol máu”, *Tạp chí dược liệu tập I*, số 3, tr.116-118, 128.
80. Nguyễn Thị Mai Anh, Đào Văn Phan, Phạm Thị Vân Anh (2005), Bước đầu nghiên cứu tác dụng của nấm Linh chi Việt nam qua một số chỉ số lipid máu chuột cống, *Tạp chí Nghiên cứu y học*, Tập 38, Số 5, tr. 42- 45.
81. Phạm Thị Bạch Yến (2009), *Đánh giá tính an toàn và hiệu quả điều trị*

hội chứng rối loạn lipid máu của nấm hồng chi Đà Lạt (Ganoderma Lucidum), Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

82. Nguyễn Thị Như Ái (2007), “*Nghiên cứu tác dụng của Gylopsin trên một số chỉ số lipid và hàm lượng malonyl dialdehyd huyết tương ở thỏ uống cholesterol thực nghiệm*”, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
83. Nguyễn Thị Sơn (2007), “*Thăm dò tác dụng hạ lipid máu trên lâm sàng của cây rau mương*”, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, tập 11, phụ bản số 2, tr.68-70.
84. Nguyễn Quang Trung (2008), “*Nghiên cứu tác dụng của bột chiết lá dâu trên các chỉ số lipid và trạng thái chống oxy hóa trong máu ở chuột cống trắng gây rối loạn lipid và đái tháo đường thực nghiệm*”, Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
85. Nguyễn Phương Thanh, Vũ Thị Ngọc Thanh (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.
86. Nguyễn Thị Bay, Nguyễn Công Minh (2012), “*Tác dụng hạ lipid máu của viên Dogarlic trà xanh trên bệnh nhân rối loạn lipid máu*”, *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, Tập 16, Phụ bản Số 1, Chuyên đề Y học cổ truyền, tr. 14 - 19.
87. Nguyễn Thị Minh Thúy, Nguyễn Thị Hạnh, Nguyễn Tiến Phụng và cs. (2013), “*Nghiên cứu tác dụng của cao lỏng Nguu sâm tra lên các chỉ số lipid máu của động vật thực nghiệm*”, *Tạp chí Khoa học & công nghệ*, 112(12)/2: 229 - 235.
88. Bùi Thị Mẫn (2004), “*Đánh giá tác dụng của viên BCK trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu*”, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

89. Lê Văn Thành (2003), “Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc LP4 trong điều trị rối loạn lipid máu”, *Tạp chí nghiên cứu Y Dược học cổ truyền Việt Nam*, số 9, tr. 33-36.
90. Nguyễn Văn Ánh (2006), *Nghiên cứu tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của viên Cholestin*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Viện YHCTQĐ.
91. Trần Thị Tới (2006). *Nghiên cứu tác dụng điều trị của chế phẩm Lexka trên bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát có rối loạn lipid máu thể đầm nhiệt*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Viện YHCTQĐ.
92. Nguyễn Thị Thu Hà (2006), *Nghiên cứu tác dụng điều trị hội chứng rối loạn Lipid máu của chế phẩm Mecook*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Viện YHCTQĐ
93. Tăng Thị Bích Thủy (2008), *Nghiên cứu tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu nguyên phát thể tỳ hư đầm thấp của viên HTC1 tại bệnh viện YHCT Bộ Công An*, *Đề tài cấp bộ bệnh viện YHCT*, Bộ Công An.
94. Nguyễn Thùy Hương (2004), *Nghiên cứu tác dụng của viên nén “Hạ mỡ” trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu*, Luận văn chuyên khoa II, Trường Đại học Y Hà Nội.
95. Nguyễn Thùy Hương, Nguyễn Minh Trang, Hoàng Thị Liên và cs. (2013), “Nghiên cứu tác dụng của viên nén “Hạ mỡ” trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu”, *Y học thực hành*, (884), Số 10/2013, tr. 101- 104.
96. Vũ Việt Hằng (2005), *Nghiên cứu tác dụng điều trị hội chứng RLLPM của cốm GCL*, Luận văn thạc sĩ Y học -Trường Đại học Y Hà Nội.
97. Vũ Việt Hằng (2013), *Nghiên cứu tác dụng của chế phẩm “Giáng chỉ tiêu khát linh” điều trị rối loạn lipid máu trên động vật đái tháo đường typ 2 thực nghiệm*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

98. Lê Thị En (2010), “Đánh giá tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của bài thuốc TMPI”, Luận văn Bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
99. Đỗ Quốc Hương, Trần Xuân Thảo (2010), “Đánh giá tác dụng bài thuốc "Lục quân tử thang" trong điều trị hội chứng RLLP máu, trên một số chỉ tiêu lâm sàng và cận lâm sàng”, *Y học thực hành* (728), Số 7/2010, tr. 65- 68.
100. Nguyễn Tiến Chung (2011). “Đánh giá tính an toàn và tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của bài thuốc HTM trên thực nghiệm”, Luận văn Thạc sỹ Y học, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.
101. Hà Thị Thanh Hương (2012), *Nghiên cứu độc tính bán trường diễn và hiệu quả điều trị hội chứng rối loạn lipid máu nguyên phát của cốm tan Tiêu phì linh*, Luận văn Bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
102. Vũ Thị Thuận (2012), *Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu và giảm xơ vữa mạch máu của bài thuốc BBT trên thực nghiệm*, Luận văn Bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
103. Dương Thị Mộng Ngọc, Hà Thị Hồng Linh, Lý Bá Tước và cs. (2012), “Đánh giá hiệu quả điều trị của viên nang cứng “Ruvintat” trên bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid”, *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, Tập 16, Phụ bản của Số 1, 2012, tr. 7- 13.
104. Đặng Trường Giang, Chử Văn Mến, Vũ Tuấn Anh và cs. (2014), “Nghiên cứu tác dụng hạ lipid máu của viên nang cứng Slimtosen trên thực nghiệm”, *Tạp chí Y - dược học quân sự*, Số 9-2014, tr. 14- 19.
105. 谢鸣(2002) 方剂学, 21世纪课程教材. 人民卫生出版社. 424-425
Tạ Ô (2002). Phương tễ học, giáo trình thế kỷ 21, NXB Y tế nhân dân Bắc Kinh, tr. 424-425.

106. Zjumira G. M., Wout M., Pec E. A. et al. (1992), “Poloxamer 407-mediated changes in plasma cholesterol and triglycerides following intraperitoneal injection to rat”, *J Parent Sci Tech*, 46, pp. 192-200.
107. Wasan K. M., Subramanian R., Kwong M. (2003), “Poloxamer 407-mediated alterations in the activities of enzymes regulating lipid metabolism in rats”, *J Pharm Pharmaceut Sci*, 6(2), pp. 189-197.
108. Leon C., Wasan K. M., Sachs-Barrable K. 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), pp. 1597-1607.
109. Friedewald W. T, Levy R. I., Fredrickson D. S. (1972), “Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge”, *Clinical Chemistry*, 18(6), pp. 499-502.
110. Karimi I. (2012), “Chapter 21: Animal Models as Tools for Translational Research: Focus on Atherosclerosis, Metabolic Syndrome and Type-II Diabetes Mellitus”, *Lipoproteins - Role in Health and Diseases, InTech*, pp. 509-532.
111. Ministry of health China (1989), “Clinical application of lipid lowering drugs” vol 9 (3), pp 183.
112. 中華人民共和國衛生部. 中藥新藥臨床研究指導則. 北京 : 中國醫藥科技出版社, (2002): 86.

Bộ Y tế CHND Trung Hoa (2002). Nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng về Trung-Tân dược, *NXB Khoa học kỹ thuật Y dược Trung Quốc*, tr. 86.

113. Xiong J. P., Guo H. W., Gu X. F. (2004), "Study on effect of hawthorn fruit extraction on human blood lipids", *Chinese Journal of Public Health*, 20 (12), pp. 1469–1470.
114. Kwok C., Li C., Cheng H. et al. (2013), "Cholesterol lowering and vascular protective effects of ethanolic extract of dried fruit of *Crataegus pinnatifida*, hawthorn (Shan Zha), in diet-induced hypercholesterolaemic rat model", *Journal of Functional Foods*, 5 (3), pp. 1326-1335.
115. Lin Y., Vermeer M. A., Trautwein E. A. (2011), "Triterpenic acids present in hawthorn lower plasma cholesterol by inhibiting intestinal ACAT activity in hamsters", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2011, *Article ID* 801272, 9 pages.
116. Zhang J. Y., Liang R. X., Wang L., et al. (2013), "Effects of an aqueous extract of *Crataegus pinnatifida* Bge. var. major NEBr. fruit on experimental atherosclerosis in rats", *Journal of Ethnopharmacology*, 148 (2), pp. 563-569.
117. Xue J., Xie M.L., Gu Z.L. (2006), "Mechanisms for Regulating Cholesterol Metabolism by Protocatechualdehyde, Ursolic acid and Quercetin", *Asian Journal of Traditional Medicines*, 1(2), pp. 60-63.
118. Kim Y. J., Shin Y. O., Ha Y. W. et al (2006), "Anti-obesity effect of *Pinellia ternata* extract in Zucker rats", *Biol Pharm Bull*, 29(6), pp. 1278-1281.
119. Linjie J. et al (2011), "The Preventive Effects of *Atractylodes Macrocephala* Koidz on the Regulation of Serum Lipid Levels and Protection of Liver in Rat", *Journal of Mathematical Medicine*, 2011-04.
120. Yang G., J. Lee et al. (2008). Lipid lowering activity of *Citri pericarpium* in hyperlipidemia rats, *Immunopharmacology Immunotoxicology*, 30(4), 783-791.

121. Bing CH et al (1994), "LD50 comparison between pharmacology of 4 kinds of Shan Zha related plants", *China Journal of Chinese Medicine*, 19(8), pp. 454-455
122. Li X, Wei W (2002), "Ban Xia", *Chinese Materia Medica: Combinations and Applications*, Donica Publishing, pp. 399-401
123. Macmahon S.W., Macdonald G.J. (1985), "Plasma lipoprotein levels in treated and untreated hypertensive men and women", *Arteriosclerosis*, 5(4), pp. 391 - 396.
124. Asmann G. (1993), "Lipid metabolism disorders and coronary heart disease", *MMV medicine, Munchen*, pp. 57 - 59.
125. Baiton D, N.E.Miller (1992), "Plasma triglycerid and HDL-C as predictor of ischaemic heart disease in British men", *The British Journal of cardiology*, pp. 6 - 9.
126. Pedersen T.R. (1994), "Randomised trial of cholesterol lowering in 5000 patients with coronary heart disease", *Lancet*, 344, pp. 1383 - 1389.
Bệnh học huyết khối – Trung Tây y kết hợp (2004), *Nhà xuất bản y học Nhân dân*, tr. 642-643.
127. Hội tim mạch học Việt Nam (2006), "*Khuyến cáo về bệnh lý tim mạch và chuyển hoá giai đoạn 2006-2010*", Nhà XB Y học Chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 366-382.
128. Viện nghiên cứu Y học Dân tộc Thượng Hải (1992), "Âm chứng", *Chữa bệnh bằng Y học cổ truyền Trung Quốc*, NXB Thanh Hóa, tr 41 - 45.

PHỤ LỤC 1

TIÊU CHUẨN CƠ SỞ CAO LÔNG ĐẠI AN

I. YÊU CẦU KỸ THUẬT

1.1. Công thức điều chế cho 100ml cao:

Son tra	51,4g
Bạch truật	25,7g
Bán hạ	25,7g
Bạch linh	25,7g
Thần khúc	17,2g
Trần bì	8,6g
Liên kiều	8,6g
Lai phục tử	8,6g
Sinh khương	8,6g

1.2. Nguyên phụ liệu

Stt	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Đạt tiêu chuẩn
1	Son tra	<i>Fructus Crataegi</i>	ĐĐVN IV 2009, tr.885
2	Bạch truật	<i>Rhizoma Atractylodis macrocephalae</i>	ĐĐVN IV 2009, tr.693
3	Bán hạ	<i>Rhizoma Pinelliae</i>	ĐĐVN IV 2009, tr.694
4	Trần bì	<i>Pericarpium Citri reticulatae</i>	ĐĐVN IV 2009, tr.922
5	Liên kiều	<i>Fructus Forsythiae suspensae</i>	ĐĐVN IV 2009, tr.811
6	Lai phục tử	<i>Semen Raphani sativi</i>	ĐĐVN IV 2009, tr.704
7	Sinh khương	<i>Rhizoma Zingiberis</i>	ĐĐVN IV 2009, tr. 771
8	Bạch linh	<i>Poria cocos Wolf.</i>	ĐĐVN IV 2009, tr.862
9	Thần khúc	<i>Massa Medicata Fermentata</i>	

1.3. Yêu cầu chất lượng thành phẩm

- **Tính chất:** Chất lỏng màu nâu đen mùi thơm nhẹ, vị hơi đắng ngọt.
- **Độ trong và độ đồng nhất:** sánh, đồng nhất, không có váng mốc, cặn bã dược liệu hay vật lạ.
- **Tỷ trọng** (ở 20°C): 1,1– 1,3
- **Chỉ số khúc xạ:** 1,32 – 1,37
- **Định tính:** thể hiện phép thử định tính của Sơn tra, bán hạ, trần bì, liên kiều, bạch truật, sinh khương, lai phục tử.
- **Chất chiết được trong dược liệu:** tính hàm lượng các chất chiết được trong cao lỏng theo ĐĐVN IV. Hàm lượng các chất chiết được trong cao lỏng không dưới 20%.
- **Định lượng:** hàm lượng hesperidin trong chế phẩm không được dưới 0,5mg/ ml.
- **Giới hạn nhiễm khuẩn:** Đạt yêu cầu mức 4, phụ lục 13.6 ĐĐVN IV.

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ

2.1. Tính chất: Kiểm tra bằng cảm quan, chế phẩm đạt các yêu cầu đã nêu.

2.2. Độ trong và độ đồng nhất: Quan sát dưới ánh sáng tự nhiên, thuốc đồng nhất, không có cặn bã dược liệu và vật lạ.

2.3. Tỷ trọng: Thử theo ĐĐVN IV, phụ lục 6.5, phương pháp dùng tỷ trọng kế.

2.4. Chỉ số khúc xạ: Thử theo ĐĐVN IV, phụ lục 6.1

Chỉ số khúc xạ được đo ở 20°C ± 0,5°C với tia sáng có bước sóng tương ứng với vạch D của Natri (589,3 nm)

2.5. Định tính:

2.5.1. Định tính Sơn tra (theo TCCS)

- Dụng cụ, thuốc thử:

- Bản mỏng silicagel 60 F₂₅₄ dày 0,25mm, hoạt hoá ở 110 °C trong 30 phút.

- Ethyl acetat, ethanol 96% (TT).

- Dung môi: Toluen – ethyl acetat – aceton – acid formic (5:2:2:1)

- Hiện màu: Soi UV 254 nm

● Cách thử:

- Dung dịch đối chiếu: Lấy 2g bột dược liệu chuẩn Sơn tra, thêm 50 ml nước, đun sôi nhẹ 30 phút, để nguội, lọc. Chuyển dịch lọc vào bình gạn rồi lắc với 30ml ethyl acetat, gạn lấy lớp dung môi, cô cạn trên cách thủy. Hòa lẫn trong 1ml ethanol 96% được dung dịch chấm sắc ký.

- Dung dịch thử: Lấy 20ml mẫu thử, thêm 30ml nước, đun nóng nhẹ 5 phút, để nguội, chuyển vào bình gạn rồi lắc với 30ml ethyl acetat, gạn lấy lớp dung môi, cô cạn trên cách thủy. Hòa lẫn trong 1ml ethanol 96% được dung dịch chấm sắc ký.

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 15 µl mỗi dung dịch đối chiếu và dung dịch thử tại 2 điểm A và B. Triển khai sắc ký theo DDVN 4, phụ lục 5.4. Sau khi triển khai được khoảng 12 - 14 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng rồi soi UV 254nm

Kết quả : Dung dịch thử phải có các vết có cùng màu, cùng R_f với các vết của dung dịch đối chiếu.

2.5.2. Định tính Trần bì (theo KN/QTPPTM/T.32)

● Dụng cụ, thuốc thử:

- Bản mỏng silicagel 60 F₂₅₄ dày 0,25mm, hoạt hoá ở 110 °C trong 30 phút.

- Ether ethylic, ethanol 96% (TT).

- Dung môi: Cloroform - methanol (9:1)

- Hiện màu: Soi UV 366 nm

- Cách thử:

- Dung dịch đối chiếu: Lấy 2g bột dược liệu chuẩn Trần bì, thêm 50 ml nước, đun sôi nhẹ 30 phút, để nguội, lọc. Chuyển dịch lọc vào bình gạn rồi lắc với 30ml ether, gạn lấy lớp dung môi, cô cạn trên cách thủy. Hòa lẫn trong 1ml ethanol 96% được dung dịch chấm sắc ký.

- Dung dịch thử: Lấy 20ml chế phẩm, chiết tương tự như với mẫu chuẩn Chấm riêng biệt lên bản mỏng 15 μ l mỗi dung dịch đối chiếu và dung dịch thử tại 2 điểm A và B. Triển khai sắc ký theo DDVN 4, phụ lục 5.4. Sau khi triển khai được khoảng 12 - 14 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng rồi soi UV 366nm

Kết quả : Dung dịch thử phải có các vết có cùng màu, cùng R_f với các vết của dung dịch đối chiếu.

2.5.3. Định tính Bạch truật (theo KN/QTPTTM/B.3)

- Dụng cụ, thuốc thử:

- Bản mỏng silicagel 60 F₂₅₄ dày 0,25mm, hoạt hoá ở 110 °C trong 30 phút.

- Ethanol 70% (TT).

- Dung môi: 1-propanol – ethanol – cloroform – nước (4:4:4:2)

- Hiện màu: Dung dịch Ninhydrin 0,5 % trong ethanol 96%

- Cách thử:

- Dung dịch đối chiếu: Lấy 2g chuẩn Bạch truật, thêm 15ml ethanol 70%, đun sôi trên cách thủy 15 phút, lọc được dung dịch chấm sắc ký.

- Dung dịch thử: Lấy 20 ml chế phẩm, thêm 15ml ethanol 70%, đun sôi trên cách thủy 15 phút, lọc được dung dịch chấm sắc ký.

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 15 μ l mỗi dung dịch đối chiếu và dung dịch thử tại 2 điểm

A và B. Triển khai sắc ký theo ĐĐVN 4, phụ lục 5.4. Sau khi triển khai được khoảng 12 - 14 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng rồi phun thuốc thử hiện màu, sấy, quan sát các vết ở ánh sáng thường.

Kết quả : Dung dịch thử phải có các vết có cùng màu, cùng R_f với các vết của dung dịch đối chiếu.

2.5.4. Định tính Sinh khương (theo KN/QTPPTM/S.7)

● Dụng cụ, thuốc thử:

- Bản mỏng silicagel 60 F₂₅₄ dày 0,25mm, hoạt hoá ở 110 °C trong 30 phút.
- Ether ethylic, ethanol 96% (TT).
- Dung môi: N-hexan – ethyl acetat (3:7)
- Hiện màu: Dung dịch vanilin 1% trong dung dịch acid sulfuric 5%

● Cách thử:

- Dung dịch đối chiếu: Lấy 2g bột dược liệu chuẩn Gừng, thêm 50 ml nước, đun sôi nhẹ 30 phút, để nguội, lọc. Chuyển dịch lọc vào bình gạn rồi lắc với 30ml ether, gạn lấy lớp dung môi, cô cạn trên cách thủy. Hòa lẫn trong 1ml ethanol 96% được dung dịch chấm sắc ký.
- Dung dịch thử: Lấy 20 ml chế phẩm, chiết tương tự như với mẫu chuẩn. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 15 μ l mỗi dung dịch đối chiếu và dung dịch thử tại 2 điểm A và B. Triển khai sắc ký theo ĐĐVN 4, phụ lục 5.4. Sau khi triển khai được khoảng 12 - 14 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng rồi phun thuốc thử hiện màu, sấy, quan sát các vết ở ánh sáng thường

Kết quả : Dung dịch thử phải có các vết có cùng màu, cùng R_f với các vết của dung dịch đối chiếu.

2.5.5. Định tính Bán hạ (theo TCCS)

● Dụng cụ, thuốc thử:

- Bản mỏng silicagel 60 F₂₅₄ dày 0,25mm, hoạt hoá ở 110 °C trong 30 phút.

- Cloroform, ethanol 96% (TT).

- Dung môi: Cloroform – methanol - amoniac (7:1:0,2)

- Hiện màu: Hơi Iod bão hòa

● Cách thử:

- Dung dịch đối chiếu: Lấy 2g bột dược liệu chuẩn Bán hạ, thêm 50 ml nước và 2ml dung dịch acid sulfuric 10%, đun sôi nhẹ 30 phút, để nguội, lọc. Chuyển dịch lọc vào bình gạn, kiềm hóa bằng dung dịch amoniac 10% đến pH=9 – 10, thêm 30ml cloroform, lắc kỹ, gạn lấy lớp dung môi, cô cạn trên cách thủy. Hòa lẫn trong 1ml ethanol 96% được dung dịch chấm sắc ký.

- Dung dịch thử: Lấy 20 ml chế phẩm, chiết tương tự như với mẫu chuẩn. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 15 µl mỗi dung dịch đối chiếu và dung dịch thử tại 2 điểm A và B. Triển khai sắc ký theo ĐĐVN 4, phụ lục 5.4. Sau khi triển khai được khoảng 12 - 14 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng rồi đặt bản mỏng trong bình bão hòa hơi Iod.

Kết quả : Dung dịch thử phải có các vết có cùng màu, cùng R_f với các vết của dung dịch đối chiếu.

2.5.6. Định tính Lai phục tử (theo TCCS)

● Dụng cụ, thuốc thử:

- Bản mỏng silicagel 60 F₂₅₄ dày 0,25mm, hoạt hoá ở 110 °C trong 30 phút.

- Ether dầu hỏa, ethanol 96% (TT).

- Dung môi: Cyclohexan – ethyl acetat – acid formic (8,5:1,5:0,5)

- Hiện màu: Dung dịch acid phosphomolybdic 5% trong ethanol 96%

● Cách thử:

- Dung dịch đối chiếu: Lấy 2g bột dược liệu chuẩn Lai phục tử, thêm 50 ml nước, đun sôi nhẹ 30 phút, để nguội, lọc. Chuyển dịch lọc vào bình gạn rồi lắc với 30ml ether dầu hỏa (60°C - 90°C), gạn lấy lớp dung môi, cô cạn trên cách thủy. Hòa lẫn trong 1ml ethanol 96% được dung dịch chấm sắc ký.

- Dung dịch thử: Lấy 30 ml chế phẩm, chiết tương tự như với mẫu chuẩn Chấm riêng biệt lên bản mỏng 15 µl mỗi dung dịch đối chiếu và dung dịch thử tại 2 điểm A và B. Triển khai sắc ký theo ĐĐVN 4, phụ lục 5.4. Sau khi triển khai được khoảng 12 - 14 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng rồi phun thuốc thử hiện màu, sấy, quan sát các vết ở ánh sáng thường

Kết quả : Dung dịch thử phải có các vết có cùng màu, cùng R_f với các vết của dung dịch đối chiếu.

2.5.7. Định tính Liên kiều (theo KN/QTPPTM/L.10)

● Dụng cụ, thuốc thử:

- Bản mỏng silicagel 60 F₂₅₄ dày 0,25mm, hoạt hoá ở 110 °C trong 30 phút.

- Ether ethylic, ethanol 96% (TT).

- Dung môi: Toluene – cloroform – acid acetic (6:1:0,5)

- Hiện màu: Dung dịch acid sulfuric 10% trong ethanol 96%

● Cách thử:

- Dung dịch đối chiếu: Lấy 2g bột dược liệu chuẩn Liên kiều, thêm 50 ml nước, đun sôi nhẹ 30 phút, để nguội, lọc. Chuyển dịch lọc vào bình gạn rồi lắc với 30ml ether, gạn lấy lớp dung môi, cô cạn trên cách thủy. Hòa lẫn trong 1ml ethanol 96% được dung dịch chấm sắc ký.

- Dung dịch thử: Lấy 25ml chế phẩm, chiết tương tự như với mẫu chuẩn.

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 15 μ l mỗi dung dịch đối chiếu và dung dịch thử tại 2 điểm A và B. Triển khai sắc ký theo DDVN 4, phụ lục 5.4. Sau khi triển khai được khoảng 12 - 14 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng rồi phun thuốc thử hiện màu, sấy, quan sát các vết ở ánh sáng thường

Kết quả : Dung dịch thử phải có các vết có cùng màu, cùng R_f với các vết của dung dịch đối chiếu.

2.6. Chất chiết được

Tiến hành theo DDVN IV, phụ lục 12.15

2.7. Định lượng: Định lượng Hesperidin bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.

2.8. Giới hạn nhiễm khuẩn: Thử theo DDVN IV, phụ lục 13.6

III. ĐÓNG CHAI, GHI NHÃN, BẢO QUẢN

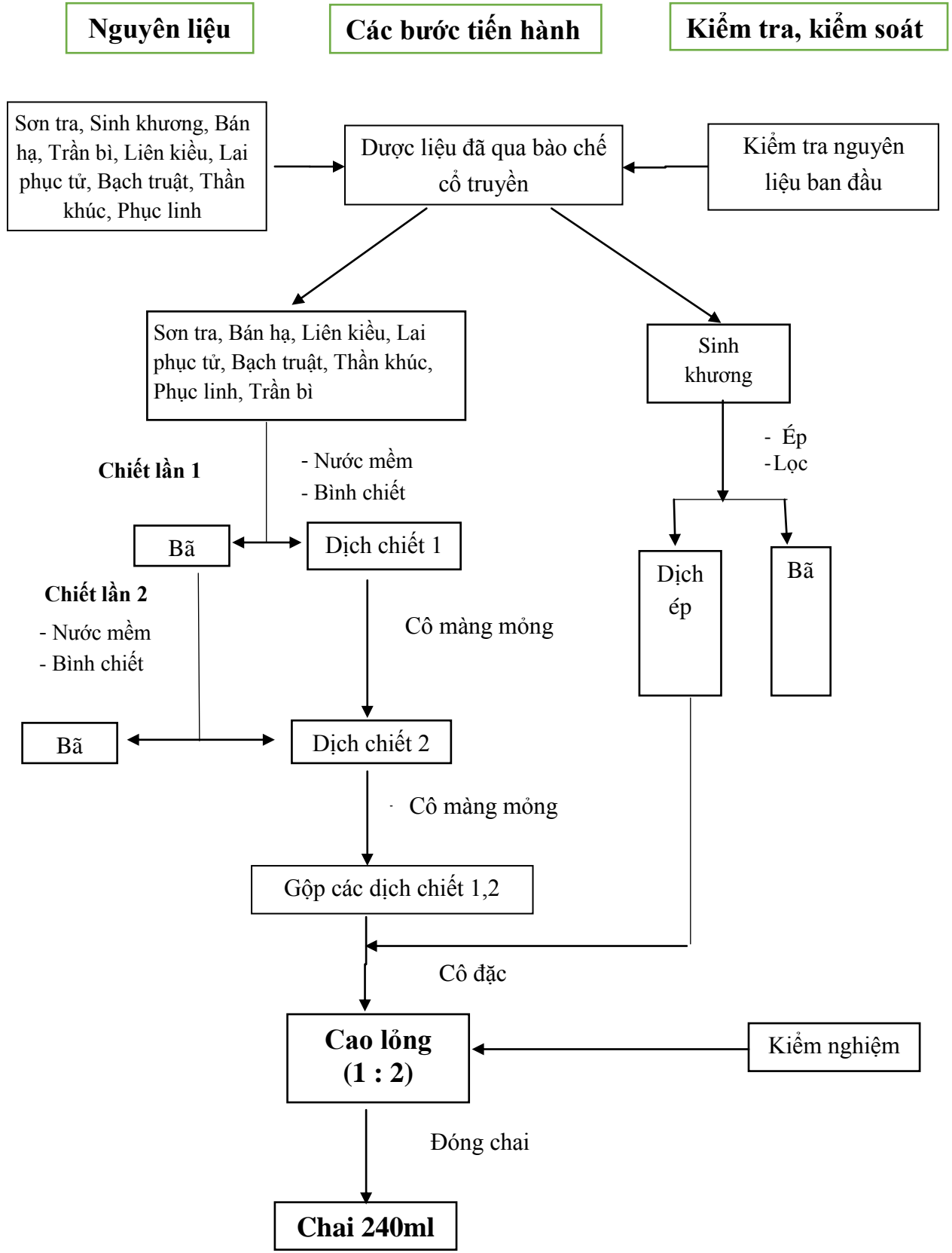
- Đóng chai nhựa 240 ml.
- Nhãn rõ ràng, đúng quy chế.
- Bảo quản: nơi khô ráo, thoáng mát.
- Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hà nội ngày tháng năm 2014

XÁC NHẬN CỦA CƠ QUAN

NGƯỜI SOẠN TIÊU CHUẨN

PHỤ LỤC 2
QUY TRÌNH SẢN XUẤT CAO LÔNG ĐẠI AN



Phụ lục 3

NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP CỦA CAO LÔNG ĐẠI AN

I. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1.1. Đối tượng nghiên cứu

* **Thuốc nghiên cứu:**

- + Công thức bài thuốc: sơn tra 24g, bạch truật 12g, bán hạ chế 12g, phục linh 12g, thần khúc 8g, trần bì 4g, liên kiều 4g, lai phục tử 4g.
- + Thuốc nghiên cứu được bào chế dạng cao lỏng tỉ lệ 3:1 (1ml cao tương đương 3g dược liệu). Thuốc được sản xuất tại Khoa Dược, Bệnh viện Y học Cổ truyền Trung ương. Thuốc thử đạt tiêu chuẩn cơ sở.

* **Động vật nghiên cứu:**

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 20 ± 2 g. Động vật được nuôi 3 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn riêng do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp tại phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội.

1.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu độc tính cấp theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon và hướng dẫn của WHO [7].

Chuột nhắt trắng được chia thành từng lô, mỗi lô 10 con. Cho từng lô chuột uống thuốc thử 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 thần kinh, đi lại, leo trèo, bài tiết, hô hấp...). Nếu chuột chết, đánh giá đại thể các tổn thương của các cơ quan. Xác định liều chết 50% (LD_{50}) theo tỷ lệ chuột chết trong vòng 72 giờ sau uống thuốc lần đầu.

1.3. Địa điểm nghiên cứu: Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội

1.4. Thời gian nghiên cứu: tháng 07/2013.

II. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Sau khi uống thuốc thử, tất cả chuột trong các lô ăn uống, vận động bình thường, chuột không bị khó thở, có hiện tượng tiêu chảy, không thấy xuất hiện chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc thử. Sau 24 giờ ngừng uống thuốc thử, chuột không còn tiêu chảy. Một tuần sau khi uống thuốc thử tất cả các chuột đều sống và không thấy gì bất thường ở tất cả các lô chuột. Liều tối đa chuột đã được uống 0,30ml/10g thể trọng chuột trong 3 lần liên tiếp, mỗi lần cách nhau 3 giờ, tương đương 90ml/kg thể trọng chuột. Như vậy chuột đã uống cao lỏng Đại an với liều 119g cao/kg thể trọng chuột nhưng không thấy xuất hiện dấu hiệu độc tính cấp, không thấy bất thường gì sau 1 tuần kể từ khi uống thuốc thử lần đầu. Vì không có chuột chết ở tất cả các lô nên chưa xác định được LD₅₀ của cao lỏng Đại an trên chuột nhắt trắng theo đường uống bằng phương pháp Litchfield – Wilcoxon.

Nhằm xác định liều không gây tiêu chảy, chuột nhắt trắng được uống thuốc thử với liều tăng dần từ 6g cao/kg/ngày đến 33g cao/kg/ngày, uống một lần duy nhất với thể tích 0,25ml/10g thể trọng. Sau khi uống thuốc, liều 13g cao/kg/ngày được xác định là liều cao nhất không gây tiêu chảy trên chuột nhắt trắng theo đường uống.

III. KẾT LUẬN

Trên thực nghiệm, chưa xác định được độc tính cấp của cao lỏng Đại an theo đường uống trên chuột nhắt trắng:

- Với liều lên tới 119g cao/kg/ngày tương đương với 357g dược liệu/kg/ngày, không thấy có biểu hiện ngộ độc và không có chuột nào chết. Do đó chưa xác định được LD₅₀ của cao lỏng Đại an trên chuột nhắt trắng theo đường uống.
- Với liều 13g cao/kg/ngày trở xuống không gây hiện tượng tiêu chảy ở chuột nhắt trắng theo đường uống.

XÁC NHẬN CỦA NƠI NGHIÊN CỨU

Trưởng Bộ môn Dược lý

TS. Phạm Thị Vân Anh

PHỤ LỤC 4

Bệnh viện YHCTTW

PHIẾU NGHIÊN CỨU

Số.....

Khoa:

Số bệnh án:

1 Họ và tên:

2. Giới: Nam (1) Nữ (2)3. Tuổi:

3. Địa chỉ:

4. Nghề nghiệp

5. Thời gian mắc bệnh.....

6. Phương pháp đã dùng:.....

7. Tiền sử bản thân: Có (1) không (2)

- Tăng huyết áp:
- Đái tháo đường:
- Viêm thận, suy thận:
- Bệnh mạch vành:
- Viêm tắc mạch chi:
- Tai biến mạch não:
- Goutte:
- Suy tuyến giáp:
- Sỏi mật:
- Các bệnh khác:

9. Tiền sử bệnh tật gia đình: Có (1) không (2)

10. Thói quen: Có (1) không (2)

- Thể dục thể thao:
- Hút thuốc lá:
- Uống rượu, bia:

- Ăn rau, đậu, dầu thực vật:
- Ăn trứng, thịt, mỡ động vật:
- Ăn đường, sữa, chất ngọt:
- Ăn mặn, mì chính:

11. Ngày vào viện:..... Ngày ra viện:

12. Chẩn đoán tây y:

13. Chẩn đoán đông y:

14. Phương pháp điều trị

15. Thuốc dùng phối hợp: Có (1) Không (2)

Tên thuốc, liều lượng, thời gian dùng:.....

.....

16. Theo dõi cận lâm sàng:

Xét nghiệm máu	D₀	D₃₀	D₆₀	Ghi chú
Cholesterol				
Triglycerid				
HDL-C				
LDL-C				
Glucose				
Ure				
Creatinin				
ALT				
AST				
Hồng cầu				
Bạch cầu				
Tiểu cầu				
Hemoglobin				

17. Theo dõi triệu chứng YHCT: Có triệu chứng, triệu chứng không thay đổi hoặc nặng lên: 2, triệu chứng giảm: 1, không có hoặc hết triệu chứng: 0.

Triệu chứng		D ₀	D ₃₀			D ₆₀		
			Hết	Giảm	Không thay đổi	Hết	Giảm	Không thay đổi
Thể đàm trọc ú trệ	Cơ thể nặng nề							
	Đau nặng đầu							
	Chân tay tê nặng							
	Ăn kém							
	Chất lưỡi bệu							
	Rêu tron nhớt							
	Mạch huyền hoạt							
Thể tý thận dương hư	Mệt mỏi vô lực							
	Chóng mặt							
	Chân tay lạnh							
	Bụng đầy trướng							
	Đại tiện phân nát							
	Lưỡi nhợt							
	Rêu lưỡi trắng dày							
Mạch trầm tế								
Thể can thận âm hư	Chóng mặt							
	Ù tai							
	Ngũ tâm phiền nhiệt							
	Miệng khô khát							
	Đại tiện táo							
	Lưỡi đỏ, ít rêu							
Mạch huyền tế sắc								

18. Các chỉ số khác:

Triệu chứng	D₀	D₃₀	D₄₅	Ghi chú
1. Cân nặng				
2. Chiều cao				
3. Vòng bụng				
4. Chỉ số BMI				
5. Mạch				
6. Huyết áp tối đa				
7. Huyết áp tối thiểu				

19. Tác dụng phụ: Có (1) không (2)

Mẩn ngứa:

Đau bụng:

Nôn, buồn nôn

Táo bón, ỉa chảy:

Các triệu chứng khác:

Ngày.....tháng..... năm

Lãnh đạo cơ sở điều trị

Bác sĩ điều trị

PHỤ LỤC 5

Phân loại mức độ các triệu chứng lâm sàng của hội chứng rối loạn lipid máu theo Y học cổ truyền

(Nguồn: Vương Giai, 2010, “Bệnh chứng rối loạn lipid máu”, Bệnh chứng kết hợp
Trung y chứng hậu học, tr.46-47)

Triệu chứng	Nhẹ	Vừa	Nặng
Hình thể béo phì	BMI>25	BMI > 30	BMI > 35
Huyễn vựng	Thỉnh thoảng đau đầu, chóng mặt	Chóng mặt, nhìn đồ vật quay cuồng, không đi lại được	Cảm giác chóng chành muốn ngã, không thể đứng dậy được.
Đầu nặng như bó chặt	Hơi có cảm giác nặng đầu	Cảm giác nặng đầu rõ	Đầu nặng như đội mũ thít chặt
Tức ngực	Hơi tức nặng vùng ngực	Tức ngực rõ, có lúc khó thở	Tức ngực, khó thở nhiều
Buồn nôn, chảy dãi	Buồn nôn, đờm dãi trong loãng.	Nôn khan, có lúc đờm đặc dính	Nôn, đờm dãi nhiều
Chân tay tê nặng	Chân tay hơi tê bì, cảm giác chi dưới nặng khi leo cầu thang .	Chân tay tê bì lúc nặng lúc nhẹ, chi dưới nặng nề khi đi lại.	Tê bì chân tay rõ, đặc biệt khi giờ chân tay lên cao.
Lạnh chân tay	Hơi lạnh chân tay	Lạnh chân tay rõ.	Lạnh các chi, muốn ủ ấm
Mệt mỏi vô lực	Mệt mỏi vô lực sau hoạt động.	Cảm giác mệt mỏi ngay cả khi không hoạt động.	Mệt mỏi vô lực rõ ràng.

Đại tiện lỏng	Đại tiện không thành khuôn, ngày 1 lần	Đại tiện không thành khuôn, ngày nhiều lần	Đại tiện lỏng, loãng
Ù tai	Ù tai nhẹ	Đôi khi ù tai nặng	Ù tai liên tục, thính lực giảm sút
Mỏi lưng	Mỏi lưng lúc sáng sớm, vận động 1 lúc thì hết	Lưng đau mỏi liên tục, làm việc đau tăng.	Lưng đau như muốn gãy, nghỉ ngơi không đỡ
Mỏi gối	Cảm giác hơi nặng nề ở đầu gối	Gối mỏi, không đứng thẳng được khi mang xách vật nặng	Gối mỏi, không muốn bước
Ngũ tâm phiền nhiệt	Lòng bàn chân bàn tay hơi nóng vào buổi chiều	Tâm phiền, lòng bàn chân bàn tay nóng rất	Phiền nhiệt, không muốn đắp chăn
Đau đầu	Thỉnh thoảng hơi đau đầu	Đau đầu liên miên nhưng có thể chịu được	Đau đầu dữ dội, đau bốc lên đỉnh đầu
Bứt rứt, dễ cáu gắt	Tâm phiền bứt rứt	Tâm phiền bức bách, dễ cáu	Tâm phiền dễ cáu giận, khó kiềm chế
Mặt hồng đỏ	Mặt hơi hồng đỏ	Mặt rất đỏ	Mặt đỏ như đánh phấn
Đắng miệng	Môi miệng khô đắng	Đắng miệng không muốn ăn	Miệng đắng rát
Đau tức ngực sườn	Ngực sườn đau tức nhẹ	Thỉnh thoảng ngực sườn đau tức nặng	Ngực sườn đau tức dữ dội
Đi lại đau nhức	Đau nhức âm ỉ khi đi lại	Đau mỏi cách hồi khi đi lại	Đau nhức liên tục khi đi lại

Đau nhói vùng trước tim	Vùng trước tim đau âm ỉ	Vùng trước tim đau nhói từng lúc	Vùng trước tim đau nhói liên tục
Tâm quý (hồi hộp)	Đôi khi tâm quý xuất hiện, mức độ nhẹ	Hồi hộp từng cơn	Tâm quý chính xung (hồi hộp, nhịp tim nhanh)
Thất miên (Mất ngủ)	Ngủ không sâu giấc nhưng chưa ảnh hưởng đến khả năng làm việc	Dễ tỉnh giấc, ngủ dưới 6 tiếng/ngày, ảnh hưởng đến khả năng làm việc	Ngủ dưới 6 tiếng/ngày, ảnh hưởng đến khả năng làm việc
Nhặt miệng	Miệng giảm vị giác	Cảm giác nhạt miệng rõ	Miệng nhạt không muốn ăn
Ăn ít	Ăn ít	Kém ăn	Chán ăn
Bụng đầy chướng	Bụng đầy chướng nhẹ	Đầy bụng từng cơn	Bụng đầy chướng liên tục
Phù mắt, phù chân tay	Phù nhẹ vào buổi sáng và buổi tối	Phù ấn lõm	Phù ấn lõm nhiều
Khô miệng	Hơi khô miệng	Miệng khô ít tân dịch	Miệng khô, khát nước
Kiến vong (Hay quên)	Thỉnh thoảng quên.	Quên nhiều.	Trí nhớ giảm sút.
Đại tiện táo	Đại tiện táo, ngày 1 lần	Đại tiện khó đi, 2 ngày 1 lần	Đại tiện rất khó khăn, vài ngày mới đi 1 lần
Tiểu tiện đỏ sẫm	Tiểu hơi vàng	Tiểu vàng ít	Tiểu vàng sẫm
Tâm phiền bất an	Đôi khi tâm phiền bất an	Rất hay tâm phiền bất an.	Tâm phiền bất an liên tục, khó kiềm chế

PHỤ LỤC 6

MẪU THỰC ĐƠN CHO NGƯỜI CÓ CHOLESTEROL MÁU CAO

(Nguồn: Viện Dinh dưỡng Quốc gia – Bộ Y tế)

Giờ	Thứ 2 + 5	Thứ 3 + 6 + Chủ nhật	Thứ 4 + 7
7 giờ	Sữa chua đậu tương 250ml (đậu tương 30g, đường 10g)	Sữa chua đậu tương 250 ml	Sữa chua đậu tương 250 ml
11 giờ	Cơm: gạo tẻ 150g Đậu phụ om (đậu phụ 100g, dầu 10g) Rau muống luộc: 250g	Cơm: gạo tẻ 150g Xà lách (dưa chuột, giá) trộn dầu (rau 300g, dầu 10g, dấm) Cá kho: 80g	Cơm: gạo tẻ 150g Rau muống luộc 250g Thịt rim (thịt nạc 30g)
14 giờ	Cam 1 quả 200g	Chuối tiêu: 2 quả	Chuối tiêu: 2 quả, hoặc đu đủ, hồng xiêm
17 giờ 30	Cơm: gạo tẻ 150g Tôm rang (tôm đồng 50g, dầu 10g) Canh rau cải (rau cải 200g)	Cơm: gạo tẻ 150g Măng xào thịt (măng 200g, dầu 10g, thịt bò 40g)	Cơm: gạo tẻ 150g Nộm rau muống, giá (rau 300g, lạc vừng 40g, dấm, tỏi, rau thơm) Trứng rán: 1/2 quả

Thành phần dinh dưỡng của thực đơn:

Năng lượng: 1700-1800 kcal

Calo từ đạm: 15%

Đạm: 60-70g

Calo từ chất béo: 15%

Chất béo: 25-30g

Calo từ bột đường: 70%

Bột đường: 300g

PHỤ LỤC 7

DANH SÁCH BỆNH NHÂN (NHÓM NGHIÊN CỨU)

Stt	Họ và tên	Giới	Tuổi	Địa chỉ	Ngày vào viện	Số phiếu NC
1	Vũ Thị Ph.	Nữ	65	Đống Đa- Hà Nội	06/06/2014	001
2	Đặng Thanh T.	Nam	33	Hai Bà Trưng-Hà Nội	07/06/2014	002
3	Nguyễn Thị N.	Nữ	62	Hai Bà Trưng-Hà Nội	09/06/2014	003
4	Nguyễn Thị Th.	Nữ	66	Long Biên-Hà Nội	11/06/2014	008
5	Cao Thị H.	Nữ	45	Hai Bà Trưng-Hà Nội	11/06/2014	009
6	Nguyễn Khắc C.	Nam	42	Ba Đình-Hà Nội	12/6/2014	012
7	Tạ Thị Bích Đ.	Nữ	44	Hai Bà Trưng-Hà Nội	15/6/2014	013
8	Vũ Thị Hồng H.	Nữ	54	Đống Đa- Hà Nội	16/6/2014	014
9	Nguyễn Thị Bích N.	Nữ	48	Đống Đa- Hà Nội	21/6/2014	017
10	Nguyễn Thị H.	Nữ	60	Hoàn Kiếm-Hà Nội	21/6/2014	018
11	Lý Đạo N.	Nam	30	Hai Bà Trưng-Hà Nội	21/6/2014	019
12	Tạ Thị P.	Nữ	63	Hai Bà Trưng-Hà Nội	26/6/2017	022
13	Trần Quốc H.	Nam	44	Hoàn Kiếm-Hà Nội	29/6/2014	025
14	Nguyễn Thị N.	Nữ	45	Hoàn Kiếm-Hà Nội	29/6/2014	026
15	Nguyễn Thị Yên N.	Nữ	70	Thanh Xuân-Hà Nội	30/6/2014	030
16	Trần Thị Q.	Nữ	73	Hai Bà Trưng-Hà Nội	04/7/2014	031
17	Trần Thị Th.	Nữ	76	Đống Đa- Hà Nội	04/7/2014	032
18	Ngô Thị Đ.	Nữ	71	Hai Bà Trưng-Hà Nội	11/7/2014	035
19	Nguyễn Thị Thanh T.	Nữ	52	Đống Đa- Hà Nội	11/7/2014	036

20	Vũ Văn V.	Nam	56	Ba Đình-Hà Nội	14/7/2014	040
21	Thái Thị X.	Nữ	61	Đông Đa- Hà Nội	21/7/2014	041
22	Nguyễn Văn L.	Nam	46	Thanh Xuân-Hà Nội	21/7/2014	042
23	Nguyễn Tuyết Tr.	Nữ	69	Hoàn Kiếm-Hà Nội	21/7/2014	043
24	Đàm Hữu N.	Nam	76	Thanh Xuân-Hà Nội	22/7/2014	047
25	Vũ Ngọc Th.	Nam	55	Hoàng Mai-Hà Nội	24/7/2014	048
26	Nguyễn Xuân Đ.	Nam	74	Hai Bà Trưng-Hà Nội	28/7/2014	049
27	Phùng Xuân Th.	Nam	62	Đông Đa- Hà Nội	29/7/2014	052
28	Nguyễn Thị C.	Nữ	61	Long Biên-Hà Nội	29/7/2014	053
29	Nguyễn Thị T.	Nữ	43	Long Biên-Hà Nội	03/8/2014	057
30	Tạ Thị X.	Nữ	70	Ba Đình-Hà Nội	04/8/2014	058
31	Tạ Văn B.	Nam	60	Gia Lâm-Hà nội	04/8/2014	059
32	Ngô Thị Th.	Nữ	65	Hoàng Mai-Hà Nội	08/8/2014	063
33	Phạm Thị H.	Nữ	48	Hai Bà Trưng-Hà Nội	09/8/2014	065
34	Phạm Thị H.	Nữ	62	Long Biên-Hà Nội	12/8/2014	067
35	Ngô Đức B.	Nam	39	Thanh Xuân-Hà Nội	12/8/2014	068
36	Nguyễn Văn D.	Nam	43	Đông Đa- Hà Nội	12/8/2014	069
37	Đỗ Văn A.	Nam	55	Hai Bà Trưng-Hà Nội	18/8/2014	073
38	Đặng Thị O.	Nữ	73	Hai Bà Trưng-Hà Nội	19/8/2014	074
39	Đặng Thị H.	Nữ	59	Hai Bà Trưng-Hà Nội	19/8/2014	075
40	Nguyễn Thị Thu H.	Nữ	68	Đông Đa- Hà Nội	19/8/2014	076
41	Đinh Thị D.	Nữ	67	Long Biên-Hà Nội	21/8/2014	080
42	Hoàng Thu Th.	Nữ	55	Đông Đa- Hà Nội	22/8/2014	081

43	Đỗ Văn H.	Nam	58	Hai Bà Trưng-Hà Nội	26/8/2014	083
44	Nguyễn Anh V.	Nam	54	Ba Đình-Hà Nội	26/8/2014	084
45	Vũ Thị Ch.	Nữ	39	Tây Hồ- Hà Nội	26/8/2014	085
46	Đỗ Thị H.	Nữ	47	Thanh Xuân-Hà Nội	28/8/2014	087
47	Nguyễn Thị V.	Nữ	60	Thanh Xuân-Hà Nội	29/8/2014	088
48	Phạm Thị N.	Nữ	57	Hoàn Kiếm-Hà Nội	29/8/2014	089
49	Nguyễn Thị Kim H.	Nữ	44	Từ Liêm-Hà Nội	06/9/2014	092
50	Bùi Thị Tuyết N.	Nữ	50	Hoàn Kiếm-Hà Nội	06/9/2014	093
51	Trần Thị H.	Nữ	40	Long Biên-Hà Nội	6/9/2014	094
52	Lê Thị T.	Nữ	76	Hai Bà Trưng-Hà Nội	6/9/2014	095
53	Nguyễn Thị T.	Nữ	76	Đống Đa- Hà Nội	6/9/2014	096
54	Bùi Ngọc B.	Nam	67	Đống Đa- Hà Nội	8/9/2014	098
55	Nguyễn Thị Đ.	Nữ	69	Hai Bà Trưng-Hà Nội	10/9/2014	103
56	Trần Thị T.	Nữ	55	Hai Bà Trưng-Hà Nội	12/9/2014	106
57	Võ Minh T.	Nam	64	Tây Hồ- Hà Nội	15/9/2014	108
58	Lương Thị B.	Nữ	69	Hoàn Kiếm-Hà Nội	21/9/2014	113
59	Hoàng Khắc H.	Nam	70	Hoàn Kiếm-Hà Nội	22/9/2014	114
60	Nguyễn Thị N.	Nữ	37	Hoàn Kiếm-Hà Nội	22/9/2014	115

DANH SÁCH BỆNH NHÂN (NHÓM CHỨNG)

Stt	Họ và tên	Giới	Tuổi	Địa chỉ	Ngày vào viện	Số phiếu NC
1	Trương Thị H.	Nữ	58	Thanh Xuân - Hà Nội	09/06/2014	004
2	Lê Thị Kim O.	Nữ	74	Gia Lâm -Hà Nội	09/06/2014	005
3	Nguyễn Xuân T.	Nam	79	Hoàn Kiếm-Hà Nội	10/06/2014	006
4	Nguyễn Thị Thúy H.	Nữ	63	Thanh Xuân-Hà Nội	10/06/2014	007
5	Nguyễn Thị L.	Nữ	62	Hoàng Mai-Hà Nội	12/06/2014	010
6	Chu Thị M.	Nữ	79	Hai Bà Trưng-Hà Nội	12/6/2014	011
7	Nguyễn Huy M.	Nam	61	Đống Đa- Hà Nội	16/6/2014	015
8	Nguyễn Thị Hồng L.	Nữ	47	Long Biên-Hà Nội	16/6/2014	016
9	Nhữ Duy Th.	Nam	65	Hai Bà Trưng-Hà Nội	25/6/2014	020
10	Nguyễn Thị M.	Nữ	73	Ba Đình-Hà Nội	25/6/2014	021
11	Nguyễn Thị H.	Nữ	54	Gia Lâm-Hà nội	26/6/2014	023
12	Đào Thị Th.	Nữ	54	Hoàng Mai-Hà Nội	26/6/2017	024
13	Lê Minh T.	Nam	59	Gia Lâm -Hà Nội	29/6/2014	027
14	Cao Thị S.	Nữ	68	Long Biên-Hà Nội	30/6/2014	028
15	Vũ Thị Nh.	Nữ	72	Thanh Xuân-Hà Nội	30/6/2014	029
16	Nguyễn Thị Y.	Nữ	56	Tây Hồ - Hà Nội	06/7/2014	033
17	Trịnh Đăng Th.	Nam	60	Hai Bà Trưng-Hà Nội	07/7/2014	034
18	Đỗ Đức D.	Nam	69	Hoàn Kiếm -Hà Nội	12/7/2014	037
19	Phạm Thị L.	Nữ	54	Hai Bà Trưng-Hà Nội	12/7/2014	038
20	Phan Đăng K.	Nam	73	Từ Liêm - Hà Nội	13/7/2014	039

21	An Thị Nh.	Nữ	75	Long Biên-Hà Nội	21/7/2014	044
22	Phạm Thị Thu H.	Nữ	44	Đống Đa- Hà Nội	21/7/2014	045
23	Nguyễn Thị T.	Nữ	65	Hai Bà Trưng-Hà Nội	22/7/2014	046
24	Phạm Hữu Đ.	Nam	62	Ba Đình-Hà Nội	28/7/2014	050
25	Nguyễn Thị Th.	Nữ	63	Tây Hồ- Hà Nội	28/7/2014	051
26	Phạm Thị Kim C.	Nữ	81	Thanh Xuân-Hà Nội	29/7/2014	054
27	Lê Thành T.	Nam	67	Hoàn Kiếm-Hà Nội	31/7/2014	055
28	Nguyễn Thị T.	Nữ	64	Hoàn Kiếm-Hà Nội	31/7/2014	056
29	Trịnh Thị Tr.	Nữ	60	Từ Liêm-Hà Nội	06/8/2014	060
30	Trần Thị Bạch Y.	Nữ	51	Hoàn Kiếm-Hà Nội	06/8/2014	061
31	Tô Thị Nh.	Nữ	72	Long Biên-Hà Nội	07/8/2014	062
32	Nguyễn Văn Th.	Nam	70	Hoàn Kiếm -Hà Nội	08/8/2014	064
33	Đào Xuân Th.	Nam	58	Đống Đa- Hà Nội	09/8/2014	066
34	Nguyễn Thị Y.	Nữ	52	Đống Đa- Hà Nội	13/8/2014	070
35	Nguyễn Duy H.	Nam	62	Hai Bà Trưng-Hà Nội	13/8/2014	071
36	Trần Thị Th.	Nữ	54	Hai Bà Trưng-Hà Nội	16/8/2014	072
37	Nguyễn Thị Th.	Nữ	46	Tây Hồ- Hà Nội	20/8/2014	077
38	Lý Thị Q.	Nữ	70	Hoàn Kiếm-Hà Nội	21/8/2014	078
39	Trịnh Văn B.	Nam	71	Hoàn Kiếm-Hà Nội	21/8/2014	079
40	Đặng Thị Kim D.	Nữ	55	Hoàn Kiếm-Hà Nội	25/8/2014	082
41	Trương Thị Thu L.	Nữ	39	Đống Đa- Hà Nội	27/8/2014	086
42	Tạ Phương M.	Nữ	61	Thanh Xuân-Hà Nội	31/8/2014	090
43	Trần Quang H.	Nam	56	Hoàn Kiếm-Hà Nội	31/8/2014	091

44	Nguyễn Thị P.	Nữ	67	Thanh Xuân-Hà Nội	7/9/2014	097
45	Đào Thanh H.	Nữ	53	Hoàng Mai-Hà Nội	8/9/2014	099
46	Hoàng Thị Ngọc L.	Nữ	78	Hai Bà Trưng-Hà Nội	8/9/2014	100
47	Lê thị T.	Nữ	71	Đống Đa- Hà Nội	9/9/2014	101
48	Nguyễn Công T.	Nam	48	Long Biên-Hà Nội	9/9/2014	102
49	Mạc Thanh H.	Nữ	75	Long Biên-Hà Nội	12/9/2014	104
50	Nguyễn Anh Q.	Nam	55	Ba Đình-Hà Nội	12/9/2014	105
51	Trương Văn. H.	Nam	64	Gia Lâm-Hà nội	15/9/2014	107
52	Nguyễn thị Ng.	Nữ	76	Hoàng Mai-Hà Nội	16/9/2014	109
53	Hà Thị T.	Nữ	63	Hai Bà Trưng-Hà Nội	16/9/2014	110
54	Phạm thị Minh Tr.	Nữ	45	Long Biên-Hà Nội	18/9/2014	111
55	Trần Hồng V.	Nữ	73	Hai Bà Trưng-Hà Nội	20/9/2014	112
56	Lê Văn Ng.	Nam	65	Hoàn Kiếm-Hà Nội	22/9/2014	116
57	Nguyễn thị L.	Nữ	70	Gia Lâm-Hà nội	25/9/2014	117
58	Bùi Đức Đ.	Nam	68	Thanh Xuân-Hà Nội	31/9/2014	118
59	Nguyễn Thị B.	Nữ	72	Hai Bà Trưng-Hà Nội	2/10/2014	119
60	Đoàn Ngọc Đ.	Nữ	49	Hai Bà Trưng-Hà Nội	7/10/2014	120

Ngày 15 tháng 05 năm 2015

Xác nhận của cán bộ hướng dẫn

Xác nhận của nơi nghiên cứu

