

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. Hầu hết các bệnh lý tim mạch hiện nay là do xơ vữa động mạch. 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.

Y học hiện đại, đã tìm ra nhiều loại thuốc có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu: nhóm fibrat (bezafibrat, fenofibrat, gemgibrozil...), nhóm statin (fluvastatin, lovastatin, pravastatin...).

Một trong những xu hướng hiện nay trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu là sử dụng 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. Các nghiên cứu lâm sàng về y học cổ truyền (YHCT) 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 YHCT để điều trị hội chứng rối loạn lipid máu.

Theo YHCT, rối loạn chức năng tỳ vị là nguồn gốc sinh ra chứng đàm thấp. 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. 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.***

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Ý nghĩa khoa học

Nghiên cứu thu được những kết quả cụ thể, có độ tin cậy về tác dụng của cao lỏng Đại an trên động vật thực nghiệm và trên bệnh nhân có rối loạn lipid máu, làm cơ sở cho những nghiên cứu tiếp theo trên quy mô lớn hơn nhằm đưa ra cơ sở khoa học cho việc áp dụng bài thuốc cổ phương Đại an hoàn, phục vụ công tác phòng và điều trị bệnh lý rối loạn lipid máu.

Ý nghĩa thực tiễn

Chuyên hóa lipid được nhiều nhà khoa học quan tâm vì rối loạn lipid máu là yếu tố nguy cơ dẫn đến xơ vữa động mạch. Đề tài đã cung cấp những chứng cứ khoa học về tác dụng điều chỉnh RLLPM của cao lỏng Đại an, được bào chế từ bài thuốc cổ phương Đại an hoàn, tân dụng được các thảo dược sẵn có trong thiên nhiên vừa có hiệu quả điều trị vừa hạn chế các tác dụng phụ và có giá thành phù hợp.

Những đóng góp mới

- 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 ($p \leq 0,01$). Tác dụng 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.

- Mức độ thoái hóa mỡ của gan ở các lô uống cao lỏng Đại an có giảm hơn so với lô mô hình. Hình ảnh đại thể và vi thể động mạch chủ của thỏ cho thấy rõ hiệu quả chống XVĐM của cao lỏng Đại an.

- Cao lỏng Đại an có tác dụng điều trị bệnh nhân rối loạn lipid máu, tương đương với Axore 10mg (atorvastatin):

- Sau 60 ngày điều trị, nồng độ TC giảm 17,7%; nồng độ TG giảm 20,0%; nồng độ LDL- C giảm 14,1% ($p < 0,01$); 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% ($p < 0,01$).

- Cao lỏng Đại an không gây ảnh hưởng đến chức năng hệ thống tạo máu và chức năng gan, thận ở các bệnh nhân RLLPM sau 60 ngày điều trị.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án gồm 128 trang, trong đó đặt vấn đề 2 trang; Tổng quan 38 trang; Chất liệu, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 17 trang; Kết quả nghiên cứu 36 trang; Bàn luận 32 trang; Kết luận 2 trang; Kiến nghị 1 trang. Có 128 tài liệu tham khảo đã được sử dụng, trong đó 51 tài liệu tiếng Việt, 8 tài liệu tiếng Trung, 69 tài liệu tiếng Anh. Luận án được trình bày và minh họa thông qua 45 bảng, 5 sơ đồ, 12 biểu đồ, 14 hình.

Chương 1 : TỔNG QUAN

1.1.Hội chứng rối loạn lipid máu

1.1.1. Lipid và lipoprotein trong máu

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).

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.

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 đóng vai trò sinh lý quan trọng trong chuyển hoá lipoprotein là LPL (lipoproteinlipase), HL (hepatic lipase) và LCAT (lecithin cholesterol acyl transferase).

Chylomicron: TG, TC, PL từ lipid thức ăn được hấp thu qua niêm mạc ruột non tạo thành; **VLDL:** giàu TG, được tạo thành ở gan (90%) và một phần ở ruột (10%) vào máu đến các mô ngoại vi, có vai trò vận chuyển TG nội sinh; **IDL:** trở lại gan, gắn vào các receptor đặc hiệu ở màng tế bào và chịu tác dụng của lipase gan; **LDL:** là chất vận chuyển chính cholesterol trong máu, chủ yếu dưới dạng CE, đến các mô ngoại vi; **HDL:** được tổng hợp tại gan hoặc từ sự thoái giáng của VLDL và CM trong máu. HDL có vai trò vận chuyển cholesterol từ các mô ngoại vi trở về gan, là yếu tố bảo vệ chống VXĐM.

1.1.3. Rối loạn chuyển hóa lipoprotein

Căn cứ vào kỹ thuật điện di, siêu ly tâm các thành phần lipid huyết thanh, năm 1965 Fredrickson đã phân chia RLLPM thành 5 typ dựa trên thay đổi của các thành phần lipid. Hội chứng RLLPM có thể là nguyên phát (các bệnh về gen) hoặc thứ phát sau các bệnh khác như béo phì, nghiện rượu, các rối loạn nội tiết (đái tháo đường, suy giáp, hội chứng thận hư,..) hoặc sau dùng kéo dài 1 số thuốc (thuốc lợi tiểu, glucocorticoid). Chế độ ăn và sự rối loạn chuyển hóa lipoprotein cũng có mối tương quan mật thiết với nhau.

1.1.4. Điều trị hội chứng rối loạn lipid máu

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.

Dựa vào cơ chế tác dụng trên lipoprotein, thuốc điều trị rối loạn lipid máu được chia thành 2 nhóm chính: nhóm làm giảm hấp thu và tăng thải trừ lipid (chất tạo phức với acid mật; chất ức chế hấp thu cholesterol) và nhóm làm giảm tổng hợp lipid (niacin; fibrat; statin). Ngoài ra còn có acid béo omega-3 (dầu cá) và Alirocumab và Evolocumab (những kháng thể đơn dòng nhân bản, mới được FDA phê duyệt).

1.2. Quan niệm của YHCT về rối loạn lipid máu

1.2.1. Chứng đờm thấp, nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh

Đờm thấp là sản phẩm bệnh lý, đờm là chất đặc, thấp không đặc như đờm, đờm thấp sau khi sinh sẽ gây ra những chứng bệnh mới. Nguồn gốc sinh ra đờm 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 đờm thấp có liên quan đến 3 tạng này. Chứng thuộc tỳ là chứng quan trọng nhất trong vấn đề cơ chế sinh chứng đờm trệ. Đờm thấp do tỳ dương mất chức năng vận hoá, làm chuyển hoá tân dịch bị ngưng trệ lại thành thấp, thấp thăng sinh ra đờm. Có 2 loại đờm: đờm hữu hình và đờm vô hình. Đờm hữu hình là chất đờm sinh ra từ phế và thận. Hội chứng RLLPM theo YHCT là do đờm vô hình gây bệnh. Biểu hiện trên lâm sàng rất đa dạng, đờm thấp thì người béo phì, đi lại nặng nề.

1.2.2. Sự tương đồng giữa hội chứng RLLPM và chứng đờm thấp

Căn cứ trên các biểu hiện lâm sàng, người ta thấy giữa hội chứng RLLPM và chứng đờm thấp có một sự tương đồng khá sâu sắc về bệnh nguyên, bệnh sinh và trị liệu, ví dụ về yếu tố bệnh nguyên như sau:

+ Yếu tố thể chất: thường là tiên thiên bất túc. Tương tự như nguyên nhân di truyền của YHHĐ.

+ Yếu tố ăn uống: ăn uống quá nhiều các chất cao lương, thức ăn ngọt béo làm tổn thương tỳ vị khiến vận hoá bất điều, đờm thấp nội sinh gây bệnh. 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 RLLPM cũng như các biến cố về tim mạch chính là ít vận động thể lực.

+ Yếu tố tinh thần: lo nghĩ hại tỳ, giận dữ hại can, can mộc vượng khắc tỳ thổ làm công năng vận hoá suy giảm dẫn đến đờm trọc ú trệ kinh mạch. Đây chính là yếu tố căng thẳng tinh thần (stress) của YHHĐ.

1.2.3. Điều trị chứng đờm thấp bằng thuốc YHCT

- Nguyên tắc trị liệu: (1) Vì bệnh có đặc điểm là “bản hư tiêu thực” cho trong điều trị phải chú ý cả tiêu và 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”. Gồm 3 phương pháp: bệnh nhẹ dùng hóa đàm, bệnh nặng dùng tiêu đàm, đàm ở một chỗ không ra phải dùng phép 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.

- Các phương pháp điều trị cơ bản: có 9 pháp

Hoạt huyết hóa ứ; Tư âm dưỡng huyết; Trừ đàm hóa trọc; Thư can bình can; Lợi thủy thâm thấp; Thanh nhiệt giải độc; Ôn kinh thông dương; Bổ ích nguyên khí.

1.3. Tình hình nghiên cứu điều trị RLLPM của thuốc YHCT

Đã có rất nhiều các nghiên cứu trên thế giới (đặc biệt ở Trung quốc) và Việt Nam về các thuốc điều trị RLLPM, cả trên thực nghiệm và lâm sàng. Các vị thuốc và bài thuốc đã thể hiện tác dụng khả quan trong điều trị hội chứng này, ví dụ như Giảo cổ lam, Đan sâm, Khương hoàng, Trạch tả, Hà diệp, Ngưu tất, Linh chi, Nghệ vàng, v.v.... hay các bài thuốc: Nhị trần thang, Bán hạ bạch truật thiên ma thang, Giáng chỉ phương, Trạch tả thang, Linh quế truật cam thang, Giáng chỉ tiêu khát linh... 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.

1.4. Tổng quan về bài thuốc Đại an hoàn

Bài thuốc “Đại an hoàn” của tác giả Chu Đan Khê được ghi trong cuốn Đan kê tâm pháp.

- Thành phần: Sơn tra 24g, Bạch truật 12g, Phục linh 12g, Bán hạ chế 12g, Thần khúc 8g, Liên kiều 4g, Trần bì 4g, 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 nhòn, 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.

** 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. Cao lỏng Đại an đã được nghiên cứu độc tính cấp tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học y Hà Nội. Kết quả: chưa xác định được LD50.

Chương 2

CHẤT LIỆU - ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nghiên cứu thực nghiệm

2.1.1. Chất liệu nghiên cứu

- Cao lỏng Đại an, bào chế với tỉ lệ 3:1 (1ml cao tương đương 3g dược liệu) tại Khoa dược bệnh viện Y học cổ truyền trung ương.
- Thuốc đối chứng: Viên nén Atorvastatin 10mg (STADA-Việt Nam).

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng Swiss trưởng thành, chuột cống trắng chủng Wistar, thỏ khỏe mạnh chủng *Newzealand White* đạt tiêu chuẩn nghiên cứu do các trung tâm chăn nuôi động vật thí nghiệm có uy tín cung cấp.

2.1.3. Phương pháp nghiên cứu

- *Mô hình gây tăng lipid máu nội sinh*: Áp dụng và điều chỉnh mô hình của Millar và cộng sự (2005).

- *Mô hình gây rối loạn lipid máu ngoại sinh*: Áp dụng mô hình của Nassiri và cộng sự (2009) có điều chỉnh hàm lượng acid cholic và PTU.

- *Nghiên cứu tác dụng chống xơ vữa động mạch của cao lỏng Đại an*:

Các lô thỏ được gây tăng lipid máu và XVĐM bằng hỗn hợp dầu cholesterol và được uống thuốc thử trong 8 tuần. Các thông số đánh giá là chỉ số lipid máu (TC, TG, HDL-C, LDL-C), hoạt độ các enzym gan (AST, ALT), hình ảnh mô bệnh học của động mạch chủ và gan thỏ.

2.1.4. Địa điểm thực hiện: Bộ môn Dược lý, trường Đại học Y Hà Nội.

2.1.5. Xử lý số liệu: bằng phương pháp thống kê y sinh học. Kiểm định các giá trị bằng t-test Student hoặc test trước-sau.

Chú thích	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,001$
<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

- Cao lỏng Đại an, bào chế với tỉ lệ 2:1 (1ml cao tương đương 2g dược liệu) tại Khoa dược bệnh viện Y học cổ truyền trung ương.
- Thuốc đối chứng: viên nén Axore 10mg (atorvastatin) của công ty Gracure, Ấn độ sản xuất.

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 YHCT Trung ương. Bệnh nhân được lựa chọn theo tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ của nghiên cứu.

2.2.3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng mở có đối chứng, so sánh trước và sau điều trị, so sánh giữa hai nhóm. Cỡ mẫu nghiên cứu 120 bệnh nhân, được phân bố thành 2 nhóm: nhóm nghiên cứu (60 bệnh nhân) uống cao lỏng Đại an, mỗi ngày uống 40 ml, chia 2 lần, uống liên tục trong 60 ngày. Nhóm đối chứng (60 bệnh nhân), uống viên Axore 10mg x 1viên/ngày x 60 ngày. Tất cả bệnh nhân được hướng dẫn áp dụng chế độ ăn cho người có RLLPM trong suốt quá trình nghiên cứu. Dựa trên các triệu chứng lâm sàng, bệnh nhân ở mỗi nhóm được phân thành 3 thể thường gặp nhất trên lâm sàng theo YHCT là: Đầm trọc ú trệ, Tỳ thận dương hư và Can thận âm hư.

Các chỉ số đánh giá: (tại các thời điểm D_0 , D_{30} và D_{60}) Lâm sàng: chiều cao, cân nặng, chỉ số khối cơ thể (BMI), mạch, huyết áp. Cận lâm sàng: công thức máu (số lượng HC, BC, TC, hàm lượng HGB, HTC); thành phần lipid máu (cholesterol, triglycerid, HDL-C, LDL-C); ALT, AST, ure, creatinin, glucose.

2.2.4. Địa điểm nghiên cứu: Khoa Khám bệnh, Bệnh viện YHCTTU.

2.2.5. Xử lý số liệu: Sử dụng chương trình SPSS 16.0.Kiểm định các giá trị bằng t-test Student và χ^2 .

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

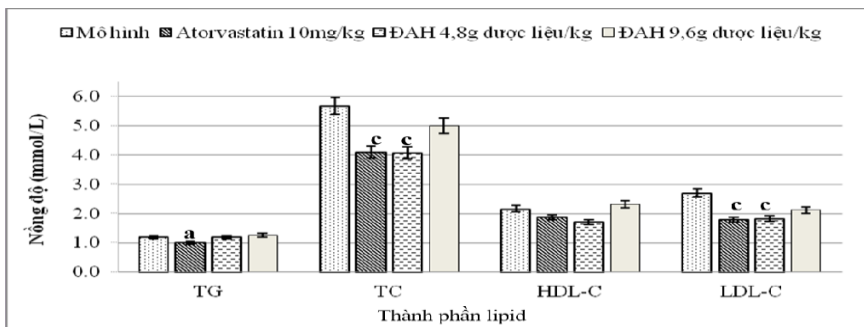
3.1. Kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm

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

Bảng 3.1. Tác dụng của cao Đại an lên nồng độ lipid máu ở mô hình nội sinh ($\bar{X} \pm SD$)

Lô nghiên cứu	<i>n</i>	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 DL/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 DL/kg	10	11,63 ± 3,60	7,13 ± 0,96 ^b	0,54 ± 0,05 ^c	6,59 ± 0,97 ^b

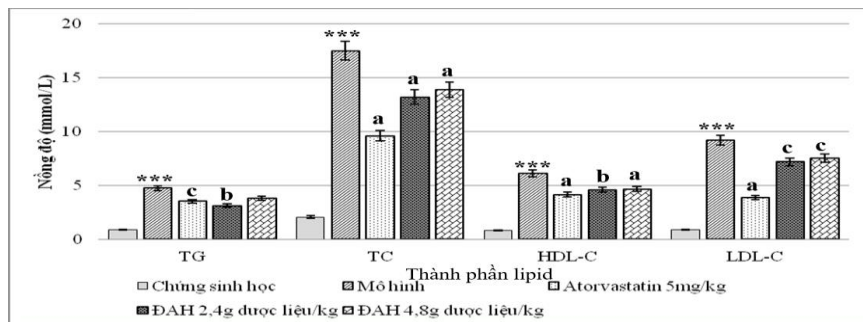
3.1.2. Tác dụng điều chỉnh lipid máu trên mô hình ngoại sinh



Biểu đồ 3.1. Tác dụng của cao lỏng Đại an lên nồng độ lipid máu ở mô hình ngoại sinh sau 4 tuần.

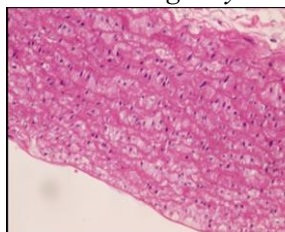
3.1.3. Tác dụng chống xơ vữa động mạch trên thực nghiệm

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

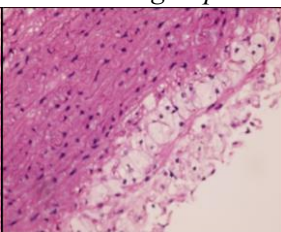


Biểu đồ 3.2. Tác dụng của cao lỏng Đại an lên nồng độ lipid máu ở mô hình gây XVĐM sau 8 tuần

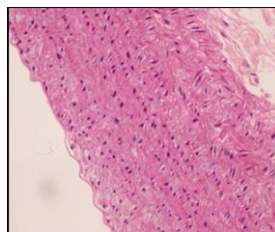
3.1.3.2. Những thay đổi về hình ảnh giải phẫu bệnh



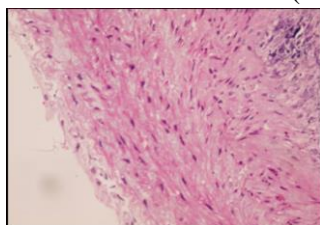
Hình 3.1. Hình ảnh vi thể ĐMC thử - Lô chứng: ĐM bình thường (HE×400)



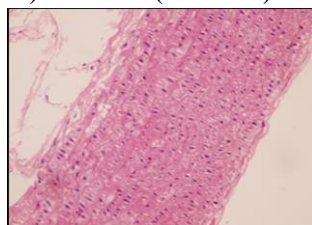
Hình 3.2. Hình ảnh vi thể ĐMC thử - Lô mô hình: tổn thương nội mạc ĐM do cholesterol (HE×400)



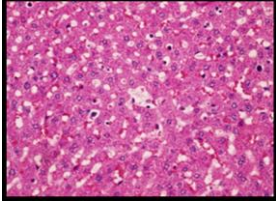
Hình 3.3. Hình ảnh vi thể ĐMC thử - Lô uống Atorvastatin: ĐM bình thường (HE×400)



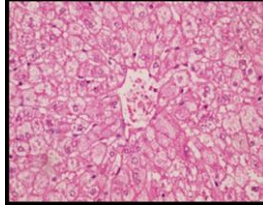
Hình 3.4. Hình ảnh vi thể ĐMC thử - Lô uống cao ĐA 2,4g/kg: Dày nhẹ nội mạc ĐM (HE×400)



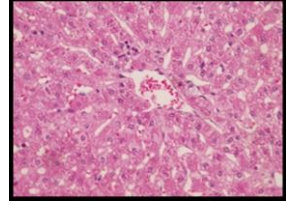
Hình 3.5. Hình ảnh vi thể ĐMC thử - Lô uống cao ĐA 4,8g/kg: ĐM bình thường (HE×400)



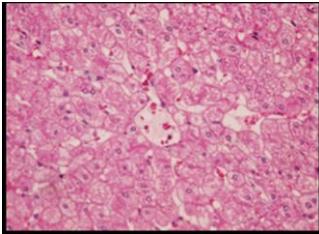
Hình 3.6. Hình ảnh vi thể gan thô lồ chứng: *Gan gần bình thường* (HE×400)



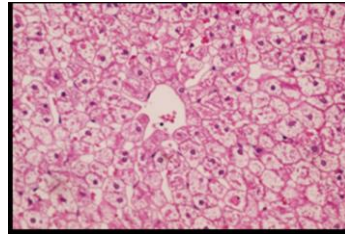
Hình 3.7. Hình ảnh vi thể gan thô lồ mô hình: *Gan thoái hóa mức độ nặng* (HE×400)



Hình 3.8. Hình ảnh vi thể gan thô lồ uống Atorvastatin: *Gan thoái hóa mỡ mức độ vừa* (HE×400)

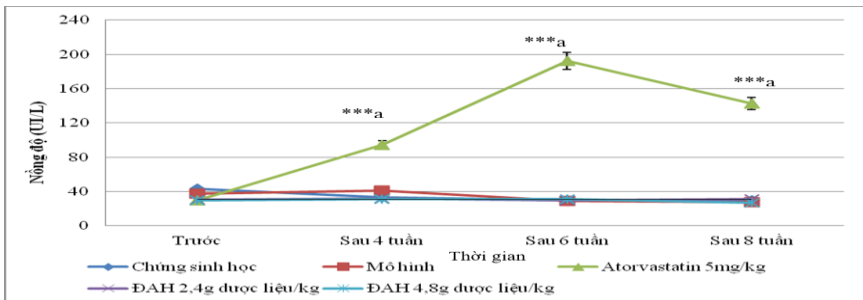


Hình 3.9. Hình ảnh vi thể gan thô lồ uống cao ĐA 2,4g/kg: *Gan thoái hóa mỡ mức độ vừa* (HE×400)

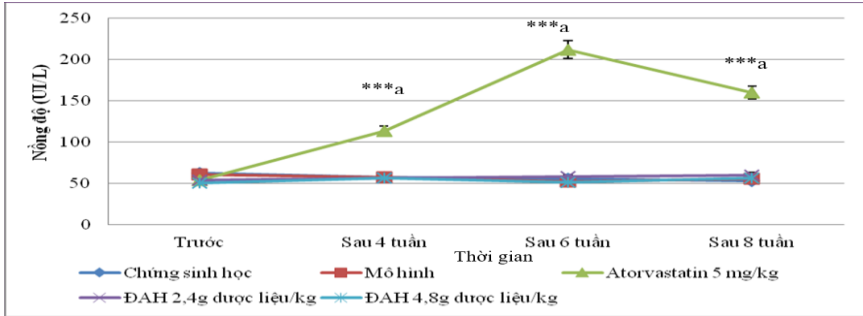


Hình 3.10. Hình ảnh vi thể gan thô - lồ uống cao ĐA 4,8g/kg: *thoái hóa mỡ mức độ vừa đến nặng* (HE×400)

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



Biểu đồ 3.3. Sự thay đổi hoạt độ AST sau 8 tuần uống thuốc.



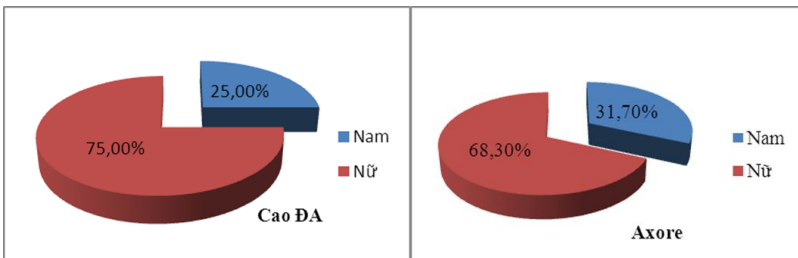
Biểu đồ 3.4. Sự thay đổi hoạt độ ALT sau 8 tuần uống thuốc.

3.2. Kết quả nghiên cứu trên lâm sàng

3.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.2. Phân bố tuổi của các đối tượng nghiên cứu.

Nhóm Tuổi	Cao lỏng Đại an (n= 60)		Axore 10mg (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>0,05					



Biểu đồ 3.5. Giới tính của các đối tượng nghiên cứu.

Bảng 3.3. Phân loại BMI của các bệnh nhân trước điều trị

Nhóm BMI	Cao lỏng Đại an (n= 60)		Axore 10mg (n=60)		Tổng số (n= 120)	
	Số BN	%	Số BN	%	Số BN	%
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>0,05						

Bảng 3.4. Chỉ số lipid máu của các bệnh nhân trước điều trị.

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

Bảng 3.5. Đặc điểm về thể bệnh theo YHCT.

Nhóm Thể bệnh	Cao lỏng Đại an (n= 60)		Axore 10mg (n=60)		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>0,05						

3.2.2. Thay đổi các triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.6. Thay đổi các triệu chứng của nhóm Đam trợ 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%

Bảng 3.7. 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 môi 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%

Bảng 3.8. 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 đổi
Chóng mặt	6/12 50,0%	2/6 33,3%	3/6 50,0%	1/6 16,7%	5/15 33,3%	1/5 20,0%	3/5 60,0%	1/5 20,0%
Ù tai	4/12 33,3%	2/4 50,0%	2/4 50,0%	0 0	3/15 20%	0 0	1/3 33,3%	2/3 66,7%
Ngũ tâm phiền nhiệt	5/12 41,7%	2/5 40,0%	3/5 60,0%	0 0	6/15 40,0%	0 0	3/6 50,0%	3/6 50,0%
Miệng khô khát	5/12 41,7%	2/5 40,0%	3/5 60,0%	0 0	6/15 40,0%	0 0	2/6 33,3%	4/6 66,7%
Đại tiện táo	4/12 33,3%	1/4 25,0%	3/4 75,0%	0 0	5/15 33,3%	0 0	2/5 40,0%	3/5 60,0%
Lưỡi đỏ, ít rêu	7/12 58,3%	0 0	4/7 57,1%	3/7 42,9%	9/15 60,0%	1/9 11,1%	2/9 22,2%	6/9 66,7%
Mạch huyền tê sác	8/12 66,7%	2/8 25,0%	4/8 50,0%	2/8 25,0%	7/15 46,7%	0 0	3/7 42,9%	4/7 57,1%

3.2.3. Biến đổi các chỉ số lipid máu trước và sau điều trị**Bảng 3.9. Thay đổi nồng độ Cholesterol toàn phần 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		p>0,05
D30	4,41 ± 1,12	24,7	5,52 ± 1,03	11,5	p<0,05
D60	4,82 ± 1,08	17,7	4,94 ± 0,78	20,8	p>0,05
p ₀₋₃₀	<0,001		<0,001		
p ₀₋₆₀	<0,001		<0,001		

Bảng 3.10. Nồng độ Triglycerid trước và 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	3,00 ± 1,52		3,32 ± 1,93		p>0,05
D30	2,25 ± 1,24	25,0	2,76 ± 1,42	16,9	p<0,05
D60	2,40 ± 1,39	20,0	2,20 ± 0,86	33,7	p>0,05
p ₀₋₃₀	<0,001		<0,01		
p ₀₋₆₀	<0,001		<0,001		

Bảng 3.11. Thay đổi nồng độ HDL- C sau điều trị

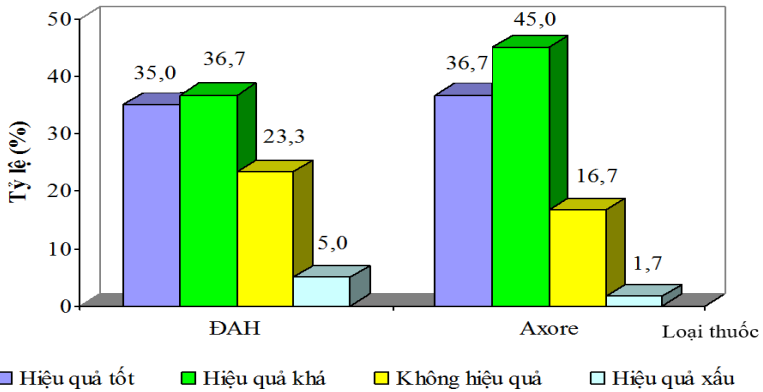
Thời điểm \ Nhóm	Cao Đại an (n= 60) (1)		Axore 10mg (n=60) (2)		P ₁₋₂
	$\bar{X} \pm SD$ (mmol/L)	Mức thay đổi (%)	$\bar{X} \pm SD$ (mmol/L)	Mức thay đổi (%)	
D0	1,07 ± 0,32		1,16 ± 0,23		p<0,05
D30	1,14 ± 0,23	↑ 6,5	1,08 ± 0,26	↓ 6,8	p>0,05
D60	1,16 ± 0,24	↑ 8,4	1,07 ± 0,28	↓ 7,9	p>0,05
p ₀₋₃₀	>0,05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

Bảng 3.12. Thay đổi nồng độ LDL- C 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		p>0,05
D30	2,53 ± 0,96	24,2	3,21 ± 0,85	23,2	P<0,05
D60	2,87 ± 0,88	14,1	2,85 ± 0,64	31,8	p>0,05
p ₀₋₃₀	<0,001		<0,001		
p ₀₋₆₀	<0,01		<0,001		

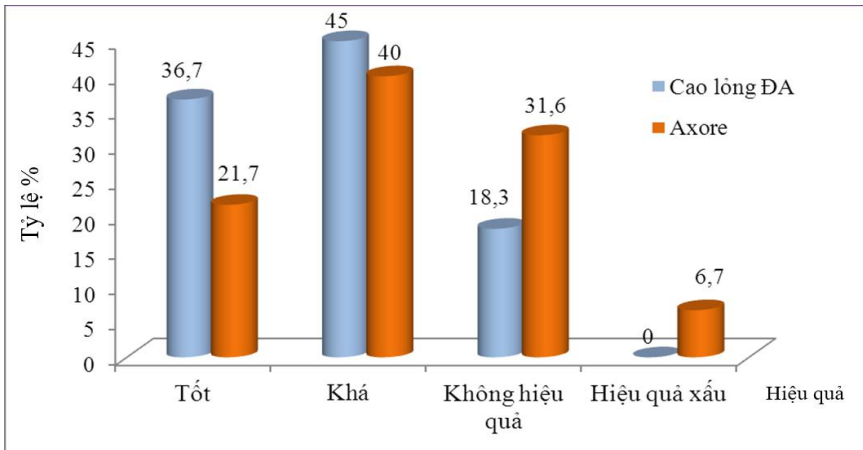
3.2.4. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu theo tiêu chuẩn đã đưa ra

3.2.4.1. Đánh giá hiệu quả điều trị theo YHHD



Biểu đồ 3.12. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu theo YHHD

3.2.4.2. Đánh giá hiệu quả điều trị theo YHCT



Biểu đồ 3.13. Kết quả điều trị rối loạn lipid máu theo YHCT

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

Bảng 3.31. So sánh hiệu quả điều trị giữa các thể bệnh YHCT

Thê bệnh Chỉ số Lipid (mmol/l)	Đảm trợ ứ trệ (n = 30) (1)	Tỷ thận đương hư n = 18 (2)	Cạn 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

3.2.9. Đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc

Bảng 3.33. Thay đổi một số chỉ số huyết học sau điều trị.

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

Bảng 3.34. Thay đổi một số chỉ số hóa sinh máu sau điều trị.

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

Bảng 3.35. Một số triệu chứng 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

Chương 4: BÀN LUẬN

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

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

Trên mô hình RLLPM nội sinh, 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*)

Do nồng độ TG ở các lô được tiêm màng bụng P-407 đều lớn hơn rất nhiều giới hạn đáng tin cậy của nồng độ TG để tính toán nồng độ LDL-C theo công thức Friedewald. Vì vậy, chỉ số non-HDL-C đã được sử dụng thay thế cho LDL-C để đánh giá mức độ RLLPM của chuột nhắt trắng cũng như đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc thử đối với tình trạng tăng cholesterol máu.

Cao lông 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 ($p \leq 0,001$). Mức độ giảm tương đương với atorvastatin 100 mg/kg. Như vậy, cao lông 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 α H, kích thích hoạt động của HMG-CoA reductase và làm giảm số lượng LDLr.

Một số vị dược liệu trong cao lông 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 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.

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

Nghiên cứu trên mô hình RLLPM ngoại sinh đã dùng hai liều: 4,8g được liều/kg/ngày (*liều có tác dụng bằng một nửa liều dùng trên người, tính theo hệ số 6*) và 9,6g được liều/kg/ngày (*liều tương đương liều dùng trên người tính theo hệ số 6*) trong 4 tuần liên tục, so sánh với thuốc chuẩn là atorvastatin liều 10 mg/kg/ngày.

Kết quả cho thấy, 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. 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.

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, Bạch truật với những cơ chế đang tiếp tục được nghiên cứu trên thực nghiệm.

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

Số liệu ở biểu đồ 3.2 cho thấy cao lỏng Đại an làm giảm rõ rệt nồng độ TG, TC và LDL-C so với lô mô hình. Tác dụng điều chỉnh RLLPM của cao lỏng Đại an còn được thể hiện một phần qua hình ảnh vi thể và đại thể gan thỏ: 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. Hình ảnh đại thể và vi thể động mạch chủ (ĐMC) của thỏ đã cho thấy rõ hiệu quả chống XVĐM của atorvastatin và cao lỏng Đại an: 3/3 mẫu bệnh phẩm của lô uống Atorvastatin 5 mg/kg, 2/3 mẫu bệnh phẩm của lô uống cao

lông Đại an 4,8g dược liệu/kg có hình ảnh cấu trúc vi thể bình thường. 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 dược liệu của cao lông 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.

4.2. TÁC DỤNG ĐIỀU CHỈNH LIPID MÁU CỦA CAO LÔNG ĐẠI AN TRÊN LÂM SÀNG

4.2.1. Tác dụng cải thiện các triệu chứng cơ năng

Sau điều trị 60 ngày, cao lông Đại an và Axore đều có tác dụng làm giảm một số triệu chứng lâm sàng liên quan đến chứng đàm thấp của YHCT (lưỡi bệu, rêu trắng nhờn hoặc dính, mệt mỏi, tê nặng chân tay, đau đầu và hoa mắt...). So sánh hiệu quả cải thiện các triệu chứng cơ năng theo YHCT ở 2 nhóm, nhận thấy nhóm bệnh nhân uống cao lông 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.

Cao lông 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 khống 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 nhờn, 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 nhờn,... đã được cải thiện rõ rệt.

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

* Nồng độ TC giảm rõ rệt với $p < 0,001$. Mức độ giảm nồng độ TC ở nhóm cao Đại an tương đương với nhóm Axore ($p > 0,05$). So sánh với một số nghiên cứu khác, nhận thấy tác dụng hạ TC của cao lỏng Đại an cao hơn một số nghiên cứu khác: Trà cây rau mương (Nguyễn Thị Sơn), viên nén “Hạ mỡ” (Nguyễn Thùy Hương), viên nang ngư tât (Bùi Thị Kim Hoa). 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.

* Nồng độ TG: đây cũng là một thông số góp phần phản ánh nguy cơ xơ vữa động mạch. Cao lỏng Đại an đã làm giảm rõ rệt nồng độ TG so với trước điều trị với $p < 0,001$. Mức độ giảm tương đương so với nhóm uống Axore tại D60. So sánh với kết quả nghiên cứu của một số loại thảo dược khác cho thấy, hiệu quả của cao lỏng Đại an tương đương với viên Ruvitat (Đương Thị Mộng Ngọc), kém hơn so với cốm tan Tiêu phì linh (Hà Thị Thanh Hương) và nấm Hồng chi (Phạm Thị Bạch Yến)

* 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. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy cao lỏng Đại an đã làm tăng nồng độ HDL-c sau 30 ngày điều trị và sau 60 ngày điều trị (6,5% và 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)

* Nồng độ LDL- C: RLLPM có thể biểu hiện nhiều dạng, trong đó tăng choleserol toàn phần và tăng LDL-C được quan tâm nhiều nhất do có nhiều bằng chứng cho thấy giảm choleserol toàn phần và LDL-C có thể phòng ngừa BTM. 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. Kết quả nghiên cứu 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 $p < 0,01$.

4.2.3. Đánh giá hiệu quả điều trị RLLPM của cao lỏng Đại an theo tiêu chuẩn của YHHĐ và YHCT

Theo tiêu chuẩn YHHĐ: tổng số bệnh nhân đạt hiệu quả tốt và khá chiếm 71,7%, ít hơn so với nhóm Axore (81,7%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$) Theo tiêu chuẩn YHCT, hiệu quả tốt chiếm 36,7%, hiệu quả khá chiếm 45,0%, không hiệu quả chiếm 18,3% và không có hiệu quả xấu. Ở nhóm Axore, hiệu quả tốt đạt 21,7%, khá đạt 40,0%, không hiệu quả là 31,6% và có 6,7% hiệu quả xấu. Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

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. 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 YHHĐ chứng minh, bài thuốc còn 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.

4.2.4. Tính an toàn của cao lỏng Đại an

Kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm cho thấy, sau 4 tuần uống thuốc, hoạt độ AST và ALT huyết thanh thở uống atorvastatin tăng cao rõ rệt so với các lô còn lại. Ở các lô uống cao lỏng Đại an 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.

Trên lâm sàng, có 3 bệnh nhân (5%) ở nhóm uống cao lỏng Đại an có rối loạn tiêu hóa nhưng ở mức độ nhẹ và tự khỏi sau vài ngày không cần điều trị. Nhóm bệnh nhân uống Axore có 4 bệnh nhân bị mệt mỏi, đau cơ, rối loạn tiêu hóa. Xét nghiệm công thức máu và các xét nghiệm ALT, AST, ure, creatinin, glucose máu tại 2 thời điểm trước và sau điều trị không có sự khác biệt với $p>0,05$.

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 được 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 được liệu/kg/ngày đều làm giảm nồng độ TC, LDL-C có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị.

- Mức độ thoái hóa mỡ của gan ở các lô uống cao lỏng Đại an có giảm hơn so với lô mô hình. Hình ảnh đại thể và vi thể động mạch chủ của thỏ cho thấy rõ hiệu quả chống XVĐM của cao lỏng Đại an.

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 có tác dụng điều chỉnh 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% ($p > 0,05$).

- 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 ($p > 0,05$).

- Cao lỏng Đại an có xu hướng tác dụng tốt hơn ở 2 thể Đàm trọc ú 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.

KIẾN NGHỊ VÀ ĐỀ XUẤT

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 chuyển dạng đóng viên nang để tiện lợi hơn cho bệnh nhân sử dụng.

INTRODUCTION

Cardiovascular disease (CVD) has been the leading concern of health issues in the world with a high mortality rate. Nowadays atherosclerosis is one of the most popular causes of CVD. Therefore, the risk factors of CVD discussed more and more regularly are related to the atherosclerosis. Dyslipidemia is one of the dominant factors of the formation and development of atherosclerosis.

In modern medicine, many effective medications have been found to adjust dyslipidemia: fibrate group (bezafibrat, fenofibrate, gemgibrozil ...), statin group (fluvastatin, lovastatin, pravastatin, ...).

One of the current trends in the treatment of dyslipidemia is the use of drugs that have natural origin. In traditional medicine, these drugs not only have good treatment effects but also restrict unwanted effects for patients. Clinical researches on traditional medicine found that dyslipidemia and phlegm dampness pattern have many similarities. Therefore it is possible to apply the method of treating damp phlegm to dyslipidemia treatment.

According to traditional medicine, dysfunction of the spleen and stomach is the cause of phlegm-dampness pattern. The classical remedy "Dai an hoan" and produced in the form of extract originated from such herbs as *Crataegus Cuneata*, *Pinelliae ternata*, *Pericarpium Citri Reticulatae*, *Poria Cocos Wolf*, *Massa Medicata Fermentata* ... which has the function of digesting food accumulation, strengthening spleen to handle with the phlegm dampness mechanism and also has the function of treating dyslipidemia. This study was conducted with the following objectives:

- 1. To assess the effects of regulating dyslipidemia of Daian extract in experimental animals.***
- 2. To assess the treatment effects and side effects of Daian extract in dyslipidemia patients.***

NEW FINDINGS OF THE THESIS

Scientific significance

The experimental and clinical study has showed specific and reliable results on the effects of Dai an extract in regulating dyslipidemias syndrome, laying the basis for continuing researches with bigger size in order to provide

scientific evidence of the application of classical formula “Dai an hoan” in the treatment of dyslipidemias.

Reality significance

Lipid metabolism is an issue attracting the scientists’ attention because dyslipidemias is a risk factor of atherosclerosis. This study has provided scientific evidence on effects of Dai an extract for treatment of dyslipidemias. The extract originated from classical formula that include available herbs, is both less side effects and suitable price.

New findings

- Dai an extract has effects in adjusting of serum lipid levels on the experimental animals models of endogenous, exogenous hyperlipidemia and on the formation of atherosclerosis.
 - Endogenous hyperlipidemia model: the extract of Dai an extract at two doses of 9,6g/kg and 19,2g/kg have effect on adjustment in dyslipidemia by decreasing TC and non-HDL-c levels ($p < 0,01$). Rate of reduction was equivalent to atorvastatin 100 mg/kg.
 - Exogenous hyperlipidemia model: Daian extract at doses of 4,8g and 9,6g/kg/day decreased TC, LDL-c levels significantly ($p < 0,05$).
 - Histopathology of aorta in rabbits revealed the preventive effect of Daian extract in the formation of atherosclerosis. The extract also improved the adipopexis of hepatocyte in rabbits.
- Dai an extract has antihyperlipidemic effect in patients with dyslipidemia, equivalent to Axore tablet 10mg (atorvastatin):
 - After 60 days of treatment, TC level decreased by 17,7%; TG level decreased by 20,0%; LDL- C decreased by 14,1% ($p < 0,01$); HDL- C increased by 8,4% ($p > 0,05$);
 - Daian extract did not cause damage in hematopoietic, liver and kidney function in patients with dyslipidemia.

LAYOUT OF THE THESIS

The thesis consist of 128 pages. Introduction: 2 pages; Overview: 38 pages. Objects and research methods 17 pages; Research findings: 36 pages; Dicussion 32 pages; Conclusion 2 pages; Recommendations and Suggestions:1 page. The thesis has 128 references (51 in Vietnamese, 69 in English, 8 in Chinese) and illustrated by 45 tables, 17 diagrams and charts, 14 figures.

Chapter 1: OVERVIEW

1.1. Dyslipidemias

1.1.1. Lipid and lipoprotein in blood

Major lipid component in blood is free fatty acid, triglycerid (TG), total cholesterol (TC) including free cholesterol (FC) and cholesterol este (CE), and phospholipid (PL).

Lipoprotein (LP) are spherical molecules with the nucleous contains unpolarized TG and CE, the cover are polarized molecule: PL, FC and proteins.

1.1.2. Lipoprotein metabolism

Lipoprotein is metabolized under two ways: exogenous and endogenous, with the participation of enzymes and transport protein which play an important physiological role in lipoprotein metabolism such as LPL (lipoprotein lipase), HL (hepatic lipase), LCAT (lecithin cholesterol acyltransferase).

Chylomicron: TG, TC, PL from food lipid are absorbed through intestinal mucosa; **VLDL:** rich with TG, 90% is formed in liver and 10% is formed in small intestine, into blood to peripheral tissues, has a role of endogenous TG transport; **IDL:** back to liver, binding to specific receptors (ApoB, E) in cell membrane and influenced by hepatic lipase; **LDL:** is the main transporter of cholesterol in blood, mainly under CE form, to peripheral tissues; **HDL:** is collected in liver (newly-born HDL) or from degradation of VLDL and CM in blood. HDL plays a role in transporting cholesterol from peripheral tissues back to liver, which is a protective factor against atherosclerosis.

1.1.3. Lipoprotein metabolism disorders

In 1965, based on electrophoresis techniques, Fredrickson ultracentrifuged the serum lipid components and classified them into 5 types based on the changes of LP component. Dyslipidemia can be originally caused by hereditariness, or caused following to other diseases such as obesity, alcoholism, endocrine disorders (diabetes mellitus, hypothyroidism, etc...), nephrotic syndrome, chronic renal failure, or caused by taking some drugs for a long time (types of glucocorticoid, diuretics, etc...). Diet and lipoprotein metabolism disorders: It is said that there is a positive correlation between the consumption of saturated fats and concentration of cholesterol in blood

1.1.4. Dyslipidemias treatment

Lifestyle modifications is the basic issue in the treatment of disease includes dietary habits and physical activities. It takes 2-3 months in average to evaluate the effects of this change. If it is not help much, medication is needed. Treatment targets are based on the patients' plasma lipid parameters and cardiovasculare risk.

Basing on mechanism of action, drugs for treatment of dyslipidemia are divided into 2 main groups: lipid absorption inhibitors group and lipid dismiss intensification group (bile acid sequestrants ; cholesterol absorption inhibitors) and reduction of synthesis of cholesterol in the liver (niacin; fibrat; statin). In addition, n-3 fatty acids have been used to lower TG. Alirocumab and Evolocumab (humanized monoclonal antibodies that inactivate PCSK9 – two agents has been approved recently by FDA).

1.2. Concept of dyslipidemia syndrome in traditional medicine

1.2.1. Phlegm dampness pattern: cause and pathogenesis

Phlegm dampness is pathological product, phlegm is solid, dampness is not solid as phlegm, Phlegm dampness pattern shall result in other diseases. Phlegm is formed by extraordinary circulation and transformation of body fluid. Normally, dampness water circculation inside human body are harmonized by three viscera: lung, spleen, kidney. Therefore, phlegm dampness pattern is related to the three viscera: lung, spleen and kidney. Syndrome belong spleen is the most important syndrome in phlegm stagnation. Phlegm dampness is due to spleen yang lost its function leading to stagnated body fluid which turned into dampness, higher dampness turned into phlegm, etc. There are two kinds of phlegm: tangible and intangible. Tangible phlegm is produced from lung, kidney. According to traditional medicine, dyslipidemia syndrome is caused by intangible phlegm. Clinical signs are diversified. With phlegm dampness, patients become obese and hard to walk.

1.2.2. Similarity between Phlegm dampness pattern and dyslipidemia syndrome

Based on clinical signs, it is recognized that Phlegm dampness pattern and dyslipidemia syndrome are similar greatly about cause, pathogen and treatment. Phlegm dampness pattern is caused by:

- + Physical factor determined by innate endowment, normally unwell innate endowment: constitutional insufficiency.
- + Eating factor: too much kaoliang, sweet and greasy food ruining spleen and stomach leading to nonregulated operation and transformation, internal phlegm dampness pattern and disease.
- + Less physical activity: lying much will ruin qi, sitting much will ruin muscle. Damage qi will lead to qi deficiency, damage muscle will lead to spleen deficiency, spleen qi deficiency will result in disease.
- + Mental factor (seven human feelings): worry ruins spleen, angry ruins liver, well liver wood incompatible with spleen earth will make spleen and stomach disordered, deficient, impaired operation and transformation, phlegm turbidity in pulse leading to disease. This is stress in modern medicine.

1.2.3. Phlegm dampness pattern treatment using traditional medicine

- **The principle of therapy:** (1) Because of feature “false source true root”, pay attention to both source and roots when treating. (2) Concentrate in phlegm treatment because phlegm dampness pattern plays an important role in pathogen. (3) When treating phlegm, focus on principle “first treat qi, equalize qi and phlegm eliminates”. There are 3 therapies, resolve disease for light disease, eliminate phlegm for serious disease, no phlegm harmonization for phlegm remaining in one place. Because phlegm of dyslipidemia syndrome is intangible, circulating and stagnating in blood vessels, transforming phlegm shall be applied to make phlegm eliminate itself without eliminate phlegm or regulate phlegm.

- **Basic treatment:** 9 methods

Activate blood and resolve stasis; Enrich yin nourish blood; Relieve phlegm transform into turbid pathogen; Calm the liver; Induce diuresis to drain dampness; Clear heat release detoxify; Warm the meridian to restore yang; Tonify qi and replenish blood.

1.3. Researches on the traditional medicine for treatment of dyslipidemias

There were many studies in the world (especially in China) and Vietnam carried out to investigate the effects of herbs for treatment of dyslipidemia experimentally and clinically. The single herbs and formulae have been demonstrated to be effective in handling

hyperlipidemia, for example: *Gynostemma pentaphyllum*, *Salvia miltiorrhiza*, *Curcuma longa* L., *Alisma plantago aquatic.*, *Ganoderma lucidum*, *Folium Nelumbinis*,... or the formula: Er-Chen decoction, Banxia-Baizhu -Tianma tang, Jiangzhi fang, Zexia decoction, Ling-Gui-Zhu-Gan decoction, Jiangzhi xiaoke ling... Therefore plant originated medication need to be further study in order to have more application in clinical.

1.4. Overview of the classical formulae “Dai an hoan”

The formula “Dai an hoan” created by physician Chu Đan Khe and reported in “Dan khe tam phap” textbook.

- Ingredients: Fructus Crataegi 24g, Rhizoma atractylodes marcephala 12g, Poria 12g, Rhizoma pinelliae 12g, Massa medicata fermentata 8g, Fructus Forsythiae suspensae 4g, Pericarpium citri reticulatae 4g, Semen Raphani Sativi 4g.

- Action: facilitate digestion, strengthen spleen and harmonize stomach, clear the heat, eliminate dampness. Indication: spleen deficiency lead to dampness obstruction, loose stool, abdominal distention, anorexia, thick and greasy tongue coating, slippery pulse.

* *Form of study material*

The formulae has been prepared in the extract form that commonly used in clinical due to high stability, good absorption and easy preservation compared to other form of traditional medicine. It has been tested for its acute toxicity at Pharmacological Department, Hanoi Medical University. Result: Dai an extract had no LD50 acute toxicity.

Chapter 2

MATERIALS - SUBJECTS AND METHODOLOGY

2.1. Experimental study

2.1.1. Materials:

Dai an extract with rate of condensation is 3:1 (1ml extract equivalent to 3g herbs). Control drug: Atorvastatin tablet 10mg (STADA–Vietnam).

2.1.2. Subjects

Swiss strain white mice, Wistar strain white rats, *Newzealand White* strain rabbits that meet study’s criteria provided by breeding center of experimental animals.

2.1.3. Method

- *Endogenous hyperlipidemia model*: apply Millar's model (2005) with proper modification.

- *Exogenous hyperlipidemia model*: apply Nassiri's model (2009) with acid cholic and PTU content adjustment.

- *Study on the preventive effects of Daian extract in the formation of atherosclerosis*.

Cholesterol oil - induced hyperlipidemia and atherosclerosis rabbits model. Parameters to evaluate include lipid profile (TC, TG, HDL-C, LDL-C), activity of aminotransferase (AST, ALT), histopathology of rabbits aorta and liver.

2.1.4. Study site: Pharmacological Department, Hanoi Medical University

2.1.5. Data processing: finding are processed by medical statistics using T-test student or before-after test. Data are shown as: $X \pm SD$. Difference is significant with $p < 0,05$.

	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,001$
<i>Difference compared to control group</i>	*	**	***
<i>Difference compared to model group</i>	<i>c</i>	<i>b</i>	<i>a</i>

2.2. Clinical study

2.2.1. Materials: Dai an extract with its condensation rate is 2:1 (1ml extract equivalent 2g herbs) and prepared at the Department of Pharmacy, National Hospital of Traditional Medicine. Control drug: Axore tablet 10mg (atorvastatin) manufactured by Gracure Pharmaceutical Company, India.

2.2.2. Subjects

The study involves 120 patients who were diagnosed dyslipidemias, having symptoms of phlegm-dampness on traditional medicine, treated at the National Hospital of Traditional Medicine. Patients were selected according to the study's criteria.

2.2.3. Method

120 patients with dyslipidemia were divided into 2 groups: study group included 60 patients were given Daian extract at dose of 40 ml/day b.i.d for 60 days continuously. Control group included 60 patients were given Axore tablet 10mg x 1 tablet/day for 60 days. Results before and after treatment between the 2 groups were compared. Diet for dyslipidemia was mandatory applied to all patients during the study. Based on clinical symptoms, patients of each group were classified into 3 most frequency

types on traditional medicine: phlegm turbidity obstruction, deficiency of spleen and kidney Yang, deficiency of liver and kidney Yin.

Criteria for the assesment before and after taking medication (at D₀, D₃₀ and D₆₀). In clinical: patients' height and weight, Body Mass Index (BMI), pulse rate, blood pressure. Laboratory: hematopietic function (number of erythrocyte, Hb, hematocrit, formula of leukocyte and number of thrombocyte); lipid parameters (cholesterol, triglycerid, HDL-C, LDL-C); ALT, AST, ure, creatinin, glucose.

2.2.4. Study site: Department of Consultation, National Hospital of Traditional Medicine

2.2.5. Data processing: using SPSS 16.0 software with T-test Student and χ^2 .

Chapter 3: RESEARCH FINDINGS

3.1. Findings in experimental study

3.1.1. Endogenous hyperlipidemia model

Table 3.1. Effect of Daian extract on blood lipid level in endogenous hyperlipidemia model (X ± SD)

Group	n	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	Non-HDL-C (mmol/L)
Hyperlipidemia model	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
Daian extract 9,6g/kg	10	9,88 ± 3,00	6,89 ± 0,65 ^a	0,55 ± 0,04	6,34 ± 0,67 ^a
Daian extract 19,2g/kg	10	11,63 ± 3,60	7,13 ± 0,96 ^b	0,54 ± 0,05 ^c	6,59 ± 0,97 ^b

3.1.2. Exogenous hyperlipidemia model

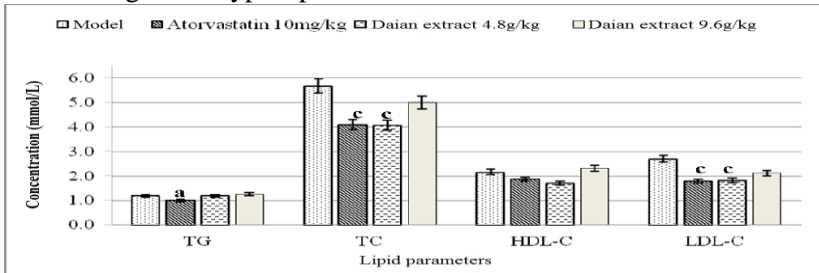


Chart 3.1. Effect of Daian extract on blood lipid level (X ± SD) in exogenous hyperlipidemia model after 4 weeks

3.1.3. Preventing effects of Daian extract in the formation of atherosclerosis.

3.1.3.1. Effect of Daian extract on blood lipid level in rabbits

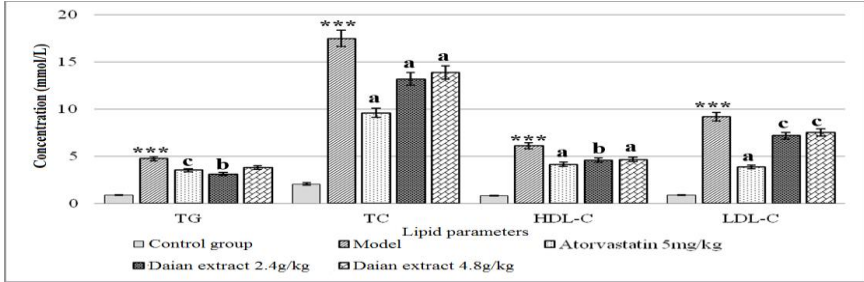
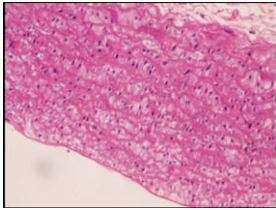
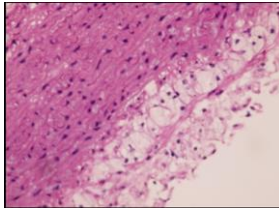


Chart 3.2. Effect of Daian extract on blood lipid level in atherosclerosis rabbits model after 8 weeks

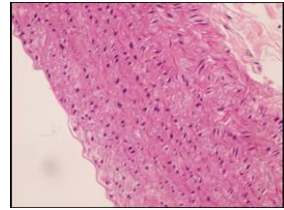
3.1.3.2. Histopathology of aorta and liver in rabbits



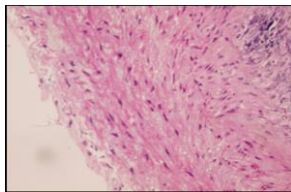
Picture 3.1. Microscopic morphology of aorta in control rabbit (HE x400)



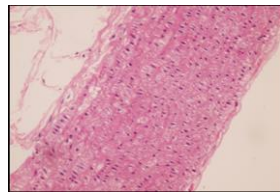
Picture 3.2. Microscopic morphology of aorta in dyslipidemia rabbit (HE x400)



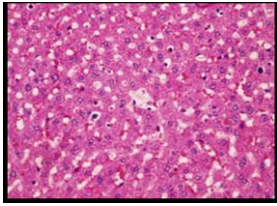
Picture 3.3. Microscopic morphology of aorta in rabbit taking Atorvastatin (HE x400)



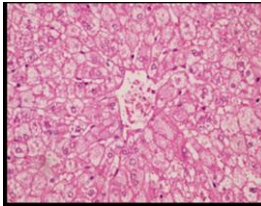
Picture 3.4. Microscopic morphology of aorta in rabbit treated by Daian extract 2,4g/kg (HE x400)



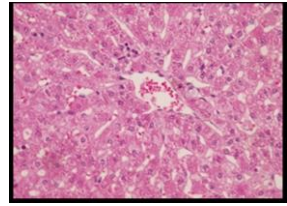
Picture 3.5. Microscopic morphology of aorta in rabbit treated by Daian extract 4,8g/kg (HE x400)



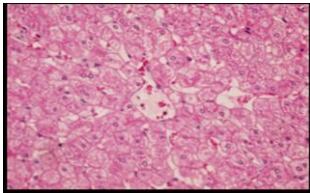
Picture 3.6. Microscopic morphology of liver in control rabbit (HE x400)



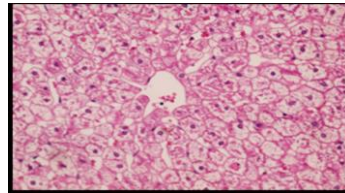
Picture 3.7. Microscopic morphology of liver in dyslipidemia rabbit (HE x400)



Picture 3.8. Microscopic morphology of liver in rabbit taking Atorvastatin (HE x400)



Picture 3.9. Microscopic morphology of liver in rabbit treated by Daian extract 2,4g/kg (HE x400)



Picture 3.10. Microscopic morphology of liver in rabbit treated by Daian extract 4,8g/kg (HE x400)

3.1.3.3. Effects of Daian extract on AST and ALT activity in rabbits

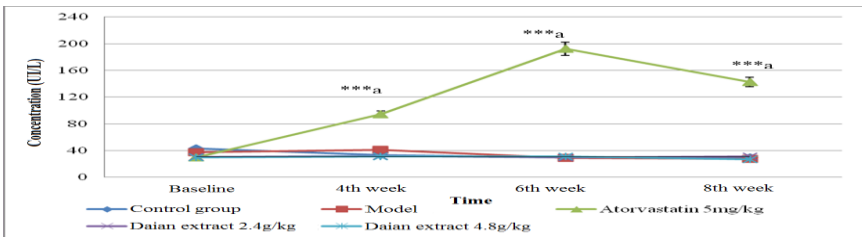


Chart 3.3. The change of AST activity after 8 weeks of treatment.

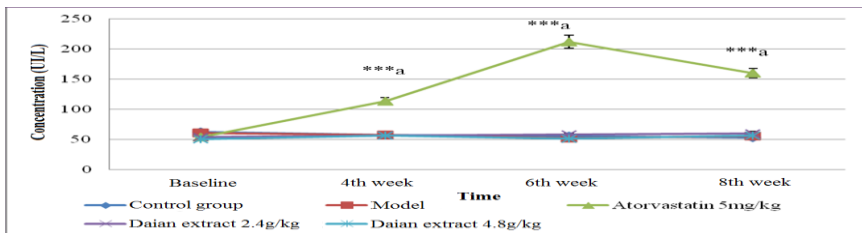


Chart 3.4. The change of ALT activity after 8 weeks of treatment.

3.2. Clinical results

3.2.1. Subjects characteristic

Table 3.2. Age distribution

Group Age	Daian extract (n= 60)		Axore 10mg (n=60)		Total (n= 120)	
	Number of patient	Rate (%)	Number of patient	Rate (%)	Number of patient	Rate (%)
<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>0,05					

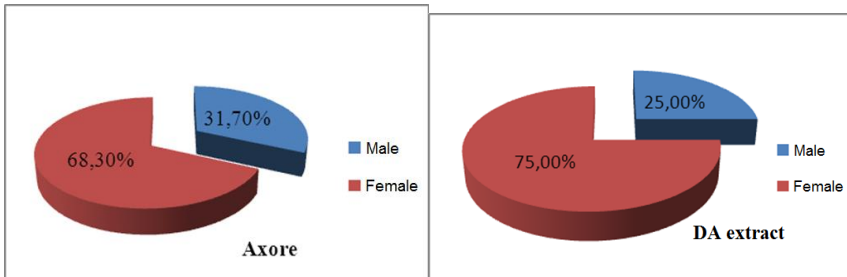


Chart 3.5. Sex distribution

Table 3.3. BMI before treatment

Group BMI	Daian extract (n= 60)		Axore 10mg (n=60)		Total (n= 120)	
	Number of patient	Rate (%)	Number of patient	Rate (%)	Number of patient	Rate (%)
Underweight	3	5,0	0	0	3	2,5
Normal	30	50,0	33	55,0	63	52,5
Overweight	18	30,0	16	26,7	34	28,3
Obesity degree 1	9	15,0	11	18,3	20	16,7
Obesity degree 2	0		0		0	
	p>0,05					

Table 3.4. Blood lipid profiles before treatment.

Blood lipid parameters	Daian extract (n= 60) (1) (X ± SD)	Axore 10mg (n=60) (2) (X ± SD)	P ₁₋₂
TC (mmol/L)	5,86 ± 1,25	6,24 ± 1,01	>0,05
TG (mmol/L)	3,00 ± 1,52	3,32 ± 1,93	>0,05
HDL-C (mmol/L)	1,07 ± 0,32	1,16 ± 0,23	>0,05
LDL-C (mmol/L)	3,34 ± 1,39	4,18 ± 1,51	<0,05
TC/HDL-C	5,72 ± 1,22	5,49 ± 1,15	>0,05
LDL-C/HDL-C	3,15 ± 1,05	3,61 ± 1,15	>0,05

Table 3.5. Traditional medicine types

Group Type of TM	Daian extract (n= 60)		Axore 10mg (n=60)		Total (n= 120)	
	Number of patient	Rate (%)	Number of patient	Rate (%)	Number of patient	Rate (%)
Phlegm turbidity obstruction	30	50,0	28	46,7	58	48,3
Deficiency of Spleen and Kidney Yang	18	30,0	17	28,3	35	29,2
Deficiency of Liver and Kidney Yin	12	20,0	15	25,0	27	22,5
	p>0,05					

3.2.2. Clinical symptoms improvement

Table 3.6. Improvement in Phlegm turbidity obstruction group

Group, Time Symptoms	Daian extract (n =30)				Axore 10mg (n =28)			
	D ₀	D ₆₀			D ₀	D ₆₀		
		Well again	Improved	No change		Well again	Improved	No change
Heavy feeling of body	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%
Headache	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%
Numbness and heavy limbs	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%
Loose appetite	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%
Flabby tongue	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%
Slimy tongue coat	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%
Slippery and wiry pulse	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%

Table 3.7. Improvement in Deficiency of Spleen and Kidney Yang group

Symptoms	Group, Time		Daian extract (n=18)				Axore 10mg (n=17)			
	D ₀	D ₆₀	Well again	Improved	Unchanged	D ₀	D ₆₀			
							Well again	Improved	Unchanged	
Fatigue	6/18 33,3%	4/6 66,7%	2/6 33,3%	0 0	0	4/17 23,5%	1/4 25,0%	1/4 25,0%	2/4 50,0%	
Dizziness	4/18 22,2%	2/4 50,0%	2/4 50,0%	0 0	0	8/17 47,1%	3/8 37,5%	3/8 37,5%	2/8 25,0%	
Cold limbs	5/18 27,8%	4/5 80,0%	1/5 20,0%	0 0	0	6/17 35,3%	0 0	3/6 50,0%	3/6 50,0%	
Abdominal distention	7/18 38,9%	4/7 57,1%	3/7 42,9%	0 0	0	9/17 52,9%	1/9 11,1%	4/9 44,4%	4/9 44,4%	
Loose stool	7/18 38,9%	2/7 28,6%	5/7 71,4%	0 0	0	6/17 35,3%	0 0	2/6 33,3%	4/6 66,7%	
Pale tongue	8/18 44,4%	2/8 25,0%	3/8 37,5%	3/8 37,5%	0	6/17 35,3%	0 0	2/6 33,3%	4/6 66,7%	
White and thick tongue coat	15/18 83,3%	4/15 26,7%	6/15 40,0%	5/15 33,3%	0	12/17 70,6%	1/12 8,3%	4/12 33,3%	7/12 58,3%	
Deep and thin pulse	12/18 66,7%	3/12 25,0%	5/12 41,7%	4/12 33,3%	0	11/17 64,7%	2/11 18,2%	2/11 18,2%	7/11 63,6%	

Table 3.8. Improvement in Deficiency of Liver and Kidney Yin group

Symptoms	Group, Time		Daian extract (n=12)				Axore 10mg (n=15)			
	D ₀	D ₆₀	Well again	Improved	No change	D ₀	D ₆₀			
							Well again	Improved	No change	
Dizziness	6/12 50,0%	2/6 33,3%	3/6 50,0%	1/6 16,7%	0	5/15 33,3%	1/5 20,0%	3/5 60,0%	1/5 20,0%	
Tinnitus	4/12 33,3%	2/4 50,0%	2/4 50,0%	0 0	0	3/15 20%	0 0	1/3 33,3%	2/3 66,7%	
Vexing heat in the chest, palms and soles	5/12 41,7%	2/5 40,0%	3/5 60,0%	0 0	0	6/15 40,0%	0 0	3/6 50,0%	3/6 50,0%	
Thirsty and dry mouth	5/12 41,7%	2/5 40,0%	3/5 60,0%	0 0	0	6/15 40,0%	0 0	2/6 33,3%	4/6 66,7%	
Constipation	4/12 33,3%	1/4 25,0%	3/4 75,0%	0 0	0	5/15 33,3%	0 0	2/5 40,0%	3/5 60,0%	
Red tongue with little coating	7/12 58,3%	0 0	4/7 57,1%	3/7 42,9%	0	9/15 60,0%	1/9 11,1%	2/9 22,2%	6/9 66,7%	
Wiry, thin and rapid pulse	8/12 66,7%	2/8 25,0%	4/8 50,0%	2/8 25,0%	0	7/15 46,7%	0 0	3/7 42,9%	4/7 57,1%	

3.2.3. Blood lipid parameters before and after treatment

Table 3.9. Total cholesterol before and after treatment

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

Table 3.10. Triglycerid level before and after treatment

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

Table 3.11. HDL- C level before and after treatment

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

Table 3.12. LDL- C level before and after treatment

Group Time	Daian extract (n= 60) (1)		Axore 10mg (n=60) (2)		P ₁₋₂
	$\bar{X} \pm SD$ (mmol/L)	Reduction (%)	$\bar{X} \pm SD$ (mmol/L)	Reduction (%)	
D0	3,94 ± 1,39		4,18 ± 1,51		p>0,05
D30	2,53 ± 0,96	24,2	3,21 ± 0,85	23,2	P<0,05
D60	2,87 ± 0,88	14,1	2,85 ± 0,64	31,8	p>0,05
P ₀₋₃₀	<0,001		<0,001		
P ₀₋₆₀	<0,01		<0,001		

3.2.4. Classification of treatment results

3.2.4.1. Classification of treatment results according to western medicine

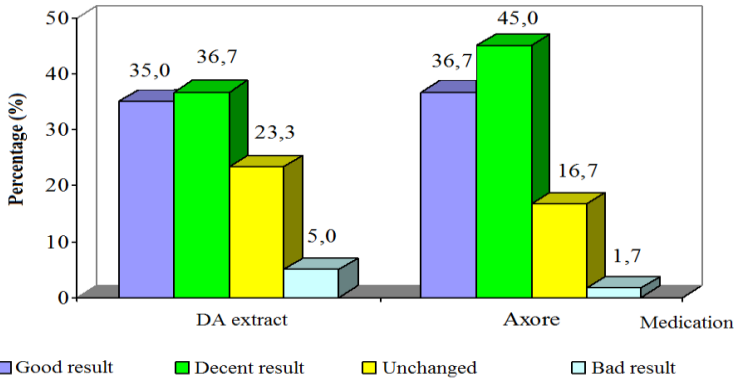


Chart 3.12. Classification of treatment results following western medicine

3.2.4.2. Classification of treatment results according to traditional medicine

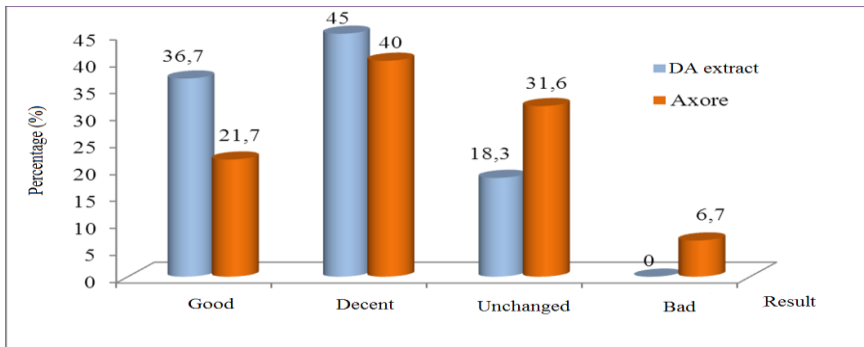


Chart 3.13. Classification of treatment results following traditional medicine

3.2.8.3. Connection between efficiency of Daian extract and traditional medicine type

Table 3.31. Comparison the treatment efficiency between traditional medicine types

Types Lipid parameters (mmol/l)	Phlegm turbidity obstruction (n = 30) (1)	Deficiency of Spleen and Kidney Yang n = 18 (2)	Deficiency of Liver and Kidney Yin n = 12 (3)	p
	Rate of change (%)	Rate of change (%)	Rate of change (%)	
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

3.2.9. Adversed effects of Daian extract

Table 3.33. Hematological indexes before and after treatment.

Group Index	Daian extract (n= 60) ($\bar{X} \pm SD$)		Axore 10mg (n=60) ($\bar{X} \pm SD$)	
	D0	D60	D0	D60
Number of erythrocyte (T/l)	4,24 ± 0,43	4,32 ± 0,58	4,49 ± 0,49	4,51 ± 0,50
	>0,05		>0,05	
Hemoglobin (g/l)	127,17 ± 13,96	129,61 ± 13,76	135,61 ± 14,19	138,87 ± 12,90
	>0,05		>0,05	
Number of leukocyte (G/l)	6,64 ± 1,69	6,34 ± 1,78	6,94 ± 1,54	7,06 ± 1,50
	>0,05		>0,05	
Number of platelet (G/l)	245,27 ± 44,71	253,59 ± 64,24	250,58 ± 69,53	259,41 ± 56,86
	>0,05		>0,05	

Table 3.34. Biochemical indexes before and after treatment

Group Index	Daian extract (n= 60) ($\bar{X} \pm SD$)		Axore 10mg (n=60) ($\bar{X} \pm SD$)	
	D0	D60	D0	D60
AST (U/l)	27,56 ± 9,75	23,84 ± 6,73	32,88 ± 19,16	37,25 ± 13,26
	>0,05		>0,05	
ALT (U/l)	26,41 ± 10,35	26,33 ± 6,75	30,99 ± 18,20	36,34 ± 13,17
	>0,05		>0,05	
Ure (mmol/l)	5,44 ± 1,56	5,40 ± 1,43	5,41 ± 1,54	4,94 ± 1,09
	>0,05		<0,01	
Creatinin (μ mol/l)	96,52 ± 51,2	97,4 ± 17,8	88,1 ± 15,1	87,6 ± 14,5
	>0,05		>0,05	
Glucose (mmol/l)	5,23 ± 0,73	5,39 ± 0,75	5,20 ± 0,89	4,92 ± 0,63
	>0,05		<0,05	

Table 3.35. Unwanted clinical symptoms.

Symptoms	Daian extract (n=60)		Axore 10mg (n=60)		Total (n=120)	
	Number of patient	Rate (%)	Number of patient	Rate (%)	Number of patient	Rate (%)
Fatigue	0	0	2	3,4	1	0,8
Myalgia	0	0	1	1,7	1	0,8
Rash	0	0	0	0	0	0
Indigestion	2	3,3	1	1,7	3	2,5
Diarrhea	1	1,7	0	0	1	0,8
Constipation	0	0	0	0	0	0

Chapter 4: DISCUSSION

4.1. ANTIHYPERLIPIDEMIC EFFECT OF DAIAN EXTRACT IN EXPERIMENTAL STUDY

4.1.1. Endogenous hyperlipidemia model

In this model, we selected Daian extract at dose of 19.2g medicinal herbs/kg (*equivalent dose to human therapeutic dose in the ratio of 12*), and a lower dose is 9,6g medicinal herbs /kg (*equal to half of human's dose in the ratio of 12*).

TG level in the samples injected intraperitoneally P-407 is much greater than reliability of TG level which is used to calculate LDL-C in Friedewald formula. Therefore, non-HDL-C index has been used as a substitute for LDL-C to assess the dyslipidemia in white mice as well as the treatment effect of the extract for hypercholesterolemia.

Daian extract at the dose of 9,6g medicinal herbs/kg and 19.2 g medicinal herbs/kg reduced TC, non-HDL-C level with statistical significance compared to the sample model ($p \leq 0.001$). The reduction is equivalent to that in control group that were given atorvastatin 100mg/kg. Mechanism of endogenous dyslipidemia condition induced by P-407 is related to enzymes involved in lipid metabolism, such as activity inhibition of enzyme LPL and C7 α H, stimulating the activities of HMG-CoA reductase and reduce the number of LDL-r.

Some herbs in Daian extract have been proven to reduce blood lipid through mechanisms of changing the activities of these enzymes. Quercetin in *Crataegus cuneata* inhibits the synthesis of intracellular cholesterol due to inhibiting activity of HMG-CoA reductase. Ursolic acid - another chemical component of *Crataegus cuneata* has the potential to increase the number of mRNA of cholesterol enzyme 7 α -hydroxylase (C7 α H), promotes the transformation of cholesterol into bile acids, reduces the cholesterol level in the liver and plasma.

4.1.2. Exogenous hyperlipidemia model

The extract was used at two doses: 4,8g medicinal herbs/kg/day (equal to half of human's dose in the ratio of 6) and 9,6g medicinal herbs/kg/ day (equivalent dose to human's dose in the ratio of 6) for 4 consecutive weeks, compared with the control drug (atorvastatin at the dose of 10 mg/kg/day).

Results showed that Daian extract in both doses and atorvastatin at the dose of 10mg/kg/day restricts dyslipidemia reflected in the reduction of TC, LDL-C levels. TG level in all groups intends to decrease compared to the hyperlipidemia model. However, only atorvastatin at the dose of 10 mg/kg has the effect of reducing TG level with statistical significance. Based on study results of single herbs of Daian extract on the antihyperlipidemic effect, there were some mechanisms which lower blood lipid may partly explain about the effects of the extract. One of these mechanisms is the ability to inhibit the lipid absorption of *Rhizoma Pinellia Ternatae* related to β -sitosterol. *Fructus Crataegus cuneata* S. decreases the amount of HMG-CoA reductase and increases mRNA of C7 α H. The mechanisms of *Rhizoma Atractylodis* are still being studied experimentally.

4.1.3. Anti-atherogenic effect of Daian extract in experimental study

Figures in chart 2 showed the obvious reduction of TG, TC and LDL-C levels compared with hyperlipidemia group. The regulating effect on dyslipidemia of Daian extract is also shown partly through histopathology of rabbit liver: the adipopexis of hepatocyte in all groups trends to decrease as compared with dyslipidemia model group. Histopathological morphology of rabbit aorta clearly showed anti-atherogenic effect of atorvastatin and Daian extract: 3/3 of specimens of oral atorvastatin group and 2/3 of specimens of group taking Daian extract at dose of 4,8g medicinal herbs/kg b.w get normal microscopic

structure. Statin group has been proven that it can prevent the formation of atherosclerosis and stabilize sclerosis part under certain mechanisms: anti-inflammatory effects due to improvement of endothelial function to accelerate NO liberation, reduction of leukocyte adhesion and inhibition of CRP liberation (C-reactive protein); antioxygenation effect due to inhibition of NAD (P)H oxidase, reduction of superoxide formation concomitant with reduction of oxidized LDL cholesterol...Several herbs of Dai an extract have also anti-inflammatory and/or anti-oxygenation effects. Consequently these could also be anti-atherosclerosis mechanisms of the extract.

4.2. ANTIHYPERLIPIDEMIC EFFECTS OF DAIAN EXTRACT IN HUMAN

4.2.1. Improvement of functional symptoms

After 60 days of treatment, Dai an extract and Axore tablet all has lightened several symptoms related to phlegm dampness pattern (flabby tongue with greasy or sticky coating, fatigue, numbness of limbs, headache and dizziness...) with higher improvement was seen in the study group. This result suggests the combination of western and traditional medicine is effective approach in treatment for dyslipidemia, promoting the strong points of each medicine to bring the best result for patients.

Dai an extract has been prepared from classical formulae "Dai an hoan" that include : *Fructus Crataegi*, *Massa medicata fermentata*, *Semen Raphani Sativi* have effects of removing food stagnation, lowering qi and eliminate phlegm. *Rhizoma Pinelliae Ternatae*, *Citrus Deliciosa* and *Poria cocos Wolf*. have effects of promoting Qi, harmonize stomach and solving dampness. According to traditional medicine theory: spleen is source that produce phlegm, spleen deficiency lead to stagnation of dampness water and forming turbid phlegm. Herbal species make up the formulae that has effects of digesting food and tonifying spleen and is used for treatment of food stagnation, anorexia, defecation disorder, greasy tongue coating,

slippery pulse. Because the formula treats the root of disease therefore symptoms caused by phlegm and dampness such as headache, dizziness, heavy feeling of body and limbs, abdominal distension, loose stool, flabby tongue with greasy coating... will be remarkably improved.

4.2.2. Effects of Daian extract on blood lipid profile

* Total cholesterol concentration significant reduced with $p < 0,001$. The reduction of TC was similar to that in control group ($p > 0,05$). Comparing the result with other studies, we found that Daian extract was more effective than *Herba Ludwigiae Hyssopifoliae* (Nguyen Thi Son), “*Ha mo*” tablets (Nguyen Thuy Huong), *Radix Achiranthis bidentatae* capsules (Bui Thi Kim Hoa). Many studies have demonstrated that hypercholesterolemia was one of the risk factors of atherosclerosis and CVD. Reduction of total cholesterol (TC) is found to reduce the incident rate of atherosclerosis in animals and clinical cardiovascular events in human.

* Triglycerid concentration: TG is also one of parameters to assess the risk of atherosclerosis. Daian extract remarkably decreased TG concentration after treatment with $p < 0,001$. The reduction was similar to Axore 10mg tablet evaluated at D60. Comparing the results to several single herb and TM formula, we found the Daian extract has similar effect to Ruvitat capsules in lowering TG (Duong Thi Mong Ngoc) but less effect than instant granule *Tieu phi linh* (Ha Thi Thanh Huong) and *Ganoderma lucidum* (Pham Thi Bach Yen)

* HDL- C: HDL plays a critical role in cholesterol homeostasis to induce antiatherogenic effect, which is brought by a process called “reverse cholesterol transport”. The study result showed Daian extract increased HDL-c level by 6,5% and 8,4% at D30 and D60, respectively. Although the increase was not statistic significant but it was better than the control group which had decreasing trend.

* LDL- C: Hyperlipidemia comprises a heterogeneous group of disorders, characterized by high levels in one or more lipids and/or lipoproteins, in which high total cholesterol and LDL-C were concerned the most because there have been a lot of evidences showing that reduction of TC and LDL-C could prevent atherosclerotic and CVD. According to NCEP ATPIII recommendation, lowering LDL has been regarded critical target and non-HDL is the second one in the management of patients with dyslipidemia. The result showed that, after 30 days and 60 days of treatment, LDL- C level decreased by 24,2% and 14,1%, respectively with $p < 0,01$.

4.2.3. Evaluation on the antihyperlipidemic effect of Daian extract based on western and traditional medicine criteria

Western medicine criteria: good and rather good result accounting for 71,7%, less than that in control group (81,7%), but the difference was not stastical significant ($p > 0,05$). On traditional medicine criteria, good result was 36,7%, rather good was 45,0%, unchanged was 18,3% and no cases with bad result in study group. In control group, good result was 21,7%, rather good was 40,0%, unchanged was 31,6% and bad result was 6,7%. The difference between the two group was statistic significant ($p < 0,05$).

Compared to Axore 10mg, the Daian extract proved to be more advantageous to improve the symptoms of phlegm dampness in patients. This can be explained that, other than hyporlipidemic effect of some ingredient herbs demonstrated in pharmacological researches but the formulae had actions of strengthening the spleen to improve food digestion and remove dampness, thus the turbidity phlegm was dispelled and the clinical symptoms of phlegm dampness were improved.

4.2.4. The safety of Daian extract

Experimental results reveal serum AST and ALT activity in rabbits given atorvastatin remarkably increased compared with other groups after 4 weeks of taking medication. In groups given Daian extract, activity of liver aminotransaminases was not change after 8 weeks of taking the extract, the difference before and after treatment was not statistic significant. Hence the Daian extract is both a potential agent for dyslipidemia treatment and fewer side effects in case of prolonged use.

In clinical study, there was 3 patients (5%) in study group had gastrointestinal inconvenience but in mild degree and all resolved after 1-2 days. There was 4 patients in control group had fatigue, myalgia and undigestion. Hematological indexes and other laboratory findings such as ALT, AST, ure, creatinin, glucose tested before and after treatment were not different with $p>0,05$.

CONCLUSION

1. Daian extract has antihyperlipidemia and antiarthrogenic effects in experimental animals.

- In endogenous hyperlipidemia model: Daian extract at doses of 9,6g and 19,2 g medicinal herbs/kg b.w reduced significantly TC, non-HDL-C levels compared to hyperlipidemia model ($p\leq 0,01$). The reduction of blood cholesterol in groups given the extract at these two doses was equivalent to that in group given atorvastatin 100 mg/kg b.w.
- In exogenous hyperlipidemia model: Daian extract at doses of 4,8g and 9,6 g medicinal herbs/kg b.w remarkably reduced TC and LDL-C levels. The difference was statistic significant compared to before treatment.
- The adipopexis of hepatocyte in rabbits were taken Daian extract was more lessen than that in hyperlipidemia model. Histopathological

morphology of aorta in rabbits indicated antiarthrogenic effect of Daian extract.

2. Daian extract has treatment effects in patients with dyslipidemia, equivalent to Axore 10mg (atorvastatin). The extract has safety profile, side effects are rare and usually resolve.

- Daian extract had antihyperlipidemia effect: after 60 days of treatment, TC reduced by 7,7%; TG level reduced by 20,0%; LDL- C reduced by 14,1% ($p < 0,001$) ; HDL- C increased by 8,4% ($p > 0,05$).

- Rate of good and rather good result in study group was 71,7%, lower than that in control group that was 81,7%, however the difference was not statistic significant with $p > 0,05$.

- Daian extract showed better results in type of turbidity and phlegm obstruction and type of Deficiency of spleen and kidney Yang when comparing to result in type of Deficiency of liver and kidney Yin but the difference was not statistic significant with $p > 0,05$.

- After 60 days of treatment, laboratory findings demonstrated there were no difference when comparing before and after treatment.

RECOMMENDATION

1. The Daian extract could be recommended for patients with dyslipidemia. The extract had significant clinical application because of low cost, effectiveness and fewer side effects.

2. The extract should be produced in the tablets form for convenient use in clinical.