

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

NGUYỄN THỊ HIỀN

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH VÀ HIỆU QUẢ
CỦA ACNECA TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH TRỨNG CÁ
THƯỜNG THỂ VỪA**

Chuyên ngành : Da liễu

Mã số : 62720152

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS. Nguyễn Hữu Sáu
2. TS. Dương Minh Sơn

HÀ NỘI – 2020

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận văn này, tôi đã nhận được sự hỗ trợ và giúp đỡ của rất nhiều các Thầy, Cô, các anh chị đồng nghiệp và các cơ quan. Nhân dịp này tôi xin bày tỏ sự kính trọng và lòng biết ơn sâu sắc của mình tới:

GS.TS. Nguyễn Hữu Sáu- Phó Giám đốc Bệnh viện Da liễu Trung ương;
TS. Dương Minh Sơn – Trưởng khoa Da liễu Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương, là những người thầy đã trực tiếp hướng dẫn để hoàn thành luận án.

GS.TS. Trần Hậu Khang; PGS.TS. Đặng Văn Em; PGS.TS. Nguyễn Duy Hưng; PGS.TS. Trần Lan Anh; PGS.TS. Phạm Thị Lan; PGS.TS. Tạ Văn Bình; PGS.TS. Lê Thành Xuân là những người thầy đã hướng dẫn và truyền đạt cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong quá trình học tập và thực hiện nghiên cứu đề tài này.

TS. Nguyễn Thị Minh Tâm, TS. Đỗ Thị Oanh cùng toàn thể cán bộ Trung tâm Dược-Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương.

TS. Trần Thanh Tùng, TS. Phạm Thị Vân Anh, Ths. Nguyễn Thị Thanh Loan cùng toàn thể cán bộ Bộ môn Dược lý-Trường Đại học Y Hà Nội.

TS. Trần Huy Hoàng, CN. Lê Thị Trang, cùng toàn thể tập thể Khoa vi khuẩn-Viện vệ sinh dịch tễ Trung ương.

Tập thể cán bộ Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương đã giúp tôi trong suốt quá trình thực hiện nghiên cứu, đặc biệt là những đồng nghiệp đã tận tình giúp đỡ tôi trong lúc khó khăn để thực hiện đúng tiến độ đề tài.

Ban giám hiệu, Phòng đào tạo sau đại học trường Đại học Y Hà nội, Bộ môn Da liễu trường Đại học Y Hà nội, Bộ môn Dược lý trường Đại học Y Hà nội đã tạo điều kiện và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành đề tài.

Tôi xin trân trọng cảm ơn sự giúp đỡ nhiệt tình, tạo điều kiện thuận lợi của Ban Giám đốc, Khoa khám bệnh, Khoa Xét nghiệm, Phòng nghiên cứu khoa học, Phòng kế hoạch tổng hợp Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương và Bệnh viện Da liễu Trung ương trong quá trình thu thập số liệu để hoàn thành luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn những bệnh nhân của chương trình nghiên cứu, đã khắc phục mọi khó khăn để tuân thủ theo đúng nội dung chương trình nghiên cứu một cách tự giác, đảm bảo cho các số liệu của nghiên cứu được chính xác.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn vô hạn tới gia đình, người thân và bạn bè đã luôn động viên, chia sẻ, giúp đỡ và giành cho tôi những điều kiện thuận lợi nhất để tôi yên tâm thực hiện luận án này

Hà Nội, ngày tháng năm 20

Nghiên cứu sinh

Nguyễn Thị Hiền

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Hiền, nghiên cứu sinh khóa 34 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Da liễu, xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của GS.TS. Nguyễn Hữu Sáu và TS. Dương Minh Sơn.
2. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp nhận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày tháng năm 20

Nghiên cứu sinh

Nguyễn Thị Hiền

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng anh	Tiếng việt
ATCC	American Type Culture Colection	
ALT	Alanin-amino-transferase	
AST	Aspartat-amino-transferase	
APC	Antigen presenting cell	
BN		Bệnh nhân
CS		Cộng sự
<i>C. acnes</i>	<i>Cutibacterium acnes</i>	
DHT	DihydroTestosteron	
DHEA	Dihydroepiandrosterone	
ĐSDQ		Đan sâm Đương quy
GAGS	Global Acne Grading System	
IL	Interleukin	
KNH		Kim ngân hoa
MBC	Minimum Bactericidal Concentration	
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	
Nhóm NC		Nhóm Nghiên cứu
Nhóm ĐC		Nhóm Đối chứng
SHBG	Sexual Hormone Binding Globulin	
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>S.epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
T	Testosterone	

Chữ viết tắt	Tiếng anh	Tiếng việt
T0		Thời điểm bắt đầu nghiên cứu
T30		Thời điểm sau uống thuốc 30 ngày
T60		Thời điểm sau uống thuốc 60 ngày
TW		Trung ương.
YHCT		y học cổ truyền
YHHĐ		y học hiện đại

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Trứng cá thông thường theo y học hiện đại	3
1.1.1. Nguyên nhân gây ra bệnh trứng cá thông thường.....	3
1.1.2. Các yếu tố liên quan đến bệnh trứng cá.....	7
1.1.3. Chẩn đoán bệnh trứng cá thông thường.....	9
1.1.4. Điều trị bệnh trứng cá thông thường.....	14
1.2. Bệnh trứng cá thông thường theo y học cổ truyền.....	22
1.2.1. Cơ sở lý luận	22
1.2.2. Phân thể lâm sàng	25
1.2.3. Các phương pháp điều trị	26
1.3. Một số nghiên cứu điều trị bệnh trứng cá bằng thuốc y học cổ truyền...	30
1.3.1. Thế Giới	31
1.3.2. Việt Nam	34
1.4. Tổng quan về ACNECA	36
1.4.1. Nguồn gốc, xuất sứ	36
1.4.2. Thành phần dược liệu bài thuốc ACNECA	37
1.4.3. Cách bào chế các vị thuốc và chế phẩm ACNECA.....	38
1.4.4. Tác dụng chung của ACNECA.....	38
Chương 2: CHẤT LIỆU - ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	40
2.1. Chất liệu nghiên cứu	40
2.2. Đối tượng - Địa điểm - Thời gian nghiên cứu	41
2.2.1. Xác định độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng điều trị bệnh trứng cá của ACNECA trên thực nghiệm.....	41

2.2.2. Đánh giá hiệu quả của ACNECA trên lâm sàng trong điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ vừa.....	42
2.3. Phương tiện và trang thiết bị nghiên cứu.....	42
2.3.1. Xác định độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng điều trị bệnh trứng cá của ACNECA trên thực nghiệm.....	42
2.3.2. Đánh giá hiệu quả của ACNECA trên lâm sàng trong điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ vừa.....	44
2.4. Phương pháp nghiên cứu.....	44
2.4.1. Xác định độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng điều trị bệnh trứng cá của ACNECA trên thực nghiệm.....	44
2.4.2. Đánh giá hiệu quả của ACNECA trên lâm sàng trong điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ vừa.....	54
2.5. Kỹ thuật phân tích số liệu	59
2.6. Sai số và cách không chế sai số:	59
2.7. Đạo đức nghiên cứu	60
2.8. Sơ đồ nghiên cứu.....	61
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	62
3.1. Kết quả xác định độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng điều trị bệnh trứng cá của ACNECA trên thực nghiệm.	62
3.1.1. Kết quả xác định độc tính	62
3.1.2. Tác dụng điều trị bệnh trứng cá trên thực nghiệm.....	82
3.2. Hiệu quả của ACNECA trên lâm sàng trong điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ vừa.....	93
3.2.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu	93
3.2.2. Hiệu quả điều trị trên người.....	94
3.3. Tác dụng không mong muốn	99

Chương 4: BÀN LUẬN.....	101
4.1. Độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng điều trị bệnh trứng cá của ACNECA trên thực nghiệm.....	101
4.1.1. Độc tính cấp và độc tính bán trường diễn.....	101
4.1.2. Tác dụng của ACNECA trên thực nghiệm	106
4.2. Hiệu quả của ACNECA trên lâm sàng trong điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ vừa	122
4.2.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu.....	122
4.2.2. Kết quả điều trị trên người.....	123
4.2.3. Tác dụng không mong muốn	133
KẾT LUẬN	138
KIẾN NGHỊ.....	139
HẠN CHẾ CỦA LUẬN ÁN	140
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Công thức điều chế cho 1 đơn vị đóng gói chế phẩm ACNECA ..	37
Bảng 2.1.	Phân mức độ hiệu quả điều trị trứng cá trên người	56
Bảng 2.2.	Phân mức độ tổn thương trứng cá theo Jerry KL Tan - 2008	56
Bảng 2.3.	Chỉ tiêu theo dõi chứng trạng y học cổ truyền và điểm số	57
Bảng 3.1.	Kết quả xác định độc tính cấp của ACNECA	62
Bảng 3.2.	Ảnh hưởng của ACNECA đến cân nặng của chuột	63
Bảng 3.3.	Ảnh hưởng của ACNECA đến số lượng hồng cầu trong máu chuột ..	64
Bảng 3.4.	Ảnh hưởng của ACNECA đến hàm lượng hemoglobin trong máu chuột.....	65
Bảng 3.5.	Ảnh hưởng của ACNECA đến hematocrit trong máu chuột.....	66
Bảng 3.6.	Ảnh hưởng của ACNECA đến thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột.....	67
Bảng 3.7.	Ảnh hưởng ACNECA đến số lượng bạch cầu trong máu chuột ...	68
Bảng 3.8.	Ảnh hưởng của ACNECA đến công thức bạch cầu trong máu chuột ..	69
Bảng 3.9.	Ảnh hưởng của ACNECA đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột..	70
Bảng 3.10.	Ảnh hưởng của ACNECA đến hoạt độ enzym AST trong máu chuột..	71
Bảng 3.11.	Ảnh hưởng của ACNECA đến hoạt độ enzym ALT trong máu chuột	72
Bảng 3.12.	Ảnh hưởng của ACNECA đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu chuột.....	73
Bảng 3.13.	Ảnh hưởng của ACNECA đến nồng độ albumin trong máu chuột..	74
Bảng 3.14.	Ảnh hưởng của ACNECA đến nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột	75
Bảng 3.15.	Ảnh hưởng của ACNECA đến nồng độ creatinin trong máu chuột .	76

Bảng 3.16.	Xác định tỷ lệ pha loãng của ACNECA có khả năng ức chế sự phát triển của vi khuẩn.....	82
Bảng 3.17.	Tác dụng của ACNECA lên độ dày của tai chuột-mô hình viêm cấp ..	84
Bảng 3.18.	Tác dụng của ACNECA lên khối lượng của tai chuột - mô hình viêm cấp	85
Bảng 3.19.	Tác dụng của ACNECA lên khối lượng của tai chuột - mô hình viêm bán cấp	87
Bảng 3.20.	Sự thay đổi độ dày tai chuột tại các thời điểm	88
Bảng 3.21.	Tác dụng của ACNECA lên độ dày vành tai chuột.....	90
Bảng 3.22a.	Tác dụng của ACNECA lên mức độ tổn thương mô bệnh học ...	91
Bảng 3.22b.	Tác dụng của ACNECA lên mức độ tổn thương mô bệnh học..	92
Bảng 3.23.	Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu tại thời điểm T0.....	93
Bảng 3.24.	Số lượng tổn thương cơ bản sau 30 ngày và sau 60 ngày điều trị... 94	
Bảng 3.25.	Đánh giá mức độ hiệu quả sau 30 và 60 ngày điều trị.....	95
Bảng 3.26.	Mức độ tổn thương trứng cá theo Jerry KL Tan -2008.....	96
Bảng 3.27.	Chỉ tiêu theo dõi chứng trạng y học cổ truyền	97
Bảng 3.28.	Bảng đánh giá chỉ số chất lượng cuộc sống bệnh da liễu	98
Bảng 3.29.	Đánh giá mức độ hài lòng của bệnh nhân.....	98
Bảng 3.30.	Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng	99
Bảng 3.31.	Thay đổi chỉ số sinh hoá và huyết học trước sau điều trị	100

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Độ dày tai bên phải của chuột – mô hình viêm bán cấp.....	86
--	----

DANH MỤC HÌNH – SƠ ĐỒ

Hình 2.1. Hộp cốm tan ACNECA	40
Hình 2.2. Các bước nghiên cứu tác dụng kháng khuẩn của ACNECA.....	47
Hình 2.3. Các bước nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp của ACNECA ..	49
Hình 2.4. Các bước nghiên cứu tác dụng chống viêm bán cấp của ACNECA	51
Hình 2.5. Hình ảnh khuẩn lạc vi khuẩn <i>C. acnes</i> ATCC 6919.....	52
Hình 2.6. Hình ảnh vi thể đánh giá mức độ tổn thương mô bệnh học vành tai chuột trên mô hình trứng cá động vật	54
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu độc tính và hiệu quả của ACNECA trong điều trị bệnh trứng cá thông thường thể vừa	61

DANH MỤC ẢNH

Ảnh 3.1.	Hình thái vi thể gan chuột lô 1 (chuột số 01)	77
Ảnh 3.2.	Hình thái vi thể gan chuột lô 1 (chuột số 02)	78
Ảnh 3.3.	Hình thái vi thể gan chuột lô 2 (chuột số 02)	78
Ảnh 3.4.	Hình thái vi thể gan chuột lô 2 (chuột số 19)	79
Ảnh 3.5.	Hình thái vi thể gan chuột lô 3 (chuột số 22)	79
Ảnh 3.6.	Hình thái vi thể gan chuột lô 3 (chuột số 27)	80
Ảnh 3.7.	Hình thái vi thể thận chuột lô 1 (chuột số 01)	81
Ảnh 3.8.	Hình thái vi thể thận chuột lô 2 (chuột số 15)	81
Ảnh 3.9.	Hình thái vi thể thận chuột lô 3 (chuột số 22)	82
Ảnh 3.10.	Khả năng ức chế sự phát triển của vi khuẩn <i>C. acnes</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>	83
Ảnh 3.11.	Hình ảnh đại thể và vi thể vành tai chuột sau 6 ngày tiêm PBS...	89
Ảnh 3.12.	Hình ảnh đại thể vành tai chuột sau 6 ngày tiêm <i>C. acnes</i>	89
Ảnh 3.13.	Hình ảnh vi thể vành tai chuột sau 6 ngày tiêm <i>C. acnes</i>	89

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trứng cá là một bệnh da mạn tính, rất phổ biến và thường gặp ở lứa tuổi thanh thiếu niên, ít gây ảnh hưởng đến sức khỏe nhưng gây ảnh hưởng nhiều đến thẩm mỹ, tâm lý và chất lượng cuộc sống. Theo thống kê của Bệnh viện Da liễu Trung ương trong 3 năm (2007 - 2009) số lượt bệnh nhân trứng cá đến khám chiếm 13,6% tổng số bệnh da [1]. Trên lâm sàng, bệnh trứng cá biểu hiện đa dạng với nhiều loại tổn thương khác nhau: vi nhân trứng cá, nhân đầu trắng, nhân đầu đen, sẩn, mụn mủ, cục, nang... Dựa vào đặc điểm lâm sàng và tính chất của tổn thương, bệnh trứng cá được chia thành các thể như trứng cá thông thường, trứng cá do thuốc, trứng cá sẹo lồi, trứng cá kê hoại tử... Trong đó, trứng cá thông thường chiếm đa số [2].

Mục tiêu chính trong điều trị trứng cá là giải quyết các tổn thương có sẵn, đề phòng sẹo xấu, hạn chế tác động tâm lý, nâng cao chất lượng cuộc sống và ngăn chặn sự phát triển tổn thương mới. Điều trị trứng cá phải theo cơ chế bệnh sinh: tiêu sừng, giảm tiết bã, diệt khuẩn, chống viêm, điều trị phải nhắm trúng đích càng nhiều yếu tố càng tốt [3]. Điều trị trứng cá cần thời gian dài, sau giai đoạn điều trị tấn công cần phải tiếp tục điều trị duy trì phòng tái phát [4]. Các phương pháp điều trị trứng cá y học hiện đại bao gồm bôi và uống hiện nay mang lại hiệu quả cao nhưng đều có những tác dụng không mong muốn như kích ứng da, rối loạn tiêu hóa, dị dạng thai nhi và việc điều trị trứng cá kéo dài có thể gây tâm lý lo lắng cho bệnh nhân, đặc biệt phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ và bệnh nhân không đáp ứng điều trị, thường xuyên tái phát. Các phương pháp điều trị trứng cá bằng thuốc y học cổ truyền hiện nay đã chứng minh được cơ chế tác dụng của thuốc lên bốn cơ chế hình thành mụn trứng cá của y học hiện đại cũng như chứng minh

được tính an toàn và hiệu quả của thuốc qua nhiều nghiên cứu khoa học tại Việt Nam cũng như trên thế giới [5],[6],[7],[8].

Chế phẩm ACNECA được ra đời nhằm đáp ứng nhu cầu sử dụng thuốc điều trị trứng cá từ thảo dược của bệnh nhân. ACNECA được cấu thành từ các vị thuốc có tác dụng điều trị bệnh trứng cá và không có độc tính [9]. Tuy nhiên, ACNECA là chế phẩm mới nên cần được chứng minh tính an toàn, cơ chế tác dụng và hiệu quả điều trị với bệnh trứng cá thông thường. Luận án **“Nghiên cứu độc tính và hiệu quả của ACNECA trong điều trị bệnh trứng cá thông thường thể vừa”** được tiến hành với 2 mục tiêu như sau:

1. *Xác định độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng điều trị bệnh trứng cá của ACNECA trên thực nghiệm.*
2. *Đánh giá hiệu quả của ACNECA trên lâm sàng trong điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ vừa.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Trứng cá thông thường theo y học hiện đại

Theo tác giả Layton năm 1998, trứng cá là một bệnh viêm mạn tính, được đặc trưng bởi các sẩn là nhân mụn trứng cá, biểu hiện trên lâm sàng là các nhân mụn đầu trắng, nhân đầu đen, sẩn đỏ, mụn mủ, cục, nang [10]. Dựa theo đặc điểm tiến triển của bệnh và các hình thái tổn thương người ta chia thành các thể lâm sàng khác nhau như: Trứng cá thông thường (*Acne vulgaris*); trứng cá mạch lươn (*Acne conglobata*); trứng cá sẹo lồi (*Acne keloidalis*); trứng cá kê hoại tử (*Acne miliaris necrotica*); trứng cá tối cấp (*Acne fulminans*); trứng cá do thuốc (*Drug acne*); trứng cá do mỹ phẩm (*Acne cosmetica*); mụn trứng cá do dầu (*Oil acne*); trứng cá trước tuổi thiếu niên (*Childhood acne*); trứng cá ở người lớn (*Adult acne*); trứng cá muộn ở phụ nữ; trứng cá trước chu kỳ kinh nguyệt; trứng cá do yếu tố cơ học; trứng cá loạn sản gia đình. Trong đó, trứng cá thông thường là bệnh phổ biến nhất và chẩn đoán xác định mụn trứng cá thông thường chủ yếu dựa vào các triệu chứng lâm sàng [2].

1.1.1. Nguyên nhân gây ra bệnh trứng cá thông thường

1.1.1.1. Tăng sừng hóa cổ nang lông

Quá trình sừng hóa cổ nang lông tuyến bã chịu tác dụng của một số yếu tố: hormone androgen, tăng hoạt động Interleukin-1 α (IL-1 α) thiếu hụt acid linoleic, tăng acid béo tự do ở tuyến bã, vi khuẩn,...

Androgen không chỉ làm phát triển tuyến bã, kích thích tăng tiết chất bã mà còn thúc đẩy quá trình sừng hóa cổ nang lông. Hormon androgen bao gồm dihydrotestosterone (DHT), testosterone (T) và dihydroepiandrosterone (DHEA), được sản sinh bởi tuyến sinh dục, tuyến thượng thận và các tế bào tạo sừng ở

cổ nang lông, hoạt động thông qua việc kích hoạt thụ thể androgen của tế bào sừng làm tăng tổng hợp DNA và mRNA, kết quả là tăng sừng hóa cổ nang lông [11],[12]. Tế bào tạo sừng và tế bào tuyến bã có đầy đủ các enzyme cần thiết để biến đổi testosterone thành DHT, do đó da có thể được coi là một cơ quan steroid [13]. Nồng độ DHEA trong máu trước khi dậy thì có mối tương quan tuyến tính đồng biến với số lượng nhân mụn ở giai đoạn bắt đầu xuất hiện mụn trứng cá [14].

Interleukin-1 α (IL-1 α) có liên quan đến quá trình tăng sừng hóa của tế bào sừng ở cổ nang lông. Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng việc ức chế tác dụng của của IL-1 α có thể chặn đứng sự tăng trưởng của nhân mụn. IL-1 α kích hoạt các tế bào sừng tăng biểu hiện keratin 16 - là dấu hiệu thể hiện tế bào tạo sừng đang hoạt động [15].

Axit linoleic là một axit béo cần thiết của cơ thể có tác dụng nuôi dưỡng làm mềm da, tăng hàng rào bảo vệ tự nhiên của da. Sự thiếu hụt axit linoleic sẽ làm tăng tính thấm của tế bào với các chất trung gian gây viêm và làm mụn nặng thêm [16].

Sự oxy hóa squalene sinh ra các chất gây viêm, kích thích tăng sừng hóa nang lông, gây ra sự hình thành mụn trứng cá [17].

Trên cơ sở hoạt động của các yếu tố kích thích, quá trình sừng hóa cổ nang lông tuyến bã với nhịp độ luân chuyển tế bào tăng, tạo ra khối sừng ở cổ nang lông, làm hẹp đường thoát chất bã lên mặt da, thậm chí gây bít tắc hoàn toàn. Chất bã bị ứ đọng không được bài tiết lên mặt da dễ dàng và nếu có được đào thải cũng không hết. Kết quả tuyến bã bị giãn rộng, chứa đầy chất bã hình thành nhân trứng cá.

1.1.1.2. Tăng tiết chất bã và vai trò của chất bã

Người ta đã nghiên cứu tính chỉ số chất bã và xác định: trung bình người thường tiết ra 1,00mg chất bã/10cm²/3h, vùng bị trứng cá nặng 3,28mg/10cm²/3h, trứng cá vừa 3,00mg/10cm²/3h, trứng cá nhẹ 2,20mg/10cm²/3h. Bệnh nhân bị

trứng cá sản xuất nhiều chất bã hơn người không bị trứng cá mặc dù chất lượng chất bã thì tương tự nhau [18].

Sự bài tiết của chất bã chịu tác động của các hormone, đặc biệt là hormone sinh dục nam androgen trong đó testosterone có hiệu lực chủ yếu ở da và tuyến bã. Ở bệnh nhân trứng cá người ta thấy rằng Sexual Hormone Binding Globulin giảm (SHBG), điều đó chứng tỏ lượng testosterone tự do đi vào tuyến bã nhiều. Ở tuyến bã testosterone chuyển thành dihydrotestosterone (DHT) nhờ men 5 α -Reductase. DHT kích thích tế bào tuyến bã hoạt động mạnh và phát triển thể tích tuyến bã, kể cả các tuyến bã không hoạt động, dẫn tới sự bài tiết chất bã tăng lên rất nhiều so với bình thường.

Ngoài ra, hoạt động của tuyến bã còn chịu sự tác động của một số hormon khác: Corticoid thượng thận làm tăng tiết chất bã; estrogen đối kháng trực tiếp với tác động của testosterone, ức chế sinh dục sản sinh androgen bằng con đường phản hồi âm tính giải phóng gonadotrophin từ tuyến yên và điều hòa gen ức chế sự phát triển tuyến bã và sản xuất lipid [19].

1.1.1.3. Vai trò của *Cutibacterium acnes*

Vi khuẩn *C. acnes* (trước kia gọi là *P. acnes*) là một loại trực khuẩn Gram dương yếm khí, sống cộng sinh với hệ vi sinh vật trên da, có một số dòng gây ra bệnh trứng cá, trong khi các dòng khác xuất hiện giúp da chống lại các tác nhân gây bệnh. Sự hình thành nhân mụn trứng cá là do sự mất cân bằng hệ vi sinh vật trên da giữa dòng vi khuẩn *C. acnes* có lợi và vi khuẩn có hại chứ không phải do sự tăng sinh số lượng vi khuẩn *C. acnes* [20].

Sinh thiết tổn thương viêm của bệnh nhân trứng cá thấy sự có mặt của vi khuẩn *C. acnes* ở 68% tổn thương trứng cá 1 ngày tuổi và 79% tổn thương 3 ngày tuổi. Kết quả mô bệnh học đã khẳng định mối liên quan giữa *C. acnes* và trứng cá trên tổn thương viêm trên lâm sàng. Khả năng gây viêm của *C. acnes* không liên quan đến số lượng vi khuẩn, nhưng có liên quan đến chủng vi

khuẩn và phản ứng miễn dịch bẩm sinh và/hoặc dịch thể của mỗi bệnh nhân trứng cá [21].

Vi khuẩn *C. acnes* có thể giải phóng các yếu tố hóa học và kích hoạt bổ thể (Complement - C) theo cả hai con đường thay thế và con đường cổ điển, thu hút các tế bào viêm, chủ yếu là các bạch cầu hạt giải phóng các enzyme, C2a, C3a, C5a, và C5-6-7 vào lớp hạ bì xung quanh nang lông, làm giãn mạch và tăng tính thấm của mao mạch da. Vi khuẩn *C. acnes* có thể làm tăng biểu hiện và kích hoạt các thụ thể Toll-like receptor (TLRs) 2 và 4, sau đó là giải phóng các yếu tố gây viêm IL-1, IL-8, IL-12 và TNF- α [22]. Vi khuẩn *C. acnes* cũng có thể sản xuất trực tiếp hoặc gián tiếp các enzyme khác và chất kích thích gây vỡ thành nang lông, đặc biệt là metalloproteinases, hyaluronidases, neuraminidases, lecithinases, phospholipases, phosphatases, protease, RNAses, prostaglandins và leukotrienes. Thành nang lông bị vỡ ra giải phóng bã nhờn, vi khuẩn, tế bào sừng tích tụ ở nang lông ra xung quanh gây viêm lan rộng và sâu hơn vào các vùng dưới da [23]. Ngoài ra, vi khuẩn *C. acnes* chuyển hóa triglyceride của chất bã thành các acid béo tự do kích thích quá trình viêm hình thành nhân trứng cá [17].

1.1.1.4. Phản ứng viêm và đáp ứng miễn dịch

Sẩn viêm, mụn mủ và nang cục là những đặc điểm lâm sàng điển hình của mụn trứng cá viêm. Theo tác giả Layton và cộng sự, mụn trứng cá là bệnh lý viêm mạn tính [10]. Hiện tượng viêm xuất hiện cả ở giai đoạn sớm và muộn của trứng cá. Nhiều bằng chứng cho thấy hiện tượng viêm xuất hiện từ rất sớm trong quá trình sinh mụn trứng cá, hiện tượng viêm có trước khi xuất hiện các dấu hiệu lâm sàng. Loại đáp ứng viêm quyết định hình thái tổn thương viêm trên lâm sàng: đáp ứng viêm có nhiều bạch cầu đa nhân trung tính trên lâm sàng chủ yếu là mụn mủ; đáp ứng viêm có nhiều lympho bào, tế bào khổng lồ, trên lâm sàng chủ yếu là cục, nang. *C. acnes* và thành phần chất bã đóng một

vai trò rất quan trọng trong quá trình viêm của mụn trứng cá và một số yếu tố gây ra tăng sinh sừng như androgens, các yếu tố tăng trưởng, IL-1 α , cũng có thể trực tiếp gây ra viêm. Viêm trong trứng cá có 3 giai đoạn. Trong giai đoạn đầu, giai đoạn khởi tạo, các yếu tố gây viêm khác nhau được kích hoạt, viêm không đặc hiệu chiếm ưu thế. Trong giai đoạn thứ hai, phản ứng viêm và miễn dịch, trong đó có cả đặc hiệu và không đặc hiệu nhưng viêm đặc hiệu chiếm ưu thế, dẫn đến sự phát triển của ổ viêm trên lâm sàng. Giai đoạn cuối được đặc trưng bằng sự phục hồi mô sau những tổn thương do viêm [24],[25].

Trong một thời gian dài, tăng sừng hoá cổ nang lông tuyến bã được coi là yếu tố khởi phát cũng như là kết thúc quá trình viêm trong bệnh sinh của bệnh trứng cá. Trong một số mẫu sinh thiết từ da trông như bình thường của bệnh nhân bị mụn trứng cá thì tế bào viêm đã được nhìn thấy xung quanh nang lông, đặc biệt là các tế bào TCD4+, TCD3+ và các đại thực bào, trước khi xuất hiện vi nhân mụn trứng cá (microcomedones) hoặc dày sừng cổ nang lông [26]. Quan sát này rất quan trọng, là bằng chứng ủng hộ khái niệm trứng cá chủ yếu là một bệnh viêm. Các thuốc kháng viêm được dùng để điều trị bệnh có thể phát huy tác dụng trong tất cả các giai đoạn tổn thương.

1.1.2. Các yếu tố liên quan đến bệnh trứng cá

Bệnh trứng cá liên quan với nhiều yếu tố. Các yếu tố này có thể làm khởi phát bệnh và cũng có thể làm bệnh nặng thêm.

- Tuổi: Bệnh trứng cá thường khởi phát ở lứa tuổi thanh thiếu niên, 90% ở lứa tuổi 13-19, sau đó bệnh thuyên giảm dần. Đôi khi bệnh khởi phát muộn hơn ở tuổi 20-30, thậm chí 50-59 [27]. Trần Thị Song Thanh tiến hành nghiên cứu 1161 bệnh nhân trứng cá thì tuổi 14-24 chiếm 66,7% [28].

- Giới: Đa số đều thấy nữ bị bệnh trứng cá nhiều hơn nam nhưng các hình thái lâm sàng biểu hiện ở nam nặng hơn so với nữ giới [28].

- Yếu tố gia đình có liên quan đến bệnh trứng cá: Tác giả Szabo K và cộng sự đã có nhận xét là yếu tố di truyền đã được khẳng định trong vai trò sinh bệnh học trứng cá [29]. Theo Goudlen và cộng sự cứ 10 người bị bệnh trứng cá thì 5 người có tiền sử gia đình [30]. Theo Phạm Văn Hiền nếu bố mẹ bị bệnh trứng cá thì 45% con trai của họ bị trứng cá ở tuổi đi học [31].

- Yếu tố nghề nghiệp: Tiếp xúc dầu mỡ, tiếp xúc với ánh nắng nhiều... làm tăng khả năng bị bệnh [29].

- Yếu tố thời tiết: Khí hậu nóng ẩm, hanh khô hoặc ô nhiễm không khí làm tăng mụn trứng cá [32]. Trong tất cả các yếu tố môi trường ảnh hưởng đến trứng cá thì ánh nắng có vai trò quan trọng ảnh hưởng đến mức độ nặng trứng cá. UVB có thể trực tiếp kích hoạt các chức năng của tuyến bã trong cơ thể làm tăng lượng bã nhờn. Sự tăng sản xuất bã nhờn đóng vai trò rất quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của trứng cá [33].

- Yếu tố chủng tộc: Người da vàng và da trắng bị bệnh trứng cá nhiều hơn người da đen [34].

- Yếu tố thức ăn: Thức ăn ngọt (socola, đường, bơ...), đồ uống có tính chất kích thích (rượu, bia, cafe...) có liên quan đến bệnh [35]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh chế độ ăn làm tăng glucose trong máu, sữa và các chế phẩm từ sữa làm nặng lên bệnh trứng cá. Sữa làm tăng nồng độ Insulin-like grow factor-1 (IGF-1), chất này tăng tổng hợp androgen, dẫn đến tăng sản xuất bã nhờn [36].

- Yếu tố nội tiết: Trứng cá có thể liên quan đến những rối loạn nội tiết. Một số bệnh rối loạn nội tiết gây ra mụn trứng cá như cường giáp, hội chứng Cushing, buồng trứng đa nang, cường thượng thận, u tăng tiết androgen, u tuyến yên... [19].

- Yếu tố thần kinh: Năm 2007 tác giả Yosipovitch G đã nghiên cứu ảnh hưởng của căng thẳng tâm lý đến mức độ nặng của trứng cá và kết luận stress tâm lý làm tăng mức độ nặng của mụn trứng cá [37].

- Yếu tố thuốc: Nhiều thuốc làm nặng thêm bệnh trứng cá như: corticoid, isoniazid, nhóm halogen (bromidem, iod...), androgen, lithium, hydantoni [19].

- Một số nguyên nhân tại chỗ: Vệ sinh da mặt, chà xát, nặn bóp không đúng phương pháp...

1.1.3. Chẩn đoán bệnh trứng cá thông thường

1.1.3.1. Đặc điểm lâm sàng bệnh trứng cá thông thường

Trên lâm sàng tổn thương cơ bản của bệnh trứng cá thông thường gồm:

- *Vi nhân trứng cá (Microcomedones)* là các nhân trứng cá rất nhỏ, không quan sát được trên lâm sàng, có thể quan sát được trên mô bệnh học dưới kính hiển vi điện tử. Khi sinh thiết vùng da bình thường ở bệnh nhân trứng cá làm giải phẫu bệnh, kết quả quan sát thấy vi nhân mụn ở 28% trường hợp [38].

- *Nhân kín hay nhân đầu trắng (Close comedones or white comedones)* có kích thước 0,5-2 mm đường kính, thường màu trắng hoặc hồng nhạt, hơi gờ cao và không có lỗ mở trên bề mặt da. Tổn thương này có thể biến mất hoặc chuyển thành nhân đầu đen, thường gây viêm tấy ở nhiều mức độ khác nhau.

- *Nhân mở hay nhân đầu đen (Open comedones or black comedones)* là những kén bã (chất lipid) kết hợp với những lá sừng của thành nang lông bị quá sản tạo nên, vít chặt vào nang lông nổi cao hơn mặt da, làm cho nang lông bị giãn rộng. Do hiện tượng oxy hóa chất keratin nên đầu nhân trứng cá bị đen lại tạo thành những nốt đen hơi nổi cao. Loại nhân trứng cá này có thể thoát ra tự nhiên, ít gây tổn thương trầm trọng, tuy nhiên cũng có thể bị viêm và thành mụn mủ trong vài tuần [26].

Sẩn viêm đỏ (Papules) là các nang lông bị giãn rộng và vít chặt lại, vùng kế cận tuyến bã xuất hiện phản ứng viêm nhẹ. Bệnh xuất hiện những

đọt sần đỏ hình nón, gồ lên mặt da, sờ thấy được, mềm hơi đau, kích thước < 5mm đường kính tuần [26].

- *Mụn mủ (Pustules)*: Sau khi tạo sần viêm, quá trình tạo mủ làm xuất hiện một sần mủ trên nền sần viêm trước đó. Mụn mủ sẽ khô đét lại hoặc vỡ ra, đồng thời sần cũng xẹp xuống và biến mất, lành tổn thương không để lại sẹo. Đó là trứng cá mụn mủ nông [39].

- *Cục (Nodules)*: Hiện tượng viêm nhiễm có thể xuống sâu hơn, tới trung bì sâu tạo thành các cục khu trú dưới trung bì có đường kính > 5mm và < 1cm, gây đau, sưng, đỏ, hơi tím, có mủ [40].

- *Nang (Cysts)*: Tập hợp 2-3 cục, quá trình viêm hóa mủ hình thành khối chứa chất sền sệt màu vàng lẫn máu, kích thước > 1cm sâu [40].

- *Sẹo (Scar)*: Có thể là sẹo lõm, sẹo lồi hoặc sẹo quá phát. Các nghiên cứu chỉ ra rằng 99% sẹo sau mụn trứng cá xuất phát từ các tổn thương viêm (bao gồm sần đỏ, mụn mủ, nang, cục). Trong đó thì 82% xuất phát từ các tổn thương viêm sâu [40].

Ngoài các tổn thương trên, người ta còn thấy các biểu hiện của tình trạng da dầu như: da mặt nhờn, bóng mỡ, các lỗ chân lông giãn rộng, rụng tóc da dầu.

1.1.3.2. Cận lâm sàng

Mô bệnh học có thể giúp trong trường hợp tổn thương trứng cá không điển hình cần loại trừ với một số bệnh lý khác hoặc nghi ngờ có sự bất thường về tuyến bã trường hợp. Hình ảnh mô bệnh học của các tổn thương trứng cá được mô tả như sau [38]:

- Vi nhân mụn (Microcomedones): Nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy có rất nhiều Ki-67 trong tổn thương vi nhân mụn trứng cá, đây là một yếu tố làm tăng sinh tế bào sừng [41]. Những vi nhân mụn trứng cá này tuy không có triệu chứng lâm sàng nhưng mô bệnh học đã biểu hiện các nang lông tuyến bã giãn rộng có chứa các mảnh sừng nhỏ, bã nhờn, *C. acnes* và xâm nhập tế bào

viêm xung quang nang lông, tuyến bã, đặc biệt là tế bào CD4+ và CD3+. Trên kính hiển vi điện tử các tế bào sừng ở cổ nang lông có sự gia tăng desmosome, tonofilament và odland body là các thành phần làm tăng liên kết giữa các tế bào [42].

- Mụn đầu trắng (Close Comedones): Hình ảnh mô bệnh học quan sát thấy lỗ chân lông bị lấp đầy bởi bã nhờn, vi khuẩn và mảnh tế bào sừng. Khi tổn thương mụn lớn hơn, tế bào biểu mô ở nang lông trở nên mỏng hơn, tuyến bã bị ép nhỏ lại trong khi bã nhờn vẫn được sản xuất. Lỗ mở vào mụn rất nhỏ và lỗ chân lông ở ngoại vi mụn bị méo mó.

- Mụn đầu đen (Open Comedones): Mô bệnh học mụn đầu đen gần giống với mụn đầu trắng chỉ khác là lỗ chân lông bị giãn và bị lấp đầy bởi keratin đen cứng. Tuyến bã bị teo và rất nhiều vi khuẩn như *C.acnes*, *Staphylococcus*, *Pityrosporum spp* được tìm thấy trong mụn. Nang lông ở sâu vẫn hoạt động nhưng lông không thể thoát ra ngoài được. Trong mụn chất sừng bị cuộn lại như sợi và những bó sợi không đều. Mặt cắt ngang của sợi lông có rất nhiều hình dạng và kích thước khác nhau.

- Sẩn viêm và mụn mủ (Papules and Pustules): Mô bệnh học quan sát thấy có tình trạng viêm nang lông, có tổn thương ở lớp thượng bì và trung bì nông, có sự xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính và lympho bào, chúng xâm nhập vào nang lông tuyến bã trộn với chất sừng và lipid. Ban đầu sẽ là sự tăng sinh lympho bào xung quanh nang lông. Nang lông bắt đầu bị giãn nở và thành nang lông bị phá vỡ sau đó tổn thương phát triển xuống trung bì gây ra viêm quanh nang lông. Quá trình này tạo điều kiện cho sự xâm nhập của *C. acnes* và *C. acnes* làm suy yếu thành nang lông bằng cách kích hoạt hệ thống miễn dịch và kích thích hydrolases từ bạch cầu đa nhân trung tính.

- Cục (Nodules): Có sự thâm nhiễm nặng các tế bào bạch cầu đa nhân trung tính, trong các cục diễn ra quá trình viêm mạn tính với các tế bào đơn nhân và tế bào đa nhân khổng lồ thực bào chất sừng và mảnh lông.

- Nang (Cyst): Mô bệnh học nang được giới hạn bởi lớp biểu mô hóa nhiều lớp, bên trong chứa tế bào sừng không có nhân, chất dầu, mảnh lông. Sau khi vỡ, thoát mủ, lành tổn thương thường để lại sẹo.

- Sẹo (Scars): Sẹo là giai đoạn muộn của mụn, có thể là sẹo lồi hoặc sẹo lõm. Mô bệnh học của sẹo đặc trưng bởi mô liên kết xơ cứng và tăng sinh collagen, có sự rối loạn sắp xếp các sợi hyaline, có bao xơ bao quanh nang lông tuyến bã ở trung bì với tổn thương viêm mạn tính. Đôi khi nang lông và tuyến bã bị phá hủy hoàn toàn, ranh giới trung bì và thượng bì mỏng.

❖ **Kháng sinh đồ:** Lấy bệnh phẩm nuôi cấy trong môi trường kỵ khí và định danh vi khuẩn *C. acnes*. Làm kháng sinh đồ trong trường hợp nghi ngờ kháng kháng sinh.

1.1.3.3. Chẩn đoán mức độ nặng của trứng cá

Có nhiều phương pháp khác nhau phân mức độ nặng của trứng cá thông thường như: khám lâm sàng và đếm tổn thương hoặc sử dụng công nghệ phức tạp như quang học huỳnh quang, quang học phân cực ánh sáng, kính hiển vi quang học video và định lượng mức độ sản xuất chất bã.

Những phương pháp phổ biến nhất hiện đang được sử dụng là:

❖ **Hệ thống phân độ mụn trứng cá toàn cầu (GAGS), được đưa ra bởi Doshi và cộng sự năm 1997 [43].**

Nó là một trong những hệ thống được sử dụng phổ biến nhất trong thực hành lâm sàng. Phương pháp đánh giá dựa trên 6 khu vực (5 khu trên mặt, 1 ở phần trên của lưng/ngực). Mỗi khu vực này gắn với một thừa số nhân từ 1 đến 3 (1 điểm cho mũi, cằm; 2 điểm cho vùng trán, má trái, má phải; 3 điểm cho vùng ngực và lưng trên).

Mức độ tổn thương mỗi vùng được phân theo thang điểm: 1 nếu nhiều hơn 1 mụn trứng cá, 2 nếu nhiều hơn 1 sẩn, 3 nếu nhiều hơn 1 mụn, 4 nếu nhiều hơn 1 cục. Nếu vùng nào không có mụn thì số điểm là 0. Số điểm mức độ nặng mỗi vùng sẽ được cho theo loại tổn thương có số điểm cao nhất. Điểm này sẽ được nhân với chỉ số điểm của từng vùng. Tổng điểm của cả 6 vùng sẽ cho ta điểm GAGS: Nhẹ $1 \leq GS \leq 18$; Trung bình $19 \leq GS \leq 30$; Nặng $31 \leq GS \leq 38$; Rất nặng $GS \geq 38$

❖ *Phân loại theo Jerry KL Tan – 2008 [44]*

- **Mức độ nhẹ:** <20 tổn thương không viêm, hoặc < 15 tổn thương viêm, hoặc tổng số lượng tổn thương <30.

- **Mức độ vừa:** 20-100 tổn thương không viêm, hoặc 15-50 tổn thương viêm, hoặc 30-125 tổng số lượng tổn thương.

- **Mức độ nặng:** >5 nốt/cục hoặc > 100 tổn thương không viêm, hoặc >50 tổn thương viêm, hoặc >125 tổng số lượng tổn thương.

1.1.3.4. Chẩn đoán phân biệt

Trên lâm sàng trứng cá cần được chẩn đoán phân biệt với nhiều bệnh:

Trứng cá đỏ (Rosacea): Sẩn đỏ, mụn mủ không có nhân mọc trên nền dát đỏ, giãn mạch, khu trú ở vùng mặt, có thể kèm theo tuyến bã phì đại làm mũi sù sì hoặc viêm kết mạc. Hay gặp bệnh ở phụ nữ 30-40 tuổi, da trắng [45],[46].

Viêm nang lông (Folliculitis): Sẩn đỏ, mụn mủ không có nhân. Nguyên nhân do vi khuẩn, nấm, demodex, tăng bạch cầu ái toan, giang mai II,... [64].

Dày sừng nang lông (Keratosis Pilaris): Sẩn nhỏ chủ yếu ở mặt dưới cơ thể. Nguyên nhân do rối loạn sừng [47].

Viêm da quang miệng (Perioral dermatitis): Sẩn mủ mọc trên dát đỏ, không có nhân mọc ở vùng xung quanh miệng. Nguyên nhân do demodex

hoặc sau bôi corticoid, thuốc dưỡng ẩm, các hợp chất fluorin và các chất tiếp xúc gây kích ứng hoặc dị ứng [48].

Quá sản tuyến bã (Sebacous Hyperplasia): Sẩn nhỏ mềm có màu vàng, có rốn ở trung tâm, có thể có giãn mạch. Bệnh hay gặp ở người già [49]

Hạt cơm phẳng (Flat Wart): Sẩn nổi gồ bề mặt phẳng, có màu hồng hoặc màu da, có thể gặp ở mọi lứa tuổi [50].

Nhiễm nấm (Dermatophyte): Sẩn đỏ, nang, cục, xét nghiệm có nấm [19].

1.1.4. Điều trị bệnh trứng cá thông thường

1.1.4.1. Các hướng dẫn điều trị mụn trứng cá trên lâm sàng

Theo ý kiến đồng thuận của liên minh toàn cầu, điều trị trứng cá phải theo cơ chế bệnh sinh: tiêu sừng, giảm tiết bã, diệt khuẩn, chống viêm, điều trị phải nhắm trúng đích càng nhiều yếu tố càng tốt. Retinoid là trụ cột trong điều trị mụn trứng cá thể nặng, nó có tác dụng bình thường hóa sự tăng sinh và biệt hóa nang lông tuyến bã, nhắm vào sự hình thành nhân mụn và có tác dụng kháng viêm. Benzoyl peroxid có tác dụng mạnh hơn kháng sinh bôi trong việc ức chế *C. acnes*, không bị đề kháng kháng sinh. Kháng sinh có tác dụng kháng khuẩn và chống viêm, hạn chế sử dụng kháng sinh quá dài (< 12 tuần), tránh dùng kháng sinh đơn độc để đề phòng kháng kháng sinh. Liệu pháp khuyến cáo là điều trị phối hợp kháng sinh và retinoid, nên điều trị mụn trứng cá từ nhẹ đến trung bình với liệu pháp phối hợp sẽ có kết quả nhanh hơn và tốt hơn trong việc làm giảm tổn thương. Trứng cá là một bệnh mạn tính, nó có thể diễn biến kéo dài và tái phát thường xuyên, gây rối loạn tâm lý, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Vì vậy, bệnh nhân cần được giáo dục và hướng dẫn tuân thủ điều trị duy trì đúng cách để có kết quả tối ưu [3].

1.1.4.2. Điều trị tại chỗ.

Thuốc bôi tại chỗ được khuyến cáo cho điều trị mụn trứng cá mức độ nhẹ hoặc trung bình. Các thuốc bôi được sử dụng nhiều nhất là kháng sinh, retinoid và các chất khác như benzoyl peroxide, axit azelaic, axit salicylic và dapson [3]. Các thuốc bôi này thường được phối hợp với nhau để điều trị nhằm giải quyết càng nhiều yếu tố trong cơ chế bệnh sinh càng tốt [39].

➤ *Retinoids*

Retinoids làm bình thường hóa lớp sừng và sự gắn kết giữa các tế bào sừng, giảm nhân trứng cá và ngăn chặn sự hình thành nhân trứng cá mới. Retinoid tại chỗ cũng có đặc tính kháng viêm do đó có thể được sử dụng trong đơn trị liệu cho mụn trứng cá ở thể nhân trứng cá và sẩn trứng cá viêm nhẹ.

Ngoài ra, sử dụng kết hợp với một retinoid tại chỗ có thể nâng cao hiệu quả của benzoyl peroxid và kháng sinh tại chỗ bằng cách tăng sự xâm nhập của các loại thuốc đó vào các nang bã nhờn. Retinoids bôi sử dụng cho mụn trứng cá bao gồm tretinoin, adapalene, tazarotene. Các tác dụng phụ thường gặp nhất của retinoids là kích ứng da tại chỗ dẫn đến đỏ da, khô da, bong tróc và tạo vảy. Mụn mủ bùng phát thỉnh thoảng xảy ra trong 3 - 4 tuần đầu điều trị bằng retinoid bôi và trở về bình thường khi tiếp tục sử dụng. Mỏng lớp sừng và dễ kích ứng cũng có thể làm tăng tính nhạy cảm của da với ánh nắng. Do đó, cần được tư vấn sử dụng kem chống nắng.

➤ *Benzoyl peroxide*

Benzoyl peroxide tiêu diệt cả vi khuẩn và nấm men, nó có tác dụng diệt khuẩn mạnh làm giảm *C. acnes* trong nang lông. Cove và Holland đã nghiên cứu ảnh hưởng của benzoyl peroxide đối với một số sinh vật thông thường của da và cho thấy nó có độc tính với *C. acnes*, *Propionibacterium capitis*, *Propionibacterium avidum*, *Propionibacterium granulosum*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis* và nấm lây nhiễm trên bề mặt da [51].

ính chất kháng khuẩn của BPO là do sự phát triển các gốc tự do, nó oxy hóa các protein trong màng tế bào vi khuẩn. Kết quả, nó có hiệu quả ức chế vi khuẩn nhanh hơn và lớn hơn kháng sinh tại chỗ [52].

Benzoyl peroxide có tác dụng tiêu sừng nhẹ và đặc biệt hiệu quả khi sử dụng kết hợp với các liệu pháp khác. Ngược với kháng sinh bôi tại chỗ, vi khuẩn kháng benzoyl peroxide không được báo cáo. Một số thuốc kết hợp benzoyl peroxide với clindamycin, erythromycin hoặc adapalene, sự kết hợp này giúp dung nạp thuốc tốt hơn, giúp làm tăng hiệu quả điều trị trứng cá và ngăn chặn đề kháng kháng sinh của vi khuẩn.

Tác dụng phụ thường gặp nhất là kích ứng da và tẩy trắng lông tóc, quần áo. Tác dụng phụ gây kích ứng da biểu hiện đỏ da, khô và ngứa, nó xảy ra chủ yếu trong những ngày đầu điều trị và giảm dần khi tiếp tục sử dụng.

Benzoyl peroxide có các dạng kem, gel, bánh có nồng độ 2,5-10%. Bệnh nhân có da nhờn nên sử dụng gel, nước rửa hoặc dung dịch có tác dụng làm khô da [53].

Liên minh toàn cầu về mụn trứng cá xác định sự kết hợp của benzoyl peroxide với retinoid tại chỗ là phù hợp nhất cho các bệnh nhân có mụn trứng cá từ nhẹ đến trung bình. Các retinoid tại chỗ có thể được sử dụng vào buổi tối, và benzoyl peroxide hoặc kháng sinh tại chỗ có thể được áp dụng trong buổi sáng, để giảm thiểu nguy cơ mất tác dụng điều trị của một trong hai thuốc hoặc cả hai [3],[39].

➤ *Kháng sinh*

Thuốc kháng sinh được sử dụng có dạng hoạt chất là dung dịch, lotion, gel, và miếng đệm bão hòa. Trong trường hợp đặc biệt clindamycin, một dẫn xuất semisynthetic của lincomycin có sẵn như là 1% gel, lotion, hoặc solution. Erythromycin là một macrolide có dạng gel, dung dịch hoặc thuốc mỡ 2-4%. Chúng được dùng một cách đơn độc cũng như trong kết hợp cố

định với benzoyl peroxide. Erythromycin và clindamycin có phổ kháng khuẩn rộng nhất được dùng là kháng sinh tại chỗ cho điều trị mụn. Tetracyclines bôi ít được sử dụng hơn và không còn được khuyến cáo nữa.

Cơ chế chính của hoạt động kháng sinh tại chỗ là ức chế sự viêm do vi khuẩn gây ra chứ không phải là tác dụng diệt khuẩn trực tiếp. Nó đã được chứng minh rằng kháng sinh tại chỗ có thể làm giảm tỷ lệ axit béo tự do trong lipid bề mặt bằng cách ức chế cả hoạt tính lipase và sản xuất lipase bởi *C. acnes* [54].

Sử dụng thuốc kháng sinh tại chỗ và toàn thân có nguy cơ dẫn đến sự giảm nhạy cảm với kháng sinh và sự xuất hiện của các dòng kháng kháng sinh của *C. acnes* /*C. acnes*. Để khắc phục vấn đề này, clindamycin và erythromycin đã tăng nồng độ (1-4%) và được pha với kẽm hoặc kết hợp với benzoyl peroxide hoặc retinoid.

Kem nadifloxacin 1% là một fluoroquinolone tổng hợp phổ rộng, nó có khả năng kháng vi khuẩn hiếu khí Gram âm và Gram dương và vi khuẩn kỵ khí bao gồm *C. acnes* và *Staphylococcus*. Kem nadifloxacin 1% có hiệu quả và an toàn như là erythromycin 2% [55].

Kháng sinh tại chỗ không nên được sử dụng như đơn trị liệu trong thời gian dài do khả năng đề kháng của vi khuẩn. Nên ngừng ngay liệu pháp kháng sinh tại chỗ khi thấy được cải thiện và bất kỳ trường hợp nào trong vòng 6-8 tuần [56].

➤ *Azelaic acid (C9-dicarboxylic acid)*

Azelaic acid là một acid dicarboxylic tự nhiên có trong hạt ngũ cốc. Nó có sẵn trên thị trường dưới dạng kem bôi và gel, đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc trị mụn viêm và nhân trứng cá sau 4 tuần điều trị. Axit Azelaic làm giảm mụn viêm do có tác dụng ức chế sự tăng trưởng của *C. acnes* [57]. Nó cũng đảo ngược quá trình sừng hoá do đó nó có tác dụng tiêu sừng ly giải

nhân trứng cá. Tác dụng chống viêm của axit azelaic mạnh hơn tiêu nhân trứng cá và có tác dụng giảm tăng sắc tố sau viêm.

Axit Azelaic cũng có hiệu quả tương đương với kem tretinoin 0.05%, benzoyl peroxide 5% và thuốc mỡ erythromycin 2% [58]. Hiệu quả của nó có thể tăng lên khi nó được sử dụng kết hợp với các thuốc khác như benzoyl peroxide, clindamycin, tretinoin và erythromycin [59].

Các tác dụng ngoại ý thường gặp nhất là sưng và ngứa ran. Nổi mề đay, khô, bong gân, giảm sắc tố và tăng sắc tố cũng đã được báo cáo. Tuy nhiên, axit azelaic đậm đặc gây ra ít tác dụng phụ cục bộ hơn retinoid.

➤ *Salicylic acid*

Salicylic acid là một thuốc sử dụng rộng rãi chống viêm nhẹ và tiêu nhân trứng cá. Nó cũng là một chất hoá học gây kích ứng da nhẹ làm khô tổn thương đang viêm. Salicylic acid có sẵn trên thị trường nồng độ lên đến 2% trong nhiều công thức dưới dạng gel, kem, nước rửa mặt, xà phòng. Tác dụng phụ của salicylic gây ra ban đỏ và vảy da [60].

➤ *Vitamin B3*

Niacinamide là dẫn chất của Vitamin B3 có tác dụng dịu da, giảm viêm và giảm sản xuất bã nhờn.

➤ *Dapsone*

Dapsone có tính chất kháng khuẩn và chống viêm của có hiệu quả trong một số trường hợp mụn trứng cá nang cục [61]. Sản phẩm kết hợp dapsone gel 5% với retinoid được dùng để điều trị các tổn thương không viêm [62].

1.1.4.3. Điều trị toàn thân

Điều trị toàn thân thường được khuyến cáo ở những bệnh nhân có mụn trứng cá mức độ trung bình đến nặng, trứng cá kháng các phương pháp điều trị tại chỗ và trong trường hợp trứng cá có khả năng gây sẹo [63],[64]. Thuốc điều trị toàn thân cho mụn trứng cá bao gồm kháng sinh, isotretinoin và hormon.

➤ *Thuốc kháng sinh*

Thuốc kháng sinh ái mỡ như erythromycin, clindamycin, tetracycline, doxycycline, và minocycline là thuốc kháng sinh được lựa chọn để điều trị viêm mụn trứng cá [65]. Thuốc kháng sinh toàn thân thường được kết hợp với những thuốc bôi tại chỗ có tác dụng làm giảm bớt sự tắc nghẽn nang lông.

Thuốc kháng sinh hoạt động chủ yếu thông qua việc giảm vi khuẩn kỵ sinh trên da. Nhiều tác dụng của thuốc kháng sinh độc lập với các chất kháng khuẩn của chúng như tác dụng ức chế lipase vi khuẩn là enzyme chuyển đổi diglycerides và triglycerides thành các axit béo tự do và tác dụng chống viêm do ức chế bạch cầu trung tính, giảm các cytokine gây viêm (TNF- α , IL-1, IL-6), tăng tiết cytokines chống viêm (IL-10). Tác dụng không mong muốn bao gồm đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, đau đầu, candida âm đạo, và nhạy cảm với ánh sáng qua da, nguy cơ dị tật [66].

Quan điểm ngày nay sự hình thành nhân mụn trứng cá là do sự mất cân bằng hệ vi sinh vật trên da giữa dòng vi khuẩn *C. acnes* có lợi và vi khuẩn có hại chứ không phải do sự tăng sinh số lượng vi khuẩn *C. acnes*, do đó điều trị trứng cá bằng cân bằng hệ vi sinh bao gồm Prebiotic hoặc Probiotic là hai phương pháp có nhiều hứa hẹn trong điều trị trứng cá. Prebiotic bổ sung chất dinh dưỡng, hoạt chất để kích thích phát triển vi khuẩn có lợi trên da. Probiotic là bổ sung các vi khuẩn có lợi để vi khuẩn có lợi ức chế vi khuẩn có hại [20],[67].

➤ *Isotretinoin*

Isotretinoin uống chỉ nên lựa chọn trong điều trị mụn trứng cá nang cục/trứng cá mạch lươn, ở những bệnh nhân đã thất bại với phương pháp điều trị thông thường hoặc có sẹo hoặc có mụn trứng cá mạn tính tái phát. Những người có tâm lý nặng nề do mụn phải cẩn thận khi sử dụng thuốc vì bản thân isotretinoin có liên quan với những rối loạn tâm lý, trầm cảm.

Isotretinoin có ảnh hưởng đến tất cả các yếu tố cơ chế bệnh sinh gây ra mụn trứng cá, bao gồm giảm kích thước của tuyến bã nhờn, làm giảm sản sinh chất bã và thay đổi thành phần bã nhờn, ức chế sự phát triển của *C. acnes* trong nang lông, bình thường hóa quá trình sừng hóa của thượng bì và chống viêm.

Liều hàng ngày được tính theo trọng lượng của bệnh nhân và từ 0,5 - 1mg/kg/ngày, nhưng tổng liều phải đạt được 100 - 150 mg/kg để đạt kết quả tối ưu và phòng ngừa tái phát. Sau 2 - 4 tuần điều trị, mụn mủ có thể giảm tới 50%, mụn mủ sẽ cải thiện nhanh hơn sẩn viêm và cục.

Ở phụ nữ, cần phải có biện pháp tránh thai vì isotretinoin đã được nghiên cứu gây dị dạng thai.

Chống chỉ định sử dụng điều trị bằng isotretinoin ở bệnh nhân có tăng lipide máu, đái tháo đường và loãng xương nặng, bệnh nhân bị trầm cảm [68].

➤ *Hormones*

Liệu pháp nội tiết có chỉ định ở những phụ nữ không đáp ứng điều trị thông thường, có các dấu hiệu lâm sàng của bệnh tăng androgen, hội chứng buồng trứng đa nang hoặc mụn trứng cá muộn ở phụ nữ và để tránh thai trong quá trình điều trị bằng isotretinoin.

Chống chỉ định liệu pháp hormone cho những phụ nữ muốn có thai, tiền sử huyết khối hoặc phổi tắc nghẽn, tăng huyết áp, tiểu đường, đau đầu và bệnh gan [69].

➤ *Corticosteroids*

Liều thấp của prednisone corticosteroid, prednisolone hoặc dexamethasone được chỉ định ở những bệnh nhân chứng tăng androgen thượng thận hoặc mụn trứng cá nặng [70]. Uống prednisone 0,5 - 1,0 mg/kg mỗi ngày, có thể được kê toa cho bệnh nhân mụn trứng cá nặng và mụn mủ ở mặt. Prednisone có thể được dùng cho đến 4 - 6 tuần, nhưng sau đó phải giảm dần liều. Đối với mụn trứng cá nặng và mụn mủ ở mặt, tốt hơn là kê thuốc steroid trong 3 - 4 tuần trước khi dùng isotretinoin [71].

Liệu pháp toàn thân thay thế bao gồm dapsone, kẽm, hoặc metformin. Uống kẽm cũng có thể được xem là một lựa chọn an toàn cho phụ nữ mang thai và những bệnh nhân nhạy cảm với ánh sáng, khó lựa chọn các phương pháp điều trị thông thường khác.

1.1.4.4. Điều trị bằng laser và ánh sáng

Một số nguồn ánh sáng nhìn thấy và laser sử dụng để điều trị trứng cá như: pulsed dye laser (PDL), potassium titanyl phosphate laser (KPT), infrared diode laser (IDL), intense pulsed light (IPL), broad-spectrum visible light lamps, và photodynamic therapy (PDT).

➤ Laser

Nghiên cứu hiệu quả của laser diode 1450nm (fluences 14-16 J/cm²) điều trị trứng cá cho kết quả: sự cải thiện của mụn trứng cá trên khuôn mặt dao động từ 54% đến 76% sau 3 - 4 lần điều trị. Tác dụng phụ bao gồm đỏ da và tăng sắc tố [72],[73],[74]

Laser YAG 1320 nm điều trị trứng cá giảm mụn đầu đen 27% so với các vùng không được điều trị, mụn viêm và mụn bọc không có sự khác biệt [75].

➤ Ánh sáng

Đèn LED phát sáng (420nm) đã được sử dụng cho mụn trứng cá từ nhẹ đến trung bình được so sánh với clindamycin tại chỗ, benzoyl peroxide tại chỗ và không điều trị, thời gian theo dõi khoảng 4 tuần. Kết quả nghiên cứu cho thấy sử dụng ánh sáng màu xanh hai lần mỗi tuần là tốt hơn so với clindamycin (36% so với 14%), ánh sáng đỏ và xanh kết hợp (đỉnh 415 và 660nm) có hiệu quả hơn so với benzoyl peroxid tại chỗ đối với mụn trứng cá bị viêm (76% so với 60%) [76],[77],[78].

Photodynamic therapy (PDT) đòi hỏi phải có các chất nhạy cảm với ánh sáng (thuốc), bước sóng quang hóa của ánh sáng và oxy trong mô. Các chất

nhạy cảm ánh sáng được bôi tại chỗ hoặc dùng toàn thân sau khi chiếu xạ tạo ra các chất oxy hóa. Chính những chất đó gây ra tác dụng gọi là quá trình photodynamic. PDT có tác dụng tốt cho mụn trứng cá viêm và mụn trứng cá kháng trị hoặc cho những bệnh nhân trứng cá chống chỉ định với liệu pháp thông thường (kháng sinh, kháng androgen, và retinoids). Chống chỉ định đối với PDT là loại da dễ bắt nắng (từ type III trở lên theo Fitzpatrick), melasma, herpes simplex hoặc mang thai và sử dụng các loại thuốc tại chỗ hoặc thuốc uống làm da trở nên yếu hơn [79].

1.1.4.5. Lột da hoá chất (Chemical peelings)

Lột hoá chất nồng độ thấp cũng giảm mụn trứng cá đáng kể. Các axit hay dùng để lột da bao gồm axit glycolic, acid salicylic và acid trichloroacetic. Các axit này tan trong lipid làm tiêu sừng, giảm sự gắn kết các tế bào sừng làm mất nút sừng hoá cổ nang lông. Nồng độ axit được sử dụng tùy thuộc vào loại da của bệnh nhân. Tác dụng không mong muốn của lột hoá chất là kích ứng da, thay đổi sắc tố da và sẹo [80].

1.2. Bệnh trứng cá thông thường theo y học cổ truyền

Theo Y học cổ truyền, trứng cá thông thường có nhiều tên gọi khác nhau: thời kỳ Tần Hán gọi là “Tọa sang”, thời kỳ Tùy Đường gọi là “Điện bao”; “Tự diện”, thời kỳ Minh Thanh gọi là “Phế phong phần thích”, “Tửu thích”, Hải Thượng Lãn Ông và Tuệ Tĩnh gọi là “Phế phong phần thích”.

1.2.1. Cơ sở lý luận

Bệnh trứng cá đã được mô tả trong các y văn cổ từ rất lâu. Các y gia không ngừng nghiên cứu về nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh, biện chứng phân thể, lập pháp và lập phương điều trị và lưu lại cho tới nay nhiều lý luận về bệnh còn được lưu truyền [81]:

Tổ vấn - Sinh khí thông thiên luận có viết: “Người ăn nhiều cao lương mỹ vị nội tạng sinh uất nhiệt, trứng cá là do phế khí uất mà ra”, “Lao động vất vả, mệt mỏi, tẩu lý sơ hở, mồ hôi thoát ra, phong hàn tà thừa cơ xâm nhập, uất lại ở bì phu mà thành bệnh trứng cá”.

Nội kinh - Chư bệnh nguyên hậu luận đề cập đến nguyên nhân gây bệnh là trên mặt có phong nhiệt khí mà sinh ra bệnh, đầu mụn to như hạt kê hoặc to như hạt gạo.

Ngoại khoa chính tông viết: “Nguyên nhân của bệnh là do cơ thể có nhiệt, gặp phải phong, lỗ chân lông bị bít kín”. Bệnh trứng cá ở tuổi thanh niên có liên quan tới huyết nhiệt và uất nhiệt ở các tạng tâm, phế, tỳ nhưng bệnh ở tuổi trung niên lại liên quan tới can âm hư dẫn đến tương hỏa nội động, ảnh hưởng tới tâm hỏa khiến quân hỏa thượng cang, uất ở huyết phận.

Y tông kim giám đề cập đến mối quan hệ giữa bệnh mụn trứng cá và tạng phủ, giữa tạng phế và bì phu: “Phế kinh nhiệt sẽ sinh mụn trứng cá, mặt và mũi xuất hiện mụn đỏ, sưng nề và đau...”.

Ngày nay, bệnh trứng cá theo y học cổ truyền có những quan điểm mới:

Phạm Thụy Cường trong sách Trung tây y kết hợp lâm sàng bì phu học có viết mụn trứng cá chủ yếu do thận âm thận dương tiên thiên mất đi khả năng điều khiển cân bằng, thận âm bất túc dẫn tới tương hỏa quá vượng, cộng thêm hậu thiên ẩm thực sinh hoạt không điều độ, phế vị hỏa nhiệt thượng chung lên đầu mặt, huyết nhiệt uất trệ mà thành mụn [82].

- Thận âm bất túc: Tuổi thanh thiếu niên là tuổi mà tạng thận đóng vai trò quan trọng nhất vì thận không chỉ chủ về thủy hỏa, gốc của sinh mệnh mà còn chủ về sinh trưởng và phát dục cùng với sinh sản. Thượng cổ thiên chân luận, sách Tổ vấn có ghi lại: “Con gái 7 tuổi thận khí thịnh, răng thay, tóc dài; 14 tuổi (2×7) thì có thiên quý, mạch nhâm thông, mạch xung thịnh, kinh nguyệt ra đúng kỳ cho nên có thể có con; 21 tuổi (3×7) thận khí cân bằng cho

nên răng khôn mọc; 28 tuổi (4×7) thì gân cốt cứng cáp, tóc dài hết sức, thân thể mạnh mẽ; 35 tuổi (5×7) mạch dương minh suy, da mặt bắt đầu nhăn nám, tóc bắt đầu rụng; 42 tuổi (6×7) ba mạch dương đều suy ở phần trên, mặt nhăn nheo, tóc bắt đầu bạc; 49 tuổi (7×7) mạch âm hư, mạch xung suy kém, thiên quý kiệt, đường mạch túc thiếu âm không thông cho nên hình thể suy tàn không sinh đẻ nữa. Con trai 8 tuổi thận khí đến, răng thay mới, 16 tuổi (2×8) thận khí thịnh, thiên quý đến, có thể xuất tinh, cho nên có thể có con; 24 tuổi (3×8) thận khí cân bằng cho nên răng khôn mọc; 32 tuổi (4×8) thì gân cốt cứng cáp, thân thể mạnh mẽ; 40 tuổi (5×8) mạch dương minh suy, da mặt bắt đầu nhăn, tóc bắt đầu rụng; 48 tuổi (6×8) ba mạch dương đều suy ở phần trên, mặt nhăn nheo, tóc bắt đầu bạc; 56 tuổi (7×8) can khí suy, cân không thể hoạt động, thiên quý kiệt, tinh ít, hình thể suy tàn”. Do đó, khi thận âm bất túc, thận âm thận dương mất cân bằng và đến lúc thiên quý đến (nữ 14 tuổi, nam 16 tuổi), tương hỏa quá vượng, âm hư nội nhiệt là nguyên nhân chủ yếu phát sinh tổn thương mụn trứng cá.

- Phế vị huyết nhiệt: Theo lý luận ngũ hành, thận hành thủy, phế hành kim, thận âm bất túc không nuôi dưỡng được tạng phế, dẫn đến phế âm hư, âm hư sinh nội nhiệt. Ở mặt chủ yếu kinh phế và kinh vị, phế chủ bì mao, phế biểu lý với đại trường, nếu chế độ ăn không tốt, ăn quá nhiều cao lương mỹ vị, đại tràng tích nhiệt, nhiệt từ đại trường sang phế vị. Từ đó gây ra phế vị huyết nhiệt sinh ra mụn trứng cá ở mặt, sẩn mụn, mụn mủ.

- Đàm ứ giao kết: Thận âm bất túc, phế vị huyết nhiệt, lâu ngày chung đốt tân dịch tích tụ thành đàm, âm hư huyết không lưu thông mà ứ lại. Đàm và huyết ứ kết giao ở mặt sinh ra nang cục, sẹo.

- Xung âm thất điều: Thận âm bất túc, can mất sơ tiết, có thể làm cho nữ giới âm xung bất điều. Xung là bể của huyết, âm chủ bào thai, xung

nhâm thất điều, tức bề của huyết không thể theo thời gian mà đầy dẫn tới kinh nguyệt rối loạn và trước sau thời kỳ kinh nguyệt mụn nặng hơn.

Theo Lý Nhật Khánh trong sách Trung Y ngoại khoa học có viết trong cơ thể vốn có phần dương hoặc nhiệt thịnh, phế kinh uất nhiệt, lại cảm phải phong tà, phong và nhiệt chung đốt vùng mặt mà sinh bệnh. Người bị bệnh này thường do phế kinh dương nhiệt thiên thịnh, ăn chất béo cay, vị tràng tích nhiệt, bốc hỏa, tích tụ làm phát mụn trên mặt ngực hoặc lưng. Hoặc cảm thụ phong nhiệt chi tà, phế khí thất tuyên. Hoặc chất rửa mặt không phù hợp, hấp thụ nhiều chất béo, do bụi bặm, lỗ chân lông bị tắc đều có thể gây nên mụn trứng cá [83].

- *Do ăn uống không điều độ*, thích ăn các đồ cay nóng và béo ngọt, làm cho thấp hóa nhiệt; nhiệt và thấp giao kết, đi lên vùng mặt chung đốt mà tạo thành bệnh.

- *Tỳ khí bất túc*, vận hóa thất điều, thấp trọc ứ trệ bên trong cơ thể, lâu ngày uất mà hóa nhiệt, nhiệt thiêu đốt tân dịch tạo ra đàm; thấp, nhiệt và đàm làm ứ trệ ở bì phu mà sinh bệnh

- *Xung nhâm thất điều*, kinh mạch không thông sướng, khí huyết ứ trệ mà biểu hiện ra bệnh ở bì phu, cơ thể nữ giới thận âm bất túc, tương hỏa quá vượng, nếu tinh thần ức chế, tâm trạng không vui, dẫn đến xung nhâm bất điều, làm rối loạn chức năng của xung nhâm mà gây nên bệnh này. Bệnh lâu ngày, tà nhiệt, đàm thấp, ứ huyết hễ kết, khí huyết bất túc, dễ tạo thành chứng chính hư tà thực, có thể làm cho bệnh lâu ngày không khỏi.

1.2.2. Phân thể lâm sàng

Mỗi tác giả phân thể lâm sàng trứng cá không giống nhau. Khi tiến hành nghiên cứu, phần lớn các nhà khoa học Trung Quốc phân trứng cá làm 4 thể theo “Tiêu chuẩn quốc gia của Cộng hòa nhân dân Trung Hoa. Thuật ngữ lâm sàng chẩn trị Đông y” [84].

Phong nhiệt: đa số mụn đầu đen hoặc đầu trắng, đôi khi có sẩn đỏ chưa có mũ, có thể kèm theo sắc mặt đỏ, da nóng hoặc nóng rát, hơi thở nóng, có thể có ngứa, đau, đầu lưỡi đỏ, rêu vàng mỏng, mạch sắc.

Thấp nhiệt: da bóng nhờn, chủ yếu là tổn thương sẩn và mụn mũ có tính chất đau, có thể có vẩy tiết, miệng hôi, táo bón, tiểu vàng, lưỡi đỏ, rêu vàng nhớt, mạch hoạt sắc.

Thể huyết ứ hoặc đàm ngưng: tổn thương da là nang cục cứng, sắc tối, hay tái phát, dễ hình thành sẹo; chất lưỡi sạm tối, có điểm ứ huyết hoặc ban ứ, mạch sắc, hoặc nang bọc mềm, hình tròn, trơn bóng, đầy bụng, đại tiện lỏng, rêu trơn nhầy, mạch hoạt.

Xung nhâm thất điều: gặp ở bệnh nhân nữ, trứng cá nặng lên trước và sau chu kỳ kinh nguyệt, sẩn mụn mọc nhiều ở xung quanh miệng và cằm, có thể kèm theo rối loạn kinh nguyệt, bụng dưới đau chướng, mạch huyền.

1.2.3. Các phương pháp điều trị

Sau khi nghiên cứu 150 tài liệu trong và ngoài nước về các phương pháp điều trị trứng cá bằng Y học cổ truyền, chúng tôi nhận thấy các tác giả đều dựa vào nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của mụn trứng cá để đưa ra các phương pháp điều trị dựa trên nguyên tắc chung là: thanh phế giải độc, lương huyết, hóa thấp thông phủ, hoạt huyết hóa ứ, tư âm giáng hỏa, điều hòa xung mạch. Điều trị trứng cá thì phải kết hợp cả điều trị bên trong và bên ngoài thì mới có thể đạt được hiệu quả điều trị tốt. Đối với mụn nặng thì có thể dùng phương pháp đông - tây y kết hợp điều trị để nâng cao hiệu quả điều trị một cách rõ rệt.

Sau đây là một số phương pháp điều trị thường dùng hiện nay:

1.2.3.1. Thuốc uống

Tác giả Vương Bồ Ninh dùng bài thuốc Tỳ bà thanh phế âm gia giảm có tác dụng thanh phế là chính gồm có Tỳ bà diệp, Sa sâm, Hoàng cầm, Hoàng liên, Chi tử, Tang bạch bì, Kim ngân hoa) có hiệu quả trên 92,2% bệnh nhân [85].

Tác giả Nguyễn Thị Hiền nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, yếu tố liên quan và hiệu quả điều trị của bài thuốc Tỳ bà thanh phế ẩm đối với bệnh trứng cá thể thông thường. Kết quả nghiên cứu 56,7% sạch mụn trứng cá sau 60 ngày điều trị [86].

Tác giả Phí Kiến Biểu cùng cộng sự sử dụng thuốc uống Ba đặc nhật thất vị hoàn kết hợp Ngũ vị tiêu độc ẩm gia giảm bôi ngoài điều trị 79 bệnh nhân trứng cá bọc. Nghiên cứu được tiến hành trên 134 bệnh nhân, nhóm điều trị gồm 79 bệnh nhân, nhóm chứng 55 bệnh nhân. Nhóm điều trị được uống hoàn Ba đặc nhật thất vị ngày 2 lần, vùng mặt được bôi Ngũ vị tiêu độc ẩm ngày 2 lần, dùng liên tục 2 tuần. Nhóm đối chứng được uống viên nang Hồng độc tố, mỗi lần 2 viên, ngày uống 4 lần, bôi ngoài dùng thuốc mỡ Mạc phi la tinh mỗi ngày dùng 2 lần, dùng liên tục 2 tuần. Kết quả nhóm điều trị tổng hiệu quả đạt 91,14%, nhóm chứng tổng hiệu quả đạt 66,67%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [87].

Tác giả Cao Trí Diễm cùng cộng sự dùng bài Đan chi tiêu giao kết hợp bài Ngũ vị tiêu độc ẩm điều trị 35 bệnh nhân có mụn trứng cá ở lứa tuổi trưởng thành. Nghiên cứu được tiến hành trên 35 bệnh nhân có độ tuổi từ 16-25, bình quân 20 tuổi; 16 bệnh nhân nam, 19 bệnh nhân nữ; thời gian mắc bệnh từ 3 tháng đến 5 năm. Thành phần bài thuốc gồm Sài hồ, Đương quy, Bạch thược, Bạch truật, Bạch linh, Bạc hà, Đan bì, Kim ngân hoa, Dã cúc hoa, Bồ công anh, Tử hoa địa đing, Tử bối thiên quy, Cam thảo... Các vị thuốc trên hợp lại làm thang sắc uống, uống ngày 01 thang chia 2 lần sáng - tối, điều trị trong 3 tháng. Kết quả điều trị khỏi 26 bệnh nhân, chuyển biến tốt 7 bệnh nhân, không hiệu quả 2 bệnh nhân. Tổng hiệu quả đạt 94,2% [88].

1.2.3.2. Thuốc rửa

Tác giả Tô Lệ dùng Mang tiêu, Đại hoàng, Tạo giác thích, Xích thực, Hồng hoa... làm thuốc rửa ngoài, ngày 2 lần, 1 tuần 1 liệu trình, đánh giá sau 2 liệu trình, điều trị 132 bệnh nhân, có tác dụng 98,48% [89].

Tác giả Vương Bảo Kỳ dùng Bồ công anh, Đại thanh diệp, Khổ sâm, Long đởm thảo, Đan bì, Kim ngân hoa, Dã cúc, Địa phu tử... đun nước rửa, mỗi lần 30 phút, ngày 2 lần trong 30 ngày, điều trị 35 bệnh nhân, có hiệu quả 88,6% [90].

1.2.3.3. Thuốc đắp - bôi tại chỗ

Tác giả Bùi Duyệt, Lương Hải Oánh, Tăng Kiếm Ba và cộng sự nghiên cứu về các quy tắc kết hợp thuốc y học cổ truyền Trung Quốc kê đơn đắp mặt nạ điều trị trứng cá. Phần mềm nền tảng kế thừa y học cổ truyền Trung Quốc TCMISS đã được sử dụng để phân tích 251 đơn thuốc đắp mặt nạ điều trị trứng cá, phân tích tần suất sử dụng thuốc, phân loại tứ khí, ngũ vị và các quy tắc kết hợp giữa các loại thuốc. Kết quả nghiên cứu cho thấy, những vị thuốc được dùng nhiều là Đại hoàng, Đan sâm, Bạch chỉ, Hoàng cầm, Hoàng bá, Liên kiều, Bồ công anh, Hoàng liên, Cúc hoa, Khổ sâm,... Tính vị của những vị thuốc này chủ yếu là đắng, cay, ngọt, không vị; quy kinh tâm, can, vị, phế, tỳ. Như vậy, đơn thuốc mặt nạ điều trị mụn trứng cá lấy thanh nhiệt và hoạt huyết là chính [91].

1.2.3.4. Thuốc xông

Tác giả Đào Thị Minh Châu (2011) “Đánh giá tính kích ứng da trên thực nghiệm và hiệu quả điều trị của thuốc xông TC1 trên bệnh nhân trứng cá thông thường” có tỷ lệ đạt kết quả tốt là 20%, khá là 43,3%. Thành phần bài thuốc xông bao gồm Húng chanh, Kinh giới, Trầu không, Bạc hà, Tía tô,...là những vị thuốc có tinh dầu bay hơi và có tính kháng sinh [92].

1.2.3.5. Phương pháp không dùng thuốc

Tác giả Lô Văn, Châu Lễ Cương, Điền Thiên Mạch và cộng sự năm 2018, tiến hành nghiên cứu kết hợp châm cứu, hỏa châm, bấm huyệt điều trị mụn trứng cá ở nữ sau tuổi dậy thì. Chủ huyệt chính là Đại chùy; Tỳ vị thấp nhiệt chọn huyệt Tỳ du, Vị du, Âm lăng tuyền, Túc tam lý; Nhâm xung thất điều chọn huyệt Can du, Thận du, Tam âm giao, Huyệt hải; kèm theo kinh nguyệt không đều phối Thận du, Quan nguyên, Tam âm giao, Thiên khu, Thái xung; kèm theo đau bụng kinh phối Địa cơ, kèm đại tiện táo phối Phế du, Đại trường du, Thiên khu; Tiêu trường du, Đại hoành, Âm lăng tuyền. Kết quả cho thấy nhóm Tỳ vị thấp nhiệt hiệu quả điều trị 70,4% và nhóm Nhâm xung thất điều là 60,9%, không có sự khác biệt hiệu quả hai nhóm điều trị $p > 0,05$ [93].

1.2.3.6. Kết hợp trị liệu

Tác giả Vương Tỉnh Vinh sử dụng tia laser CO₂ cùng với Tiêu mụn thang để điều trị 34 bệnh nhân có tình trạng mụn nặng, kết quả là 30 bệnh nhân đã được chữa khỏi, hiệu quả rõ rệt nhất trên 4 bệnh nhân. Trước hết dùng tia laser CO₂ chọc lỗ trực tiếp tại trung tâm mụn, theo đó quan sát độ lớn nhỏ, nông sâu của mụn để quyết định công suất, khoảng cách và thời gian. Sau khi chọc lỗ xong tất cả các thành phần bên trong nang được thoát ra đồng thời sẽ uống thuốc đông y có công dụng điều trị mụn (30g Bạch hoa xà thiệt thảo, 20g Bồ công anh, Hoàng cầm, Đan bì, Tam lăng, Nga truật mỗi thứ 15g, Xích thực 10g). Vết mụn rõ rệt thì cho thêm Hạ khô thảo, Hải táo, Côn bố, Ý dĩ, Hồng hoa; nếu nốt sưng rõ rệt thì thêm Bản lam căn, Tử hoa địa đing, Liên kiều; nếu tiết nhiều bã nhờn thì thêm Phục linh, Trạch tả; nếu đại tiện bị táo bón thì thêm Đại hoàng, Sinh địa. Mỗi ngày uống một thang, một liệu trình là uống liên tục trong 30 ngày [94].

Tác giả Lô Tú Nghi nghiên cứu hiệu quả của viên nang Nhất thanh kết hợp với ánh sáng đỏ và xanh trong điều trị mụn trứng cá. Một trăm bốn mươi bệnh nhân bị mụn trứng cá được điều trị từ tháng 7 năm 2017 đến tháng 12 năm 2017 được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm. Nhóm đối chứng được điều trị bằng viên nang Nhất thanh và nhóm nghiên cứu được điều trị bằng kết hợp Nhất thanh với ánh sáng đỏ và xanh. Kết quả tổng tỷ lệ hiệu quả của nhóm nghiên cứu là 94,29%, cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng (71,43%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [95].

Tác giả Chu Phạm Hoa dùng dầu nghệ trong điều trị mụn trứng cá nhẹ đến trung bình. Chọn 293 trường hợp (bao gồm 117 trường hợp nam, nữ 176 trường hợp) được chẩn đoán và điều trị mụn trứng cá theo các phương pháp điều trị khác nhau, bệnh nhân được chia thành nhóm điều trị và nhóm đối chứng; nhóm điều trị gồm 100 trường hợp, với kem axit fusidic 2% kết hợp với điều trị xoa dầu nghệ; 193 trường hợp trong nhóm đối chứng 1 sử dụng 2% fusidic acid và nhóm đối chứng 2 điều trị xoa dầu nghệ. Bệnh nhân của 3 nhóm điều trị trong 8 tuần; sau điều trị 2, 4, 8 tuần lần lượt quan sát hiệu quả và đánh giá tính an toàn. Kết quả sau tám tuần điều trị, tỷ lệ hiệu quả của nhóm điều trị là 86,7%; nhóm đối chứng 1 là 70,5%, nhóm đối chứng 2 là 75,7%, có sự khác biệt đáng kể giữa ba nhóm ($p < 0,05$). Kết luận kem axit fusidic 2% kết hợp với xoa dầu nghệ có tác dụng chữa bệnh trong điều trị từ nhẹ đến vừa [96].

1.3. Một số nghiên cứu điều trị bệnh trứng cá bằng thuốc y học cổ truyền

Trước kia, các nghiên cứu về phương pháp điều trị trứng cá bằng thuốc YHCT mới chỉ đánh giá hiệu quả trên lâm sàng mà chưa làm rõ cơ chế, thành phần dược lý của thuốc tác động lên cơ chế bệnh sinh hình thành mụn trứng cá. Đến nay, các chế phẩm YHCT dùng để điều trị trứng cá được bào chế với công nghệ hiện đại, phân tích được thành phần dược chất có trong chế phẩm

và chứng minh được hiệu quả, cơ chế tác dụng của thuốc lên cơ chế hình thành mụn trứng cá một cách khoa học. Sau đây, là một số nghiên cứu điều trị trứng cá bằng thuốc YHCT trên Thế Giới và ở Việt Nam được cập nhật.

1.3.1. Thế Giới

Tác giả Trình Đình Hà năm 2015 quan sát hiệu quả điều trị 58 trường hợp trứng thời kỳ thanh xuân bằng châm cứu kết hợp Ngũ vị tiêu độc ẩm gia giảm. Một trăm bệnh nhân bị mụn trứng cá được điều trị tại phòng khám da liễu của bệnh viện chúng tôi từ tháng 6 năm 2012 đến tháng 7 năm 2013 đã được chia ngẫu nhiên thành nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng. Phân tích so sánh tổng tỷ lệ điều trị hiệu quả ở hai nhóm bệnh nhân. Kết quả cho thấy tổng tỷ lệ hiệu quả của nhóm nghiên cứu cao tới 94,83%, cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng (76,19%) ($p < 0,05$). Vì thế thuốc uống Ngũ vị tiêu độc ẩm có hiệu quả trong điều trị mụn trứng cá và có thể được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng [97].

Tác giả Mã Thúy Thúy năm 2016 nghiên cứu lâm sàng kết hợp phương pháp sơ can tư thận với châm cứu bấm huyệt trị liệu trứng cá thông thường. Sáu mươi bệnh nhân bị mụn trứng cá thể can uất thận hư, được chia ngẫu nhiên thành nhóm nghiên cứu ($n = 30$) và nhóm đối chứng ($n = 30$). Nhóm nghiên cứu uống thuốc sơ can tư thận và châm cứu bấm huyệt để điều trị. Nhóm đối chứng được sử dụng thuốc uống sơ can tư thận. Sau 6 tuần điều trị tổng tỷ lệ cải thiện triệu chứng hiệu quả là 93,34% ở nhóm nghiên cứu và 76,67% ở nhóm đối chứng. Nhóm nghiên cứu vượt trội hơn nhóm đối chứng trong việc cải thiện màu da và tổn thương da ($p < 0,05$). Trong toàn bộ quá trình nghiên cứu, không có phản ứng bất lợi đáng kể nào được tìm thấy ở cả hai nhóm [98].

Tác giả Trương Càn và cộng sự năm 2017 quan sát hiệu quả lâm sàng về điều trị mụn trứng cá thông thường bằng bột đắp mặt Tọa sang số 1. 60 bệnh nhân bị mụn trứng cá được chia ngẫu nhiên thành nhóm điều trị và nhóm đối chứng, mỗi nhóm 30 bệnh nhân. Sau khi điều trị mụn trứng cá hoặc mụn mủ

bằng kim tiêm trị mụn đặc biệt, nhóm điều trị được điều trị bằng bột đắp mặt Tọa sang số 1, nhóm đối chứng được điều trị bằng mặt nạ Chitosan. Không có phản ứng da dị ứng và không có bất thường về chức năng gan và thận cả hai nhóm. Tổng tỷ lệ hiệu quả của nhóm điều trị cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Bột đắp mặt Tọa sang số 1 có hiệu quả trong điều trị mụn trứng cá nhẹ đến trung bình, an toàn và đáng tin cậy, đáng để quảng bá [99].

Tác giả Lý Tư Kỳ năm 2018 nghiên cứu thực nghiệm tác dụng của bài thuốc Thanh tọa phương có tác dụng làm giảm kích thước tuyến bã của chuột đồng vàng trên mô hình trứng cá động vật. Nghiên cứu được tiến hành trên 60 con chuột đồng vàng giống đực được chia ngẫu nhiên làm 5 nhóm: nhóm đối chứng nước muối; nhóm đối chứng dương spironolacton 0,7mg/ml; nhóm nghiên cứu Thanh tọa phương liều thấp 1,14g/ml; nhóm nghiên cứu Thanh tọa phương liều trung bình 2,28g/ml và nhóm nghiên cứu Thanh tọa phương liều cao 4,56g/ml, các nhóm dùng thuốc thử tương ứng liên tục 30 ngày. Chỉ tiêu quan sát là những thay đổi kích thước tuyến bã và mật độ tuyến bã trên mô bệnh học. Kết quả ba liều Thanh tọa sang và spironolacton đều giảm kích thước của tuyến bã chuột đồng vàng so với nhóm chứng sinh học ($p < 0,05$). Kết luận thuốc thảo dược Thanh tọa sang có ức chế sự tăng sinh và bài tiết quá mức của tuyến bã nhờn, cải thiện cấu trúc tuyến bã nhờn [100].

Tác giả Bùi Duyệt, Lương Hải Oánh, Tăng Kiếm Ba và cộng sự năm 2018 nghiên cứu về các quy tắc kết hợp thuốc y học cổ truyền Trung Quốc kê đơn đắp mặt nạ điều trị trứng cá. Kết quả những vị thuốc được dùng nhiều là Đại hoàng, Đan sâm, Bạch chỉ, Hoàng cầm, Hoàng bá, Liên kiều, Bồ công anh, Hoàng liên, Cúc hoa, Khổ sâm,... Tính vị chủ yếu là đắng, cay, ngọt, không vị; quy kinh gan, dạ dày, tim, phổi, lách. Đơn thuốc mặt nạ điều trị mụn trứng cá lấy thanh nhiệt và hoạt huyết là chính [91].

Tác giả Lý Tư Kỳ năm 2018 nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Thanh tọa phương có tác dụng làm giảm kích thước tuyến bã của chuột đồng vàng trên mô hình trứng cá động vật [100]. Lý Tư Kỳ còn đánh giá tác dụng chống viêm, kháng khuẩn, kháng androgen của thuốc Thanh tọa thang bằng cách lấy máu ở mí mắt và đo nồng độ testosterone (T), estradiol (E2), dihydrotestosterone (DHT), FFA và đo nồng độ IL-1 α và TNF- α bằng phương pháp Elisa sau 30 ngày uống thuốc thử. Kết quả ba liều Thanh tọa sang và spironolacton đều giảm nồng độ testosterone(T), estradiol (E2), dihydrotestosterone (DHT) và FFA so với nhóm chứng sinh học ($p < 0,05$). Nồng độ IL-1 α và TNF- α ở ba liều Thanh tọa sang và spironolacton thấp hơn nhiều so với nhóm chứng ($p < 0,05$). Khi phân tích các thành phần hóa học của Thanh tọa sang bằng phương pháp sắc ký lỏng kết quả Thanh tọa sang chứa một loạt các thành phần hóa học có tác dụng kháng khuẩn, chống viêm, kháng androgen [7].

Tác giả Vương Vĩnh Huệ năm 2018. Nghiên cứu cơ chế của gel Tam hoàng trong điều trị mụn trứng cá viêm cấp mức độ trung bình cấp II và giảm sẹo. Kết quả: Gel Tam hoàng vượt trội hơn kem vitamin A trong điều trị mụn trứng cá cấp độ II mức độ vừa trong việc cải thiện số lượng tổn thương trứng cá và giảm các tổn thương da thứ phát do mụn (ban đỏ sẫm, sẹo mụn, nám). Cơ chế có thể liên quan đến việc giảm nồng độ TLR2 và TLR4 trong huyết thanh, do đó nó làm giảm tình trạng viêm quá mức của các tổn thương da [101].

Tác giả Hứa Quang Thương năm 2019 phân tích tính an toàn và hiệu quả điều trị trứng cá của Nhân trần giải độc thang. Nghiên cứu tiến hành trên 200 bệnh nhân bị mụn trứng cá nhập viện từ tháng 6 năm 2016 đến tháng 6 năm 2018. Nhóm đối chứng được điều trị bằng kem vitamin A và nhóm nghiên cứu được điều trị bằng thuốc Nhân trần giải độc thang. Tỷ lệ tác dụng phụ nhóm đối chứng cao hơn đáng kể so với nhóm nghiên cứu ($p < 0,05$). Tỷ lệ hiệu quả

nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm đối chứng ($p < 0,05$). Nhân trần giải độc thang an toàn và hiệu quả trong điều trị trứng cá nên áp dụng rộng rãi [102].

1.3.2. Việt Nam

Tác giả Trần Thái Hà năm 2001 đánh giá tác dụng điều trị bệnh trứng cá thông thường của Kem con ong, cho kết quả tốt 6,67%, khá 53,5% và riêng với tổn thương nhân cho kết quả tốt 11,54% [103].

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Thường và Nguyễn Minh Long năm 2010 về hiệu quả điều trị bệnh trứng cá thông thường bằng kem bôi Lô hội AL-04 cho kết quả tốt và khá chiếm 41,4% [104].

Tác giả Nguyễn Thị Hiền năm 2014 đánh giá tác dụng điều trị bệnh trứng cá thể thông thường của bài thuốc Tỳ bà thanh phế ẩm. 60 bệnh nhân trứng cá mức độ vừa và nặng được chia làm hai nhóm. Nhóm nghiên cứu uống bài thuốc Tỳ bà thanh phế ẩm, nhóm đối chứng uống isotretinoine. Sau 60 ngày điều trị điều trị tỷ lệ nhân nhân đạt hiệu quả “Tốt” và “Khá” của nhóm uống Tỳ bà thanh phế ẩm (63,3%) tuy thấp hơn nhóm uống Acnotin (90%) nhưng bài thuốc có ưu điểm hơn hẳn là không xuất hiện tác dụng không mong muốn, 100% bệnh nhân yên tâm với phương pháp điều trị, không có trường hợp nào xuất hiện dị ứng [86].

Tác giả Phan Thị Hoa năm 2016 đánh giá tác dụng điều trị trứng cá của dịch chiết Ba bét lùn trên động vật thực nghiệm. Kết quả: Trên mô hình gây trứng cá bằng acid oleic ở thỏ, dịch chiết cồn Ba bét lùn 20% bôi 1 lần/ngày và dịch chiết cồn Ba bét lùn 10% bôi 1 lần/ngày có xu hướng làm giảm kích thước lỗ chân lông và tình trạng sưng nề quan sát trên hình ảnh nội soi, giảm sừng hóa cổ tuyến bã, giảm kích thước tuyến bã, giảm số lượng tế bào viêm xâm nhập, giảm mức độ tổn thương trứng cá đánh giá trên giải phẫu bệnh. Trên mô hình gây trứng cá bằng *C. acnes* ở chuột cống, dịch chiết cồn Ba bét lùn 20% bôi 1 lần/ngày và dịch chiết cồn Ba bét lùn 10% bôi 1 lần/ngày làm giảm độ dày tai chuột [8].

Tác giả Đặng Thị Ngọc Mai năm 2018 nghiên cứu độc tính bán trường diễn và tác dụng điều trị trứng cá của chế phẩm KTD trên thực nghiệm. Kết quả: Chế phẩm KTD không gây độc tính bán trường diễn trên thỏ khi bôi cho thỏ liều 1g/kg/ngày (liều tối thiểu theo OECD) và liều cao gấp 2 lần (2g/kg/ngày) trong 4 tuần liên tục. Trên mô hình gây trứng cá bằng acid oleic ở thỏ, chế phẩm KTD liều 0,01g/cm² bôi 1 lần/ngày và 0,01g/cm² bôi 2 lần/ngày trong 2 tuần có xu hướng làm giảm kích thước lỗ chân lông và tình trạng sưng nề quan sát trên hình ảnh nội soi, giảm sừng hóa cổ tuyến bã, giảm kích thước tuyến bã, giảm số lượng tế bào viêm xâm nhập, giảm mức độ tổn thương trứng cá đánh giá trên giải phẫu bệnh. Trên mô hình gây trứng cá bằng *C. acnes* ở chuột cống, chế phẩm KTD liều 0,02 g/lần bôi 1 lần/ngày và 0,02 g/lần bôi 2 lần/ngày trong 3 tuần làm giảm độ dày tai chuột. Trên mô hình gây viêm tại chỗ bằng dầu croton ở chuột nhắt, chế phẩm KTD 0,02 g/lần không làm giảm độ dày tai chuột, khối lượng tai chuột và mức độ ức chế viêm ở cả 2 mô hình gây viêm cấp và bán cấp [105].

Tác giả Đoàn Chí Cường, Nguyễn Khoa Nguyên năm 2018 tiến hành nghiên cứu “Nhận xét đặc điểm lâm sàng và đánh giá hiệu quả điều trị bệnh trứng cá thể thông thường của bài thuốc Hoàng liên giải độc thang”. 40 BN được chẩn đoán bệnh trứng cá thể thông thường mức độ vừa và nhẹ, điều trị bài thuốc Hoàng liên giải độc thang tại Bệnh viện Y Dược học Dân tộc TP. Hồ Chí Minh từ 12 - 2016 đến 5 - 2017. Kết quả bệnh trứng cá gặp ở nữ nhiều hơn nam, tuổi từ 15 - 20 (55%), một số yếu tố thuận lợi phát bệnh thường gặp là stress, thức khuya, thích ăn cay, béo, ngọt; vị trí tổn thương hay gặp ở mặt (97,5%); tổn thương cơ bản thường gặp viêm nông và nhân trứng cá; thể bệnh Y học cổ truyền (YHCT) hay gặp là thể thấp nhiệt. Sau điều trị liên tục 28 ngày: 21 BN có hiệu quả cao (52,5%), 16 BN có hiệu quả (40%) và 3 BN không hiệu quả (7,5%) ($p < 0,05$). Bài thuốc an toàn, không thấy xuất hiện các tác dụng phụ như dị ứng, chướng bụng, rối loạn tiêu hóa... [106].

Tác giả Phùng Thị Yến Thanh năm 2019 khảo sát khả năng kháng vi khuẩn gây mụn trứng cá (*C. acnes*) của cao chiết và một số hợp chất phân lập từ lá cây Ô môi (*Cassia Glandis LF*). Từ 40 mẫu bệnh phẩm thu từ da bệnh nhân bị mụn trứng cá thông thường tại Bệnh viện Da liễu Cần Thơ đã phân lập và định danh được 24 dòng vi khuẩn *C. acnes*. Cao chiết ethyl acetate từ lá Ô môi ức chế được tất cả các dòng *C. acnes* khảo sát bằng cách ức chế tổng hợp chất kháng kháng sinh, cho đường kính vòng kháng khuẩn từ 15 - 25mm ở nồng độ 200mg/ml và giá trị MIC là 30mg/ml. Trong 3 phân đoạn H:E (1:3), H:E (1;1) và E 100% của cao chiết ethyl acetate từ lá Ô môi (quercitrin, rutin và aloe-emodin), quercitrin ức chế *C. acnes* tốt nhất và cho giá trị MIC 0,2mg/ml [107].

Trên thực tế lâm sàng YHCT có nhiều bài thuốc hay, nhiều phương pháp điều trị có hiệu quả bệnh trứng cá thông thường nhưng chưa được nghiên cứu, thống kê đầy đủ. Bởi vậy, các nghiên cứu ứng dụng YHCT điều trị, điều trị hỗ trợ bệnh trứng cá cần được quan tâm, thực hiện nhiều hơn.

1.4. Tổng quan về ACNECA

1.4.1. Nguồn gốc, xuất xứ

ACNECA có nguồn gốc từ bài thuốc “Ngũ vị tiêu độc ẩm” trong “Y tông kim giám. Ngoại khoa tâm pháp yếu khuyết” của Ngô Khiêm [108]. Thành phần bài thuốc “Ngũ vị tiêu độc ẩm” gồm có: Kim ngân hoa, Bồ công anh, Hạ khô thảo, Tử bối thiên quy, Tử hoa địa đĩnh. Bài thuốc “Ngũ vị tiêu độc ẩm” là một trong những bài thuốc đã được ứng dụng điều trị bệnh trứng cá qua nhiều thế hệ cổ xưa và cũng đang được nghiên cứu ứng dụng điều trị trứng cá tại khoa Da liễu- Bệnh viện Y học cổ truyền TW dưới dạng thuốc sắc [109], [5]. Để tăng tác dụng điều trị theo cơ chế bệnh sinh trứng cá y học hiện đại và tiện sử dụng chúng tôi gia giảm thêm vị thuốc thành bài thuốc mới, bào chế bài thuốc mới dưới dạng cốm tan, đặt tên là ACNECA. Tên gọi ACNECA là chữ viết tắt của hai cụm từ ACNE (Trứng cá) và CARE (Chăm sóc). Luận

án sử dụng tên chế phẩm là ACNECA hoặc cốm tan Ngũ vị tiêu độc ẩm gia giảm. Tên gọi cốm tan Ngũ vị tiêu độc ẩm gia giảm là để nhấn mạnh tác dụng chính của bài thuốc là thanh nhiệt, giải độc và gia giảm thêm các vị thuốc cho phù hợp với cơ chế bệnh sinh của trứng cá theo y học hiện đại. Vì ACNECA là chế phẩm mới chưa được nghiên cứu thăm dò trước đó nên cần được nghiên cứu đầy đủ tính an toàn, tác dụng trên thực nghiệm và lâm sàng theo quy định của Bộ y tế.

1.4.2. Thành phần dược liệu bài thuốc ACNECA

Bảng 1.1. Công thức điều chế cho 1 đơn vị đóng gói chế phẩm ACNECA

STT	Tên thuốc	Tên khoa học	Bộ phận dùng	Đạt tiêu chuẩn	Số lượng (gram)
1	Hoàng cầm	<i>Radix Scutellariae</i>	Rễ	ĐĐVN IV – 2009	1,6
2	Kim ngân hoa	<i>Flos Lonicera</i>	Nụ hoa	ĐĐVN IV – 2009	1,28
3	Liên kiều	<i>Fructus Forsythiae suspensae</i>	Quả	ĐĐVN IV – 2009	2,4
4	Bồ công anh	<i>Herba Lactucae indicae</i>	Thân mang lá	ĐĐVN IV – 2009	1,6
5	Hạ khô thảo	<i>Spica Prunellae</i>	Quả	ĐĐVN IV – 2009	2,4
6	Đan bì	<i>Cortex Paeoniae suffruticosae</i>	Vỏ rễ	ĐĐVN IV – 2009	2,4
7	Đan sâm	<i>Radix Salviae miltiorrhizae</i>	Rễ	ĐĐVN IV – 2009	2,4
8	Đương quy	<i>Radix Angelicae sinensis</i>	Rễ	ĐĐVN IV – 2009	1,28
9	Bạch thược	<i>Radix Paeoniae lactiflorae</i>	Rễ	ĐĐVN IV – 2009	1,6
10	Trình nữ tử	<i>Radix Ligustri Lucidi</i>	Quả	Đạt ĐĐTQ – 2009	2,4
11	Phúc bồn tử	<i>Herba Lactucae indicae</i>	Quả	Đạt ĐĐTQ – 2009	2,4
12	Thỏ ty tử	<i>Semen Cuscutae</i>	Hạt	ĐĐVN IV – 2009	2,4
13	Cam thảo	<i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae</i>	Rễ	ĐĐVN IV – 2009	0,96
14	Sa nhân	<i>Fructus Amomi</i>	Quả	ĐĐVN IV – 2009	0,64

1.4.3. Cách bào chế các vị thuốc và chế phẩm ACNECA

Các vị thuốc được chế biến theo phương pháp cổ truyền và chế phẩm ACNECA được bào chế theo phương pháp bào chế cốm tan [Phụ lục]. Cốm tan ACNECA hạt nhỏ màu nâu đồng, vị đắng thơm mùi dược liệu, đóng gói màng thiếc bạc, mỗi gói chứa 6gram cốm tan, đóng hộp giấy mỗi hộp 20 gói. Chế phẩm ACNECA được sản xuất tại khoa Dược - Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương. Tất cả dược liệu đạt tiêu chuẩn dược điển Việt Nam IV hoặc dược điển Trung Quốc 2009 và chế phẩm ACNECA tiêu chuẩn đạt tiêu chuẩn cơ sở. Hòa tan 1 gói cốm tan ACNECA 6 gram vào 300ml nước cất hoặc nước lọc, có thể uống trước trong và sau khi ăn.

1.4.4. Tác dụng chung của ACNECA

Tác dụng của ACNECA theo y học cổ truyền: thanh nhiệt giải độc, hoạt huyết tiêu viêm, tư bổ can thận.

Tác dụng ACNECA theo y học hiện đại: Trong chế phẩm ACNECA hầu hết các vị thuốc đều có tác dụng chống viêm, kháng khuẩn và đều thuộc nhóm thuốc điều trị các chứng nhiệt trong Đông y như Kim ngân hoa (*Flos Lonicera*), Liên Kiều (*Fructus Forsythiae suspensae*), Hoàng cầm (*Radix Scutellariae*), Cam thảo (*Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*) [110], [111],[112], [113]. Ngoài ra, Kim ngân hoa (*Flos Lonicera*), Liên Kiều (*Fructus Forsythiae suspensae*), Bồ công anh (*Herba Lactucae indicae*), Đan bì (*Cortex Paeoniae suffruticosae*), Hạ khô thảo (*Spica Prunellae*), Đan sâm (*Radix salviae miltiorhizae*), Bạch thược (*Paeonia lactiflora*), Hoàng cầm (*Scutellaria baicalensis Georgi*) còn có tác dụng chống viêm [113],[112],[114],[115]. Nhiều nghiên cứu khoa học đã chứng minh sự kết hợp các thuốc YHCT có tác dụng chống viêm, chống vi khuẩn hiệu quả hơn là dùng các vị thuốc YHCT đơn lẻ và cũng ít tác dụng phụ hơn [116]. Liệu pháp hormon là một vấn đề

thú vị khi điều trị mụn trứng cá, vì bã nhờn liên quan đến tăng bài tiết androgen đó là một mục tiêu điều trị quan trọng, đặc biệt là cho mụn trứng cá nặng [117]. Sa nhân (*Fructus Amomi*), Đan sâm (*Radix Salviae miltiorrhizae*), Cam thảo (*Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*), Hoàng cầm (*Scutellaria baicalensis Georgi*) đã được báo cáo là có tác dụng kháng androgen và có những tác dụng của phytoestrogen [118],[119],[120], [121],[122]. Đương quy (*Radix Angelicae sinensis*), Bạch thược (*Radix Paeoniae lactiflorae*) đã được chứng minh rằng chiết xuất bôi tại chỗ hoặc uống đã làm tăng khả năng bảo vệ của hàng rào da, ngăn cản sự mất nước ở tế bào da, làm hạn chế viêm ở những bệnh nhân viêm da cơ địa, bệnh nhân bị mụn trứng cá [123]. Trinh nữ tử (*Radix Ligustri Lucidi*), Phúc bồn tử (*Fructus Rubi Alceaefolii*), Thỏ ty tử (*Semen Cuscutae*) nghiên cứu có tác dụng chống oxy hóa phù hợp với tình trạng viêm mạn tính của trứng cá [124].

Chương 2

CHẤT LIỆU - ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

- ACNECA được bào chế dạng cốm tan hạt nhỏ màu nâu đồng, vị đắng thơm mùi dược liệu, đóng gói màng thiếc bạc, mỗi gói chứa 6gram cốm tan.

- ACNECA được sản xuất tại khoa Dược - Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương.

- Tất cả dược liệu đạt tiêu chuẩn dược điển Việt Nam IV hoặc dược điển Trung Quốc 2009 và chế phẩm ACNECA tiêu chuẩn đạt tiêu chuẩn cơ sở.

- Liều lâm sàng: 0,12g/kg/ngày.

- Cách dùng: Hòa tan 6gram cốm tan ACNECA vào 300ml nước cất hoặc nước lọc trước khi uống, có thể uống trước trong và sau khi ăn.



Hình 2.1. Hộp cốm tan ACNECA

2.2. Đối tượng - Địa điểm – Thời gian nghiên cứu

2.2.1. Xác định độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng điều trị bệnh trứng cá của ACNECA trên thực nghiệm

2.2.1.1. Xác định độc tính cấp, bán trường diễn

- Xác định độc tính cấp: 60 con chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng $20 \pm 2g$ do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp.

- Xác định độc tính bán trường diễn: 30 con chuột cống trắng chủng Wistar cả hai giống khoẻ mạnh trọng lượng $160g \pm 20g$ do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng - Hà Tây cung cấp.

- Nghiên cứu xác định độc tính cấp, bán trường diễn được tiến hành tại Bộ môn Dược Lý trường Đại học Y Hà Nội từ tháng 3 năm 2016 đến tháng 8 năm 2016.

2.2.1.2. Tác dụng điều trị bệnh trứng cá

- Tác dụng kháng khuẩn: Các chủng vi khuẩn *C. acnes* ATCC 6919 (*C. acnes*), *Staphylococcus aureus* ATCC 25925 (*S. aureus*), *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 (*S. epidermidis*) sản xuất bởi hãng Microbiologics - Mỹ có chứng chỉ ATCC (American Type Culture Collection - Ngân hàng chủng chuẩn Hoa Kỳ). Vi khuẩn được nuôi cấy và làm thí nghiệm tại khoa Vi khuẩn - Viện vệ sinh dịch tễ TW vào tháng 2 năm 2019.

- Tác dụng chống viêm trên mô hình phù tai chuột: 80 con chuột nhắt trắng chủng Swiss, khoẻ mạnh, cả hai giống, trọng lượng $25 \pm 2g$ do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Nghiên cứu được tiến hành tại Bộ môn Dược Lý trường Đại học Y Hà Nội vào tháng 2 năm 2019.

- Tác dụng điều trị trên mô hình trứng cá động vật: 70 con chuột cống trắng chủng Wistar giống đực trưởng thành, khoẻ mạnh (từ 10 đến 12 tuần tuổi, trọng lượng 180g - 220g) do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm

Đan Phượng - Hà Tây cung cấp. Nghiên cứu được tiến hành tại Bộ môn Dược Lý trường Đại học Y Hà Nội từ tháng 7 năm 2017 đến tháng 10 năm 2017.

2.2.2. Đánh giá hiệu quả của ACNECA trên lâm sàng trong điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ vừa

- Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu:

+ 100 bệnh nhân được chẩn đoán trứng cá thể thông thường, mức độ vừa (có tổng số nhân mụn từ 30 đến 125) và tương ứng với thể thấp nhiệt theo Y học cổ truyền (da bóng nhờn, chủ yếu sần đỏ, mụn mủ, đau, miệng hôi, táo bón, tiểu vàng, lưỡi đỏ, rêu vàng nhớt, mạch hoạt sác) [125],[44],[84]

+ Đồng ý, tự nguyện tham gia nghiên cứu

+ Bệnh nhân ≥ 15 tuổi (nếu từ 15 - 18 tuổi phải được sự đồng ý của bố mẹ hoặc người giám hộ)

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú

+ Dị ứng với bất cứ thành phần nào của thuốc

+ Suy giảm nghiêm trọng chức năng gan, thận, rối loạn lipid máu, đái tháo đường, loãng xương, trầm cảm.

+ Không tuân thủ liệu trình điều trị

- Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Da liễu TW và Bệnh viện Y học cổ truyền TW từ tháng 3 năm 2018 đến tháng 2 năm 2019. Bệnh nhân được khám và điều trị ngoại trú.

2.3. Phương tiện và trang thiết bị nghiên cứu

2.3.1. Xác định độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng điều trị bệnh trứng cá của ACNECA trên thực nghiệm

2.3.1.1. Xác định độc tính cấp, bán trường diễn

- Xác định độc tính cấp: Kim đầu tù, cốc chia vạch, kim tiêm 1 ml, cân điện tử nhãn hiệu của hãng YMC.Co.Ltd Nhật Bản.

- Xác định độc tính bán trường diễn: Kim đầu tù, cốc chia vạch, kim tiêm 1ml, cân điện tử nhãn hiệu của hãng YMC.Co.Ltd Nhật Bản, kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu (alanin aminotransferase (ALT), aspartat aminotransferase (AST), bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần và creatinin) của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo), định lượng trên máy sinh hóa bán tự động Erba của Ấn Độ. Các dung dịch xét nghiệm máu của hãng Exigo, định lượng trên máy Exigo - Boule Medical AB của Thụy Điển, các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

2.3.1.2. Tác dụng điều trị bệnh trùng cá

- Tác dụng kháng khuẩn: Brain heart infusion broth (BHI broth) do Oxoid Microbiology Product - UK sản xuất, code: dPA-255509.05. BDTM Brucella Blood Agar with Hemin and Vitamin K1BD (Japan) có code PA-255509.05 + 5% máu cừu vỡ hồng cầu (Brucella HK), đĩa petri, ống nghiệm, pipet, đầu tít, quả bóp nhựa, giá đỡ ống nghiệm, dụng cụ làm nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Bactericidal Concentration - MIC) gồm bộ khay inox 32 giếng và chân chầm, tủ an toàn sinh học cấp 2, tủ nuôi cấy kỵ khí, chỉ thị kỵ khí.

- Tác dụng chống viêm trên mô hình phù tai chuột: Dầu croton (Hãng sản xuất Sigma - Đức), dung môi aceton, pipet, đầu tít, kim đầu tù, cốc chia vạch, compa điện tử đo ngoài 0 - 10mm (Độ chia nhỏ nhất 0,01mm), thiết bị kim loại sinh thiết (biopsy punch) đường kính 7 mm, cân điện tử (độ chia nhỏ nhất 0,001g).

- Tác dụng điều trị trên mô hình trùng cá động vật: Bơm kim tiêm 1ml, kim đầu tù, dung môi PBS (công ty Bio-rad – Singapore), compa điện tử đo ngoài 0-10mm (Độ chia nhỏ nhất 0,01mm), thiết bị kim loại sinh thiết (biopsy punch) đường kính 3 mm, viên nang Doxycycline 100mg dạng uống, viên

nang Isotretinoin 20mg dạng uống, các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

2.3.2. Đánh giá hiệu quả của ACNECA trên lâm sàng trong điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ vừa

Đánh giá hiệu quả điều trị trên người: Bệnh án nghiên cứu, máy và hóa chất phân tích công thức máu, máy và hóa chất phân tích các chỉ số sinh hóa máu.

Thuốc đối chứng là viên nang mềm isotretinoin hàm lượng 20mg, sản xuất tại Thái Lan. Liều lâm sàng 0,5mg/kg/ngày, uống một lần vào buổi tối, uống sau ăn. Phụ nữ cần có biện pháp tránh thai trong thời gian uống thuốc isotretinoin.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Xác định độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng điều trị bệnh trứng cá của ACNECA trên thực nghiệm

2.4.1.1. Xác định độc tính cấp, bán trường diễn

❖ Xác định độc tính cấp

- Thiết kế nghiên cứu theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon [126].
- Cỡ mẫu và chọn mẫu: 60 con chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng $20 \pm 2g$ được chia thành 6 lô khác nhau, mỗi lô 10 con.
- Các bước tiến hành: 60 con chuột nhắt trắng được nhịn đói qua đêm hôm sau cho chuột uống ACNECA tăng dần liều 50g/kg/ngày, 55g/kg/ngày, 60g/kg/ngày, 65g/kg/ngày đến 75g/kg/ngày (nồng độ thuốc đặc nhất) bằng kim cong đầu tù. Cho chuột uống 0,2ml/10g chuột/ngày để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột.

- Đo lường kết quả: Các chỉ tiêu theo dõi bao gồm tình trạng chung của chuột, dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số

lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống ACNECA. Tất cả chuột chết được mô để đánh giá tổn thương đại thể. Xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD₅₀ của thuốc thử. Chuột còn sống được tiếp tục theo dõi đến hết ngày thứ 14 sau khi uống thuốc thử.

❖ *Xác định độc tính bán trường diễn*

- Thiết kế nghiên cứu theo hướng dẫn Tổ chức Y tế Thế giới [127].
- Cỡ mẫu và chọn mẫu: 30 con chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giống khỏe mạnh, trọng lượng 160g ± 20g, được chia ngẫu nhiên làm 3 lô, mỗi lô 10 con.
- Các bước tiến hành:
 - + Lô 1 (Chứng sinh học) n=10: Uống nước cất 1ml/100g chuột/ngày.
 - + Lô 2 (ACNECA liều 0,72 g/kg/ngày) n=10: Uống ACNECA liều 0,72g/kg/ngày, tương đương với liều lâm sàng, tính theo hệ số 6, uống, 1ml/100g chuột/ngày.
 - + Lô 3 (ACNECA liều 2,16 g/kg/ngày) n=10: Uống ACNECA liều 2,16 g/kg/ngày liều gấp 3 liều lâm sàng, tính theo hệ số 6, uống 1ml/100g chuột/ngày.

Chuột được uống nước cất hoặc ACNECA bằng kim cong đầu tù 90 ngày liên tục, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

- Đo lường kết quả bằng các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu bao gồm:

- + Tình trạng chung của chuột và cân nặng của chuột.
- + Chức năng tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

+ Các chỉ số đánh giá chức năng gan thông qua định lượng hoạt độ enzym ALT và AST trong máu.

+ Các chỉ số đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

+ Mô bệnh học bao gồm hình ảnh đại thể toàn thể các cơ quan và cấu trúc vi thể gan, thận.

Các chỉ tiêu theo dõi trên được kiểm tra vào lúc trước khi uống, sau 30 ngày, sau 60 ngày và sau 90 ngày uống nước cất hoặc thuốc thử. Riêng chỉ tiêu mô bệnh học được đánh giá sau 90 ngày uống thuốc. Khi đó chuột được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan và kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số chuột ở mỗi lô.

2.4.1.2. Tác dụng điều trị bệnh trùng cá

❖ Tác dụng kháng khuẩn

- Nguyên tắc: Các chủng vi khuẩn được nuôi cấy trên các đĩa thạch Brucella HK có bổ sung nồng độ thuốc thử khác nhau. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC, Minimum Inhibitory Concentration) được xác định ở đĩa môi trường mà khuẩn lạc vi khuẩn thay đổi về hình thái (kích thước khuẩn lạc) và/hoặc giảm đáng kể về mật độ. Nồng độ thấp nhất có tác dụng diệt khuẩn (Minimal Bactericidal Concentration - MBC) được xác định ở đĩa môi trường mà tại đó các vi khuẩn bị tiêu diệt hoàn toàn (không có vi khuẩn mọc).

- Cách tiến hành: Pha 8,544g thuốc thử vào 10 ml nước cất vô trùng tạo dung dịch bậc 1 đồng nhất. Pha loãng bậc 2 các dung dịch thuốc thử vào các ống nghiệm vô trùng khác (1, 2, 4, 8, 16...) bằng nước cất vô trùng, đánh số tự tự các ống nghiệm với mỗi độ pha loãng. Chuyển 1,5ml dung dịch được chất sang đĩa petri vô trùng đã được đánh số nồng độ và tên tương ứng. Hút

13,5ml thạch Brucella HK đã bổ sung máu vào đĩa thạch đã có sẵn 1,5ml dược chất, lắc đĩa xoay tròn đều. Đậy nắp đĩa thạch, để 15 phút đến khi thạch nguội.

Từ đĩa vi khuẩn, pha canh khuẩn có độ đục tương đương độ đục Mc Farland 0,5 (tương đương 10^8 CFU/ml). Sau đó pha loãng 100 lần để được nồng độ vi khuẩn 10^6 CFU/ml. Nhỏ canh khuẩn nồng độ 10^6 CFU/ml vào các giếng của khay inox 32 giếng sau đó cấy vi khuẩn vào các đĩa thạch. Ủ các đĩa thạch có *C. acnes* ở tủ kỵ khí $37^{\circ}\text{C}/44 - 48$ giờ và ủ các đĩa thạch có *S. aureus* và *S. epidermidis* ở tủ hiếu khí $37^{\circ}\text{C}/24$ giờ.

Sau thời gian ủ, kiểm tra các đĩa thạch xem có sự mọc của vi khuẩn không, đọc kết quả ở đĩa chứng trước, nếu các chủng vi khuẩn mọc tốt và thuần khiết thì mới tiếp tục đọc kết quả ở các đĩa thạch có nồng độ thuốc từ thấp đến cao. Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration - MIC) được xác định ở đĩa môi trường mà khuẩn lạc vi khuẩn thay đổi về hình thái (kích thước khuẩn lạc) và/hoặc giảm đáng kể về mật độ. Nồng độ thấp nhất có tác dụng diệt khuẩn (Minimal Bactericidal Concentration - MBC) được xác định ở đĩa môi trường mà tại đó các vi khuẩn bị tiêu diệt hoàn toàn (không có vi khuẩn mọc)...



Bước 1
Pha loãng thuốc thử với nồng độ khác nhau

Bước 2
Trộn đều thuốc thử vào môi trường thạch máu

Bước 3
Cấy vi khuẩn vào các đĩa thạch bằng bộ chầm vi khuẩn 32 chân

Bước 4
Đĩa thạch cấy *S. aureus* và *S. epidermidis* ủ hiếu khí $37^{\circ}\text{C}/24$ giờ
Đĩa thạch cấy *C. acnes* ủ kỵ khí $37^{\circ}\text{C}/44-48$ giờ

Hình 2.2. Các bước nghiên cứu tác dụng kháng khuẩn của ACNECA

❖ *Tác dụng chống viêm trên mô hình phù tai chuột*

Tác dụng chống viêm được nghiên cứu trên mô hình viêm cấp và bán cấp bằng dầu croton tại tai chuột nhắt trắng theo mô hình của Andre Barbosa năm 2017 [128].

Dầu croton được pha trong aceton với công thức như sau: Pha 40 mg dầu croton vào 2 mL aceton (trong mỗi 20 μ L hỗn hợp sẽ chứa 0,4 mg dầu croton). Bôi 20 μ L dung dịch dầu croton (đã pha trong aceton) lên tai chuột bằng pipet để gây mô hình viêm tai (mỗi mặt 10 μ L).

- *Tác dụng chống viêm cấp*

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con, được gây mô hình và dùng thuốc như sau:

+ Lô 1 (Mô hình) n = 10: Gây mô hình bằng cách bôi 20 μ L dầu croton tai phải; Uống nước cất 0,2mL/10g chuột.

+ Lô 2 (Chứng dương) n = 10: Gây mô hình bằng cách bôi 20 μ L dầu croton đã pha tai phải chuột và uống methylprednisolone liều 6 mg/kg/ngày, uống 0,2mL/10g chuột.

+ Lô 3 (ACNECA liều 1,44g/kg/ngày) n = 10: Gây mô hình bằng cách bôi 20 μ L dầu croton đã pha lên tai phải chuột và uống ACNECA liều 1,44g/kg/ngày (liều tương đương lâm sàng, tính theo hệ số 12), uống 0,2mL/10g chuột.

+ Lô 4 (ACNECA liều 4,32g/kg/ngày) n = 10: Gây mô hình bằng cách bôi 20 μ L dầu croton đã pha lên tai phải và uống ACNECA liều 4,32g/kg/ngày (liều gấp 3 lâm sàng, tính theo hệ số 12), uống 0,2mL/10g chuột .

Ở tất cả các chuột, tai trái không gây mô hình (không bôi croton).

Trước khi gây mô hình, đo chiều dày tai phải chuột ở tất cả các lô. Sau khi bôi 20 μ L dầu croton pha trong aceton vào 2 mặt của tai phải, sau 1h bôi croton cho chuột uống thuốc. Sau 6h, đo lại chiều dày tai phải chuột, lấy tổ

chức da ở phần trung tâm hai tai với đường kính 7 mm bằng dụng cụ sinh thiết để đo cân nặng.

Các chỉ tiêu theo dõi và đánh giá bao gồm:

*Độ dày tai chuột và khối lượng tai chuột.

*Phần trăm thay đổi độ dày tai và khối lượng tai chuột được tính theo công thức:

$\%D = (D \text{ tai phải sau bôi dầu croton} - D \text{ tai phải trước bôi dầu croton}) / D \text{ tai phải trước bôi dầu croton} \times 100\%$

Trong đó: D là độ dày tai chuột

$\%P = (P \text{ tai phải} - P \text{ tai trái}) / P \text{ tai trái} \times 100$

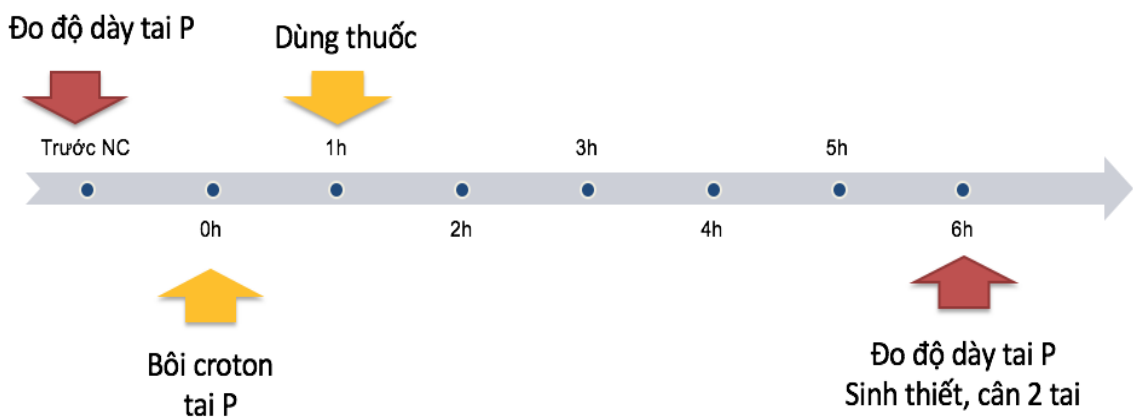
Trong đó: P là khối lượng tai chuột

*Mức độ ức chế viêm ở mỗi lô được tính theo công thức A(%):

$$\frac{(\text{KL tai phải} - \text{KL tai trái}) \text{ nhóm mô hình} - (\text{KL tai phải} - \text{KL tai trái}) \text{ nhóm uống thuốc}}{(\text{KL tai phải} - \text{KL tai trái}) \text{ nhóm mô hình}} \times 100\%$$

(Công thức A) Chú thích: KL – Khối lượng

So sánh độ dày, khối lượng tai, mức độ ức chế viêm giữa các lô để đánh giá kết quả.



Hình 2.3. Các bước nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp của ACNECA

Chú thích: P là tai phải chuột

- *Tác dụng chống viêm bán cấp*

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con, được gây mô hình và dùng thuốc như sau:

- Lô 1 (Mô hình) n = 10: Gây mô hình bằng bôi 20 μ L dung dịch croton đã pha lên tai phải chuột vào ngày 1, 3, 5, 7 và uống nước cất 0,2mL/10g chuột/ngày.

- Lô 2 (Chứng dương) n = 10: Bôi 20 μ L dung dịch dầu croton đã pha lên tai phải chuột vào ngày 1, 3, 5, 7 và uống methylprednisolon liều 6 mg/kg/ngày, uống 0,2mL/10g chuột vào các ngày 5, 6, 7, 8.

- Lô 3 (ACNECA liều 1,44 g/kg/ngày) n = 10: Bôi 20 μ L dung dịch dầu croton đã pha lên tai phải chuột vào ngày 1, 3, 5, 7 và uống ACNECA liều 1,44 g/kg/ngày (liều tương đương lâm sàng, tính theo hệ số 12) ,uống 0,2mL/10g chuột vào các ngày 5, 6, 7, 8.

- Lô 4 (ACNECA liều 4,32 g/kg /ngày) n = 10: Bôi 20 μ L dung dịch dầu croton đã pha lên tai phải chuột vào ngày 1, 3, 5, 7 và uống ACNECA liều 4,32 g/kg /ngày) (liều gấp 3 lâm sàng, tính theo hệ số 12), uống 0,2 mL/10g chuột vào các ngày 5, 6, 7, 8.

Ở tất cả các lô chuột, tai trái không gây mô hình (không bôi dầu croton). Đo chiều dày tai phải chuột ở tất cả các lô vào thời điểm trước khi tiến hành nghiên cứu và liên tục trong các ngày nghiên cứu. Ngày thứ 9 của nghiên cứu, đo chiều dày tai chuột phải, lấy tổ chức tai của ở phần trung tâm cả 2 tai với đường kính 7 mm bằng dụng cụ sinh thiết để đo cân nặng.

Các chỉ tiêu theo dõi và đánh giá bao gồm:

* Độ dày tai chuột và khối lượng tai chuột.

* Phần trăm thay đổi độ dày tai và khối lượng tai chuột được tính theo công thức:

$$\%D = \frac{(D \text{ tai phải sau bôi dầu croton} - D \text{ tai phải trước bôi dầu croton}) \times 100\%}{D \text{ tai phải trước bôi dầu croton}}$$

Trong đó: D là độ dày tai chuột

$$\%P = (P \text{ tai phải} - P \text{ tai trái}) / P \text{ tai trái} \times 100\%$$

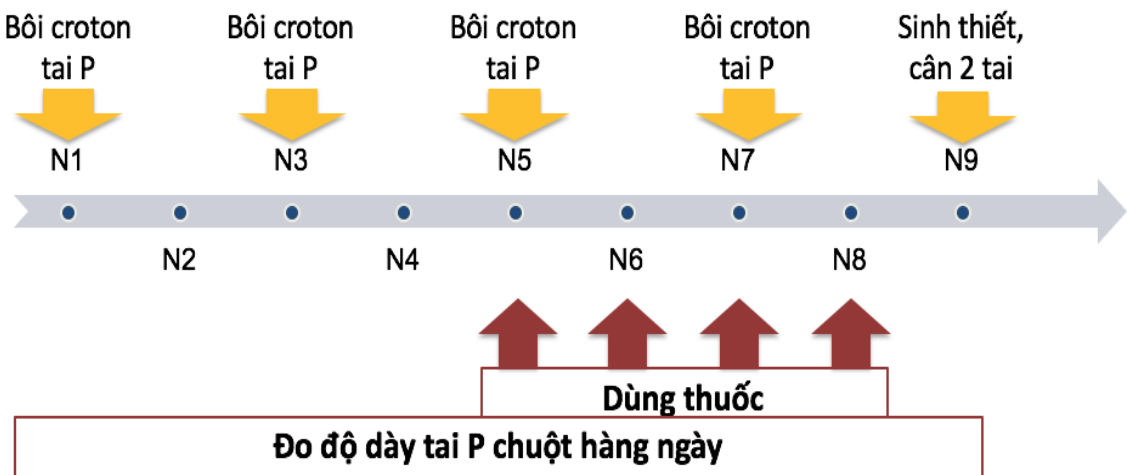
Trong đó: P là khối lượng tai chuột

* Mức độ ức chế viêm ở mỗi lô được tính theo công thức A (%):

$$\frac{(\text{KL tai phải} - \text{KL tai trái}) \text{ nhóm mô hình} - (\text{KL tai phải} - \text{KL tai trái}) \text{ nhóm uống thuốc}}{(\text{KL tai phải} - \text{KL tai trái}) \text{ nhóm mô hình}} \times 100\%$$

(Công thức A) Chú thích: KL – Khối lượng

So sánh độ dày, khối lượng tai, tính mức độ ức chế viêm giữa các lô để đánh giá kết quả.



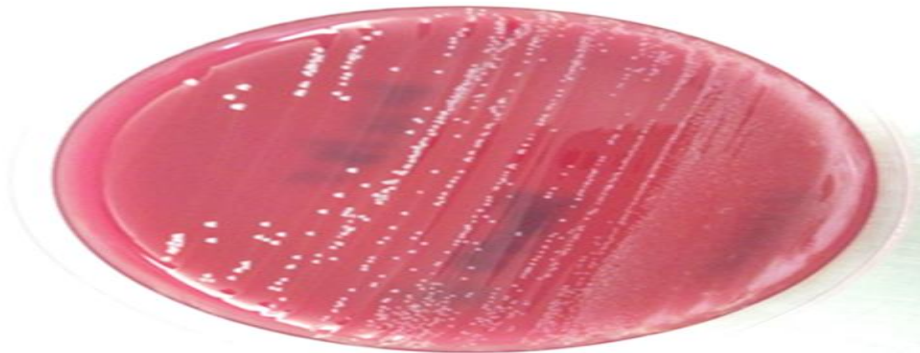
Hình 2.4. Các bước nghiên cứu tác dụng chống viêm bán cấp của ACNECA

Chú thích: P là tai phải chuột

❖ *Tác dụng điều trị trên mô hình trứng cá động vật*

Gây mô hình trứng cá do vi khuẩn *C. acnes* tại vành tai chuột công trắng được tiến hành theo nghiên cứu của tác giả Pandey Chetana và cộng sự năm

2012 [129]. Vi khuẩn *C. acnes* (mã vi khuẩn ATCC® 6919) sau khi nhập từ công ty Microbiologics – Hoa Kỳ được rã đông và nuôi cấy trong thạch máu, môi trường kỵ khí 37°C. Sau khi các khuẩn lạc mọc sẽ tiến hành định danh lại vi khuẩn. Sau đó lấy khuẩn lạc, pha loãng trong dung môi là phosphate buffer solution (PBS1X). Tiếp theo, xác định nồng độ vi khuẩn bằng phương pháp so độ đục Macphalan để đạt nồng độ 10^8 vi khuẩn/ml. Ủ dịch pha loãng vi khuẩn trong tủ ấm 65°C thời gian 30 phút (nhằm gây chết một phần vi khuẩn *C. acnes*).



Hình 2.5. Hình ảnh khuẩn lạc vi khuẩn *C. acnes* ATCC 6919

70 con chuột cống trắng giống đực, chủng *Wistar* được chia làm 2 nhóm:

+ Nhóm chứng sinh học 15 con: tiêm một lần dưới da vành tai chuột dung môi pha loãng vi khuẩn PBS, tiêm 20 μ l/1 vành tai.

+ Nhóm mô hình 55 con: tiêm một lần dưới da vành tai chuột *C. acnes* pha loãng trong PBS đạt nồng độ 10^8 vi khuẩn/ml, tiêm 20 μ l/1 vành tai.

Hàng ngày quan sát biến đổi xung quanh vị trí tiêm và đo độ dày vành tai chuột cả 2 nhóm. Ngày thứ 6 chọn ngẫu nhiên mỗi nhóm 5 con chuột đem cắt tai lấy mẫu bệnh phẩm với kích thước 3 x 3 mm xung quanh vị trí tiêm trên vành tai chuột để làm giải phẫu bệnh (nhuộm HE), đánh giá xem sự thay đổi tổn thương mô bệnh học trên vành tai chuột có tương đồng với tổn thương mô bệnh học trùng cá trên người để khẳng định lại đã gây mô hình trùng cá thành công.

Sau khi gây mô hình trứng cá, chuột ở nhóm chứng sinh học được đưa vào nhóm 1, chuột ở nhóm mô hình được chia thành 5 nhóm từ 2 đến 6, mỗi nhóm 10 con.

+ Nhóm 1 (Chứng sinh học) n=10: tiêm PBS, uống nước cất 1ml/100g chuột/ngày.

+ Nhóm 2 (Mô hình) n=10: tiêm *C. acnes*, uống nước cất 1ml/100g chuột/ngày.

+ Nhóm 3 (Chứng dương 1) n=10: tiêm *C. acnes*, uống Isotretinoin liều 3 mg/kg/ngày, uống 1ml/100g chuột/ngày.

+ Nhóm 4 (Chứng dương 2) n=10: tiêm *C. acnes*, uống Doxycyclin liều 12 mg/kg/ngày, uống 1ml/100g chuột/ngày.

+ Nhóm 5 (ACNECA liều 0,72g/kg/ngày) n=10: tiêm *C. acnes*, uống ACNECA liều 0,72g/kg/ngày (liều tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng, tính theo hệ số 6), uống 1ml/100g chuột/ngày.

+ Nhóm 6 (ACNECA liều 2,16g/kg/ngày) n=10: tiêm *C. acnes*, uống ACNECA liều 2,16g/kg/ngày (liều gấp 3 lần liều dự kiến trên lâm sàng, tính theo hệ số 6), uống 1ml/100g chuột/ngày.

Hàng ngày quan sát biến đổi xung quanh vị trí tiêm và đo độ dày vành tai chuột cả 6 nhóm tại các thời điểm sau T_0 (chưa uống thuốc), T_1 (sau 1 tuần uống thuốc), T_2 (sau 2 tuần uống thuốc), T_3 (sau 3 tuần uống thuốc). Tại thời điểm T_3 cắt tai chuột lấy mẫu bệnh phẩm với kích thước 3 x 3mm xung quanh vị trí tiêm trên vành tai chuột để làm giải phẫu bệnh (nhuộm HE), đánh giá sự thay đổi tổn thương mô bệnh học các nhóm mô hình, nhóm chứng dương, nhóm uống thuốc thử so với nhóm chứng sinh học.

Đánh giá tác dụng điều trị trên mô hình trứng cá động vật thông qua các chỉ tiêu độ dày tai chuột và mức độ tổn thương mô bệnh học.

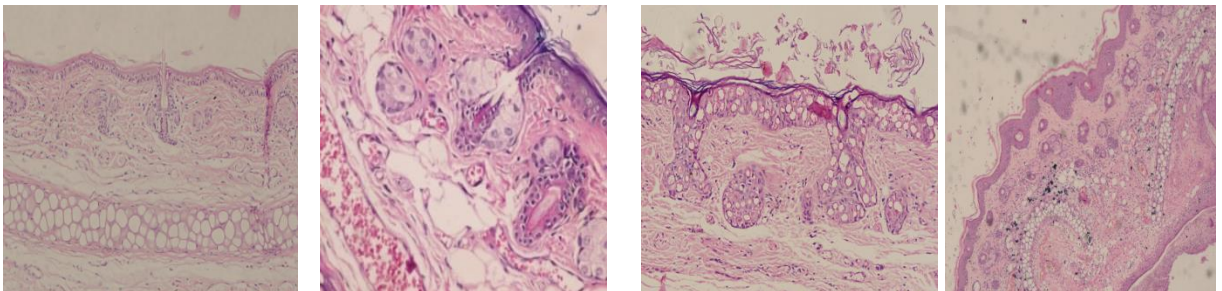
Tiêu chuẩn đánh giá mức độ tổn thương mô bệnh học [130]:

Độ 0 (0 điểm): Bề mặt thượng bì, cổ nang lông, tuyến bã, mạch máu, tế bào viêm, có cấu trúc và số lượng bình thường.

Độ 1 (1 điểm): Bề mặt thượng bì quá sản hoặc sừng hoá nhẹ, cổ nang lông sừng hoá hoặc bít tắc ít, tuyến bã tăng kích thước hoặc số lượng tăng ít, tế bào viêm số lượng ít, sung huyết nhẹ, phù nội tế bào ít.

Độ 2 (2 điểm): Bề mặt thượng bì quá sản hoặc sừng hoá vừa, cổ nang lông sừng hoá hoặc bít tắc vừa, tuyến bã tăng kích thước hoặc số lượng vừa, tế bào viêm số lượng vừa, sung huyết vừa, phù nội tế bào vừa.

Độ 3 (3 điểm): Bề mặt thượng bì quá sản hoặc sừng hoá rõ rệt, cổ nang lông sừng hoá hoặc bít tắc nhiều, tuyến bã tăng kích thước hoặc số lượng nhiều thậm chí còn có hiện tượng phì đại, thoái hoá tuyến bã, tế bào viêm số lượng dày đặc, mạch máu giãn nhiều, phù nội tế bào mức độ nặng, có thể có ổ áp-xe.



Độ 0

Độ 1

Độ 2

Độ 3

Hình 2.6. Hình ảnh vi thể đánh giá mức độ tổn thương mô bệnh học và nang tai chuột trên mô hình trứng cá động vật (HE × 400)

2.4.2. Đánh giá hiệu quả của ACNECA trên lâm sàng trong điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ vừa.

- ❖ **Thiết kế nghiên cứu:** Thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên có đối chứng, tiến cứu.
- ❖ **Cỡ mẫu:** Cỡ mẫu được tính theo công thức ước tính cho một can thiệp lâm sàng [131]:

$$n_1 = n_2 = Z^2(\alpha, \beta) \times \frac{2 \times p \times q}{(p_1 - p_2)^2}$$

n_1 : cỡ mẫu của nhóm nghiên cứu

n_2 : cỡ mẫu của nhóm đối chứng

$Z^2(\alpha, \beta) = 10,5$

p_1 : Tỷ lệ bệnh nhân nhóm nghiên cứu đạt tốt: ước lượng 90% (theo tổng kết lâm sàng tại khoa Da liễu - Bệnh viện YHCTTW).

p_2 : Tỷ lệ bệnh nhân nhóm đối chứng đạt tốt: Ước lượng 60% [132].

$p = (p_1 + p_2)/2 = 0,75$

$q = 1 - p = 0,25$

Như vậy kết quả tính cỡ mẫu của mỗi nhóm là $n_1 = n_2 = 44$ bệnh nhân.

Dự kiến tỷ lệ loại trừ khỏi tổng kết nghiên cứu là 10% nên cỡ mẫu nghiên cứu $n_1 = n_2 = 50$ bệnh nhân.

❖ *Cách chọn mẫu* : 100 bệnh nhân rút thăm chẵn lẻ rồi chia làm hai nhóm:

Số lẻ vào nhóm nghiên cứu (NC), $n_1 = 50$, số chẵn vào nhóm đối chứng (ĐC), $n_2 = 50$.

❖ *Phác đồ điều trị*

Nhóm nghiên cứu (NC) uống ACNECA liều 0,12g/kg/ngày. Hòa tan 1 gói ACNECA 6gram vào 300ml nước lọc, có thể uống trước, trong và sau khi ăn.

Nhóm đối chứng (ĐC) uống thuốc isotretinoin liều 0,5mg/kg/ngày, uống sau ăn tối.

❖ *Phương pháp thu thập thông tin*: Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án thống nhất, thông qua khám thực thể xác định vị trí, số lượng, phân thể theo YHCT, mức độ tổn thương trước điều trị (T0), theo dõi đánh giá hiệu quả, tác dụng không mong muốn sau 30 ngày điều trị (T30), sau 60 ngày điều trị (T60). Xét nghiệm chức năng gan (AST, ALT), chức năng thận (urê, creatinin), mỡ

máu (triglycerid, cholesterol), công thức máu trước khi điều trị và sau 60 ngày điều trị (T60).

❖ *Các chỉ tiêu quan sát và đánh giá hiệu quả điều trị trên người bao gồm:*

* *Số lượng tổn thương sau 30 ngày, 60 ngày điều trị*

* *Mức độ hiệu quả điều trị*

Mức độ hiệu quả điều trị được tính theo công thức hiệu suất phần trăm số lượng tổn thương trước và sau khi điều trị [84]:

$$\text{Hiệu suất phần trăm số lượng tổn thương} = \frac{\text{Tổng số tổn thương trước điều trị} - \text{Tổng số tổn thương sau điều trị}}{\text{Tổng số tổn thương trước điều trị}} \times 100\%$$

Bảng 2.1. Phân mức độ hiệu quả điều trị trứng cá trên người

Mức độ hiệu quả	% Hiệu suất phần trăm số lượng tổn thương
Tốt	Tổng số tổn thương giảm $\geq 90\%$ so với trước điều trị.
Khá	Tổng số tổn thương giảm $\geq 60\%$ - $< 90\%$ so với trước điều trị.
Trung bình	Tổng số tổn thương giảm $\geq 20\%$ - $< 60\%$ so với trước điều trị.
Kém	Tổng số tổn thương giảm $< 20\%$ so với trước điều trị hoặc tiến triển theo chiều hướng xấu đi

* *Mức độ tổn thương trứng cá theo Jerry KL Tan - 2008 [44]*

Bảng 2.2. Phân mức độ tổn thương trứng cá theo Jerry KL Tan - 2008

Mức độ trứng cá	Số lượng tổn thương	Điểm số
Nhẹ	Tổng số lượng tổn thương < 30	1
Vừa	Tổng số lượng tổn thương 30 – 125	2
Nặng	Tổng số lượng tổn thương > 125	3

** Chứng trạng YHCT*

Theo “Hướng dẫn nghiên cứu lâm sàng về thuốc mới của thuốc Y học cổ truyền trong điều trị trứng cá thông thường” trong “Hướng dẫn nghiên cứu lâm sàng thuốc mới của thuốc Y học cổ truyền” do Cục quản lý dược quốc gia đã ban hành (2002) [84].

Bảng 2.3. Chỉ tiêu theo dõi chứng trạng y học cổ truyền và điểm số

Chứng trạng	Điểm số	
Hình thái tổn thương	0. Nhìn giống da thường 1. Mụn đầu đen và mụn đầu trắng	2. Sản viêm, sung 3. Sản viêm, mụn mủ đỏ tươi
Sắc mặt	0. Bình thường	1. Đỏ
Ngứa	0. Không	1. Có
Đau	0. Không	1. Có
Đại tiện táo	0. Đại tiện thông suốt 1. Đại tiện khô, khó đi, mỗi ngày 1 lần	2. Đại tiện khô cứng, 2 - 3 ngày một lần 3. Đại tiện khô cứng, 3 ngày mới đi 1 lần
Nước tiểu vàng	0. Bình thường 1. Tiểu hơi vàng	2. Tiểu vàng và tiểu ít 3. Tiểu đỏ và tiểu khó
Khô miệng	0. Không 1. Hiếm khi	2. Thỉnh thoảng 3. Luôn luôn
Hôi miệng	0. Không hôi 1. Thỉnh thoảng tự cảm thấy hôi	2. Người bên cạnh ngửi thấy hôi 3. Hơi thở hôi thối
Tổng điểm		

** Mức độ hài lòng của bệnh nhân gồm:*

1. Hài lòng; 2. Bình thường; 3. Không hài lòng

** Chỉ số chất lượng cuộc sống bệnh da liễu (DLQI)*

Chỉ số đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh da liễu (DLQI) dựa trên bảng câu hỏi cho bệnh nhân do Finlay và Khan thiết kế năm 1994, sau đó được sử dụng rộng rãi trong các cộng đồng khác nhau. Bảng câu hỏi gồm có 10 câu hỏi trắc nghiệm, mỗi câu hỏi có điểm từ 0 đến 3, tổng điểm chất lượng cuộc sống bệnh da liễu (DLQI) của mỗi bệnh nhân sẽ là tổng điểm số của mỗi câu hỏi có giá trị từ 0 đến 30 điểm. Bảng câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh da liễu (DLQI) có 6 phần gồm: triệu chứng và cảm giác (câu hỏi 1 và 2); các hoạt động thường nhật hàng ngày (câu hỏi 3 và 4); giải trí và thời gian rảnh rỗi (câu hỏi 5 và 6); nghề nghiệp và quan hệ cá nhân (câu hỏi 8 và 9); điều trị (câu hỏi 10) [133], [Phụ lục 3].

** Chỉ tiêu đánh giá tác dụng không mong muốn trên lâm sàng:*

- Khô môi: môi bong vảy, nứt, bong vảy niêm mạc môi.
- Viêm kết mạc, kích ứng mắt: mắt đỏ hoặc ngứa, chảy nước mắt.
- Khô miệng: do giảm tiết nước bọt.
- Bong vảy da mặt: da mặt bị bong từng mảng nhỏ.
- Đau cổ mỗi khớp: đau mỗi các khớp, các cơ.
- Rối loạn tiêu hóa: đầy bụng, khó tiêu, đi ngoài phân lỏng.
- Dị ứng thuốc: ngứa, mày đay, dát đỏ, bọng nước, mụn nước.

**Chỉ tiêu đánh giá tác dụng không mong muốn trên xét nghiệm:*

Chỉ số bình thường xét nghiệm chức năng gan: AST<40 U/L, ALT<40U/L, chức năng thận: ure 2,5 - 8,3 mmol/L, creatinin 44 - 120 μ mol/L với Nữ và 44 - 106 μ mol/L với Nam, mỡ máu: triglycerid < 2,3 mmol/L, cholesterol<5,2 mmol/L, công thức máu trước khi điều trị: hồng cầu 4,1 - 6,0 10^6 /uL, Hemoglobin 130 - 160 g/L với Nam và 120 - 150 g/L với Nữ, bạch cầu 4,0 – 10×10^3 /uL, tiểu cầu 140-450 10^3 /uL.

2.5. Kỹ thuật phân tích số liệu

- Nhập số liệu bằng Excel và Epidata 3.1.
- Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 18 và STATA 12
- Số liệu định tính được biểu diễn dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm, số liệu định lượng được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$). Kiểm định sự khác biệt và mối tương quan giữa các biến bằng các test thống kê χ^2 , Fisher-exact test (biến định tính), T-test Student (biến định lượng). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.6. Sai số và cách không chế sai số:

- * Sai số do lựa chọn đối tượng nghiên cứu. Khắc phục:
 - Đảm bảo lựa chọn đối tượng theo tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.
 - Phân chia đối tượng ngẫu nhiên vào 2 nhóm nghiên cứu và đối chứng, phù hợp với thiết kế và mục tiêu nghiên cứu.
- * Sai số do bệnh nhân bỏ cuộc. Khắc phục:
 - Ước lượng thêm 10% cho mỗi nhóm so với cỡ mẫu cần thiết được tính toán từ công thức tính cỡ mẫu.
- * Sai số do phương pháp và công cụ thu thập thông tin. Khắc phục:
 - Áp dụng cùng một phương pháp thu thập thông tin và công cụ thu thập thông tin cho cả 2 nhóm NC và ĐC.
- * Kế hoạch giám sát bệnh nhân tuân thủ điều trị:
 - Lập danh sách nhóm BN của nhóm NC và nhóm ĐC, bao gồm các thông tin cơ bản (tên, tuổi, giới, địa chỉ liên hệ) và số điện thoại.
 - Tại các mốc thời gian quy định trong nghiên cứu, liên hệ với BN để nhắc lịch khám lại, thu thập phản hồi về mức độ cải thiện tổn thương.

- Với các BN không đến khám lại hoặc không phản hồi thông tin, liên hệ lại kiểm tra BN có tiếp tục tham gia nghiên cứu hay không.

2.7. Đạo đức nghiên cứu

- Chế phẩm ACNECA đã được kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn và được Hội đồng y đức Đại học Y Hà Nội cho phép sử dụng nghiên cứu theo quyết định Chứng nhận số 187/HĐHYHN, ngày 20/02/2016.

- Bệnh viện Y học cổ truyền TW và Bệnh viện Da liễu TW chấp thuận cho tiến hành thử thuốc ACNECA trên lâm sàng.

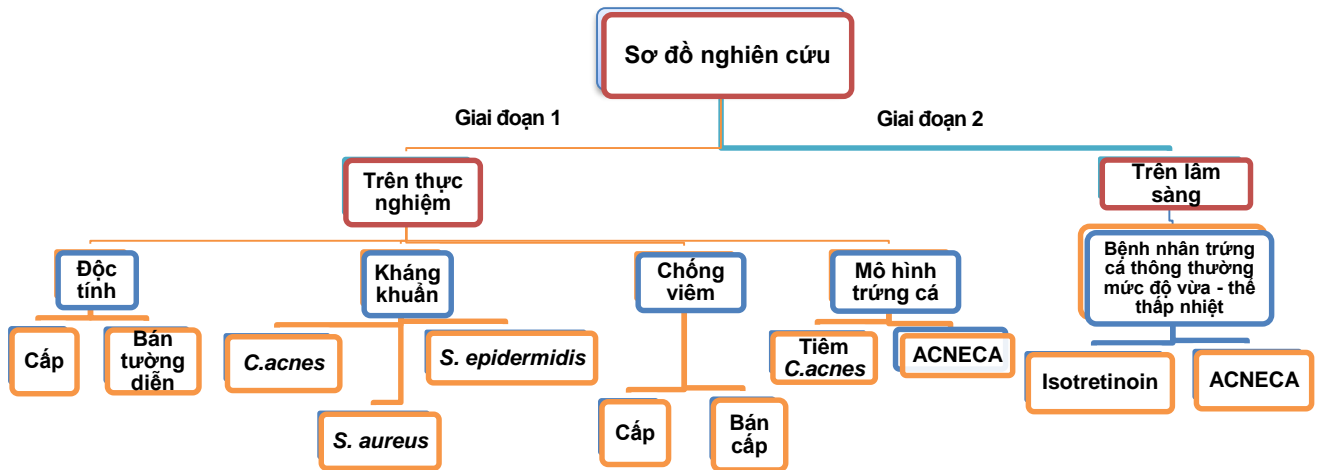
- Các bệnh nhân được tư vấn và tự nguyện tham gia nghiên cứu.

- Các thông tin cá nhân của bệnh nhân được giữ kín.

- Các bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu vẫn được khám tư vấn điều trị chu đáo.

- Với các trường hợp không đáp ứng thuốc nghiên cứu, chuyển phương pháp điều trị phù hợp.

2.8. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu độc tính và hiệu quả của ACNECA trong điều trị bệnh trứng cá thông thường thể vừa

Chú thích: Luận án tiến hành nghiên cứu gồm 2 giai đoạn: Giai đoạn 1: nghiên cứu trên thực nghiệm và giai đoạn 2: nghiên cứu trên lâm sàng. Giai đoạn nghiên cứu trên thực nghiệm để xác định độc tính cấp, độc tính bán trường diễn, tác dụng kháng 3 chủng vi khuẩn *C. acnes*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, tác dụng chống viêm cấp và bán cấp trên mô hình phù tai chuột bằng croton, tác dụng điều trị trên mô hình trứng cá động vật do tiêm *C. acnes* của ACNECA. Giai đoạn nghiên cứu trên lâm sàng nhằm đánh giá hiệu quả điều trị của ACNECA trên bệnh nhân được chẩn đoán trứng cá thông thường mức độ vừa thể thấp nhiệt, nhóm nghiên cứu uống ACNECA liều 0,12g/kg/ngày, nhóm đối chứng uống isotretinoin 0,5mg/kg/ngày.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả xác định độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng điều trị bệnh trứng cá của ACNECA trên thực nghiệm.

3.1.1. Kết quả xác định độc tính

3.1.1.1. Kết quả xác định độc tính cấp

Bảng 3.1. Kết quả xác định độc tính cấp của ACNECA

Lô chuột	n	Liều dùng (g/kg/ngày)	Tình trạng chung chuột	Số lượng chuột chết	Dấu hiệu nhiễm độc
Lô 1	10	50	Bình thường	0	Không
Lô 2	10	55	Bình thường	0	Không
Lô 3	10	60	Bình thường	0	Không
Lô 4	10	65	Bình thường	0	Không
Lô 5	10	70	Bình thường	0	Không
Lô 6	10	75	Bình thường	0	Không

Nhận xét: Chuột nhắt trắng được uống ACNECA với liều tăng dần đến liều 75g/kg/ngày (gấp 52 lần liều dự kiến trên lâm sàng). Theo dõi sau 72 giờ đầu và trong suốt 14 ngày không thấy chuột chết, không xuất hiện dấu hiệu nhiễm độc, tình trạng chung của chuột bình thường (chuột nhanh nhẹn, mắt sáng, phân khô). Liều 75g/kg/ngày là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống để đánh giá độc tính cấp của ACNECA (nồng độ đặc nhất, thể tích uống tối đa 24 giờ). Không xác định được LD₅₀ của ACNECA.

3.1.1.2. Xác định độc tính bán trường diễn

❖ Tình trạng chung của chuột

Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở lô 1 uống nước cất, lô 2 uống ACNECA liều 0,72 g/kg/ngày và lô 3 uống ACNECA liều 2,16 g/kg/ngày đều hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, phân khô. Không thấy biểu hiện gì khác thường ở cả 3 lô chuột cống trắng trong suốt thời gian nghiên cứu.

❖ Cân nặng của chuột

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của ACNECA đến cân nặng của chuột

Thời gian	Lô 1 (n=10)		Lô 2 (n=10)		Lô 3 (n=10)		p ₁₋₂	p ₁₋₃
	Khối lượng (g)	% thay đổi khối lượng	Khối lượng (g)	% thay đổi khối lượng	Khối lượng (g)	% thay đổi khối lượng		
Trước uống thuốc	173,00 ± 9,49		174,00 ± 9,37		174,50 ± 9,56		> 0,05	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	190,00 ± 12,25	↑ 9,87	188,00 ± 12,06	↑ 8,14	186,00 ± 13,29	↑ 6,56	> 0,05	> 0,05
p₀₋₃₀	< 0,05		< 0,05		< 0,05			
Sau 60 ngày uống thuốc	202,50 ± 13,18	↑ 17,07	198,00 ± 12,95	↑ 13,93	195,00 ± 13,74	↑ 11,81	> 0,05	> 0,05
p₀₋₆₀	< 0,05		< 0,05		< 0,05			
Sau 90 ngày uống thuốc	219,00 ± 12,43	↑ 26,72	212,50 ± 11,84	↑ 22,33	210,00 ± 11,06	↑ 20,47	> 0,05	> 0,05
p₀₋₉₀	< 0,05		< 0,05		< 0,05			

(T-test student)

Nhận xét: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống ACNECA, cân nặng chuột ở tất cả các lô đều tăng so với trước khi nghiên cứu (t-test student với $p < 0,05$). Không có sự khác biệt về mức độ thay đổi cân nặng chuột giữa lô chứng sinh học và các lô dùng ACNECA ($p > 0,05$).

❖ Chức năng tạo máu

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của ACNECA đến số lượng hồng cầu trong máu chuột

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/l)			P ¹⁻²	P ¹⁻³
	Lô 1 (n=10)	Lô 2 (n=10)	Lô 3 (n=10)		
Trước uống thuốc	7,96 ± 0,44	7,83 ± 0,49	7,81 ± 0,56	> 0,05	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	7,90 ± 0,49	7,84 ± 0,51	7,70 ± 0,50	> 0,05	> 0,05
p₀₋₃₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 60 ngày uống thuốc	7,99 ± 0,47	7,95 ± 0,47	7,58 ± 0,48	> 0,05	> 0,05
p₀₋₆₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 90 ngày uống thuốc	7,86 ± 0,40	7,88 ± 0,56	7,46 ± 0,55	> 0,05	> 0,05
p₀₋₉₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		

(T-test student)

Nhận xét: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống ACNECA, số lượng hồng cầu ở cả lô 2 (uống thuốc thử liều 0,72 g/kg/ngày) và lô 3 (uống thuốc thử liều 2,16 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt so với lô 1 (Uống nước cất) và không có sự khác biệt so với thời điểm trước khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của ACNECA đến hàm lượng hemoglobin trong máu chuột

Thời gian	Hemoglobin (g/dl)			p ₁₋₂	p ₁₋₃
	Lô 1 (n=10)	Lô 2 (n=10)	Lô 3 (n=10)		
Trước uống thuốc	13,03 ± 0,63	12,74 ± 0,68	12,77 ± 0,72	> 0,05	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	12,99 ± 0,69	12,49 ± 0,73	12,68 ± 0,88	> 0,05	> 0,05
p ₀₋₃₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 60 ngày uống thuốc	13,01 ± 0,72	12,91 ± 0,69	12,35 ± 0,89	> 0,05	> 0,05
p ₀₋₆₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 90 ngày uống thuốc	12,73 ± 0,64	12,42 ± 0,77	12,24 ± 0,92	> 0,05	> 0,05
p ₀₋₉₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		

(T-test student)

Nhận xét: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống ACNECA, hàm lượng hemoglobin ở cả lô 2 (uống thuốc thử liều 0,72 g/kg/ngày) và lô 3 (uống thuốc thử liều 2,16 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt so với lô 1 (uống nước cất) và không có sự khác biệt so với thời điểm trước khi uống thuốc thử (p>0,05).

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của ACNECA đến hematocrit trong máu chuột

Thời gian	Hematocrit (%)			p ¹⁻²	p ¹⁻³
	Lô 1 (n=10)	Lô 2 (n=10)	Lô 3 (n=10)		
Trước uống thuốc	38,17 ± 2,59	36,88 ± 2,28	37,34 ± 2,36	> 0,05	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	37,47 ± 2,65	35,23 ± 2,93	36,54 ± 2,71	> 0,05	> 0,05
p₀₋₃₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 60 ngày uống thuốc	38,74 ± 2,58	37,31 ± 3,25	36,40 ± 3,07	> 0,05	> 0,05
p₀₋₆₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 90 ngày uống thuốc	37,06 ± 2,51	35,07 ± 3,37	35,63 ± 2,31	> 0,05	> 0,05
p₀₋₉₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		

(T-test student)

Nhận xét: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống ACNECA, hematocrit ở cả lô 2 (uống thuốc thử liều 0,72 g/kg/ngày) và lô 3 (uống thuốc thử liều 2,16 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt so với lô 1 (uống nước cất) và không có sự khác biệt so với thời điểm trước khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của ACNECA đến thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột

Thời gian	Thể tích trung bình hồng cầu (fl)			P ₁₋₂	P ₁₋₃
	Lô 1 (n=10)	Lô 2 (n=10)	Lô 3 (n=10)		
Trước uống thuốc	45,90 ± 1,91	46,30 ± 1,83	46,60 ± 2,32	> 0,05	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	46,90 ± 1,85	46,00 ± 1,83	45,80 ± 2,20	> 0,05	> 0,05
p₀₋₃₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 60 ngày uống thuốc	46,00 ± 1,89	45,30 ± 1,70	45,40 ± 2,41	> 0,05	> 0,05
p₀₋₆₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 90 ngày uống thuốc	45,10 ± 1,79	45,20 ± 1,81	46,10 ± 2,28	> 0,05	> 0,05
p₀₋₉₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		

(T-test student)

Nhận xét: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống ACNECA, thể tích trung bình hồng cầu ở cả lô 2 (uống thuốc thử liều 0,72 g/kg/ngày) và lô 3 (uống thuốc thử liều 2,16 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt so với lô 1 (uống nước cất) và không có sự khác biệt so với thời điểm trước khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.7. Ảnh hưởng ACNECA đến số lượng bạch cầu trong máu chuột

Thời gian	Số lượng bạch cầu (G/l)			P ¹⁻²	P ¹⁻³
	Lô 1 (n=10)	Lô 2 (n=10)	Lô 3 (n=10)		
Trước uống thuốc	11,44 ± 2,96	10,29 ± 2,39	10,21 ± 1,95	> 0,05	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	11,95 ± 2,70	11,08 ± 2,27	10,67 ± 2,29	> 0,05	> 0,05
p₀₋₃₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 60 ngày uống thuốc	11,72 ± 2,90	11,03 ± 2,19	9,93 ± 2,47	> 0,05	> 0,05
p₀₋₆₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 90 ngày uống thuốc	11,10 ± 2,92	11,31 ± 2,82	10,13 ± 2,01	> 0,05	> 0,05
p₀₋₉₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		

(*T-test student*)

Nhận xét: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống ACNECA, số lượng bạch cầu ở cả lô 2 (uống thuốc thử liều 0,72 g/kg/ngày) và lô 3 (uống thuốc thử liều 2,16 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt so với lô 1 (uống nước cất) và không có sự khác biệt so với thời điểm trước khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của ACNECA đến công thức bạch cầu trong máu chuột

Thời gian	Công thức bạch cầu					
	Lô 1 (n=10)		Lô 2 (n=10)		Lô 3 (n=10)	
	Lympho	Trung tính	Lympho	Trung tính	Lympho	Trung tính
Trước uống thuốc	81,20 ± 4,29	18,80 ± 4,29	84,20 ± 3,33	15,80 ± 3,33	81,20 ± 6,63	18,80 ± 6,63
Sau 30 ngày uống thuốc	78,70 ± 4,50	21,30 ± 4,50	81,40 ± 3,03	18,60 ± 3,03	82,10 ± 5,13	17,90 ± 5,13
p₀₋₃₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 60 ngày uống thuốc	84,70 ± 4,90	15,30 ± 4,90	86,80 ± 3,49	13,20 ± 3,49	84,30 ± 6,63	15,70 ± 6,63
p₀₋₆₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 90 ngày uống thuốc	83,50 ± 3,10	16,50 ± 3,10	81,60 ± 3,53	18,40 ± 3,53	84,60 ± 4,40	15,40 ± 4,40
p₀₋₉₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

(*T-test student*)

Nhận xét: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống ACNECA, công thức bạch cầu ở cả lô 2 (uống thuốc thử liều 0,72 g/kg/ngày) và lô 3 (uống thuốc thử liều 2,16 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt so với lô 1 (uống nước cất) và không có sự khác biệt so với thời điểm trước khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của ACNECA đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/l)			P ₁₋₂	P ₁₋₃
	Lô 1 (n=10)	Lô 2 (n=10)	Lô 3 (n=10)		
Trước uống thuốc	564,47 ± 68,69	526,04 ± 87,25	601,77 ± 80,45	> 0,05	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	527,71 ± 65,12	525,66 ± 86,47	567,85 ± 87,85	> 0,05	> 0,05
p₀₋₃₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 60 ngày uống thuốc	572,80 ± 78,86	587,30 ± 80,95	602,90 ± 83,68	> 0,05	> 0,05
p₀₋₆₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 90 ngày uống thuốc	543,60 ± 69,88	591,80 ± 89,79	595,60 ± 81,07	> 0,05	> 0,05
p₀₋₉₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		

(*T-test student*)

Nhận xét: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống ACNECA, số lượng tiểu cầu ở cả lô 2 (uống thuốc thử liều 0,72 g/kg/ngày) và lô 3 (uống thuốc thử liều 2,16 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt so với lô 1 (uống nước cất) và không có sự khác biệt so với thời điểm trước khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

❖ Chức năng gan

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của ACNECA đến hoạt độ enzym AST trong máu chuột

Thời gian	Hoạt độ AST (UI/l)			p ₁₋₂	p ₁₋₃
	Lô 1 (n=10)	Lô 2 (n=10)	Lô 3 (n=10)		
Trước uống thuốc	135,40 ± 14,88	131,50 ± 12,96	135,50 ± 18,63	> 0,05	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	135,50 ± 14,64	131,20 ± 14,91	136,90 ± 18,04	> 0,05	> 0,05
p ₀₋₃₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 60 ngày uống thuốc	136,10 ± 14,77	134,70 ± 14,32	137,50 ± 17,93	> 0,05	> 0,05
p ₀₋₆₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 90 ngày uống thuốc	135,10 ± 12,01	131,90 ± 13,88	142,20 ± 17,42	> 0,05	> 0,05
p ₀₋₉₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		

(T-test student)

Nhận xét: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống ACNECA, hoạt độ enzym AST ở cả lô 2 (uống thuốc thử liều 0,72 g/kg/ngày) và lô 3 (uống thuốc thử liều 2,16 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt so với lô 1 (uống nước cất) và không có sự khác biệt so với thời điểm trước khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của ACNECA đến hoạt độ hoạt độ enzym ALT trong máu chuột

Thời gian	Hoạt độ ALT (UI/l)			p ₁₋₂	p ₁₋₃
	Lô 1 (n=10)	Lô 2 (n=10)	Lô 3 (n=10)		
Trước uống thuốc	73,20 ± 8,55	68,40 ± 8,22	68,60 ± 7,73	> 0,05	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	72,50 ± 8,02	67,50 ± 8,30	72,30 ± 8,01	> 0,05	> 0,05
p ₀₋₃₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 60 ngày uống thuốc	78,40 ± 8,00	74,40 ± 7,82	73,20 ± 7,24	> 0,05	> 0,05
p ₀₋₆₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 90 ngày uống thuốc	79,60 ± 8,33	76,50 ± 7,47	76,30 ± 8,04	> 0,05	> 0,05
p ₀₋₉₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		

(T-test student)

Nhận xét: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống ACNECA, hoạt độ enzym ALT ở cả lô 2 (uống thuốc thử liều 0,72 g/kg/ngày) và lô 3 (uống thuốc thử liều 2,16 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt so với lô 1 (uống nước cất) và không có sự khác biệt so với thời điểm trước khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của ACNECA đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu chuột

Thời gian	Bilirubin toàn phần (mmol/l)			p ₁₋₂	p ₁₋₃
	Lô 1 (n=10)	Lô 2 (n=10)	Lô 3 (n=10)		
Trước uống thuốc	13,55 ± 0,34	13,57 ± 0,34	13,41 ± 0,27	> 0,05	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	13,44 ± 0,36	13,36 ± 0,37	13,57 ± 0,18	> 0,05	> 0,05
p ₀₋₃₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 60 ngày uống thuốc	13,57 ± 0,24	13,60 ± 0,23	13,59 ± 0,21	> 0,05	> 0,05
p ₀₋₆₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 90 ngày uống thuốc	13,46 ± 0,32	13,53 ± 0,33	13,54 ± 0,28	> 0,05	> 0,05
p ₀₋₉₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		

(T-test student)

Nhận xét: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống ACNECA, nồng độ bilirubin ở cả lô 2 (uống thuốc thử liều 0,72 g/kg/ngày) và lô 3 (uống thuốc thử liều 2,16 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt so với lô 1 (uống nước cất) và không có sự khác biệt so với thời điểm trước khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.13. Ảnh hưởng của ACNECA đến nồng độ albumin trong máu chuột

Thời gian	Albumin (g/dl)			P ₁₋₂	P ₁₋₃
	Lô 1 (n=10)	Lô 2 (n=10)	Lô 3 (n=10)		
Trước uống thuốc	3,47 ± 0,24	3,66 ± 0,20	3,64 ± 0,28	> 0,05	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	3,48 ± 0,21	3,68 ± 0,25	3,59 ± 0,27	> 0,05	> 0,05
p₀₋₃₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 60 ngày uống thuốc	3,56 ± 0,21	3,74 ± 0,28	3,65 ± 0,24	> 0,05	> 0,05
p₀₋₆₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 90 ngày uống thuốc	3,38 ± 0,23	3,61 ± 0,27	3,51 ± 0,26	> 0,05	> 0,05
p₀₋₉₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		

(*T-test student*)

Nhận xét: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống ACNECA, nồng độ albumin ở cả lô 2 (uống thuốc thử liều 0,72 g/kg/ngày) và lô 3 (uống thuốc thử liều 2,16 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt so với lô 1 (uống nước cất) và không có sự khác biệt so với thời điểm trước khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.14. Ảnh hưởng của ACNECA đến nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột

Thời gian	Cholesterol toàn phần (mmol/l)			P ¹⁻²	P ¹⁻³
	Lô 1 (n=10)	Lô 2 (n=10)	Lô 3 (n=10)		
Trước uống thuốc	1,20 ± 0,20	1,21 ± 0,19	1,15 ± 0,20	> 0,05	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	1,26 ± 0,21	1,25 ± 0,14	1,19 ± 0,27	> 0,05	> 0,05
p₀₋₃₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 60 ngày uống thuốc	1,22 ± 0,16	1,23 ± 0,18	1,13 ± 0,16	> 0,05	> 0,05
p₀₋₆₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 90 ngày uống thuốc	1,24 ± 0,17	1,20 ± 0,19	1,14 ± 0,23	> 0,05	> 0,05
p₀₋₉₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		

(*T-test student*)

Nhận xét: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống ACNECA, nồng độ cholesterol ở cả lô 2 (uống thuốc thử liều 0,72 g/kg/ngày) và lô 3 (uống thuốc thử liều 2,16 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt so với lô 1 (uống nước cất) và không có sự khác biệt so với thời điểm trước khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

❖ *Đánh giá chức năng thận*

Bảng 3.15. Ảnh hưởng của ACNECA đến nồng độ creatinin trong máu chuột

Thời gian	Creatinin (mg/dl)			p ₁₋₂	p ₁₋₃
	Lô 1 (n=10)	Lô 2 (n=10)	Lô 3 (n=10)		
Trước uống thuốc	1,04 ± 0,08	1,03 ± 0,07	1,06 ± 0,08	> 0,05	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	1,05 ± 0,08	1,03 ± 0,08	1,06 ± 0,10	> 0,05	> 0,05
p₀₋₃₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 60 ngày uống thuốc	1,06 ± 0,07	1,03 ± 0,09	1,07 ± 0,08	> 0,05	> 0,05
p₀₋₆₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		
Sau 90 ngày uống thuốc	1,04 ± 0,07	1,04 ± 0,09	1,07 ± 0,09	> 0,05	> 0,05
p₀₋₉₀	> 0,05	> 0,05	> 0,05		

(T-test student)

Nhận xét: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống ACNECA, nồng độ creatinin ở cả lô 2 (uống thuốc thử liều 0,72 g/kg/ngày) và lô 3 (uống thuốc thử liều 2,16 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt so với lô 1 (uống nước cất) và không có sự khác biệt so với thời điểm trước khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

❖ *Thay đổi mô bệnh học*

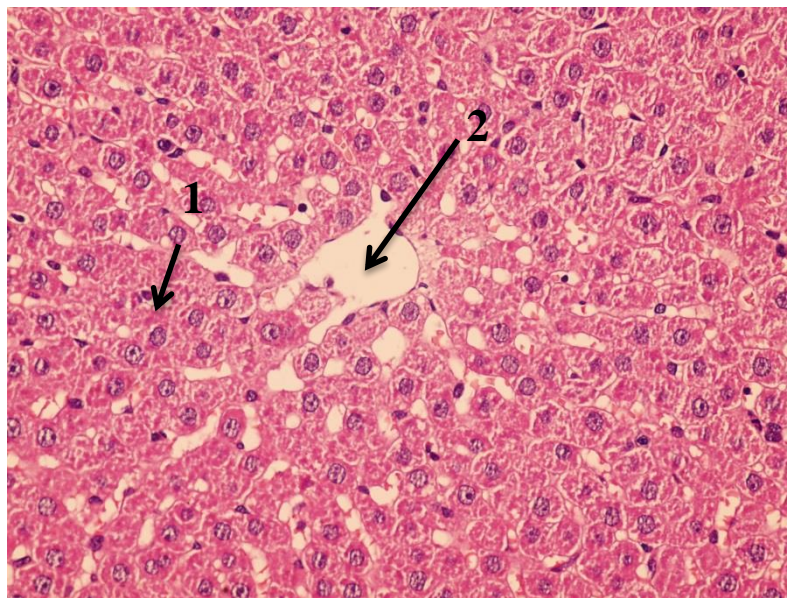
- Đại thể: Trên tất cả các chuột thực nghiệm ở cả lô 1 chứng sinh học và 2 lô dùng thuốc thử, không quan sát thấy thay đổi bệnh lý nào về đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hóa của chuột.

- Hình thái vi thể gan:

+ Lô 1 (Chứng sinh học): Uống nước cất 1ml/100g/ngày, hình ảnh vi thể gan bình thường, có một số vị trí thoái hóa nhẹ.

+ Lô 2 (ACNECA liều 0,72g/kg/ngày): Uống ACNECA liều 0,72 g/kg/ngày, phần lớn có hình ảnh vi thể gan bình thường, một số vị trí bị thoái hóa nhẹ và vừa.

+ Lô 3 (ACNECA liều 2,16 g/kg/ngày): Uống ACNECA liều 2,16 g/kg/ngày, phần lớn có hình ảnh vi thể gan bình thường, một số vị trí bị thoái hóa nhẹ và vừa.

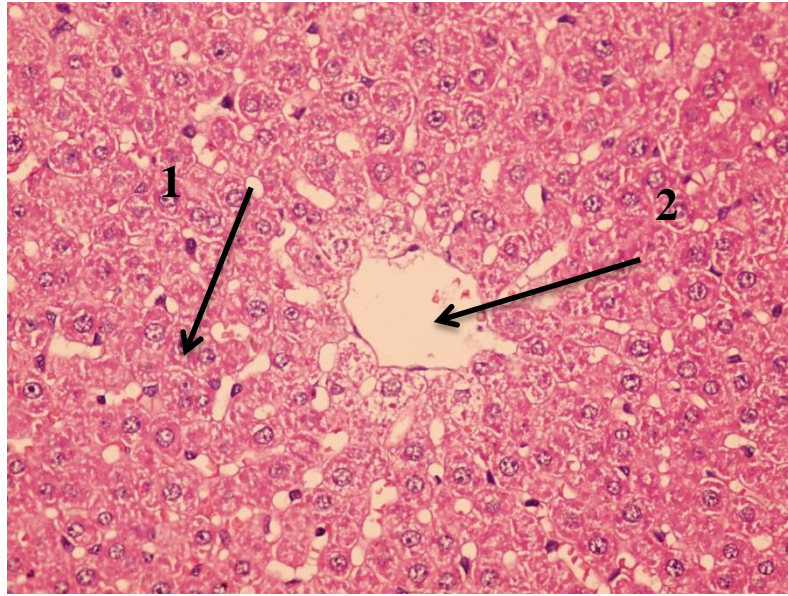


Ảnh 3.1. Hình thái vi thể gan chuột lô 1 (chuột số 01) (HE x 400)

(HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần)

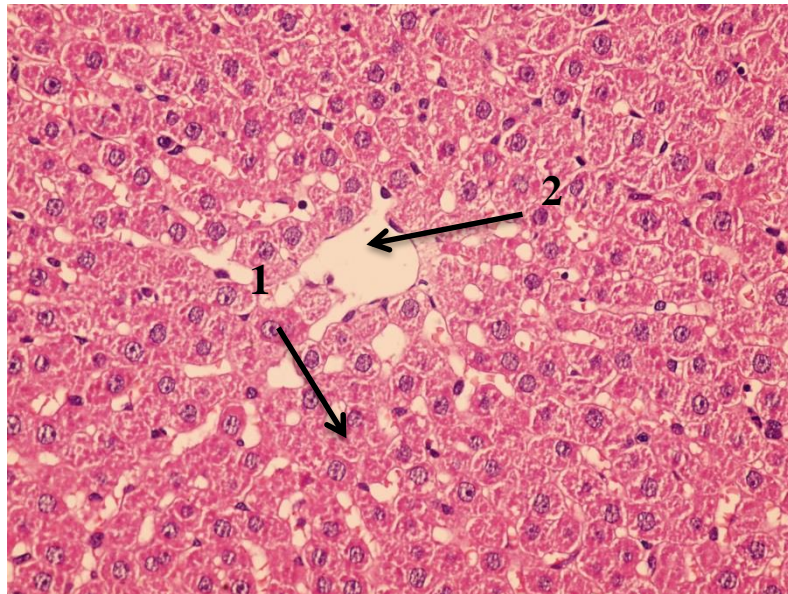
1. Tế bào gan bình thường

2. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy



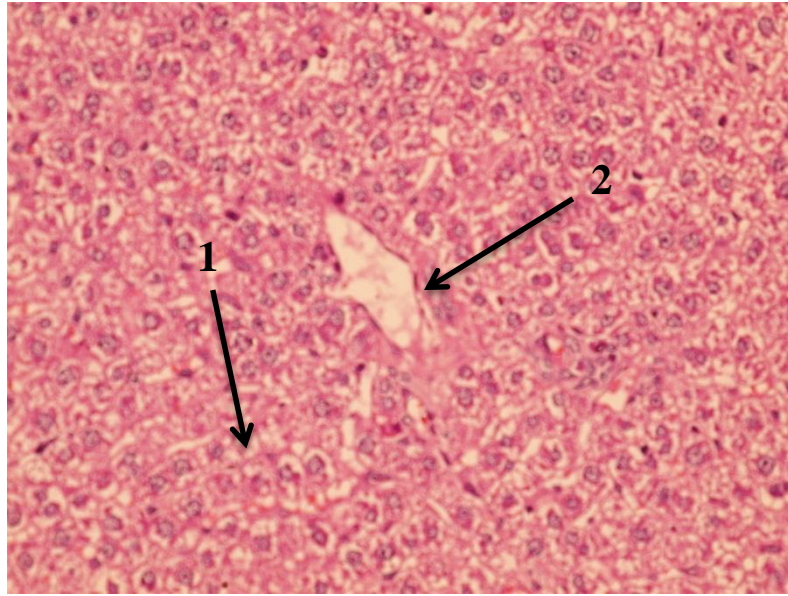
Ảnh 3.2. Hình thái vi thể gan chuột lô 1 (chuột số 02) (HE x 400)

1. Tế bào gan thoái hóa nhẹ và vừa. 2. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy



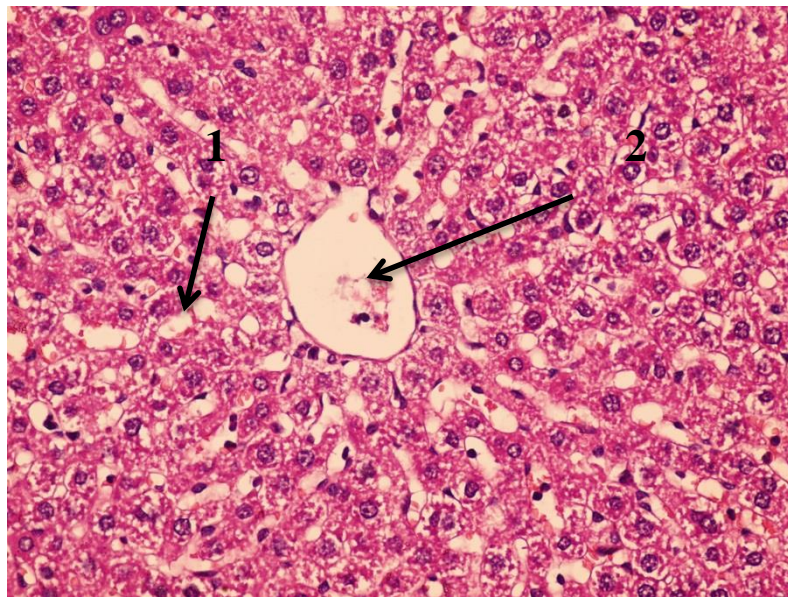
Ảnh 3.3. Hình thái vi thể gan chuột lô 2 (chuột số 02) (HE x 400)

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



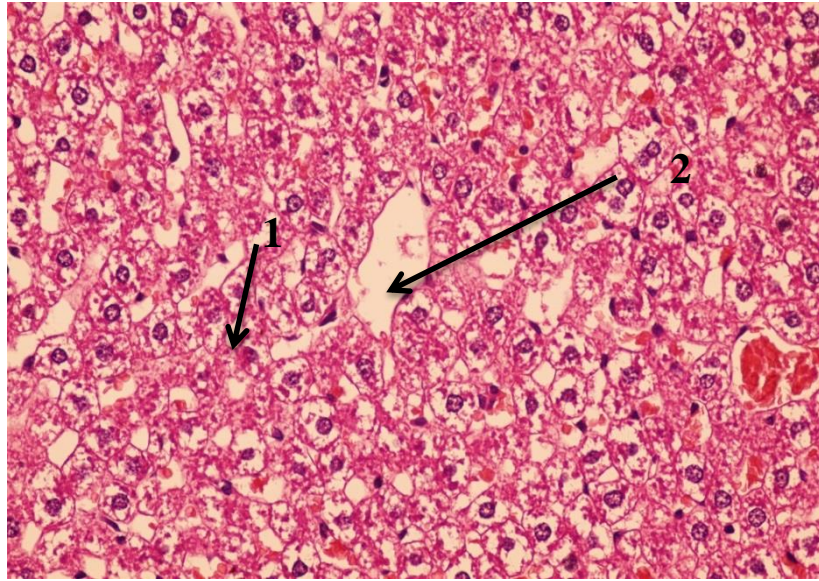
Ảnh 3.4. Hình thái vi thể gan chuột lô 2 (chuột số 19) (HE x 400)

1. Tế bào gan thoái hóa nhẹ 2. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy



Ảnh 3.5. Hình thái vi thể gan chuột lô 3 (chuột số 22) (HE x 400)

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

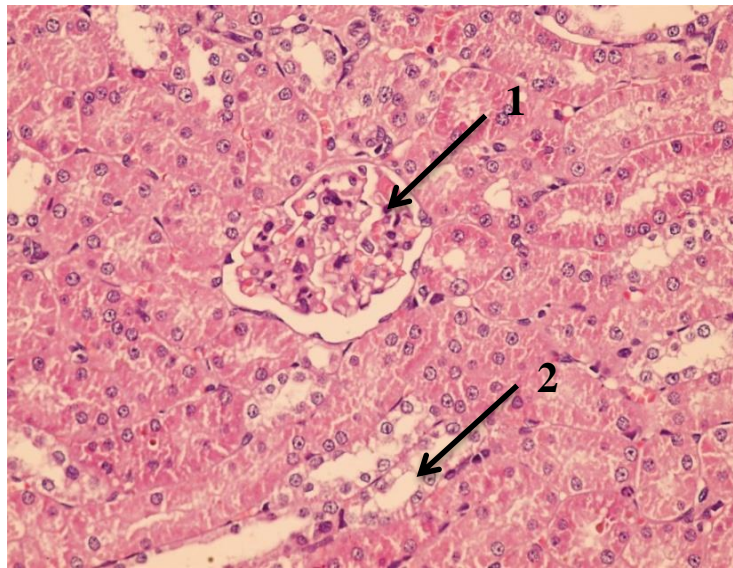


Ảnh 3.6. Hình thái vi thể gan chuột lô 3 (chuột số 27) (HE x 400)

1. Tế bào gan thoái hóa nhẹ 2. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy

- Hình thái vi thể thận

- + Lô 1 (Chứng sinh học): Uống nước cất 1ml/100g/ngày, hình ảnh vi thể cầu thận, ống thận và mô kẽ thận hoàn toàn bình thường.
- + Lô 2 (ACNECA liều 0,72 g/kg/ngày): Uống ACNECA liều 0,72 g/kg/ngày, hình ảnh vi thể cầu thận, ống thận và mô kẽ thận hoàn toàn bình thường.
- + Lô 3 (Uống ACNECA liều 2,16 g/kg/ngày): Uống ACNECA liều 2,16 g/kg/ngày, hình ảnh vi thể cầu thận, ống thận và mô kẽ thận hoàn toàn bình thường.

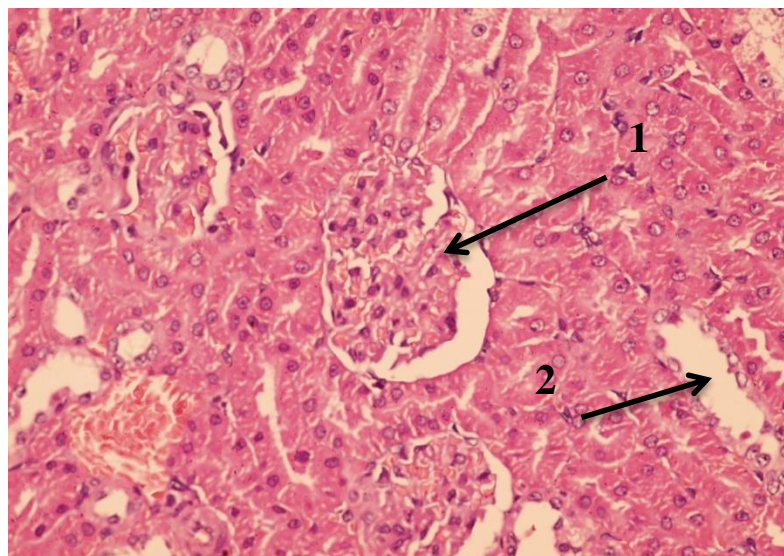


Ảnh 3.7. Hình thái vi thể thận chuột lô 1 (chuột số 01) (HEx400)

Tế bào thận bình thường

1. Cầu thận

2. Ống thận

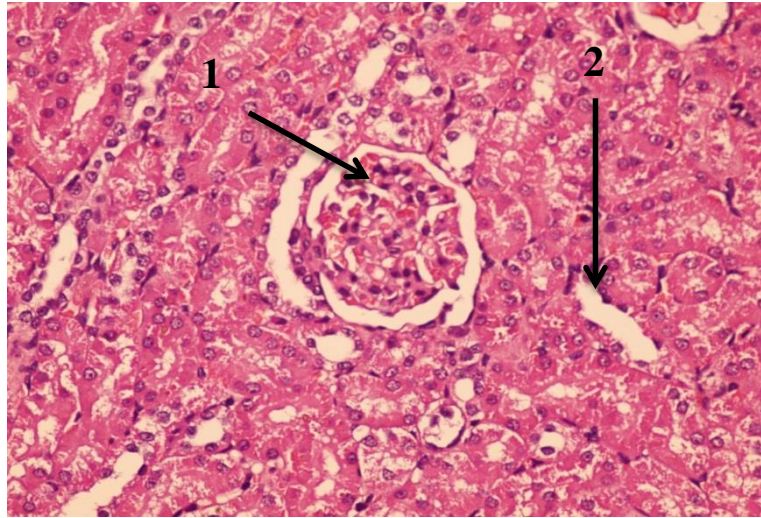


Ảnh 3.8. Hình thái vi thể thận chuột lô 2 (chuột số 15) (HE x 400)

Tế bào thận bình thường

1. Cầu thận

2. Ống thận



Ảnh 3.9. Hình thái vi thể thận chuột lô 3 (chuột số 22) (HE x 400)

Tế bào thận bình thường

1. Cầu thận

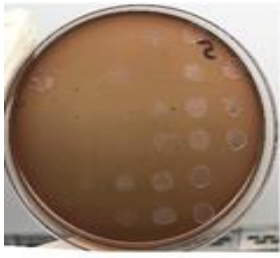
2. Ống thận

3.1.2. Tác dụng điều trị bệnh trứng cá trên thực nghiệm

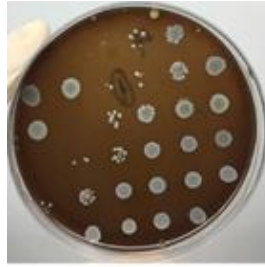
3.1.2.1. Tác dụng kháng khuẩn của ACNECA

Bảng 3.16. Xác định tỷ lệ pha loãng của ACNECA có khả năng ức chế sự phát triển của vi khuẩn

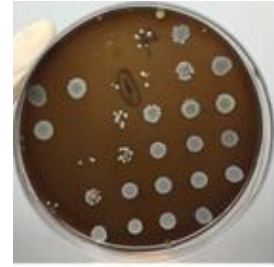
Tên chủng vi khuẩn	MIC (mg dược liệu/ml)	Tỷ lệ pha loãng so với gốc	MBC (mg dược liệu/ml)	Tỷ lệ pha loãng so với gốc
<i>C. acnes</i>	0,534 mg/ml	1/16	4,272 mg/ml	1/2
<i>S. aureus</i>	1,068 mg/ml	1/8	8,544 mg/ml	1/1
<i>S. epidermidis</i>	1,068 mg/ml	1/8	8,544 mg/ml	1/1



Tỷ lệ 1/16 đạt MIC
trên vi khuẩn *C. acnes*



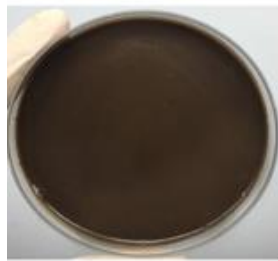
Tỷ lệ 1/8 đạt MIC
trên vi khuẩn *S. aureus*



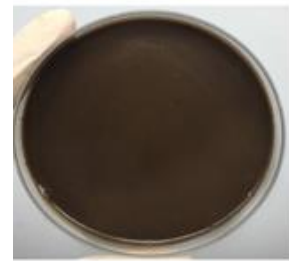
Tỷ lệ 1/8 đạt MIC trên
vi khuẩn *S. epidermidis*



Tỷ lệ 1/2 đạt MBC
trên vi khuẩn *C. acnes*



Tỷ lệ 1/1 đạt MBC
trên vi khuẩn *S. aureus*



Tỷ lệ 1/1 đạt MBC trên
vi khuẩn *S. epidermidis*

Ảnh 3.10. Khả năng ức chế sự phát triển của vi khuẩn *C. acnes*, *S. aureus*, *S. epidermidis*

Nhận xét: Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration - MIC) với *S. aureus* là 1,068 mg/ml, *S. epidermidis* là 1,068 mg/ml, *C. acnes* là 0,534 mg/ml. Nồng độ thấp nhất có tác dụng diệt khuẩn (Minimal Bactericidal Concentration - MBC) với *S. aureus* là 8,5mg/ml, *S. epidermidis* là 8,5mg/ml, *C. acnes* là 4,272mg/ml. Như vậy, các giá trị MIC (MBC) của ACNECA với *S. aureus*, *S. epidermidis* là 1,068 (8,5)mg/ml và đối với *C. acnes* là 0,534 (4,272)mg/m.

3.1.2.2. Tác dụng chống viêm của ACNECA trên mô hình phù tai chuột

❖ Tác dụng chống viêm cấp

Bảng 3.17. Tác dụng của ACNECA lên độ dày của tai chuột-mô hình viêm cấp

Lô	Độ dày tai phải ($\bar{X} \pm SD, 10^{-1} \text{mm}$)		Phần trăm thay đổi độ dày tai phải ($\bar{X} \pm SD, \%$)
	Trước khi bôi dầu croton	Sau 6h bôi dầu croton	
Lô 1: Mô hình (n=10)	22,20 \pm 3,10	33,40 \pm 3,53	53,19 \pm 26,441
Lô 2: Methylprednisolone 6mg/kg/ngày (n=10)	21,60 \pm 2,72	26,40 \pm 1,78	23,13 \pm 9,29
p₂₋₁	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Lô 3: ACNECA liều 1,44 g/kg/ngày (n=10)	22, 30 \pm 2,83	27,60 \pm 3,03	24,61 \pm 11,88
p₃₋₁	> 0,05	< 0,01	< 0,01
p₃₋₂	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Lô 4: ACNECA liều 4,32 g/kg/ngày(n=10)	22,50 \pm 1,96	27,7 \pm 1,89	23,44 \pm 6,39
p₄₋₁	>0,05	< 0,001	< 0,01
p₄₋₂	>0,05	> 0,05	> 0,05

(*T-test student*)

Nhận xét: Không có sự khác biệt về độ dày tai phải chuột tại thời điểm trước nghiên cứu giữa các lô ($p > 0,05$).

Sau 6h bôi dầu croton:

- + Lô 1 mô hình có độ dày tai phải tăng lên rõ rệt so với ban đầu ($p < 0,001$).
- + Lô uống methylprednisolone 6mg/kg/ngày có độ dày tai phải chuột và phần trăm thay đổi độ dày tai phải chuột giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p_{2-1} < 0,001$).

- + Lô uống ACNECA liều 1,44 g/kg/ngày và liều 4,32g/kg/ngày có độ dày tai phải chuột và phần trăm thay đổi độ dày tai phải chuột giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,01$), mức độ giảm tương đương với lô uống methylprednisolone liều 6 mg/kg /ngày ($p > 0,05$).

Bảng 3.18. Tác dụng của ACNECA lên khối lượng của tai chuột - mô hình viêm cấp

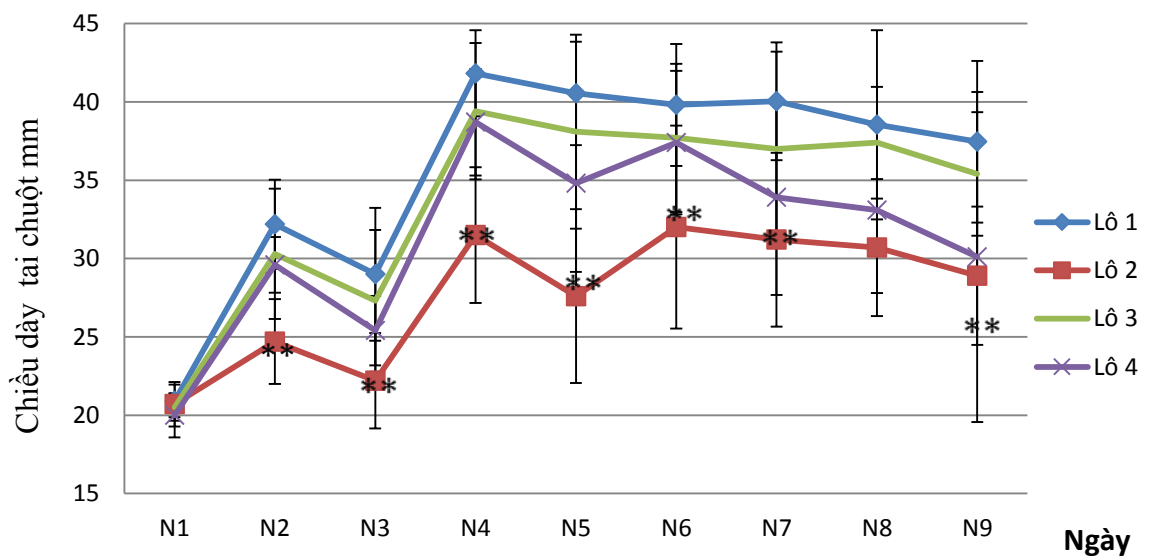
Lô	Khối lượng tai chuột ($\bar{X} \pm SD$, mg)		Phần trăm thay đổi khối lượng tai ($\bar{X} \pm SD$, %)	Mức độ ức chế viêm (%)
	Tai phải	Tai trái		
Lô 1: Mô hình (n=10)	31,35 ± 5,38	21,70 ± 3,17	45,40 ± 23,21	
Lô 2: Methylprednisolon e 6mg/kg/ngày (n=10)	26,24 ± 1,73	21,38 ± 2,82	23,89 ± 11,50	49,64
p₂₋₁	< 0,05	> 0,05	< 0,05	
Lô 3: ACNECA liều 1,44 g/kg/ngày (n=10)	27,22 ± 1,96	21,76 ± 2,62	25,96 ± 9,44	43,42
p₃₋₁	< 0,05	> 0,05	< 0,05	
p₃₋₂	> 0,05		> 0,05	
Lô 4: ACNECA liều 4,32 g/kg/ngày (n=10)	27,46 ± 1,73	22,32 ± 1,88	23,31 ± 5,31	46,74
p₄₋₁	< 0,05	> 0,05	< 0,05	
p₄₋₂	> 0,05		> 0,05	

(T-test student)

Nhận xét: Sau 6h bôi croton không có sự khác biệt về khối lượng tai trái giữa các lô ($p > 0,05$). Lô 1 mô hình uống nước cất có khối lượng tai phải tăng rõ rệt so với tai trái ($p < 0,05$). Lô 2 uống methylprednisolone có khối lượng tai phải và phần trăm thay đổi khối lượng tai giảm rõ rệt so với lô mô hình

($p < 0,05$). Lô uống ACNECA cả 2 liều làm giảm rõ rệt khối lượng tai chuột và phần trăm thay đổi khối lượng tai chuột có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$) và tương đương với lô uống methylprednisolone liều 6 mg/kg ($p > 0,05$). Mức độ ức chế viêm của lô uống methylprednisolone là 49,64%, lô uống ACNECA liều 1,44 g/kg/ngày là 43,42% và lô uống ACNECA liều 4,32 g/kg/ngày là 46,74%.

❖ *Tác dụng chống viêm bán cấp*



(*T-test student*)

Biểu đồ 3.1. Độ dày tai bên phải của chuột – mô hình viêm bán cấp

Nhận xét: Độ dày tai phải chuột giữa các lô tại thời điểm (N1) trước khi bôi croton không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Ngày thứ 9 của nghiên cứu (N9), lô 2 uống methylprednisolone 6 mg/kg/ngày và lô 4 uống ACNECA liều 4,32 g/kg/ngày giảm có ý nghĩa thống kê so với lô 1 mô hình uống nước cất ($p < 0,001$ và $p < 0,05$) và lô 3 uống ACNECA liều 1,44 g/kg/ngày có xu hướng làm giảm độ dày tai chuột, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.19. Tác dụng của ACNECA lên khối lượng của tai chuột - mô hình viêm bán cấp

Lô	Khối lượng tai chuột ($\bar{X} \pm SD$, mg)		Phần trăm thay đổi khối lượng tai ($\bar{X} \pm SD$, %)	Mức độ ức chế viêm (%)
	Tai phải	Tai trái		
Lô 1: Mô hình (n=10)	28,79 ± 5,69	13,88 ± 1,74	107,66 ± 33,28	
Lô 2: Methylprednisolone 6mg/kg/ngày (n=10)	22,05 ± 4,79	13,47 ± 1,91	63,36 ± 24,11	31,93
p_{2-1}	< 0,01	> 0,05	< 0,01	
Lô 3: ACNECA liều 1,44 g/kg/ngày (n=10)	25,41 ± 5,38	10,58 ± 2,19	103,81 ± 37,37	6,03
p_{3-1}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
p_{3-2}	< 0,05		< 0,05	
Lô 4: ACNECA liều 4,32 g/kg/ngày (n=10)	23,18 ± 5,24	10,18 ± 2,18	76,89 ± 26,10	14,17
p_{4-1}	< 0,05	> 0,05	< 0,05	
p_{4-2}	> 0,05		> 0,05	

(*T-test student*)

Nhận xét: Ngày thứ 9, lô mô hình có khối lượng tai phải tăng rõ rệt so với tai trái ($p < 0,05$). Lô uống methylprednisolone và lô uống ACNECA liều 4,32 g/kg/ngày có khối lượng tai phải và phần trăm thay đổi khối lượng tai giảm rõ rệt so với lô mô hình ($p_{2-1} < 0,01$, $p_{4-1} < 0,05$). Mức độ ức chế viêm của lô uống methylprednisolone là 31,93%, lô uống ACNECA liều 4,32 g/kg /ngày là 14,17%. Lô uống ACNECA liều 1,44g/kg/ngày có mức độ ức chế viêm 6,03%, cân nặng tai phải và phần trăm thay đổi khối lượng tai giảm so với lô mô hình, song sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p_{3-1} > 0,05$).

3.1.2.3. Tác dụng của ACNECA trên mô hình trứng cá động vật

❖ Gây mô hình trứng cá trên vành tai chuột bằng tiêm *C. acnes*

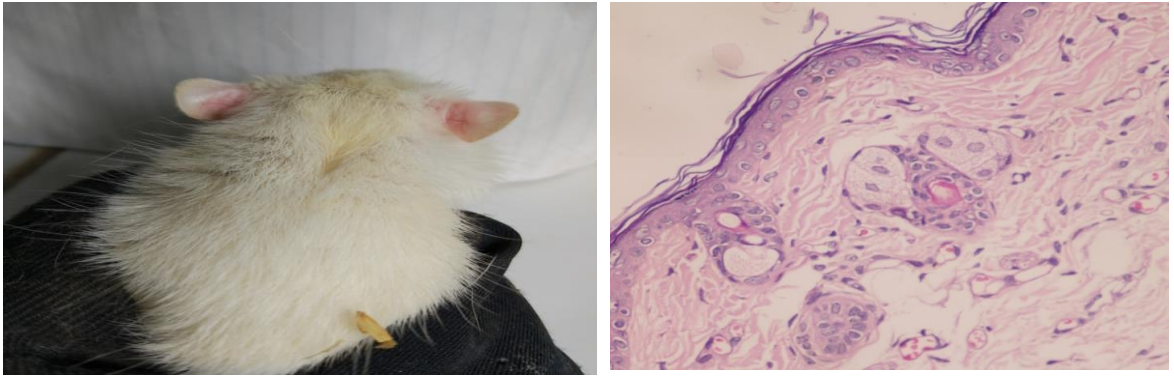
Bảng 3.20. Sự thay đổi độ dày tai chuột tại các thời điểm

Thời gian	Độ dày tai chuột ($X \pm SD, 10^{-1}mm$)		P
	Lô 1: Chứng sinh học (n=15)	Lô 2: Mô hình (tiêm vi khuẩn <i>C. acnes</i>) (n=55)	
Trước nghiên cứu	28,00 \pm 0,47	27,98 \pm 0,96	p < 0,001
Sau 1 ngày	28,10 \pm 0,57	33,28 \pm 2,47	p < 0,001
p ₁₋₀	p < 0,001	p < 0,001	
Sau 2 ngày	28,00 \pm 0,67	34,90 \pm 2,24	p < 0,001
p ₂₋₀	p < 0,001	p < 0,001	
Sau 3 ngày	28,20 \pm 1,03	36,40 \pm 1,94	p < 0,001
p ₃₋₀	p < 0,001	p < 0,001	
Sau 4 ngày	28,30 \pm 1,06	37,72 \pm 2,07	p < 0,001
p ₄₋₀	p < 0,001	p < 0,001	
Sau 5 ngày	28,40 \pm 0,84	39,42 \pm 2,91	p < 0,001
p ₅₋₀	p < 0,001	p < 0,001	
Sau 6 ngày	28,40 \pm 0,97	39,70 \pm 2,95	p < 0,001
p ₆₋₀	p < 0,001	p < 0,001	

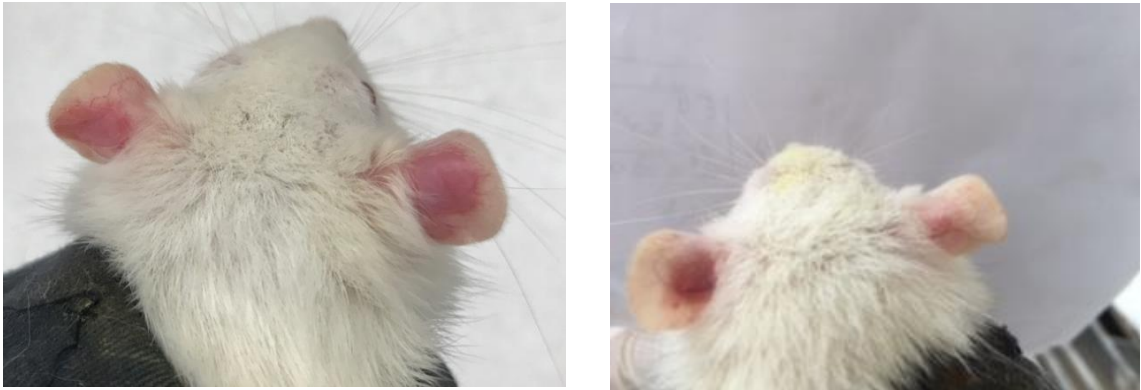
(*T-test student*)

Nhận xét: Sau khi tiêm vành tai chuột, quan sát độ dày vành tai chuột nhóm tiêm PBS không thay đổi, trong khi nhóm tiêm vi khuẩn *C. acnes* tai có biểu hiện viêm sưng tăng dần từ ngày thứ 2.

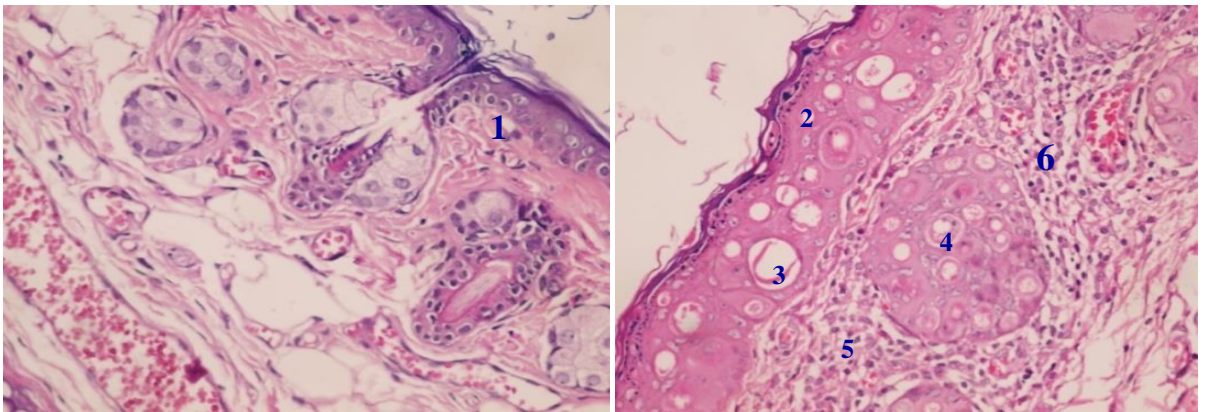
Sau 6 ngày, độ dày vành tai chuột trung bình của nhóm tiêm vi khuẩn là 39,70 \pm 2,95, tăng 41,96% so với trước nghiên cứu (p<0,001) và độ dày vành tai chuột trung bình nhóm chứng sinh học (tiêm PBS) là 28,40 \pm 0,97 không có sự khác biệt so với thời điểm trước nghiên cứu (p>0,05).



Ảnh 3.11. Hình ảnh đại thể và vi thể vành tai chuột sau 6 ngày tiêm PBS
Chú thích: Thương bì, tuyến bã và các mô xung quanh bình thường (HE $\times 400$)



Ảnh 3.12. Hình ảnh đại thể vành tai chuột sau 6 ngày tiêm *C. acnes*



Ảnh 3.13. Hình ảnh vi thể vành tai chuột sau 6 ngày tiêm *C. acnes*
(HE $\times 400$)

Chú thích: 1- Sừng hóa và bít tắc cổ nang lông; 2- Quá sản thượng bì; 3- Phù nội bào ở thượng bì; 4- Tăng kích thước và thoái hoá tuyến bã; 5- Xâm nhập tế bào viêm; 6- Xung huyết

Nhận xét: Kết quả mô bệnh học trên vành tai chuột cống trắng sau khi tiêm vi khuẩn *C. acnes*: tuyến bã phì đại tăng kích thước, bề mặt thượng bì dày và dày sừng cổ nang lông, phù nội bào, xâm nhập tế bào viêm chủ yếu, xung huyết, có thể có ổ áp - xe.

❖ *Tác dụng của ACNECA trên mô hình trứng cá động vật*

Bảng 3.21. Tác dụng của ACNECA lên độ dày vành tai chuột

Lô chuột	Độ dày tai chuột (10^{-1}mm) ($\bar{X} \pm \text{SD}$)			
	Trước nghiên cứu (T ₀)	Sau 1 tuần (T ₁)	Sau 2 tuần (T ₂)	Sau 3 tuần (T ₃)
Lô 1: Chứng sinh học (uống nước cất) (n=10)	28,40 ± 0,97	28,70 ± 1,16	28,80 ± 0,63	29,10 ± 0,74
Lô 2: Mô hình (uống nước cất) (n=10)	39,60±3,13***	37,30±2,11***	36,30±1,06***	35,10±1,97***
% thay đổi so với T ₀		↓ 5,45%	↓ 7,95%	↓ 11,11%
Lô 3: Uống Isotretinoin liều 3mg/kg/ngày (n=10)	39,80±3,82***	32,60±2,55+++	31,30±1,49+++	30,20±1,23+++
% thay đổi so với T ₀		↓ 17,71%	↓ 20,85%	↓ 23,67%
Lô 4: Uống Doxycyclin liều 12 mg/kg/ngày (n=10)	39,90±3,21***	31,20±2,20+++	29,60±1,71+++ <i>p₄₋₁ > 0,05</i>	29,00±1,25+++ <i>p₄₋₁ > 0,05</i>
% thay đổi so với T ₀		↓ 21,65%	↓ 25,56%	↓ 27,01%
Lô 5: Uống ACNECA liều 0,72g/kg/ngày (n=10)	39,50±2,72***	33,30±2,00+++	32,50±2,46+++	31,20±1,87+++
% thay đổi so với T ₀		↓ 15,49%	↓ 17,62%	↓ 20,88%
Lô 6: Uống ACNECA liều 2,16g/kg/ngày (n=10)	39,70±2,26***	32,30±2,11+++	30,60±1,65+++	29,90±1,37+++ <i>p₆₋₁ > 0,05</i>
% thay đổi so với T ₀		↓ 18,45%	↓ 22,71%	↓ 24,45%

(*T-test student*)

So với lô chứng sinh học: **p*<0,05; ***p*<0,01; ****p*<0,001

So với lô mô hình: +*p*<0,05; ++*p*<0,01; +++*p*<0,001

Nhận xét: Sau 3 tuần điều trị độ dày vành tai chuột trung bình của lô uống ACNECA liều 0,72g/kg/ngày là 31,20±1,87, lô uống ACNECA liều 2,16g/kg/ngày là 29,90 ±1,37, lô uống Isotretinoin liều 3mg/kg/ngày là 30,20±1,23, lô uống Doxycyclin liều 12mg/kg/ngày là 29,00 ± 1,25, giảm rõ rệt so với lô mô hình uống nước cất là 35,10 ± 1,97 ($p < 0,001$), không có sự khác biệt khi so sánh độ dày vành tai chuột trung bình giữa các lô uống thuốc điều trị ($p > 0,05$).

Sau 3 tuần điều trị (T3) độ dày vành tai chuột trung bình của lô uống Doxycyclin liều 12mg/kg/ngày và lô uống ACNECA liều 2,16g/kg/ngày so với lô chứng sinh học không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Như vậy, chuột lô uống Doxycyclin liều 12mg/kg/ngày và lô uống ACNECA liều 2,16g/kg/ngày đã phục hồi tổn thương trứng cá sau 3 tuần điều trị.

Bảng 3.22a. Tác dụng của ACNECA lên mức độ tổn thương mô bệnh học

Nhóm	Bề mặt thượng bì		Cổ nang lông		Tuyến bã	
	Quá sản ($\bar{X} \pm SD$, điểm)	Sùng hoá ($\bar{X} \pm SD$, điểm)	Sùng hoá ($\bar{X} \pm SD$, điểm)	Bít tắc ($\bar{X} \pm SD$, điểm)	Kích thước ($\bar{X} \pm SD$, điểm)	Số lượng ($\bar{X} \pm SD$, điểm)
Chứng sinh học (uống nước cất) (n=10)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Mô hình (uống nước cất) (n=10)	0,10±0,32	2,0±0,66	1,80±0,79	1,50±0,97⁺	0,70±0,95	1,00±0,82
Isotretinoin liều 3mg/kg/ngày (n=10)	0,00	1,50±0,52	1,40±0,70	0,50±0,53	0,10±0,32	0,50±0,71
Doxycyclin liều 12mg/kg/ngày (n=10)	0,00	1,70±0,67	1,70±0,48	0,80±0,52	0,20±0,42	0,70±1,06
Uống ACNECA liều 0,72g/kg/ngày (n=10)	0,00	1,90±0,74	1,60±0,70	0,80±0,63	0,30±0,48	0,70±1,06
Uống ACNECA liều 2,16g/kg/ngày (n=10)	0,00	1,60±0,52	1,60±0,52	0,60±0,70	0,20±0,42	0,30±0,48

(*T-test student*)

So với lô sử dụng ACNECA liều 0,72g/kg/ngày: * $p < 0,05$

So với lô sử dụng ACNECA liều 2,16g/kg/ngày: ⁺ $p < 0,05$

Bảng 3.22b. Tác dụng của ACNECA lên mức độ tổn thương mô bệnh học

Tổn thương	Tế bào viêm		Phù nội bào ($\bar{X} \pm SD$, điểm)	Thoát bào ($\bar{X} \pm SD$, điểm)	Xung huyết ($\bar{X} \pm SD$, điểm)
	Trung tính ($\bar{X} \pm SD$, điểm)	Đơn nhân ($\bar{X} \pm SD$, điểm)			
Nhóm					
Chứng sinh học (uống nước cất) (n=10)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Mô hình (uống nước cất) (n=10)	0,20±0,42	1,40±0,84	1,60±0,97^{*/+}	1,00±0,47^{*/+}	0,70±0,32
Isotretinoin liều 3mg/kg/ngày (n=10)	0,00	0,90±0,57	0,30±0,48	0,00	0,00
Doxycyclin liều 12mg/kg/ngày (n=10)	0,00	1,20±0,42	0,20±0,42	0,10±0,32	0,40±0,70
Uống ACNECA liều 0,72g/kg/ngày (n=10)	0,10±0,32	1,20±0,63	0,20±0,42	0,10±0,32	0,50±0,71
Uống ACNECA liều 2,16g/kg/ngày (n=10)	0,00	1,10±0,32	0,00	0,10±0,32	0,30±0,48

(*T-test student*)

So với lô sử dụng ACNECA liều 0,72g/kg/ngày: * $p < 0,05$

So với lô sử dụng ACNECA liều 2,16g/kg/ngày: + $p < 0,05$

Nhận xét:

Kết quả các chỉ tiêu mức độ tổn thương mô bệnh học phù nội bào, thoát bào của nhóm uống ACNECA liều 0,72g/kg/ngày cải thiện rõ so với nhóm mô hình uống nước cất (* $p < 0,05$). Nhóm uống liều 2,16g/kg/ngày không chỉ cải thiện rõ rệt về chỉ tiêu mức độ tổn thương mô bệnh học phù nội bào, thoát bào mà còn cải thiện rõ rệt mức độ bí tắc cổ nang lông so với nhóm mô hình (+ $p < 0,05$). Nhóm uống ACNECA liều 0,72g/kg/ngày và liều 2,16g/kg/ngày có

sự cải thiện tổn thương mô bệnh học ở bề mặt thượng bì, tuyến bã, tế bào viêm, xung huyết so với nhóm mô hình sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Nhóm uống ACNECA liều 0,72g/kg/ngày và liều 2,16g/kg/ngày không có sự khác biệt sự cải thiện tổn thương mô bệnh học so với nhóm Isotretinoin liều 3mg/kg/ngày, Doxycyclin liều 12mg/kg/ngày ($p>0,05$).

3.2. Hiệu quả của ACNECA trên lâm sàng trong điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ vừa

3.2.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.23. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu tại thời điểm T0

Chỉ số		Nhóm nghiên cứu (n=50)	Nhóm đối chứng (n=50)	p (χ^2)	Chung (n=100)
		n (%)	n (%)		n(%)
Giới tính	Nam	6 (12,0)	10 (20,0)	$p>0,05$	16 (16,0)
	Nữ	44 (88,0)	40 (80,0)		84 (84,0)
Nhóm tuổi	15-24	31 (62,0)	24 (48,0)	$p>0,05$	55 (55,0)
	25-30	14 (28,0)	19 (38,0)		33 (33,0)
	>30	5 (10,0)	7 (14,0)		12 (12,0)
Thời gian mắc bệnh	≤ 1 năm	10 (20,0)	3 (6,0)	$p>0,05$	13 (13,0)
	>1 - 2 năm	11 (22,0)	8 (16,0)		19 (19,0)
	>2 năm	29 (58,0)	39 (78,0)		68 (68,0)
Yếu tố thuận lợi	Stress	35 (70,0)	38 (76,0)	$p>0,05$	73 (73,0)
	Kinh nguyệt (Nữ)	36 (81,8)	27 (67,5)	$p>0,05$	63 (63,0)
	Thức khuya	44 (88,0)	40 (80,0)	$p>0,05$	84 (84,0)
	Ngọt, cay, sữa	39 (78,0)	29 (58,0)	$p>0,05$	68 (68,0)
	Mỹ phẩm, thuốc	17 (34,0)	11 (22,0)	$p>0,05$	28 (28,0)
Số lượng tổn thương	Đầu đen, đầu trắng	31,30±19,91	31,04±16,15	$p>0,05$	31,17±18,04
	Sẩn đỏ, mụn mủ	33,44±14,35	37,86±14,31	$p>0,05$	35,65±14,43
	Nang, cục	1,26±1,49	1,06±1,52	$p>0,05$	1,16±1,50

Nhận xét: Các yếu tố giới tính, nhóm tuổi, thời gian mắc bệnh, yếu tố thuận lợi mọc mụn, số lượng tổn thương của nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng trước điều trị đều không có sự khác biệt ($p>0,05$). Điều này cho thấy hai nhóm nghiên cứu và đối chứng có sự tương đồng để tiến hành so sánh hiệu quả điều trị.

3.2.2. Hiệu quả điều trị trên người

Bảng 3.24. Số lượng tổn thương cơ bản sau 30 ngày và sau 60 ngày điều trị

Tổn thương	Thời điểm	Nhóm nghiên cứu (n=50)	Nhóm đối chứng (n=50)	p
Đầu đen, đầu trắng ($\bar{X} \pm SD$)	T0	31,30±19,91	31,04±16,15	p>0,05
	T30	20,18±15,73	15,06±9,45	p>0,05
	T60	13,86±13,21	6,50±5,63	p<0,001
	p_{0-30}	<0,01	<0,001	
	p_{0-60}	<0,001	<0,001	
Sẩn đỏ, mụn mủ ($\bar{X} \pm SD$)	T0	33,44±14,35	37,86±14,31	p>0,05
	T30	15,38±7,99	16,92±9,24	p>0,05
	T60	6,50±6,46	5,0±5,45	p>0,05
	p_{0-30}	<0,001	<0,001	
	p_{0-60}	<0,001	<0,001	
Nang, cục ($\bar{X} \pm SD$)	T0	1,26±1,49	1,06±1,52	p>0,05
	T30	0,46±0,84	0,38±0,78	p>0,05
	T60	0,12±0,52	0,04±0,28	p>0,05
	p_{0-30}	<0,01	<0,01	
	p_{0-60}	<0,001	<0,001	
Tổng số tổn thương ($\bar{X} \pm SD$)	T0	66,32±25,27	70,46±23,93	p>0,05
	T30	35,72±18,20	32,96±16,76	p>0,05
	T60	19,74±15,56	11,24±9,59	p<0,05
	p_{0-30}	<0,001	<0,001	
p	p_{0-60}	<0,001	<0,001	

(T-test Student)

Nhận xét: Đánh giá kết quả điều trị sau 30 ngày và 60 ngày điều trị ở mỗi nhóm nghiên cứu và đối chứng, số lượng từng loại tổn thương cơ bản, tổng số lượng tổn thương đều giảm so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). So sánh kết quả điều trị sau 30 ngày giữa nhóm nghiên cứu và đối chứng, tổng số lượng tổn thương ở nhóm đối chứng giảm đi nhiều hơn so với ở nhóm nghiên cứu nhưng sự khác biệt đều không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So sánh kết quả điều trị 60 ngày giữa nhóm nghiên cứu và đối chứng, tổng số lượng tổn thương ở nhóm đối chứng giảm đi nhiều hơn so với ở nhóm nghiên cứu sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.25. Đánh giá mức độ hiệu quả sau 30 và 60 ngày điều trị

Mức độ hiệu quả	Nhóm nghiên cứu (n=50)				Nhóm đối chứng (n=50)				P (Fisher exact test)
	Sau 30 ngày		Sau 60 ngày		Sau 30 ngày		Sau 60 ngày		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Tốt	0	0,0	11	22,0	0	0,0	24	48,0	$p_1 > 0,05$
Khá	13	26,0	20	40,0	17	34,0	20	40,0	
Trung bình	33	66,0	19	38,0	33	66,0	6	12,0	$p_2 < 0,01$
Kém	4	8,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Tổng	50	100,0	50	100,0	50	100,0	50	100,0	

Nhận xét: Sau 30 ngày điều trị cho thấy, mức độ hiệu quả điều trị giữa nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng không có sự khác biệt ($p_1 > 0,05$). Sau 60 ngày, nhóm đối chứng có mức độ hiệu quả điều trị Tốt nhiều hơn nhóm nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p_2 < 0,01$).

Bảng 3.26. Mức độ tổn thương trứng cá theo Jerry KL Tan -2008

Mức độ tổn thương	T0 ($X \pm SD$, điểm)	T30 ($X \pm SD$, điểm)	T60 ($X \pm SD$, điểm)	P ₀₋₃₀	P ₀₋₆₀
Nhóm nghiên cứu (n=50)	1,98 ± 0,14	1,58 ± 0,50	1,18 ± 0,56	<0,001	<0,001
Nhóm đối chứng (n=50)	2,06 ± 0,24	1,64 ± 0,56	1,1 ± 0,30	<0,001	<0,001
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05		

(*T-test Student*)

Nhận xét: Tại thời điểm T30 và T60, cả hai nhóm nghiên cứu và đối chứng đều giảm mức độ tổn thương trứng cá so với trước khi uống thuốc điều trị ($p < 0,001$). Khi so sánh mức độ tổn thương trứng cá giữa hai nhóm nghiên cứu và đối chứng tại thời điểm T30 và T30 không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Như vậy, nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng cải thiện mức độ tổn thương trứng cá là như nhau.

Bảng 3.27. Chỉ tiêu theo dõi chứng trạng y học cổ truyền

Chứng trạng	$(\bar{X} \pm SD, \text{điểm})$				p ₁	p ₂
	Nhóm nghiên cứu (n=50)		Nhóm đối chứng (n=50)			
	T0	T60	T0	T60		
Hình thái tổn thương	2,96±0,20	1,62±0,92	2,90±0,46	1,28±0,83	>0,05	>0,05
p₀₋₆₀	p<0,001		p<0,001			
Sắc mặt	0,78±0,42	0,54±0,50	0,80±0,4	0,40±0,49	>0,05	>0,05
p₀₋₆₀	p<0,05		p<0,001			
Ngứa	0,48±0,50	0,28±0,45	0,68±0,47	0,50±0,51	<0,05	<0,05
p₀₋₆₀	p<0,05		p>0,05			
Đau	0,64±0,52	0,18±0,40	0,68±0,47	0,18±0,39	>0,05	>0,05
p₀₋₆₀	p<0,001		p<0,001			
Đại tiện táo	1,12±0,66	0,02±0,14	1,20±0,73	1,12±0,70	>0,05	<0,001
p₀₋₆₀	p<0,001		p>0,05			
Nước tiểu vàng	0,76±0,72	0,04±0,20	0,60±0,64	0,58±0,64	>0,05	<0,001
p₀₋₆₀	p<0,001		p>0,05			
Khô miệng	1,56±0,79	0,06±0,24	0,70±0,81	1,36±0,90	<0,001	<0,001
p₀₋₆₀	p<0,001		p<0,001			
Hôi miệng	0,98±0,79	0,08±0,27	0,84±0,82	0,82±0,80	>0,05	<0,001
p₀₋₆₀	p<0,001		p>0,05			
Tổng điểm	9,14±2,51	2,86±1,59	8,58±2,35	6,18±2,15	>0,05	<0,001
p₀₋₆₀	p<0,001		p<0,001			

(*T-test Student*); p₁ (trước điều trị 2 nhóm); p₂ (Sau điều trị 2 nhóm)

Nhận xét: Đánh giá chỉ tiêu chứng trạng YHCT, tất cả các chỉ tiêu chứng trạng YHCT trong nhóm nghiên cứu đều giảm đi so với trước nghiên cứu với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05). Trong khi đó ở nhóm đối chứng sau điều trị thì chỉ tiêu chứng trạng khô miệng nặng hơn trước điều trị (p<0,001), chỉ tiêu chứng trạng ngứa, đại tiện táo, nước tiểu vàng, hôi miệng cải thiện không đáng kể so với thời điểm trước nghiên cứu (p>0,05), chứng trạng hình thái tổn thương, sắc mặt, đau cải thiện hơn trước điều trị (p<0,001). Nhóm nghiên cứu cải thiện tổng thể các chứng trạng YHCT tốt hơn nhóm đối chứng (p<0,001).

Bảng 3.28. Bảng đánh giá chỉ số chất lượng cuộc sống bệnh da liễu (DLQI)

Nhóm	T0	T60	p
	$(\bar{X} \pm SD, \text{điểm})$	$(\bar{X} \pm SD, \text{điểm})$	
Nhóm nghiên cứu (n=50)	10,06 ± 4,11	2,98 ± 3,98	p<0,001
Nhóm đối chứng (n=50)	10,26 ± 3,49	1,32 ± 2,27	p<0,001
p	p>0,05	p<0,05	

(T-test Student)

Nhận xét: Kết quả phân tích của bảng cho thấy, bệnh nhân ở 2 nhóm đều có chỉ số chất lượng cuộc sống giảm sau điều trị so với trước điều trị (p<0,001). Bên cạnh đó ở nhóm nghiên cứu thì chỉ số chất lượng cuộc sống trung bình là cao hơn so với ở nhóm đối chứng, chứng tỏ nhóm đối chứng cải thiện chất lượng cuộc sống tốt hơn nhóm nghiên cứu (p<0,05).

Bảng 3.29. Đánh giá mức độ hài lòng của bệnh nhân

Mức độ	Nhóm nghiên cứu (n=50)				Nhóm đối chứng (n=50)				p ₁	p ₂
	Sau 30 ngày		Sau 60 ngày		Sau 30 ngày		Sau 60 ngày			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Hài lòng	42	84,0	41	82,0	44	88,0	44	88,0	>0,05	>0,05
Bình thường	8	16,0	9	18,0	5	10,0	5	10,0		
Không hài lòng	0	0,0	0	0,0	1	2,0	1	2,0		
n.	50	100,0	50	100,0	50	100,0	50	100,0		

(Fisher exact test)

p₁ (sau điều trị 30 ngày của 2 nhóm); p₂ (Sau điều trị 60 ngày của 2 nhóm)

Nhận xét: Sự hài lòng sau điều trị ở 2 nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng ở thời điểm sau 30 và sau 60 ngày điều trị không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

3.3. Tác dụng không mong muốn

❖ Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Bảng 3.30. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Hiệu quả	Nhóm nghiên cứu (n=50)		Nhóm đối chứng (n=50)		p ₁	p ₂
	T30	T60	T30	T60		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Khô môi	0 (0,0)	0 (0,0)	50 (100,0)	43 (86,0)	<0,001	<0,001
Viêm kết mạc	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (16,0)	8 (16,0)	<0,05	<0,05
Khô miệng	0 (0,0)	0 (0,0)	48 (96,0)	40 (80,0)	<0,001	<0,001
Bong vảy da	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (30,0)	16 (32,0)	<0,001	<0,001
Đau khớp	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (10,0)	7 (14,0)	<0,05	<0,05
Rụng tóc	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,0)	2 (4,0)	>0,05	>0,05
Rối loạn tiêu hóa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Dị ứng	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-

(Fisher exact test)

p₁ (so sánh sau điều trị 30 ngày giữa 2 nhóm); p₂ (So sánh sau điều trị 60 ngày giữa 2 nhóm)

Nhận xét: Sau 30 ngày điều trị và sau 60 ngày điều trị nhóm nghiên cứu không thấy có tác dụng không mong muốn nào. Sau 30 ngày điều trị, nhóm đối chứng xuất hiện những tác dụng không mong muốn trên lâm sàng với triệu chứng khô môi chiếm 100%, khô miệng 48%, bong vảy da 15%, viêm kết mạc 8%, đau khớp 5%, rụng tóc 2%. Sau 60 ngày điều trị, nhóm đối chứng xuất hiện những tác dụng không mong muốn trên lâm sàng với triệu chứng khô môi chiếm 43%, khô miệng 40%, bong vảy da 16%, viêm kết mạc 8%, đau khớp 7%, rụng tóc 2%. Như vậy nhóm đối chứng có nhiều tác dụng không mong muốn hơn nhóm nghiên cứu (p<0,001 và p<0,05).

❖ Tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng

Bảng 3.31. Thay đổi chỉ số sinh hoá và huyết học trước sau điều trị

Chỉ số	Nhóm	Nhóm nghiên cứu (n=50) ($\bar{X} \pm SD$)		Nhóm đối chứng (n=50) ($\bar{X} \pm SD$)	
		T0	T60	T0	T60
Ure (mmol/l)		4,16±0,95	4,33±0,95	4,63±0,94	4,18±0,72
p		p>0,05		p>0,05	
Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)		67,99±12,33	64,78±9,58	61,44±11,32	57,08±9,00
p		p>0,05		p<0,05	
Cholesterol (mmol/l)		4,28±0,78	4,15±0,63	4,27±0,84	4,01±0,77
p		p>0,05		p>0,05	
Triglycerid (mmol/l)		0,91±0,34	1,02±0,53	1,30±0,79	1,28±0,59
p		p>0,05		p>0,05	
AST (U/L)		22,57±5,58	21,06±5,41	21,21±6,71	19,06±4,05
p		p>0,05		p>0,05	
ALT (U/L)		29,01±12,63	25,14±10,84	32,13±8,46	26,12±5,82
p		p>0,05		p<0,05	
Hồng cầu (T/L)		4,56±0,45	4,50±0,38	4,56±0,47	4,55±0,48
p		p>0,05		p>0,05	
Huyết sắc tố (g/dL)		13,61±1,28	13,47±1,35	13,29±1,65	13,16±1,19
p		p>0,05		p>0,05	
Bạch cầu (G/L)		7,21±1,74	6,71±1,40	7,70±1,47	6,79±1,54
p		p>0,05		p<0,05	
Tiểu cầu (G/L)		276,54±56,74	246,34±48,04	287,3±63,95	225,28±63,14
p		p<0,05		p<0,05	

(T-test Student)

Nhận xét: Đa số các chỉ số sinh hóa máu, chỉ số huyết học của bệnh nhân nhóm nghiên cứu, nhóm đối chứng trước điều trị và sau điều trị không có sự khác biệt ($p>0,05$). Chỉ số Creatinin và ALT, tiểu cầu của nhóm đối chứng ở thời điểm T0 và T60 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$), nhưng các chỉ số vẫn trong giới hạn bình thường.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng điều trị bệnh trứng cá của ACNECA trên thực nghiệm

Hiện nay, nhiều nước trên thế giới trong đó có Việt Nam thường sử dụng thuốc y học cổ truyền để điều trị trứng cá mang lại lợi ích lớn cho bệnh nhân vì ít tác dụng không mong muốn, ít tốn kém. Thuốc y học cổ truyền có tác dụng dược lý khác nhau cần dùng những phương pháp thích hợp để đánh giá. Nghiên cứu trên thực nghiệm của thuốc y học cổ truyền trong điều trị trứng cá là cần thiết để hỗ trợ cho nghiên cứu lâm sàng bao gồm các dữ liệu về độc tính, tác dụng và hiệu quả điều trị. Dữ liệu về dược động học của thuốc y học cổ truyền rất khó để xác định vì thuốc có nhiều hoạt chất khác nhau và thường không rõ hoạt chất tác dụng dược lý. Do vậy, nghiên cứu dược lực học tiền lâm sàng không bắt buộc với thuốc y học cổ truyền. Liều của thuốc y học cổ truyền cho nghiên cứu thực nghiệm thường được lấy từ kinh nghiệm lâm sàng, tham khảo tài liệu hoặc dò liều [134],[135]. Nghiên cứu trên thực nghiệm của ACNECA cung cấp các dữ liệu về độc tính, tác dụng và hiệu quả của thuốc với liều dự kiến lâm sàng 0,12g/kg/ngày.

4.1.1. Độc tính cấp và độc tính bán trường diễn

4.1.1.1. Độc tính cấp

ACNECA là một bài thuốc mới chưa được nghiên cứu, lại được bào chế dưới dạng cốm tan nên việc xác định độc tính cấp và liều chết 50% số động vật thí nghiệm để đánh giá mức độ độc là cần thiết, là cơ sở chọn liều thử tác dụng cho các nghiên cứu tiếp theo.

Nghiên cứu độc tính cấp theo đường uống của ACNECA được tiến hành trên chuột nhắt trắng theo phương pháp Litchfied-Wilcoxon tại Bộ môn Dược lý-Trường Đại học Y Hà Nội [136].

Chuột nhắt trắng được uống ACNECA với liều tăng dần đến 75g/kg/ngày. Theo dõi sau 72 giờ đầu và trong suốt 14 ngày không thấy chuột chết, không xuất hiện dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...), tình trạng chung của chuột bình thường (chuột nhanh nhẹn, mắt sáng, phân khô). Liều 75g/kg/ngày là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống để đánh giá độc tính cấp của ACNECA (nồng độ đặc nhất, thể tích uống tối đa 24 giờ).

Như vậy, ACNECA không có biểu hiện độc tính cấp trên chuột nhắt trắng ở liều 75g/kg/ngày (gấp 52 lần liều dự kiến lâm sàng). Không xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng của thuốc thử theo đường uống. Liều dùng thử nghiệm trên lâm sàng 0,12g/kg/ngày là an toàn và có thể sử dụng liều này cho nghiên cứu xác định độc tính bán trường diễn của chế phẩm và là cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo.

Kết quả này phù hợp với kết quả tra cứu từng vị thuốc cấu thành nên chế phẩm ACNECA trong các tài liệu y văn là 14 vị thuốc có trong ACNECA không có độc và trong thực hành lâm sàng các vị thuốc này thường xuyên được kê đơn phối ngũ với nhau theo biện chứng luận trị mà không thấy biểu hiện độc tính trên người bệnh [9],[137].

4.1.1.2. Độc tính bán trường diễn

Trứng cá là bệnh da mạn tính nên cần phải điều trị lâu dài mới hiệu quả. Vì vậy, việc nghiên cứu độc tính bán trường diễn của ACNECA là cần thiết để có thể khuyến cáo thời gian sử dụng trên bệnh nhân. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn theo đường uống của ACNECA được tiến hành trên chuột cống trắng theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới tại Bộ môn Dược lý-Trường Đại học Y Hà Nội [136].

Nghiên cứu xác định độc tính bán trường diễn được tiến hành sau khi có kết quả nghiên cứu xác định độc tính cấp và trên cơ sở sử dụng liều lặp lại

nhằm xác định khả năng dung nạp. Thời gian thử độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng chủng *Wistar* dựa theo thời gian dự kiến dùng trên người là 3 tháng. Mức liều thử trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn được tính từ liều dự kiến trên lâm sàng 0,12g/kg/ngày và được quy đổi liều tương đương trên chuột cống trắng theo hệ số 6. Do đó, nghiên cứu độc tính bán trường diễn thử nghiệm với mức liều 0,72g/kg/ngày (liều tương đương với liều lâm sàng, tính theo hệ số 6) và mức liều 2,16 g/kg/ngày (liều gấp 3 lần liều lâm sàng, tính theo hệ số 6). Thử nghiệm được tiến hành song song với một lô chứng sinh học uống nước cất, có số lượng chuột bằng số lượng chuột dùng trong nhóm thuốc thử (n=10 con chuột) [134],[138].

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, tình trạng chung, cân nặng chuột và các chỉ số huyết học đánh giá chức năng tạo máu là những xét nghiệm bắt buộc khi đánh giá độc tính của thuốc thử [127]. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn cho thấy ACNECA có độ an toàn cao, thể hiện qua một số chỉ tiêu sau:

Ảnh hưởng của ACNECA đến tình trạng chung của chuột: Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở các lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Không thấy biểu hiện đặc biệt cả ở 3 lô chuột trong suốt thời gian nghiên cứu.

Ảnh hưởng của ACNECA với khối lượng chuột: Kết quả bảng 3.2 cho thấy sau 30 ngày, 60 ngày và 90 nghiên cứu, cân nặng chuột ở cả lô chứng sinh học và hai lô thuốc thử đều tăng so với trước khi nghiên cứu ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về mức độ thay đổi cân nặng chuột giữa lô chứng và các lô dùng thuốc thử ($p > 0,05$). Sở dĩ có sự thay đổi trọng lượng chuột ở mức độ vừa phải vì chuột dùng trong nghiên cứu là chuột đã trưởng thành. Do đó chuột được tiếp tục nuôi thêm trong 90 ngày nữa thì cân nặng tăng thêm là hoàn toàn phù

hợp với sinh lý phát triển. Như vậy, chế phẩm ACNECA không ảnh hưởng trọng lượng của chuột ở giai đoạn trưởng thành.

Ảnh hưởng của ACNECA đến cơ quan tạo máu: Máu là một tổ chức rất quan trọng vì máu liên quan mật thiết với mọi bộ phận, cơ quan trong cơ thể. Nếu thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì các thành phần của máu sẽ bị thay đổi. Huyết sắc tố (hemoglobin) là thành phần chủ yếu trong hồng cầu, có nhiệm vụ tiếp nhận và vận chuyển oxy từ phổi về các cơ quan và vận chuyển CO₂ theo chiều ngược lại. Định lượng huyết sắc tố cho biết chức năng của hồng cầu. Hematocrit là tỷ lệ giữa thể tích hồng cầu và thể tích máu toàn phần. Nếu thuốc làm thay đổi số lượng hồng cầu hoặc làm mất nước hay ú nước trong cơ thể thì chỉ số này thay đổi. Số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu trong máu ngoại vi phản ánh được chức năng bảo vệ của cơ thể và một phần chức năng tạo máu. Nhiệm vụ chính của tiểu cầu là tham gia vào cơ chế đông, cầm máu. Thuốc làm tăng, giảm số lượng tiểu cầu sẽ làm ảnh hưởng đến quá trình này. Đồng thời số lượng tiểu cầu cũng đánh giá được một phần sự ảnh hưởng của thuốc lên chức năng tạo máu [127],[139]. Uống ACNECA không làm thay các chỉ số huyết học so với trước khi uống thuốc, như vậy thuốc không ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu.

Ảnh hưởng của ACNECA đến chức gan và mức độ hủy hoại tế bào gan: Trong cơ thể, gan là cơ quan đảm nhận nhiều chức năng quan trọng. Khi đưa thuốc vào cơ thể có thể gây độc với gan, làm ảnh hưởng đến chức năng gan. Vì vậy, khi đánh giá độc tính của thuốc thì nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với chức năng gan là rất cần thiết. Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, các enzym có nguồn gốc tại gan có trong huyết thanh thường được định lượng. Sự tăng nồng độ các enzym này thường gắn liền với độc tính của thuốc do sự hủy hoại tế bào gan. Kết quả bảng 3.10 đến 3.14 ở thời điểm sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống ACNECA, xét nghiệm đánh giá chức năng

gan thông qua định lượng hoạt độ enzym ALT và AST trong máu, bilirubin toàn phần, nồng độ albumin, nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột ở cả lô 2 (uống thuốc thử liều 0,72 g/kg/ngày) và lô 3 (uống thuốc thử liều 2,16 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt so với lô 1 (uống nước cất) và không có sự khác biệt so với thời điểm trước khi uống thuốc thử ($p>0,05$).

Ảnh hưởng của ACNECA đến chức thận: Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể, nhu mô thận rất dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh. Vì vậy, khi đưa thuốc vào cơ thể thuốc có thể gây độc, làm tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận. Đánh giá chức năng thận sau khi dùng thuốc, thường dùng xét nghiệm định lượng creatinin máu. Creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm hơn ure. Creatinin máu là chỉ tiêu tin cậy và quan trọng hơn ure máu, nên hiện nay dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận. Kết quả bảng 3.15 ở thời điểm sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống thuốc thử, ở cả lô 2 (uống thuốc thử liều 0,72 g/kg/ngày) và lô 3 (uống thuốc thử liều 2,16 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt so với lô 1 (uống nước cất) và không có sự khác biệt so với thời điểm trước khi uống thuốc thử ($p>0,05$).

Ảnh hưởng của ACNECA đến cấu trúc đại thể và vi thể gan thận: Giải phẫu đại thể và vi thể gan thận là chỉ số bắt buộc khi đánh giá độc tính bán trường diễn theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới [127]. Hình ảnh vi thể là tiêu chuẩn vàng để đánh giá tổn thương 2 cơ quan chính chịu trách nhiệm chuyển hóa và thải trừ thuốc. Trên tất cả các chuột nghiên cứu, không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan. Hình ảnh vi thể gan, thận không có sự khác biệt giữa lô chứng sinh học và lô nghiên cứu ($p>0,05$) (Ảnh 3.1 đến 3.9).

Như vậy, ACNECA với liều 0,72 g/kg/ngày liều tương đương trên người và liều 2,16 g/kg/ngày liều gấp 3 liều trên người, tính theo hệ số 6 chuột hấp thu tốt, không gây ảnh hưởng đến tình trạng chung của chuột, cân nặng chuột, không gây ảnh hưởng đến chức năng tạo máu, chức năng gan, chức năng thận, không gây tổn thương cấu trúc thận, cấu trúc gan trên cả đại thể và vi thể. Do đó, không xác định được độc tính bán trường diễn của ACNECA với liều 0,72 g/kg/ngày và liều 2,16 g/kg/ngày khi cho chuột công trắng uống thuốc liên tục trong 90 ngày.

Kết quả nghiên cứu không xác định được độc tính cấp và bán trường diễn của ACNECA là phù hợp với tính chất điều trị lâu dài của bệnh trứng cá, là cơ sở cung cấp dữ liệu cho nghiên cứu tác dụng và hiệu quả của ACNECA trên thực nghiệm cũng như trên lâm sàng.

4.1.2. Tác dụng của ACNECA trên thực nghiệm

Để đánh giá tác dụng của một thuốc điều trị trứng cá thì việc đánh giá thuốc tác dụng lên cơ chế gây bệnh nào của bệnh trứng cá và đánh giá hiệu quả của thuốc trên mô hình trứng cá động vật là rất cần thiết. Một thuốc được cho là có hiệu quả điều trị trứng cá khi nó làm sạch nhân mụn thông qua bốn cơ chế bệnh sinh trứng cá là tiêu sừng, giảm tiết bã, diệt khuẩn, chống viêm.

4.1.2.1. Tác dụng kháng khuẩn của ACNECA

Hệ vi sinh vật trên da người gồm có nhiều loại vi khuẩn, virus và vi nấm. Các vi sinh vật này ở trạng thái cân bằng sẽ giúp đảm bảo chức năng hàng rào bảo vệ da. Ngược lại, sự mất cân bằng hệ vi sinh vật trên da sẽ thúc đẩy các bệnh da phổ biến như trứng cá. Vi khuẩn *C. acne* hiện diện ở gần 90% thảm vi sinh vật trên da người lớn khỏe mạnh và mối liên quan giữa *C. acnes* với mụn trứng cá đã được chứng minh từ lâu, nhưng rất ít nghiên cứu đề cập đến tổng thể hệ vi sinh vật trên da mặt của bệnh nhân trứng cá [140]. Ngoài vai trò của vi khuẩn *C. acnes* thì sự phát triển của các vi khuẩn khác ở nang lông tuyến bã như *S. aureus*, *S. epidermidis* cũng có vai trò hình thành mụn trứng

cá. Nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng mụn trứng cá là kết quả của sự mất cân bằng giữa *C. acnes* và *Staphylococcus* [141]. Vi khuẩn *C. acnes* không chỉ là một trong những tác nhân chính gây mụn trứng cá mà nó còn là một loại vi khuẩn cộng sinh cư trú trong nang lông. Vi khuẩn *C. acnes* ức chế sự xâm nhập của vi khuẩn *S. aureus*, làm cho *S. aureus* không gây bệnh được trên da và vi khuẩn *S. epidermidis* ức chế sự tăng sinh của *C. acnes* cân bằng lại hệ vi sinh vật và hệ miễn dịch trên da, cho phép duy trì một làn da khỏe mạnh [142]. Do đó, luận án nghiên cứu tác dụng của ACNECA lên ba chủng vi khuẩn thường gặp trong bệnh lý trứng cá là *C. acnes*, *S. aureus* và *S. epidermidis*. Kết quả nghiên cứu từ bảng 3.16 và Ảnh 3.10 cho thấy ACNECA đều có tác dụng ức chế sự phát triển của 3 chủng vi khuẩn thường gặp trong bệnh trứng cá với các nồng độ pha loãng khác nhau. Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration - MIC) với *S. aureus* là 1,068 mg/ml, *S. epidermidis* là 1,068 mg/ml, *C. acnes* là 0,534 mg/ml. Nồng độ thấp nhất có tác dụng diệt khuẩn (Minimal Bactericidal Concentration - MBC) với *S. aureus* là 8,5mg/ml, *S. epidermidis* là 8,5mg/ml, *C. acnes* là 4,272mg/ml. Như vậy, các giá trị MIC (MBC) của ACNECA với *S. aureus*, *S. epidermidis* là 1,068 (8,5)mg/ml và đối với *C. acnes* là 0,534 (4,272)mg/ml. Tác dụng kháng khuẩn của chế phẩm ACNECA là nhờ sự phối hợp của một số vị dược liệu đã được nghiên cứu thành phần hoạt chất có tác dụng kháng khuẩn và đã được chứng minh tác dụng kháng khuẩn trên thực nghiệm. Cụ thể, thành phần phenolic acid, glycoside, flavonoid và dầu volatile trong Kim ngân hoa, Bồ công anh, Liên kiều có tác dụng ức chế nhiều loại vi khuẩn với mức độ khác nhau [143],[144]. Hoạt tính kháng khuẩn của dịch chiết nước Kim ngân hoa lên chủng vi khuẩn *S. aureus* có giá trị MIC và MBC lần lượt là 19,25% và 38,50% và hoạt tính kháng khuẩn của dịch chiết cồn Kim ngân hoa lên chủng vi khuẩn *S. aureus* có giá trị MIC và MBC lần lượt là lần lượt là 19,60% và 39,20% [110].

Flavonoid của Kim ngân hoa cũng cho thấy tác dụng kháng khuẩn mạnh, đặc biệt đối với *S. aureus* kháng methicillin (MIC 5 mg/mL) [145]. Cam thảo (*Glycyrrhiza*) có tác dụng kháng khuẩn *C. acnes* ACTT 6919 với nồng độ ức chế tối thiểu 200µg/ml [5]. Dịch chiết xuất methanolic của Cam thảo (*Glycyrrhiza*) đã chứng minh được là có tác dụng kháng 3 chủng vi khuẩn *S. aureus*, *S. cholermidis* và vi khuẩn *C. acnes* [112]. Dịch chiết xuất với ethanol 70% của Liên Kiêu (*Fructus Forsythiae suspensae*) có tác dụng kháng khuẩn mạnh đối với *S. aureus* ở nồng độ dao động từ 1,66 đến 100µl/ml [111],[146]. Tác dụng kháng khuẩn của Liên Kiêu (*Fructus Forsythiae suspensae*) do hoạt tính kháng khuẩn của isoforsythiaside, một loại glycoside phenylethanoid [147]. Tác giả Tsai và cộng sự năm 2016 đã nghiên cứu thấy dịch chiết Hoàng cầm (*Scutellariae radix*) và các flavone được phân lập từ dịch chiết đã được chứng minh có tác dụng làm giảm tình trạng viêm do *C. acnes* trong vitro và trong vivo. Kết quả cho thấy phần hòa tan trong ethyl acetate (EA) từ dịch chiết xuất etanolic của Hoàng cầm ức chế *C. acnes* sản xuất interleukin IL-8 và IL-1β trong các tế bào bạch cầu THP-1 ở người. Tiêm trong da vành tai chuột vi khuẩn *C. acnes*, sau đó tiêm flavon (20 mg), kết quả cho thấy tất cả bảy loại flavone của dịch chiết Hoàng cầm đều có tác dụng ức chế *C. acnes*, làm giảm sưng và giảm việc sản xuất IL-6 và INF-α [113]. Theo Chen và cộng sự năm 2016 đã tổng kết thấy rằng, hội chứng nhiệt là mục tiêu phổ biến nhất trong điều trị trứng cá và hầu hết các vị thuốc YHCT dùng để điều trị trứng cá đều có tác dụng thanh nhiệt giải độc, các vị thuốc thanh nhiệt giải độc này đều có tác dụng kháng khuẩn, chống viêm [114]. Cơ chế kháng khuẩn của các vị thuốc thanh nhiệt giải độc thông qua ức chế sự bám dính của vi sinh vật vào bề mặt niêm mạc hoặc biểu mô, ức chế sốc nội độc tố và ức chế chọn lọc sự phát triển của vi sinh vật [148].

So sánh tác dụng kháng khuẩn của ACNECA với một số chế phẩm khác cho thấy:

Tác giả Pandey và cộng sự năm 2012, đánh giá trên in-vitro và in-vivo tác dụng điều trị trứng cá của dịch chiết cò và dịch chiết nước của rễ các loài nghệ vàng (*Curcuma aromatica*, *Curcuma amada*, *Curcuma zedoaria*) và vỏ cây Gáo tròn (*Adina cordifolia*). Nghiên cứu trên in-vitro cho thấy nồng độ ức chế tối thiểu sự phát triển của vi khuẩn *C. acnes* của dịch chiết cò nghệ và Gáo tròn là 125 µg/ml và dịch chiết nước là 250 µg/ml, tác giả chưa nghiên cứu tác dụng kháng khuẩn trên chủng vi khuẩn *S. aureus* và *S. epidermidis* [129].

Tác giả Dương Hoàn Tịnh, Lý Tiểu San, Dương Chí Ba năm 2014 nghiên cứu thấy Ngũ vị tiêu độc ẩm có tác dụng kháng khuẩn với *S. aureus* với nồng độ ức chế tối thiểu MIC 125mg/ml, tác giả chưa nghiên cứu xem Ngũ vị tiêu độc ẩm có tác dụng kháng khuẩn với *C. acnes* hay không [149].

Tác giả Jiajun và cộng sự năm 2010 nghiên cứu tác dụng kháng khuẩn của bài thuốc Trứng cá thang với *C. acnes* bằng phương pháp pha loãng thuốc trong thạch để phát hiện độ nhạy của vi khuẩn với thuốc Trứng cá thang, erythromycin, minocycline và clindamycin. Kết quả nghiên cứu nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của Trứng cá thang là 8,32 -33,28 mg/ml và nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của erythromycin, minocycline và clindamycin lần lượt là 0,5µg / ml, 2µg / ml, 4µg / ml. Trứng cá thang có tác dụng kháng vi khuẩn *P. acnes* tương tự với erythromycin, minocycline và clindamycin [150]. Luận án đã xác định được tác dụng kháng khuẩn của ACNCA trên cả ba chủng vi khuẩn thường gặp trong trứng cá nhưng chưa so sánh tác dụng kháng khuẩn của ACNCA với một số loại kháng sinh thường dùng điều trị trứng cá erythromycin, minocycline và clindamycin.

Tác giả Lý Tư Kỳ năm 2018 chưa đánh giá được tác dụng kháng khuẩn của thuốc Thanh tóa thang trên 3 chủng vi khuẩn hay gặp trong bệnh trứng cá

C. acnes, *S. aureus* và *S. epidermidis* mà mới chỉ phân tích được các thành phần hóa học của Thanh tọa sang có tác dụng kháng khuẩn bằng phương pháp sắc ký lỏng [7].

Tác giả Phan Thị Hoa năm 2018 tiến hành nghiên cứu tác dụng kháng khuẩn của dịch chiết rễ cây Ba bét lùn (*Mallotus nanus* Airy Shaw) trên vi khuẩn *C. acnes* ATCC 6919. Kết quả nghiên cứu cho thấy thuốc có tác dụng ức chế vi khuẩn *C. acnes* ATCC 6919 ở nồng độ 8,8mg/ml, tác giả chưa nghiên cứu xem dịch chiết rễ Ba bét lùn có tác dụng trên vi khuẩn *S. aureus* và *S. epidermidis* hay không.

4.1.2.2. Tác dụng chống viêm của ACNECA trên mô hình phù tai chuột

Có hai hiện tượng luôn xảy ra ở hầu hết các giai đoạn sinh bệnh học của mụn trứng cá, ngay cả khi không còn thương tổn lâm sàng, đó là vi nhân mụn trứng cá và quá trình viêm. Trong một số mẫu sinh thiết từ da trông như bình thường của bệnh nhân bị mụn trứng cá thì tế bào viêm đã được nhìn thấy xung quanh nang lông, đặc biệt là các tế bào TCD4+, TCD3+ và các đại thực bào, trước khi xuất hiện vi nhân mụn trứng cá (microcomedones) hoặc dày sừng cổ nang lông [26]. Do đó, các thuốc chống viêm được dùng để điều trị bệnh trứng cá có thể phát huy tác dụng trong tất cả các giai đoạn tổn thương. Vậy chế phẩm ACNECA có tác dụng chống viêm hay không? Để trả lời câu hỏi này, luận án tiến hành gây mô hình viêm cấp và bán cấp bằng cách bôi 20 μ l dầu croton lên hai mặt của tai phải chuột theo mô hình của Andre Barbosa năm 2017. Hoạt chất chính của dầu croton là chất hữu cơ là 12-o-tetracanoilphorbol-13-acetate (TPA) và các este phorbol, các chất này có khả năng gây kích ứng mạnh trên da. Cơ chế gây viêm của dầu croton được giải thích thông qua việc làm tăng hoạt tính của Phospholipase A2 (PLA2) dẫn tới tăng tạo acid arachidonic và sau đó là các yếu tố liên quan tới quá trình viêm như leucotrien (LTC4, LTD4) và prostaglandin E2. Cơ chế gây kích ứng da của

dầu croton có sự tham gia hoạt hóa của hai hệ enzym là Cyclooxygenase (COX) và Lipooxygenase (LOX) [128].

Liều ACNECA 4,32 g/kg/ngày có tác dụng giảm độ dày tai, giảm khối lượng tai trên cả hai mô hình, mức độ ức chế viêm trong viêm cấp và viêm bán cấp lần lượt là 46,74% và 14,17% ($p < 0,05$). Liều ACNECA 1,44 g/kg/ngày chỉ có tác dụng giảm độ dày tai, giảm khối lượng tai trên mô hình viêm cấp với mức độ ức chế viêm là 43,24% ($p < 0,05$). Tác dụng chống viêm của ACNECA do các hoạt chất glycosid có trong Kim ngân hoa, Liên kiều ức chế tổng hợp, giải phóng các yếu tố gây viêm, giảm hoạt động của các enzym proteinase cũng như sự biểu hiện của các phân tử liên quan đến sự đáp ứng miễn dịch. Nghiên cứu của Yulie chỉ ra rằng các polyphenol có trong Kim ngân hoa làm giảm các chất trung gian gây viêm [151]. Trên in vitro, thành phần forsythoside A có trong dịch chiết của Liên kiều có tác dụng ức chế enzym 5-lipoxygenase (LOX), cyclooxygenase (COX-1, COX-2) và elastase, ức chế sự bài tiết các cytokin của tế bào nội mô từ đó làm giảm các đáp ứng viêm [144]. Trên mô hình gây viêm bán cấp phù tai chuột bằng tetradecanoylphorbol-13-acetate, flavonoid có trong Hoàng cầm (*Scutellaria baicalensis Georgi*) là wogonin được bôi với liều 250-1000 microgram /tai /3 ngày có khả năng làm giảm nồng độ mRNA của COX-2 và yếu tố hoại tử khối u, ít ảnh hưởng đến phân tử bám dính giữa tế bào và IL-1 β . Đồng thời wogonin cũng làm giảm nồng độ của prostaglandin E2 (27,3-34,3%). Wogonin cũng có tác dụng tương tự trên mô hình viêm cấp phù tai chuột do axit arachidonic. Tác dụng chống viêm của wogonin chủ yếu do sự điều chỉnh biểu hiện của các phân tử tiền viêm [119]. Hoàng cầm có tác dụng chống viêm thông qua các cơ chế hoạt động khác nhau bao gồm ức chế các cytokine và chất trung gian gây viêm, ngăn chặn tín hiệu viêm và can thiệp vào chemokine [148]. Tác giả Dai SJ và cộng sự năm 2009 đã phân lập từ dịch chiết etanolic của Liên kiều (*Fructus Forsythiae suspensae*) được 4 loại

alkaloid có tên là Suspensine A, 7'-O-methylegenine, egenine, bicuculline. Cấu trúc của chúng được thiết lập bằng phương pháp hóa học và phân tích quang phổ. Cả 4 loại alkaloids đều có hoạt động chống viêm, với tỷ lệ ức chế giải phóng β -glucuronidase từ bạch cầu đa nhân của chuột trong khoảng 34,8% - 39,6% ở mức 10 μ M [152]. Bạch thược (*Paeonia lactiflora*) có tác dụng giảm đau đã được xác nhận trong các mô hình đau khác nhau của động vật, có thể được điều hòa một phần bởi thụ thể adenosine A1. Tác dụng chống viêm trực tiếp của Bạch thược đã được quan sát trong các mô hình động vật của cả viêm cấp tính và bán cấp, bằng cách ức chế sản xuất prostaglandin E2, leukotriene B4 và oxit nitric, và bằng cách ức chế sự gia tăng nồng độ ion canxi nội bào. Bạch thược cũng được báo cáo là có tác dụng bảo vệ các tế bào chống lại chất oxy hóa. Trong ống nghiệm, tác dụng kép của Bạch thược đã được ghi nhận về sự tăng sinh tế bào lympho, biệt hóa tế bào lympho Th/Ts và sản xuất các cytokine tiền viêm và kháng thể [153]. Hạ khô thảo (*Spica Prunellae*) có tác dụng chống viêm do sự ức chế tổng hợp oxit nitric và prostaglandin E2, kích thích sự bộc lộ cyclooxygenase-2 và INF- α trong phản ứng với yếu tố kích hoạt là lipopolysacaride. Hạ khô thảo còn ức chế hoạt động của các yếu tố hạt nhân NF- κ B, NF- κ B p50 và p65 [154]. Đan bì (*Cortex Paeoniae suffruticosae*) và Bồ công anh (*Herba Lactucae indicae*) là một trong 10 vị thuốc thường dùng để kê đơn điều trị trứng cá tại Trung Quốc và đã chứng minh được cơ chế chống viêm là do điều hòa giảm NO, PGE 2 và các cytokine tiền viêm và giảm biểu hiện của INOS và COX-2 thông qua việc vô hiệu hóa đường dẫn tín hiệu MAP kinase [114],[155]. Đương quy (*Radix Angelicae sinensis*), Bạch thược (*Radix Paeoniae lactiflorae*) đã được chứng minh rằng chiết xuất bôi tại chỗ hoặc uống đã làm tăng khả năng bảo vệ của hàng rào da, ngăn cản sự mất nước ở tế bào da, làm hạn chế viêm ở những bệnh nhân viêm da cơ địa, bệnh nhân bị mụn trứng cá [123].

Viêm trong trứng cá được bắt đầu bởi CD4 + trong tế bào lympho T, được điều chỉnh bởi TLR sau khi thâm nhiễm bạch cầu trung tính tạo ra gốc tự do và các enzyme protease dẫn đến vỡ tuyến bã nhờn của tuyến bã nhờn. Gốc tự do bao gồm oxy đơn chất, superoxide anion, gốc hydroxyl, hydro peroxide, lipid peroxide và nitric oxide (NO) đóng vai trò quan trọng trong mụn trứng cá viêm cũng như tổn thương mô. Do đó, thảo dược có tác dụng chống oxy hóa cũng góp phần làm giảm viêm như dịch chiết Thỏ ty tử (*Semen Custutae*) trong ethanol và trong nước cất với liều 20, 50, 100 µg/ml đều có tác dụng loại bỏ gốc tự do hydro ở DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl), chứng tỏ có tác dụng chống oxy hóa [156]. Trinh nữ tử (*Radix Ligustri Lucidi*), Phúc bồn tử (*Fructus Rubi Alceaefolii*) nghiên cứu có tác dụng chống oxy hóa phù hợp với tình trạng viêm mạn tính của trứng cá [124].

So sánh tác dụng chống viêm của ACNECA với một số chế phẩm thuốc thảo dược khác cho thấy:

Tác giả Habashy R.R và cộng sự năm 2005 nghiên cứu tác dụng chống viêm của dầu jojoba là loại thảo dược thường dùng để làm đẹp da, chống lão hóa, giảm tiết dầu. Tác dụng chống viêm của dầu jojoba được nghiên cứu trên mô hình gây viêm phù tai chuột bằng dầu croton. Ba mươi con chuột được chia ngẫu nhiên ra làm 5 nhóm đánh số từ I đến V, mỗi nhóm 6 con chuột. Nhóm I là nhóm chứng sinh học không bôi dầu croton, nhóm II đến V bôi dầu croton 20µl lên hai mặt của tai phải chuột. Sau 1h bôi dầu croton, bôi 20µl dầu jojoba 30%, dầu jojoba 50%, indomethacin 12,5% lên hai mặt của tai phải chuột nhóm III đến V. Sau 4h, lấy tổ chức tai ở phần trung tâm của cả 2 tai với đường kính 8 mm bằng dụng cụ sinh thiết để đo cân nặng. Khối lượng tai chuột là chỉ tiêu theo dõi tác dụng chống viêm của dầu jojoba. Kết quả khối lượng tai chuột nhóm II tăng 216% so với nhóm I ($p < 0,05$). Mức độ ức chế viêm cấp của chuột nhóm bôi dầu jojoba 30%, dầu jojoba 50%, indomethacin

12,5% lần lượt là 28%, 43,6%, 25,6% [157]. Trong khi đó mức độ ức chế viêm cấp của ACNECA liều thấp 1,44 g/kg là 43,42% cao hơn mức độ ức chế viêm của dầu jojoba 30% là 28% và mức độ ức chế viêm cấp của ACNECA liều cao 4,32g/kg/ngày 46,74% tương đương với mức độ ức chế viêm của dầu jojoba 50% là 43,6%.

Trịnh Lộ Lộ và cộng sự năm 2011 nghiên cứu tác dụng chống viêm của Cúc hoa (*Chrysanthemi Indici*) và Ngũ vị tiêu độc ẩm. Tác giả đã gây mô hình phù tai chuột bằng xylen, mô hình gây viêm màng bụng ở chuột bằng dung dịch Evans, tăng tính thấm mạch máu chuột gây ra bởi HAc. Kết quả có sự khác biệt khi so sánh tác dụng chống viêm của nhóm uống Cúc Hoa, nhóm uống Ngũ vị tiêu độc ẩm so với nhóm mô hình ($p < 0,05$); không có sự khác biệt khi so sánh hiệu quả chống viêm của hai nhóm với nhau [158].

Tác giả Andreza G.R. Barbosa và cộng sự năm 2017 nghiên cứu tác dụng chống viêm của *Hyptis martiusii*Benth (*Lamiaceae*) là một loại thảo dược thường được dùng chữa các bệnh dị ứng, virus, xông mặt trứng cá. Tác dụng chống viêm của *Hyptis martiusii*Benth (*Lamiaceae*) với liều 50, 75 và 100 mg/kg được nghiên cứu trên mô hình gây viêm cấp và bán cấp bằng dầu croton trên tai chuột nhắt trắng. Kết quả nghiên cứu *Hyptis martiusii*Benth (*Lamiaceae*) với liều 50, 75 và 100 mg / kg không có tác dụng chống viêm tại chỗ trên mô hình viêm cấp và bán cấp bằng dầu croton ($p < 0,05$). Tuy nhiên khi dùng đường uống *Hyptis martiusii*Benth (*Lamiaceae*) liều 100mg/kg có tác dụng chống viêm tốt trên mô hình tiêm phù chân chuột bằng carrageenin, mức độ ức chế viêm là 55,37% so với nhóm uống nước muối sinh lý [128]. Như vậy ACNECA có tác dụng chống viêm cấp và bán cấp trên mô hình gây phù tai chuột bằng croton, còn *Hyptis martiusii*Benth (*Lamiaceae*) không có tác dụng chống viêm cấp và bán cấp trên mô hình gây phù tai chuột bằng croton.

4.1.2.3. Tác dụng của ACNECA trên mô hình trứng cá động vật

❖ Các mô hình gây trứng cá trên động vật

Gây mô hình viêm dạng trứng cá trên động vật giống như ở người là sự cần thiết để đánh giá hiệu quả điều trị của các thuốc uống, thuốc mỡ, thuốc bôi Y học cổ truyền.

Có một số mô hình đã được tiến hành trên thế giới như trên chó Mexico của tác giả Schwartman nhận định dạng trứng cá không gần giống bệnh trứng cá ở người [159]. Wahlberg tiến hành gây trứng cá cấp tính trên thỏ với muối lauryl sulfat và lưỡi kim chích. Tuy nhiên mô hình này còn cách xa sự tương quan với lâm sàng [160].

Thử nghiệm trên tai thỏ là mô hình động vật phổ biến dùng để thử nghiệm các chất điều trị trứng cá. Thực tế chứng minh rằng mô hình trên tai thỏ nhạy cảm với chất gây mụn hơn da người. William và cộng sự đã tiến hành thử nghiệm gây trứng cá trên tai thỏ bằng việc bôi nhiều loại dầu khác nhau như: dầu thực vật, este, acid béo, dầu cừu và nhiều hóa chất đã được chiết xuất như acid lanolin, rượu acetyl lanolin, isopropyl lanolate, isopropyl isotearate, để xem đáp ứng của các chất này thế nào. Kết quả thu được khá là đa dạng các đáp ứng khác nhau từ phản ứng nhẹ, đến sẹo trứng cá nặng. Trong các loại dầu thực vật tự nhiên đã sử dụng chiếm tỷ lệ cao các acid béo không no Oleic, Linoleic tới 60% - 80% như dầu hạnh nhân, dầu nho, dầu táo, dầu hướng dương. Những dầu này gây ra đáp ứng viêm dạng trứng cá khá mạnh với sự tăng sừng hóa nang lông tuyến bã, tăng kích thước và chất bã trong tuyến, có thể xuất hiện viêm [161].

Trong thực tế, mô hình ở động vật không hoàn toàn giống trứng cá ở người, nghiên cứu cho thấy sự thâm và trao đổi vật chất của da có sự khác biệt về bản chất giữa động vật và người. Mô hình tăng sừng hóa tai thỏ không giống mụn trứng cá thông thường bởi vì vành tai thỏ không có vi khuẩn *C. acnes* gây trứng

cá, tổn thương viêm không xuất hiện vì không có hiện tượng vỡ thành nang tuyến bã, chất sừng hóa không được kết dính chặt chẽ [162].

Ở Việt Nam, Hoàng Văn Chương, Trần Thanh Tùng đã tiến hành thử nghiệm thành công mô hình gây trứng cá trên vành tai chuột cống trắng, giống đực bằng cách tiêm 20µl dung dịch *C. acnes* với các nồng độ vi khuẩn khác nhau trên vành tai chuột. Sau đó quan sát và đo độ dày tai chuột đưa ra kết luận: Phản ứng viêm của vành tai chuột mạnh nhất ở ngày thứ 6 với nồng độ vi khuẩn *C. acnes* 10^8 vk/ml; Giải phẫu mô bệnh học vành tai chuột sau khi gây viêm bằng tiêm *C. acnes* giống với kiểu viêm trứng cá trên người: dày sừng, thoái hóc ở thượng bì, mô đệm xung huyết và viêm, tuyến bã tăng mạnh [163].

Sau khi tham khảo các mô hình nghiên cứu về trứng cá tại Việt Nam và trên thế giới luận án triển khai gây mô hình trứng cá trên vành tai chuột cống trắng bằng vi khuẩn *C. acnes* nhằm gây tình trạng nhiễm khuẩn giống trên lâm sàng. Mô hình này là cơ sở để đánh giá tác dụng chống viêm, chống nhiễm khuẩn của các thuốc nghiên cứu. Chỉ tiêu độ dày tai chuột và mức độ tổn thương mô bệnh học được dùng để đánh giá hiệu quả điều trị của ACNECA trên mô hình trứng cá động vật.

❖ *Tác dụng ACNECA lên độ dày vành tai chuột*

Độ dày tai chuột là phản ứng viêm của tai chuột với vi khuẩn *C. acnes*. Vi khuẩn *C. acnes* gây viêm do làm tăng biểu hiện và kích hoạt Toll-like receptor 2,4, sau đó là giải phóng các yếu tố gây viêm IL-1, IL-8, IL-12 và TNF- α . Vi khuẩn *C. acnes* cũng có thể sản xuất trực tiếp hoặc gián tiếp các enzyme khác và chất kích thích gây vỡ thành nang lông giải phóng bã nhờn, vi khuẩn, tế bào sừng tích tụ ở nang lông ra xung quanh gây viêm lan rộng và sâu hơn vào các vùng dưới da [23].

Tìm hiểu kết quả đo độ dày tai chuột ở các nghiên cứu khác cũng gây mô hình trứng cá bằng tiêm vi khuẩn *C. acnes* cho thấy độ dày vành tai chuột sau tiêm vi khuẩn *C. acnes* tăng cao và duy trì ổn định từ ngày thứ 6 đến ngày thứ 10 và giảm dần về bình thường trong vòng 20 ngày, có thể tồn tại đến ngày thứ 35 [163],[129],[130]. Do đó, sau 6 ngày tiêm là thời điểm tai chuột có phản ứng viêm mạnh nhất với vi khuẩn *C. acnes* mới tiến hành chia chuột ra thành 6 lô mỗi lô 10 con chuột gồm lô chứng sinh học tiêm PBS, uống nước cất; lô mô hình tiêm *C. acnes*, uống nước cất; lô chứng dương 1 tiêm *C. acnes*, uống Isotretinoin liều 3 mg/kg/ngày; lô chứng dương 2 tiêm *C. acnes*, uống Doxycyclin liều 12 mg/kg/ngày; lô thuốc thử liều thấp tiêm *C. acnes*, uống ACNECA liều 0,72g/kg; lô thuốc thử liều cao tiêm *C. acnes*, uống ACNECA liều 2,16g/kg/ngày. Chuột lô chứng sinh học và lô mô hình được uống nước cất liên tục trong 3 tuần với thể tích 1ml/100g chuột. Chuột nhóm còn lại uống thuốc chứng dương hoặc thuốc thử trong 3 tuần với thể tích 1ml/100g chuột. Hàng ngày quan sát biến đổi xung quanh vị trí tiêm và đo độ dày vành tai chuột cả 6 nhóm tại các thời điểm sau T₀ (chưa uống thuốc), T₁ (sau 1 tuần uống thuốc), T₂ (sau 2 tuần uống thuốc), T₃ (sau 3 tuần uống thuốc).

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.21 cho thấy ACNECA có tác dụng chống viêm trên mô hình trứng cá tiêm vi khuẩn *C. acnes* thông qua cơ chế chống viêm và kháng vi khuẩn *C. acnes* đã được chứng minh trên thực nghiệm [164]. Tác dụng chống viêm của ACNECA không có sự khác biệt với thuốc uống doxycycline và isotretinoin là những thuốc đầu tay trong lựa chọn điều trị trứng cá trên lâm sàng ($p > 0,05$).

❖ **Tác dụng của ACNECA lên mức độ tổn thương mô bệnh học**

Chẩn đoán mô học được sử dụng bởi các bác sĩ lâm sàng để hỗ trợ chẩn đoán và can thiệp lâm sàng thích hợp nhất. Trên tiêu bản mô bệnh học bệnh trứng cá có thể quan sát được những vi nhân mụn trứng cá, tuy không có triệu

chúng lâm sàng nhưng mô bệnh học đã biểu hiện các nang lông tuyến bã giãn rộng có chứa các mảnh sừng nhỏ, bã nhờn, *C. acnes* và xâm nhập tế bào viêm xung quang nang lông, tuyến bã, đặc biệt là tế bào CD4+ và CD3+. Hình ảnh tổn thương mô bệnh học là bằng chứng xác thực, tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán, phân loại, theo dõi điều trị trong bệnh lý da liễu. Vì thế theo dõi tổn thương mô bệnh học để đánh giá hiệu quả điều trị của ACNECA trên mô hình trứng cá động vật là rất có ý nghĩa khoa học.

Kết quả quan sát hình ảnh mức độ tổn thương mô bệnh học từ bảng 3.22a và bảng 3.22b cho thấy tại thời điểm T3 kết quả các chỉ tiêu mức độ tổn thương mô bệnh học phù nội bào, thoát bào của nhóm uống ACNECA liều 0,72g/kg/ngày cải thiện rõ so với nhóm mô hình uống nước cất (* $p < 0,05$). Nhóm uống liều 2.16g/kg/ngày không chỉ cải thiện rõ rệt về chỉ tiêu mức độ tổn thương mô bệnh học phù nội bào, thoát bào mà còn cải thiện rõ rệt mức độ bít tắc cổ nang lông so với nhóm mô hình (+ $p < 0,05$). Nhóm uống ACNECA liều 0,72g/kg/ngày và liều 2,16g/kg/ngày có sự cải thiện tổn thương mô bệnh học ở bề mặt thượng bì, tuyến bã, tế bào viêm, xung huyết so với nhóm mô hình sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nhóm uống ACNECA liều 0,72g/kg/ngày và liều 2,16g/kg/ngày không có sự khác biệt sự cải thiện tổn thương mô bệnh học so với nhóm Isotretinoin liều 3mg/kg/ngày, Doxycyclin liều 12mg/kg/ngày ($p > 0,05$). Điều đó chứng tỏ ACNECA có tác dụng cải thiện mức độ tổn thương mô bệnh học phù nội bào, thoát bào, bít tắc cổ nang lông của trứng cá trên vành tai chuột mô hình trứng cá do tiêm *C. acnes* và mức độ cải thiện hình ảnh tổn thương viêm rõ rệt hơn mức độ tổn thương bề mặt thượng bì, tuyến bã. Kết quả nghiên cứu chẩn đoán hình ảnh mô bệnh học góp phần minh chứng rõ hơn tác dụng chống viêm, kháng khuẩn của ACNECA với liều dự kiến lâm sàng là 0,12g/kg/ngày, là cơ sở lựa chọn liều và thể lâm sàng để nghiên cứu hiệu quả của ACNECA trên bệnh nhân mắc bệnh trứng cá.

Kết quả thực nghiệm phù hợp với một số chế phẩm thảo dược đã được nghiên cứu cơ chế tác dụng lên quá trình sinh bệnh học hình thành trứng cá trên mô hình trứng cá động vật như:

Tác giả Lý Tư Kỳ năm 2018 nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Thanh tọa phương có tác dụng làm giảm kích thước tuyến bã của chuột đồng vàng trên mô hình trứng cá động vật. Nghiên cứu được tiến hành trên 60 con chuột đồng vàng giống đực sau khi gây mô hình trứng cá thể thấp nhiệt được chia ngẫu nhiên làm 5 nhóm gồm nhóm đối chứng nước muối sinh lý, nhóm đối chứng dương spironolacton 0,7mg/ml, nhóm nghiên cứu Thanh tọa phương liều thấp 1,14g/ml, nhóm nghiên cứu Thanh tọa phương liều trung bình 2,28g/ml và nhóm nghiên cứu Thanh tọa phương liều cao 4,56g/ml, các nhóm dùng thuốc thử tương ứng uống liên tục 30 ngày. Chỉ tiêu quan sát là những thay đổi kích thước tuyến bã và chất bã trên mô bệnh học. Kết quả ba liều Thanh tọa sang và spironolacton đều giảm kích thước của tuyến bã và giảm tiết chất bã chuột đồng vàng so với nhóm chứng sinh học ($p < 0,05$). Kết luận thuốc thảo dược Thanh tọa sang có ức chế sự tăng sinh và bài tiết quá mức của tuyến bã nhờn, cải thiện cấu trúc tuyến bã nhờn [100]. Lý Tư Kỳ còn đánh giá tác dụng chống viêm, kháng khuẩn, kháng androgen của thuốc Thanh tọa thang bằng cách lấy máu ở mí mắt và đo nồng độ testosterone (T), estradiol (E2), dihydrotestosterone (DHT), FFA và đo nồng độ IL-1 α và TNF- α bằng phương pháp Elisa sau 30 ngày uống thuốc thử. Kết quả ba liều Thanh tọa sang và spironolacton đều giảm nồng độ testosterone (T), estradiol(E2), dihydrotestosterone (DHT) và FFA so với nhóm chứng sinh học ($p < 0,05$). Nồng độ IL-1 α và TNF- α ở ba liều Thanh tọa sang và spironolacton thấp hơn nhiều so với nhóm chứng ($p < 0,05$). Khi phân tích các thành phần hóa học của Thanh tọa sang bằng phương pháp sắc ký lỏng kết quả Thanh tọa sang chứa một loạt các thành phần hóa học có tác dụng kháng khuẩn, chống viêm, kháng androgen [7].

Tác giả Pandey và cộng sự năm 2012, đánh giá trên in-vitro và in-vivo tác dụng điều trị trứng cá của dịch chiết cỏ và dịch chiết nước của rễ các loài nghệ vàng (*Curcuma aromatica*, *Curcuma amada*, *Curcuma zedoaria*) và vỏ cây Gáo tròn (*Adina cordifolia*). Chuột đực Wistar trưởng thành sau khi gây mô hình trứng cá được chia làm 11 nhóm mỗi nhóm 6 con gồm nhóm chứng sinh học không tiêm *C. acnes* uống nước cất, nhóm mô hình tiêm *C. acnes* uống nước cất, 9 nhóm còn lại tiêm *C. acnes* và uống thuốc thử tương ứng là dịch chiết cỏ và dịch chiết nước của rễ nghệ, vỏ cây Gáo tròn. Sau điều trị tổn thương mô bệnh học của chuột gây mô hình trứng cá trở về bình thường. Vào ngày thứ 10 có sự giảm đáng kể mức độ viêm ở nhóm dịch chiết cỏ của *C. zedoaria*, *C. aromatica*, *C. amada* and *A. cordifolia* respectively ($0,189 \pm 0,0056$; $0,192 \pm 0,0024$; $0,221 \pm 0,027$; $0,269 \pm 0,0214$) ($p < 0,01$). Ở dịch chiết nước của *C. zedoaria*, *C. aromatica*, *C. amada* and *A. cordifolia* respectively có sự giảm viêm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) là ($0,280 \pm 0,0056$; $0,294 \pm 0,0260$; $0,339 \pm 0,0047$; $0,376 \pm 0,0370$). Ngày thứ 10 sau gây mô hình trứng cá cắt tai 3 con chuột mỗi nhóm làm giải phẫu bệnh 3 con còn lại đo độ dày tai chuột đến ngày thứ 35. Nghiên cứu trên in-vitro cho thấy nồng độ ức chế tối thiểu sự phát triển của vi *C. acnes* của dịch chiết cỏ nghệ và Gáo tròn là 125 $\mu\text{g/ml}$ và dịch chiết nước là 250 $\mu\text{g/ml}$. Kết luận dịch chiết cỏ và dịch chiết nước của rễ các loài nghệ vàng (*Curcuma aromatica*, *Curcuma amada*, *Curcuma zedoaria*) và vỏ cây Gáo tròn (*Adina cordifolia*) có tác dụng kháng vi khuẩn *C. acnes*, có tác dụng chống viêm, cải thiện tổn thương mô bệnh học trên mô hình trứng cá động vật [129].

Do điều kiện thời gian và tài chính có hạn nên luận án mới chỉ đánh giá tác dụng chống viêm, kháng khuẩn và tác dụng của ACNECA trên mô hình trứng cá động vật, chưa đánh giá xem ACNECA có tác dụng giảm tiết chất bã hay tác dụng kháng androgen hay không mặc dù thành phần bài thuốc có

những vị thuốc được nghiên cứu chứng minh tác dụng kháng androgen, giảm tiết dầu như Sa nhân (*Fructus Amomi*), Đan sâm (*Radix Salviae miltiorrhizae*), Cam thảo (*Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*), Hoàng cầm (*Scutellaria baicalensis Georgi*). Tác giả Yin H và cộng sự nghiên cứu các thành phần estrogen có trong Sa nhân (*fructus amomi* được) phân tách bằng hệ thống sắc ký phân bố ngược dòng tốc độ cao (High speed countercurrent chromatography - HSCCC) và sắc ký cột (High Performance Liquid Chromatography - HPLC). Kết quả thu được diarylheptanoids được chứng minh là các hợp chất hoạt động estrogen chính trong Sa nhân (*fructus amomi*). Xác định diarylheptanoids trong Sa nhân (*fructus amomi*) từ nhiều nguồn gốc khác nhau cho thấy Sa nhân (*fructus amomi*) chứa hơn 0,5% tổng diarylheptanoids. Kết quả cho thấy Sa nhân (*fructus amomi*) là một nguồn thực phẩm giàu diarylheptanoids có hoạt động estrogen [118]. Estrogen có thể ảnh hưởng đến sự hình thành bã nhờn thông qua (1) ức chế phản hồi tiêu cực của trục tuyến sinh dục, (2) tăng sản xuất globulin liên kết với hormone giới tính (SHBG) ở gan, do đó làm giảm testosterone huyết thanh tự do, (3) chống lại trực tiếp hoạt động của testosterone trong tế bào bã nhờn, (4) ảnh hưởng đến sự điều hòa di truyền của tuyến bã nhờn và sự hình thành bã nhờn [165]. Tác giả Seki và cộng sự năm 1993 nghiên cứu tác dụng của một số Flavonoid (Wogonin) có trong Hoàng cầm (*Scutellaria baicalensis Georgi*) có tác dụng làm ức chế sinh tổng hợp chất bã trên tuyến bã của tai chuột mô hình chuột do CH₃ 14COONa (14C-acetat) [119]. Các nghiên cứu lâm sàng Trung Quốc đã chỉ ra rằng Tanshinone có trong Đan sâm (*Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*) có tác dụng đáng kể trong việc giảm bài tiết bã nhờn và được sử dụng để điều trị mụn trứng cá và viêm da tiết bã. Tác dụng giảm tiết bã nhờn do Tan IIA là thành phần dược lý hiệu quả nhất của Tanshinone. Tan IIA ức chế đáng kể sự biểu hiện của SREBP-1 do DihydroTestosteron (DHT) gây ra, điều hòa quá trình

phiên mã các gen enzyme liên quan đến tổng hợp lipid và làm giảm đáng kể việc sản xuất và tiết lipid [120]. Armanini D và cộng sự đã nghiên cứu tác dụng của Cam thảo đối với chuyển hóa androgen ở chín phụ nữ khỏe mạnh từ 22 đến 26 tuổi bằng cách cho uống 5 g chế phẩm từ Cam thảo (chứa 7,6% W.W axit glycyrrhizic) mỗi ngày trong hai chu kỳ kinh nguyệt. Chỉ tiêu theo dõi là nồng độ testosterone, aldosterone và cortisol trong huyết thanh được đo bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ. Tổng testosterone huyết thanh giảm từ $27,8 \pm 8,2$ xuống $19,0 \pm 9,4$ trong tháng đầu tiên và xuống $17,5 \pm 6,4$ ng/dL trong tháng thứ hai của trị liệu ($p < 0,05$) và trở lại mức trước điều trị sau khi ngừng thuốc. Androstenedione, cortisol không thay đổi đáng kể trong quá trình điều trị. Cam thảo có thể làm giảm testosterone huyết thanh có thể là ức chế 17-hydroxapaseoid dehydrogenase và 17-20 lyase [121],[122].

4.2. Hiệu quả của ACNECA trên lâm sàng trong điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ vừa

Nghiên cứu thử nghiệm trên lâm sàng là bước tiếp theo của giai đoạn nghiên cứu độc tính, tác dụng của chế phẩm cốm tan trên thực nghiệm. ACNECA đã được nghiên cứu, được sản xuất theo một quy trình chặt chẽ, đạt tiêu chuẩn cơ sở, đạt tiêu chuẩn chất lượng thành phẩm, đạt tiêu chuẩn hồ sơ dược và hồ sơ dược lý được phép thử nghiệm trên lâm sàng ở những bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu.

4.2.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu đánh giá hiệu quả của ACNECA trên người sử dụng phương pháp nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên có đối chứng, tiến cứu. Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng đòi hỏi nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng phải có sự tương đồng về các chỉ tiêu theo dõi trước khi tiến hành can thiệp phương pháp điều trị. Kết quả nghiên cứu từ bảng 3.23 cho thấy hầu hết các yếu tố giới tính, nhóm tuổi, thời gian mắc bệnh, yếu tố thuận

lợi mọc mụn, số lượng tổn thương, trước điều trị được xét đến giữa hai nhóm đối tượng để đánh giá tại thời điểm trước điều trị có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cả hai nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng đều có mức độ trứng cá vừa theo YHHĐ và trứng cá thể thấp nhiệt theo YHCT. Điều này cho thấy hai nhóm đối tượng là nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng có sự tương đồng để tiến hành so sánh hiệu quả điều trị giữa hai nhóm. Sự tương đồng giữa hai nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng giúp đánh giá hiệu quả điều trị trên người của thuốc thử ACNECA có ý nghĩa khoa học.

Chế phẩm ACNECA được xây dựng công thức dựa trên biện chứng luận trị điều trị chứng Tọa sang theo lý luận Y học cổ truyền và đã xác định được đích tác dụng kháng khuẩn và chống viêm của thuốc lên cơ chế bệnh sinh gây bệnh trứng cá trên thực nghiệm vì vậy mà đối tượng nghiên cứu được lựa chọn ở đây 100% là bệnh nhân trứng cá thể thấp nhiệt, mức độ vừa, biểu hiện lâm sàng chủ yếu là mụn mủ, sần đỏ, da bóng nhờn với số lượng tổn thương trứng cá trung bình từ 30 đến 125.

4.2.2. Kết quả điều trị trên người

Đánh giá hiệu quả trên lâm sàng dựa trên tác dụng điều trị (tác dụng chữa bệnh) là tác dụng làm giảm hoặc khỏi bệnh và tác dụng có lợi cho sức khỏe là tác dụng làm tăng chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Tác dụng điều trị được đánh giá bằng cách đếm số lượng tổn thương mụn trứng cá và đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc ACNECA trên chứng trạng YHCT. Dựa trên tổng số lượng tổn thương trứng cá trước sau điều trị để tính mức độ tổn thương trứng cá và mức độ hiệu quả điều trị. Tác dụng có lợi cho sức khỏe được đánh giá bằng chỉ số chất lượng cuộc sống của bệnh nhân da liễu (DLQI) và mức độ hài lòng của bệnh nhân.

❖ Đánh giá sự cải thiện về số lượng tổn thương

Bệnh trứng cá trên lâm sàng có tổn thương cơ bản là các sần nổi cao hơn mặt da, vị trí sần ở nang lông tuyến bã, phân bố sần trứng cá tập trung ở vùng

da tiết bã nhờn nhiều như mặt, lưng, ngực, vùng sinh dục,... Tôn thương sẩn trứng cá bao gồm mụn đầu trắng, đầu đen, sẩn đỏ, mụn mủ, cục, nang. Các sẩn mụn trứng cá trên lâm sàng là biểu hiện kết quả của các diễn biến 4 cơ chế bệnh sinh hình thành nên mụn trứng cá: tăng sừng hóa cổ nang lông, tăng tiết bã nhờn, vi khuẩn *C. acnes* và viêm. Loại đáp ứng viêm quyết định hình thái tổn thương viêm trên lâm sàng: đáp ứng viêm có nhiều bạch cầu đa nhân trung tính trên lâm sàng chủ yếu là mụn mủ; đáp ứng viêm có nhiều lympho bào, tế bào khổng lồ, trên lâm sàng chủ yếu là cục, nang. Sự tăng tiết chất bã kèm sừng hóa cổ nang lông tuyến bã làm chất bã không thoát ra ngoài được, sau đó cô đặc dần hình thành nhân trứng cá. Trong quá trình tiến triển của nhân trứng cá dưới tác động của *C. acnes*, phản ứng viêm và miễn dịch sẽ hình thành nên những tổn thương khác như: sẩn < 5mm đường kính nổi lên và tấy đỏ, chúng có thể hồi phục trong vài ngày nhưng thường tiến triển thành mụn mủ nông, mụn mủ này chứa dịch mủ màu trắng vàng có thể tự lành không để lại sẹo. Khi tổn thương viêm trở nên nặng và mạn tính hình thành nên cục có kích thước lớn hơn 5mm và nhỏ hơn 1cm đường kính, chúng gây đau sưng, đỏ và hơi tím. Nang là tập hợp 2-3 cục, sưng lên, quá trình viêm đã hóa mủ chứa dịch vàng lẫn máu, kích thước > 1 cm đường kính. Nang, cục là những tổn thương viêm sâu khi khỏi thường để lại sẹo. Từ những tổn thương này hay những kích thích tại chỗ sẽ gây nên tổn thương thứ phát như dát thâm, sẹo, dẫn mạch...[19]. Xét trên khía cạnh YHCT thì những tổn thương nhân mụn chưa viêm là do phong nhiệt, khi sẩn đỏ là có thấp nhiệt, hóa mủ là có đàm, khi tổn thương lâu ngày, mạn tính hình thành nang, cục là có uất kết và huyết ú. Nó cũng phản ánh tiến trình nặng dần lên của tổn thương mụn [166].

Do tổn thương cơ bản của bệnh trứng cá thông thường là những sẩn nhân mụn nên luận án lựa chọn phương pháp đếm số lượng từng loại tổn thương mụn trứng cá trước và sau khi uống thuốc thử để đánh giá hiệu quả điều trị.

Đánh giá kết quả điều trị sau 30 ngày và 60 ngày điều trị ở mỗi nhóm nghiên cứu và đối chứng, số lượng từng loại tổn thương cơ bản, tổng số lượng tổn thương đều giảm so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). So sánh kết quả điều trị sau 30 ngày giữa nhóm nghiên cứu và đối chứng, tổng số lượng tổn thương ở nhóm đối chứng giảm đi nhiều hơn so với ở nhóm nghiên cứu nhưng sự khác biệt đều không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So sánh kết quả điều trị 60 ngày giữa nhóm nghiên cứu và đối chứng, tổng số lượng tổn thương ở nhóm đối chứng giảm đi nhiều hơn so với ở nhóm nghiên cứu sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Khi đánh giá hiệu quả điều trị dựa trên sự thay đổi số lượng tổn thương mới chỉ đánh giá được số lượng tổn thương trước sau điều trị giảm có ý nghĩa thống kê hay không chứ chưa phản ánh được mức độ cải thiện hiệu quả điều trị của từng nhóm để có thể so sánh mức độ hiệu quả điều trị giữa nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng. Vì thế luận án tiến hành đánh giá hiệu quả điều trị dựa trên mức độ cải thiện hiệu quả điều trị.

❖ *Đánh giá mức độ hiệu quả điều trị*

Luận án tiến hành đánh giá hiệu quả điều trị dựa trên mức độ cải thiện hiệu quả điều trị bằng cách chia trên mức độ cải thiện hiệu quả điều trị ra làm 4 mức độ: Tốt - Tổng số tổn thương giảm $\geq 90\%$ so với trước điều trị; Khá - Tổng số tổn thương giảm $\geq 60\% - < 90\%$ so với trước điều trị; Trung bình - Tổng số tổn thương giảm $\geq 20\% - < 60\%$ so với trước điều trị; Kém - Tổng số tổn thương giảm $< 20\%$ so với trước điều trị hoặc tiến triển theo chiều hướng xấu đi. Chỉ tiêu theo dõi này tham khảo trong “Nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng thuốc Đông dược, Tân dược, Nhà xuất bản Khoa học và Công nghệ Y học Trung Quốc” [84].

Kết quả nghiên cứu từ bảng 3.25 cho thấy ở nhóm nghiên cứu uống ACNECA có tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả “Tốt” tăng từ 0% (T30) lên 22%

T60) và tăng tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả “ Khá ” từ 26% (T30) lên 40% (T60), tổng hiệu quả điều trị sau 30 ngày là 92,0%, tổng hiệu quả điều trị sau 60 ngày là 100,0%.

So sánh hiệu quả điều trị của nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng, sau 60 ngày, nhóm nghiên cứu có bệnh nhân đạt hiệu quả điều trị Tốt và đạt hiệu quả Khá là 26% và nhóm đối chứng 34% sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Sau 60 ngày, nhóm đối chứng có bệnh nhân đạt hiệu quả điều trị Tốt và Khá là 88% cao hơn so nhóm nghiên cứu là 62% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu của luận án thấp với nghiên cứu của tác giả Đoàn Chí Cường năm 2018 dùng Hoàng liên giải độc thang điều trị cho 40 bệnh nhân trứng cá thể thấp nhiệt mức độ vừa và nhẹ. Sau 28 ngày điều trị 92,5% đạt hiệu quả điều trị, trong đó không có bệnh nhân đạt kết quả Tốt, 52,5% bệnh nhân đạt kết quả Khá, 40% bệnh nhân đạt kết quả Trung Bình. Có lẽ do đối tượng nghiên cứu của Đoàn Chí Cường có cả mức độ nhẹ và trung bình, có tổng số lượng tổn thương $32,1 \pm 18,1$, ít hơn nhiều so với nhóm uống ACNECA có tổng số tổn thương $66,32 \pm 25,27$ [106]. Kết quả nghiên cứu của luận án cao hơn nghiên cứu của tác giả Thẩm Tân Long năm 2018 dùng Ngũ vị tiêu độc ẩm gia giảm kết hợp vitamin A acid điều trị trứng cá nam giới mức độ trung bình và nặng (thể nhiệt độc và huyết ứ). Sau 8 tuần điều trị, 100% bệnh nhân có hiệu quả điều trị, trong đó đạt hiệu quả Tốt 19,0% thấp hơn kết quả nghiên cứu của luận án có hiệu quả Tốt 22,0% sau 60 ngày, có lẽ do bệnh nhân là nam thuộc thể nặng nhiệt độc, huyết ứ của YHCT [167]. Kết quả nghiên cứu của luận án thấp hơn với nghiên cứu của tác giả Lý Tinh Tinh năm 2013 dùng Ngũ vị tiêu độc ẩm trong uống ngoài đắp điều trị 60 bệnh nhân trứng cá thể thấp nhiệt uẩn kết. Sau 4 tuần điều trị, 100% bệnh nhân có hiệu quả, trong đó bệnh nhân đạt hiệu quả Tốt 71,43% cao hơn kết quả luận án, có lẽ do Lý Tinh Tinh kết hợp trong uống ngoài bôi làm tăng hiệu quả điều trị của bài thuốc [81].

❖ **Mức chuyển độ tổn thương trứng cá theo Jerry KL Tan - 2008**

Có nhiều phương pháp khác nhau phân mức độ nặng của trứng cá thông thường như khám lâm sàng và đếm tổn thương hoặc sử dụng công nghệ phức tạp như quang học huỳnh quang, quang học phân cực ánh sáng, kính hiển vi quang học video và định lượng mức độ sản xuất chất bã. Những phương pháp phân mức chuyển độ tổn thương trứng cá theo Jerry KL Tan -2008 là phổ biến nhất hiện đang được sử dụng. Mức độ tổn thương trứng cá theo Jerry KL Tan -2008 gồm: Mức độ nhẹ là <20 tổn thương không viêm, hoặc < 15 tổn thương viêm, hoặc tổng số lượng tổn thương <30; Mức độ vừa là 20-100 tổn thương không viêm, hoặc 15-50 tổn thương viêm, hoặc 30-125 tổng số lượng tổn thương; Mức độ nặng là >5 nốt/cục hoặc > 100 tổn thương không viêm, hoặc >50 tổn thương viêm, hoặc >125 tổng số lượng tổn thương. Luận án sau khi phân loại mức độ tổn thương và quy đổi mức độ tổn thương thành ba mức điểm: Mức độ nhẹ - 1 điểm; Mức độ vừa - 2 điểm; Mức độ nặng - 3 điểm. Sau đó tính trung bình mức độ tổn thương trước và sau khi điều trị để đánh giá hiệu quả của thuốc thử. Trong da liễu phân độ tổn thương trứng cá để lựa chọn phác độ điều trị cho phù hợp và theo dõi diễn biến hiệu quả điều trị để kịp thời điều chỉnh đơn thuốc cho phù hợp với bệnh nhân.

Từ bảng 3.26, tại thời điểm T30 và T60, cả hai nhóm nghiên cứu và đối chứng đều giảm mức độ tổn thương trứng cá so với trước khi uống thuốc điều trị ($p<0,001$). Khi so sánh mức độ tổn thương trứng cá giữa hai nhóm nghiên cứu và đối chứng tại thời điểm T30 không có sự khác biệt ($p>0,05$), tại thời điểm T60 mức độ tổn thương trứng cá nhóm đối chứng giảm nhiều hơn nhóm nghiên cứu ($p<0,001$).

❖ **Đánh giá sự thay đổi các chứng trạng theo YHCT**

Phần lớn bệnh nhân cũng như các bác sĩ chỉ quan tâm đến tổn thương nhân mụn trứng cá mà chưa quan tâm đến các chứng trạng toàn thân theo tiêu chí của

YHCT như chứng nhiệt, chứng thấp, chứng ú trong bệnh trứng cá, gây biểu hiện lâm sàng là táo bón, hơi thở hôi, tổn thương đau nhức, ngứa- đây cũng là điểm mới trong tiêu chí đánh giá hiệu quả điều trị trứng cá bằng thuốc uống YHCT ở Việt Nam.

Trong luận án, các bệnh nhân trứng cá thông thường được lựa chọn theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Bộ Y tế trong Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh Da liễu năm 2015 [125]. Tất cả các bệnh nhân được khám lâm sàng và cận lâm sàng theo Y học hiện đại. Sau đó thông qua tư vấn của Y học cổ truyền chọn những bệnh nhân thuộc thể lâm sàng theo Y học cổ truyền là thể Thấp nhiệt [84]. Trứng cá thể Thấp nhiệt có biểu hiện lâm sàng da bóng nhờn, chủ yếu là tổn thương sẩn và mụn mủ có tính chất đau, có thể có vảy tiết, miệng hôi, táo bón, tiểu vàng, lưỡi đỏ, rêu vàng nhớt, mạch hoạt sắc[84]. Chứng trạng trong YHCT là những cảm giác chủ quan của người bệnh và những biểu hiện cơ thể mà bác sĩ khám lâm sàng thu được. Có 8 chỉ tiêu chứng trạng YHCT được đánh giá theo dõi trong bệnh trứng cá thể thấp nhiệt là hình thái tổn thương, sắc mặt, ngứa, đau, đại tiện táo, nước tiểu vàng, khô miệng, hôi miệng. Các chỉ tiêu chứng trạng hình thái tổn thương, đại tiện táo, nước tiểu vàng, khô miệng, hôi miệng cho điểm từ 0 đến 3 điểm tùy theo mức độ nặng của chứng trạng. Các chỉ tiêu chứng trạng sắc mặt, ngứa, đau cho điểm số 0 nếu chứng trạng bình thường, nếu có dấu hiệu chứng trạng thì cho điểm số 1. Tổng điểm số tất cả các chỉ tiêu chứng trạng YHCT của mỗi bệnh nhân dao động từ 0 đến 18 điểm.

Bảng 3.27 cho thấy sau 60 ngày điều trị điểm số các chỉ tiêu chứng trạng YHCT như hình thái tổn thương, ngứa, táo bón, khô miệng, hôi miệng, tiểu tiện vàng trong nhóm nghiên cứu đều giảm đi so với trước nghiên cứu với sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,0001$), điều này chứng tỏ hiệu quả của ACNECA trong giảm số lượng mụn trứng cá và các triệu chứng bệnh lý theo YHCT.

Trong khi đó ở nhóm ĐC sau điều trị thì chỉ tiêu chứng trạng ngứa, đại tiện táo, nước tiểu vàng, hôi miệng không thay đổi đáng kể so với thời điểm trước ($p>0,05$).

Ngứa là chứng trạng hay gặp nhất trong bệnh da liễu. Ngứa là do các tà khí phong, thấp, nhiệt, trùng gây nên hoặc do khí huyết không điều hòa mà thành. Tùy vào nguyên nhân ngứa khác nhau mà tính chất ngứa cũng khác nhau. Nếu ngứa do phong thì tính chất ngứa di chuyển, dễ thay đổi, có xu hướng đi lên trên nên ngứa nhiều vùng đầu mặt cổ. Nếu ngứa do thấp thường kèm theo tổn thương mụn nước, bông nước, mụn mủ vì thấp có xu hướng đi xuống nên tổn thương thường thấy ở vùng thấp cơ thể. Nếu ngứa do nhiệt thường kèm theo nóng, đỏ, ngứa tăng thêm khi gặp nóng. Nếu ngứa do trùng thường có kèm theo cảm giác khó chịu trong da và bệnh có lây lan. Nếu ngứa do hư dưỡng thường kèm theo da khô nứt nẻ, bong tróc, ngứa nhiều về đêm, gãi không hết ngứa, do huyết hư sinh phong mà thành. Nếu ngứa do liễm dưỡng là do khí huyết lưu thông tốt kích thích lên da non, thường hay gặp ở những tổn thương đang lên tổ chức hạt. Trong bệnh trứng cá thể thấp nhiệt thì chứng trạng ngứa chủ yếu do hai nguyên nhân là thấp và nhiệt kết hợp với nhau mà thành với tổn thương chính là những sẩn đỏ, mụn mủ.

Trứng cá theo quan niệm của YHCT nguyên nhân gây bệnh có vai trò chủ yếu của nhiệt, nhiệt là dương tà gây bệnh ở phần biểu và phần trên của cơ thể, tấn công vào kinh dương minh và kinh thái dương bởi vậy mà mụn trứng cá đa số đều ở mặt, nhiệt thường có biểu hiện sắc đỏ và nóng nên chứng trạng đỏ mặt được dùng làm chỉ tiêu theo dõi hiệu quả điều trị của ACNECA. Hiệu quả cải thiện các chỉ số chứng trạng ngứa, đỏ mặt của YHCT có thể lý giải do trong ACNECA có Kim ngân hoa một số vị thuốc có tác dụng khu phong thanh nhiệt giải độc, tác dụng khu phong thanh nhiệt tăng lên khi dùng kết hợp với Liên kiều là vị thuốc thanh nhiệt ở tạng tâm, thanh thấp nhiệt ở tỳ vị,

tản mọi chứng hỏa nhiệt, tiêu mọi chứng hỏa trệ, thanh hỏa tà cho cả lục kinh. Do đó ACNECA có tác dụng cải thiện chứng trạng ngứa, đỏ mặt do thấp nhiệt. Chứng trạng hôi miệng do tỳ vị thấp nhiệt gây ra cũng vì thế mà cải thiện theo.

Theo lý luận Y học cổ truyền mụn trứng cá chủ yếu do thận âm thận dương thiên thiên mất đi khả năng điều khiển cân bằng, thận âm bất túc dẫn tới tương hỏa quá vượng, cộng thêm hậu thiên ẩm thực sinh hoạt không điều độ, phế vị hỏa nhiệt thượng chung lên đầu mặt, huyết nhiệt uất trệ mà thành mụn [82]. Theo lý luận ngũ hành, thận hành thủy, phế hành kim, thận âm bất túc không nuôi dưỡng được tạng phế, dẫn đến phế âm hư, âm hư sinh nội nhiệt nên trứng cá có chứng trạng khô miệng, tiểu vàng. Ở mặt chủ yếu kinh phế và kinh vị, phế chủ bì mao, phế biểu lý với đại trường, nếu chế độ ăn không tốt, ăn quá nhiều cao lương mỹ vị, đại tràng tích nhiệt, nhiệt gây ra chứng trạng hôi miệng và táo bón, nhiệt từ đại trường sang phế vị. Từ đó gây ra phế vị huyết nhiệt sinh ra chứng trạng mặt đỏ, sẩn mụn, mụn mủ. Vị thuốc Hoàng cầm có tác dụng thanh mọi chứng nhiệt ở phế; Dương quy, Bạch Thược có tác dụng bổ âm huyết, can huyết; Trinh nữ tử, Phúc bồn tử, Thổ ty tử bổ can thận, các vị thuốc phối hợp với nhau có tác dụng cải thiện chứng trạng khô miệng, tiểu vàng, đại tiện táo do âm hư, huyết nhiệt mà thành.

Mủ là do huyết nhục hóa thành, nếu mủ đặc là khí huyết đầy đủ, nếu mủ loãng là khí huyết hư. Chứng trạng đau là do khí huyết ứ trệ, kinh mạch bế tắc Do thận âm bất túc, phế vị huyết nhiệt, lâu ngày chung đốt tân dịch tích tụ thành đàm, âm hư huyết không lưu thông mà ứ lại mà gây đau. Đàm và huyết ứ kết giao ở mặt sinh ra nang cục, sẹo. Vị thuốc Đan bì, Đan sâm có tác dụng lương huyết, hoạt huyết, giúp khử mủ tiêu viêm; Hạ khô thảo, Bồ công anh có tác dụng nhuận kiên, tiêu ung làm cải thiện chứng trạng đau trên lâm sàng [168],[9].

❖ ***Bảng đánh giá chỉ số chất lượng cuộc sống bệnh Da liễu***

Mụn trứng cá thường không ảnh hưởng lớn đến sức khỏe, không nguy hiểm đến tính mạng nhưng ảnh hưởng nhiều đến thẩm mỹ, tâm lý bệnh nhân. Tổn thương tâm lý kéo dài khiến cho cuộc sống cá nhân và gia đình, các mối quan hệ trong xã hội bị ảnh hưởng, hiệu quả công việc hoặc học tập bị giảm sút. Chính vì vậy, mụn trứng cá là một trong những bệnh da ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Trong điều kiện một nước đang phát triển như Việt Nam thì những nghiên cứu về mụn trứng cá mới quan tâm đến sự cải thiện của tổn thương thực thể là các nhân mụn trứng cá, chưa nhiều đề tài quan tâm toàn diện đến ảnh hưởng của bệnh trứng cá đến tổn thương tâm lý. Việc đánh giá tác động của trứng cá đến chất lượng cuộc sống là cần thiết để phát hiện những bệnh nhân có nguy cơ bị ảnh hưởng tiêu cực để có thể lựa chọn các phương pháp điều trị tích cực hơn, tránh lựa chọn phương pháp làm nặng thêm ảnh hưởng đến tâm lý của bệnh nhân. Theo dõi điểm số chất lượng cuộc sống trong quá trình điều trị cũng giúp đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị, giúp quản lý bệnh nhân và chăm sóc bệnh nhân tốt hơn [169].

Chỉ số đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh da liễu (DLQI) dựa trên bảng câu hỏi cho bệnh nhân do Finlay và Khan thiết kế năm 1994, sau đó được sử dụng rộng rãi trong các cộng đồng khác nhau. Bảng câu hỏi gồm có 10 câu hỏi trắc nghiệm, mỗi câu hỏi có điểm từ 0 đến 3, tổng điểm chất lượng cuộc sống bệnh da liễu (DLQI) của mỗi bệnh nhân sẽ là tổng điểm số của mỗi câu hỏi có giá trị từ 0 đến 30 điểm, bệnh nhân có tổng điểm số chất lượng cuộc sống bệnh da liễu (DLQI) càng cao thì chất lượng cuộc sống càng bị ảnh hưởng bởi bệnh trứng cá. Bảng câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh da liễu (DLQI) có 6 phần gồm triệu chứng và cảm giác (câu hỏi 1 và 2); các hoạt động thường nhật hàng ngày (câu hỏi 3 và 4); giải trí và thời gian rảnh rỗi (câu hỏi 5 và 6); nghề nghiệp và quan hệ cá nhân (câu hỏi 8 và 9); điều trị (câu hỏi 10) [133].

Từ bảng 3.28 cho thấy điều trị làm cải thiện điểm số chất lượng cuộc sống của nhóm NC từ $10,06 \pm 4,11$ xuống còn $2,98 \pm 3,98$ sau 60 ngày điều trị ($p < 0,001$). Khi so sánh sự cải thiện điểm số chất lượng cuộc sống của hai nhóm NC và nhóm ĐC sau 60 ngày điều trị thì nhóm ĐC cải thiện tốt hơn ($p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu của đề tài tương đương với kết quả nghiên cứu của Phan Thị Hoa năm 2018 đánh giá điểm số chất lượng cuộc sống của 109 bệnh nhân trứng cá trước khi bôi dịch chiết rễ cây Ba bét lùn là $11,26$ và sau khi điều trị là $2,41$ ($p < 0,001$) [8]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hồng Nhung năm 2014 trên 389 bệnh nhân trứng cá tham gia đánh giá điểm số chất lượng cuộc sống thì tổng điểm trung bình là $12,95 \pm 5,4$ điểm (điểm dao động từ 1 đến 26 điểm) [169].

❖ *Đánh giá mức độ hài lòng*

Từ bảng 3.29 cho thấy sự hài lòng sau 60 ngày điều trị điều trị ở nhóm NC là 82%, không có bệnh nhân nào là không hài lòng với phương pháp điều trị. Mức độ hài lòng của bệnh nhân sau 60 ngày điều trị của nhóm NC và nhóm ĐC là như nhau ($p > 0,05$). Bệnh nhân nhóm nghiên cứu không chỉ hài lòng về hiệu quả điều trị cải thiện số lượng tổn thương, chế phẩm dễ uống, tiện sử dụng mà còn hài lòng với những cải thiện chứng trạng YHCT như khô miệng, táo bón, hơi thở hôi, nước tiểu vàng, ngứa. Trong khi nhóm đối chứng các chứng trạng táo bón, hơi thở hôi, nước tiểu vàng cải thiện rất ít lại còn xuất hiện thêm một số tác dụng không mong muốn như khô môi, bong vảy da mặt, rụng tóc, đau nhức xương [Bảng 3.33]. Tác dụng không mong muốn khi uống isotretinoin làm cho bệnh nhân khó chịu thấy không yên tâm điều trị, bác sĩ phải thường xuyên giải thích động viên để bệnh nhân tiếp tục liệu trình. Do đó, xu hướng ngày càng nhiều bệnh nhân trứng cá lựa chọn thuốc YHCT ít tác dụng không mong muốn để điều trị. Năm 2016 Đinh Thị Lê

Thành nghiên cứu trong số 118 bệnh nhân trứng cá đến khám tại Bệnh viện Da liễu Trung ương thì có 14 bệnh nhân được khảo sát có tiền sử đã hoặc đang sử dụng thuốc đông y để điều trị trứng cá [170]. Thói quen sử dụng thuốc YHCT để phòng và chữa bệnh của ông cha ta được hình thành trước khi xuất hiện thuốc Tây y, nó đã chứng minh được tính an toàn và hiệu quả qua nhiều thế hệ cổ xưa.

4.2.3. Tác dụng không mong muốn

❖ *Đánh giá tác dụng không mong muốn trên lâm sàng*

Bảng 3.30 cho thấy trong quá trình điều trị nhóm NC không xảy ra tác dụng không mong muốn nào. Kết quả nghiên cứu này góp phần chứng minh tính an toàn của thuốc uống YHCT trong chăm sóc và điều trị bệnh nhân trứng cá và nó tương đồng với nhiều nghiên cứu sử dụng thuốc YHCT trong điều trị trứng cá như:

Hứa Quan Thương năm 2019 tiến hành nghiên cứu tính an toàn và hiệu quả điều trị trứng cá của Nhân trần giải độc thang. Nghiên cứu tiến hành trên 200 bệnh nhân bị mụn nhập viện từ tháng 6 năm 2016 đến tháng 6 năm 2018. Nhóm đối chứng được điều trị bằng kem vitamin A và nhóm nghiên cứu được điều trị bằng thuốc Nhân trần giải độc thang. Tỷ lệ tác dụng phụ nhóm đối chứng cao hơn đáng kể so với nhóm nghiên cứu ($p < 0,05$). Tỷ lệ hiệu quả nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm đối chứng ($p < 0,05$). Nhân trần giải độc thang an toàn và hiệu quả trong điều trị trứng cá nên áp dụng rộng rãi [102] .

Lý Băng năm 2019 quan sát hiệu quả của châm cứu kết hợp với viên nang Đan sâm trong điều trị mụn trứng cá từ vừa đến nặng và ảnh hưởng đến nồng độ interleukin-8 (IL-8), yếu tố hoại tử khối u (TNF-a) trên máu ngoại vi. Các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành nhóm nghiên cứu và nhóm đối

chúng, 50 bệnh nhân trong mỗi nhóm. Nhóm đối chứng được điều trị bằng viên nang uống minocycline và nhóm nghiên cứu được điều trị bằng châm cứu kết hợp với viên nang uống Đan sâm. Hiệu quả điều trị lâm sàng và phản ứng bất lợi của hai nhóm được so sánh theo thống kê. Kết quả tổng tỷ lệ hiệu quả của nhóm nghiên cứu cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng ($p < 0,05$) và tỷ lệ mắc các phản ứng bất lợi thấp hơn đáng kể so với nhóm đối chứng ($p < 0,05$). Nồng độ IL-8 và TNF- α trong huyết thanh ở 2 nhóm thấp hơn đáng kể ($p < 0,05$) so với trước điều trị và sự giảm ở nhóm nghiên cứu có ý nghĩa hơn ($p < 0,05$). Như vậy, hiệu quả điều trị của kết hợp trị liệu châm cứu với viên nang Đan sâm ở bệnh nhân bị mụn trứng cá từ vừa đến nặng là cao hơn và an toàn hơn nhóm uống minocycline và có thể liên quan đến việc giảm đáng kể nồng độ IL-8, TNF- α trong máu ngoại vi của bệnh nhân [171].

Đoàn Chí Cương, Nguyễn Khoa Nguyên năm 2018 tiến hành nghiên cứu khảo sát đặc điểm, đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn của bài thuốc Hoàng liên giải độc thang trên bệnh nhân (BN) bị bệnh trứng cá thể thông thường mức độ nhẹ và vừa. Phương pháp nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng mở, theo dõi dọc trước và sau điều trị cho 40 BN được chẩn đoán bệnh trứng cá thể thông thường mức độ vừa và nhẹ, điều trị tại Bệnh viện Y Dược học Dân tộc TP. Hồ Chí Minh từ 12 - 2016 đến 5 - 2017. Kết quả sau điều trị liên tục 28 ngày: 21 BN có hiệu quả cao (52,5%), 16 BN có hiệu quả (40%) và 3 BN không hiệu quả (7,5%) ($p < 0,05$). Bài thuốc an toàn, không thấy xuất hiện các tác dụng phụ như dị ứng, chướng bụng, rối loạn tiêu hóa... [172].

Ngược lại, sau 30 ngày điều trị bệnh nhân nhóm ĐC 100% đều gặp tác dụng không mong muốn là khô môi và 96,0% khô miệng. Ngoài ra còn gặp các tác dụng không mong muốn là viêm kết mạc 16%, bong vảy da 30%, đau khớp 10%, rụng tóc 4%. Sau 60 ngày điều trị, tình trạng khô môi ở bệnh nhân

nhóm ĐC giảm còn 86,0%, khô miệng giảm còn 80%, viêm kết mạc không thay đổi 16%, bong vảy da tăng 32%, đau khớp tăng 14%, rụng tóc không thay đổi 4%. Cả hai nhóm đối chứng và nhóm nghiên cứu không có trường hợp nào xảy ra dị ứng thuốc, rối loạn tiêu hóa. Chính những tác dụng không mong muốn trên lâm sàng làm cho bệnh nhân khó chịu trong quá trình điều trị bằng isotretinoin, số bệnh nhân khó chịu khi điều trị với thuốc uống isotretinoin lên đến 80% trong tổng số 50 bệnh nhân [86]. Nguyễn Thị Ngọc Nga năm 2018 khi nghiên cứu về mức độ tuân thủ điều trị ở những bệnh nhân tái phát bệnh trứng cá thì tự ý dừng điều trị do tác dụng không mong muốn chiếm 3,6% trong tổng số 28 bệnh nhân [173]. Vallerand năm 2018 tiến hành nghiên cứu hiệu quả và tác dụng không mong muốn trên tổng số 760 bệnh nhân trứng cá mức độ trung bình đến nặng có điều trị bằng isotretinoine. Kết quả nghiên cứu cho thấy isotretinoin làm giảm số lượng tổn thương mụn trứng cá ở tất cả bệnh nhân và giảm nhiều hơn nhóm đối chứng ($p < 0,05$). Tuy nhiên tác dụng không mong muốn nhóm isotretinoine cao gấp đôi nhóm đối chứng và hơn nửa trong số tác dụng phụ là khô da. Tác dụng phụ men gan cao, sợ ánh sáng, đau đầu, stress, bùng phát trứng cá, hội chứng Steven-Johnson, viêm môi của isotretinoine khiến 12 bệnh nhân bỏ cuộc [174].

Ngoài những tác động gây mất thẩm mỹ của nhân mụn trứng cá thì những chứng trạng trên cũng ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, làm cho bệnh nhân phải quan tâm lo lắng. Nhóm NC điều trị trứng cá bằng uống ACNECA có các chứng trạng táo bón, hơi thở hôi cải thiện rõ rệt làm cho bệnh nhân rất hài lòng với phương pháp điều trị. Còn nhóm đối chứng uống isotretinoin các chứng trạng YHCT không cải thiện mà còn xuất hiện thêm các tác dụng không mong muốn như khô môi, bong vảy da mặt làm cho bệnh nhân lo lắng phàn nàn trong quá trình điều trị mặc dù sự cải thiện số

lượng tổn thương trứng cá trên lâm sàng là rất tốt. Thuốc isotretinoin là thuốc có hiệu quả rất tốt với tất cả các loại nhân mụn trứng cá đặc biệt là trứng cá mụn mủ và đã được chứng minh qua nhiều các nghiên cứu trên lâm sàng. Tuy nhiên, những tác dụng không mong muốn đặc biệt là những khuyến cáo ảnh hưởng đến quá trình hình thành thai nhi, gây dị tật thai nhi, trong khi bệnh nhân trứng cá là nữ, trong độ tuổi sinh đẻ chiếm đa số, gây ảnh hưởng nhiều đến tâm lý lo lắng của bệnh nhân cũng như của bác sĩ trong quá trình điều trị [175],[176]. Nghiên cứu mạnh dạn chọn isotretinoin để làm đối chứng với thuốc mới côm tan ACNECA là mong muốn có thể nghiên cứu chế phẩm điều trị trứng cá dùng được cho đối tượng bệnh nhân có chống chỉ định với isotretinoin hoặc từ chối điều trị bằng isotretinoin. Tuy nhiên, vì là thuốc mới, chưa chứng minh được đầy đủ cơ chế tác dụng của thuốc, chưa thử được thuốc với nhiều liều lâm sàng khác nhau, thời gian đánh giá hiệu quả lâm sàng còn ngắn nên kết quả nghiên cứu còn khiêm tốn so với nhóm đối chứng uống isotretinoin. Hy vọng với kết quả nghiên cứu bước đầu đạt được của luận án sẽ có những nghiên cứu sâu hơn để đánh giá một cách toàn diện hơn về thuốc ACNECA, góp phần khẳng định giá trị của thuốc YHCT trong điều trị bệnh trứng cá, làm sáng tỏ hơn lý luận YHCT, cũng như từng bước hiện đại hóa YHCT.

❖ *Đánh giá tác dụng không mong muốn trên xét nghiệm*

Bảng 3.31 cho thấy không có sự khác biệt giữa chỉ số sinh hóa và huyết học của bệnh nhân nhóm NC ở thời điểm trước và sau nghiên cứu 60 ngày ($p>0,05$). Kết quả này chứng minh thuốc nghiên cứu không ảnh hưởng đến chức năng gan, thận, chỉ số mỡ máu, công thức máu sau 60 ngày điều trị. Ở Nhóm ĐC, hầu hết các chỉ số sinh hóa và huyết học trước và sau nghiên cứu 60 ngày không có sự khác biệt ($p>0,05$), chỉ số Creatinin, AST, tiểu cầu có sự

khác biệt khi so sánh trước và sau điều trị 60 ngày nhưng các chỉ số vẫn ở trong giới hạn bình thường ($p < 0,05$). Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu lâm sàng chỉ ra tác dụng không mong muốn lên chức năng gan thận, mỡ máu, huyết sắc tố khi sử dụng isotretinoin uống lâu dài, nên vẫn cần phải theo dõi các chỉ số này khi tiếp tục điều trị lâu dài isotretinoin đường uống [177], [178].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu độc tính và tác dụng của ACNECA trên thực nghiệm cũng như trên lâm sàng, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Xác định độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng điều trị bệnh trứng cá của ACNECA trên thực nghiệm.

- ACNECA không gây độc tính cấp trên chuột nhắt trắng ở liều dung nạp tối đa 75g/kg/ngày. ACNECA không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng với liều 0,72 g/kg/ngày và liều 2,16 g/kg/ngày (chuột được uống thuốc thử liên tục trong 90 ngày).

- ACNECA có tác dụng ức chế 3 chủng vi khuẩn *C.acnes*, *S. aureus*, *S. epidermidis* với các giá trị MIC (MBC) lần lượt là 0,534 (4,272) mg/ml, 1,068 (8,5)mg/ml, 1,068 (8,5)mg/ml. Với liều 4,32 g/kg/ngày ACNECA có tác dụng chống viêm cấp, bán cấp trên mô hình phù tai chuột nhắt trắng với mức độ ức chế viêm lần lượt là 46,74% và 14,17% và liều 1,44 g/kg/ngày chỉ có tác dụng trên mô hình viêm cấp với mức độ ức chế viêm là 43,24%. ACNECA có hiệu quả điều trị trên mô hình trứng cá do vi khuẩn *C. acnes* tại vành tai chuột cống trắng với liều 0,72 g/kg/ngày và liều 2,16 g/kg/ngày.

2. Đánh giá hiệu quả của ACNECA trên lâm sàng trong điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ vừa

ACNECA có tác dụng điều trị trứng cá thông thường trên người với liều 0,12g/kg/ngày. Sau 60 ngày điều trị, nhóm nghiên cứu (uống ACNECA) có số lượng tổn thương trung bình giảm từ $66,32 \pm 25,27$ xuống $19,74 \pm 15,56$, 100% bệnh nhân được ghi nhận với sự cải thiện (Tốt 22%, Khá 40%, Trung bình 38%). Nhóm đối chứng (uống isotretinoin 0,5mg/kg/ngày) có hiệu quả tốt hơn nhóm nghiên cứu. Tuy nhiên, nhóm nghiên cứu không có tác dụng không mong muốn và cải thiện chứng trạng y học cổ truyền tốt hơn nhóm đối chứng.

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu, đề nghị:

1. Chế phẩm ACNECA có thể áp dụng điều trị bệnh trứng cá thông thường.
2. Đăng ký chế phẩm ACNECA dưới dạng thuốc để hợp lý hóa kê đơn, thương mại hóa được rộng rãi hơn.
3. Bào chế ACNECA thêm dạng viên nang, viên nén cho tiện sử dụng.
4. Nghiên cứu hiệu quả điều trị của ACNECA trên bệnh nhân trứng cá là trẻ em, phụ nữ mang thai hoặc mắc các bệnh lý không được chỉ định điều trị bằng thuốc y học hiện đại.

HẠN CHẾ CỦA LUẬN ÁN

1. Chưa nghiên cứu xem ACNECA có tác dụng giảm tiết dầu hay giảm dày sừng hay không.
2. Thời gian nghiên cứu còn ngắn, số lượng bệnh nhân còn ít.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. Nguyễn Thị Hiền, Nguyễn Hữu Sáu, Trần Thanh Tùng, Dương Minh Sơn (2018). Xác định độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của cốm tan Ngũ vị tiêu độc ẩm gia giảm (ACNECA) trên động vật thực nghiệm. *Tạp chí Y học thực hành*, 11(1085), 24-27.
2. Nguyễn Thị Hiền, Nguyễn Hữu Sáu, Trần Thanh Tùng (2018). Tác dụng điều trị bệnh trứng cá do *Propionibacterium acnes* của cốm tan Ngũ vị tiêu độc ẩm gia giảm (ACNECA) trên động vật thực nghiệm. *Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam*, 59, 50-60.
3. Nguyễn Thị Hiền, Nguyễn Hữu Sáu, Dương Minh Sơn (2018). Khái quát tình hình điều trị trứng cá thông thường bằng Y học cổ truyền. *Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam*, 59, 83-91.
4. Nguyễn Thị Hiền, Nguyễn Hữu Sáu, Trần Thanh Tùng, Dương Minh Sơn (2019). Tác dụng kháng khuẩn và chống viêm của chế phẩm cốm tan Ngũ vị tiêu độc ẩm gia giảm (ACNECA). *Tạp chí Y học thực hành*, 4 (1095), 124-129.
5. Nguyễn Thị Hiền, Dương Minh Sơn, Nguyễn Hữu Sáu (2019). Hiệu quả điều trị bệnh trứng cá thông thường của cốm tan Ngũ vị tiêu độc ẩm gia giảm(ACNECA). *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, Tập 14(4), 53-63.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Hữu Sáu (2010). Cập nhật điều trị bệnh trứng cá. *Tạp chí thông tin Y-Dược*, 7, 2-6.
2. White, Gary M (1998). Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 39(2), S34-S37.
3. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D et al (2003). Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 49(1), S1-S37.
4. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A et al (2018). Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(2), S1-S23. e1.
5. Nam C, Kim S, Sim Y et al (2003). Anti-acne effects of Oriental herb extracts: a novel screening method to select anti-acne agents. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 16(2), 84-90.
6. Cao H, Yang G, Wang Y et al (2015). Complementary therapies for acne vulgaris. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, Cd009436.
7. 李思琪 (2018). 清痤方物质基础及干预痤疮模型鼠的作用机制研究, 硕士, 北京中医药大学. [Lý Tư Kỳ (2018). *Nghiên cứu thành phần hóa học và cơ chế hoạt động của thuốc Thanh tọa thang trên mô hình trứng cá động vật*. Luận văn Thạc sĩ, Đại học Y khoa Bắc Kinh].
8. Phan Thị Hoa (2016). Đánh giá tác dụng điều trị trứng cá của dịch chiết Ba bét lùn trên động vật thực nghiệm. *Tạp y học Việt Nam*, 2, 122-127.
9. Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung, Bùi Xuân Chương et al (2006). *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật.

10. Layton A.M, Morris C, Cunliffe W.J et al (1998). Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris. *Exp Dermatol*, 7(4), 191-7.
11. Chen W, Thiboutot D, Zouboulis C.C (2002). Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol*, 119(5), 992-1007.
12. Choudhry R, Hodgins M.B, Van der Kwast T.H et al (1992). Localization of androgen receptors in human skin by immunohistochemistry: implications for the hormonal regulation of hair growth, sebaceous glands and sweat glands. *J Endocrinol*, 133(3), 467-75.
13. Thiboutot D, Jabara S, McAllister J.M et al (2003). Human skin is a steroidogenic tissue: steroidogenic enzymes and cofactors are expressed in epidermis, normal sebocytes, and an immortalized sebocyte cell line (SEB-1). *J Invest Dermatol*, 120(6), 905-14.
14. Lucky A.W, Biro F.M, Huster G.A et al (1994). Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol*, 130(3), 308-14.
15. Ingham E, Eady E.A, Goodwin C.E et al (1992). Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol*, 98(6), 895-901.
16. Das S, Reynolds R.V (2014). Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol*, 15(6), 479-88.
17. Tochio T, Tanaka H, Nakata S et al (2009). Accumulation of lipid peroxide in the content of comedones may be involved in the progression of comedogenesis and inflammatory changes in comedones. *J Cosmet Dermatol*, 8(2), 152-8.

18. Học viện Quân Y (1981). *Các bệnh của tuyến bã nhờn*, Bệnh ngoài da và hoa liễu tập 2, 117-123.
19. Robert A Schwartz, Giuseppe Micall (2013). *Acne*, Macmillan medical Communications, 111-119.
20. McLaughlin, Joseph Watterson, Steven Layton et al (2019). Propionibacterium acnes and Acne Vulgaris: New Insights from the Integration of Population Genetic, Multi-Omic, Biochemical and Host-Microbe Studies. *Microorganisms*, 7(5), 128.
21. Leeming J.P, Holland K.T, Cuncliffe W.J (1988). The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol*, 118(2), 203-8.
22. Pivarsci A, Bodai L, Rethi B et al (2003). Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol*, 15(6), 721-30.
23. Vowels B.R, Yang S, Leyden J.J (1995). Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of Propionibacterium acnes: implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun*, 63(8), 3158-65.
24. Rocha M.A, Costa C.S, Bagatin E (2014). Acne vulgaris: an inflammatory disease even before the onset of clinical lesions. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 13(3), 162-7.
25. Farrar M.D, Ingham E (2004). Acne: inflammation. *Clin Dermatol*, 22(5), 380-4.
26. Jeremy A.H, Holland D.B, Roberts S.G et al (2003). Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol*, 121(1), 20-7.

27. Ghodsi S.Z, Orawa H, Zouboulis C.C (2009). Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol*, 129(9), 2136-41.
28. Trần Thị Song Thanh (2001). Nhận xét tình hình điều trị bệnh trứng cá tại Bệnh viện Da liễu Khánh Hòa. *Nội san Da Liễu*, 2, 10-12.
29. Szabo K, Kemeny L (2011). Studying the genetic predisposing factors in the pathogenesis of acne vulgaris. *Hum Immunol*, 72(9), 766-73.
30. Goulden V, Clark S.M, Cunliffe W. J (1997). Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol*, 136(1), 66-70.
31. Phạm Văn Hiền (1997). Trứng cá. *Nội san Da Liễu*, 4, 9- 12.
32. Liu W, Pan X, Vierkotter A et al (2018). A Time-Series Study of the Effect of Air Pollution on Outpatient Visits for Acne Vulgaris in Beijing. *Skin Pharmacol Physiol*, 31(2), 107-113.
33. Akitomo Y, Akamatsu H, Okano Y et al (2003). Effects of UV irradiation on the sebaceous gland and sebum secretion in hamsters. *J Dermatol Sci*, 31(2), 151-9.
34. Davis E.C, Callender V.D (2010). A review of acne in ethnic skin: pathogenesis, clinical manifestations, and management strategies. *J Clin Aesthet Dermatol*, 3(4), 24-38.
35. Kucharska A, Szmurlo A, Sinska B (2016). Significance of diet in treated and untreated acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol*, 33(2), 81-6.
36. Burris J, Shikany JM, Rietkerk W et al (2018). A Low Glycemic Index and Glycemic Load Diet Decreases Insulin-like Growth Factor-1 among Adults with Moderate and Severe Acne: A Short-Duration, 2-Week Randomized Controlled Trial. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 118(10), 1874-1885.

37. Yosipovitch G, Tang M, Dawn A.G et al (2007). Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents. *Acta Derm Venereol*, 87(2), 135-9.
38. Weedon D (2010). *Weedon's Skin Pathology*, 3rd ed, Elsevier, London.
39. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V et al (2009). New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol*, 60(5 Suppl), S1-50.
40. Holland DB, Jeremy AH, Roberts SG et al (2004). Inflammation in acne scarring: a comparison of the lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol*, 150, 72-81.
41. Knaggs HE, Holland DB, Morris C et al (1994). Quantification of cellular proliferation in acne using the monoclonal antibody Ki-67. *Journal of investigative dermatology*, 102(1), 89-92.
42. Brüggemann H, Henne A, Hoster F et al (2004). The complete genome sequence of *Propionibacterium acnes*, a commensal of human skin. *Science*, 305(5684), 671-673.
43. Doshi A, Zaheer A, Stiller M.J (1997). A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol*, 36(6), 416-8.
44. Jerry KL Tan (2008). Current measures for the evaluation of acne severity. *Expert Review of Dermatology*, 3(5), 595-603.
45. Rosacea Erythematotelangiectatic (2009). Standard management options for rosacea, part 2: options according to subtype. *Cutis*, 84, 97-104.
46. Esther J van Zuuren MD (2017). Rosacea. *The new England journal of medicine*, 377, 1754-1764.

47. Hwang Sharon, Schwartz Robert A (2008). Keratosis pilaris: a common follicular hyperkeratosis. *Cutis*, 82(3), 177-180.
48. Kihiczak George G, Cruz Manuel A, Schwartz Robert A (2009). Periorificial dermatitis in children: an update and description of a child with striking features. *International journal of dermatology*, 48(3), 304-306.
49. Zaidi, Zohra Hussain, Khalid Sudhakaran et al (2019). *Disorders of the Sebaceous, Sweat and Apocrine Glands*. Treatment of Skin Diseases, Springer, 191-209.
50. Guo, Kehua Li, Ting Huang et al (2017). Deep Convolution Neural Network Discriminator for Distinguishing Seborrheic Keratosis and Flat Warts. *2017 IEEE 15th Intl Conf on Dependable, Autonomic and Secure Computing, 15th Intl Conf on Pervasive Intelligence and Computing, 3rd Intl Conf on Big Data Intelligence and Computing and Cyber Science and Technology Congress (DASC/PiCom/DataCom/CyberSciTech)*, IEEE, 16-21.
51. Cove J.H, Holland K.T (1983). The effect of benzoyl peroxide on cutaneous micro-organisms in vitro. *J Appl Bacteriol*, 54(3), 379-82.
52. Hegemann L, Toso S.M, Kitay K et al (1994). Anti-inflammatory actions of benzoyl peroxide: effects on the generation of reactive oxygen species by leucocytes and the activity of protein kinase C and calmodulin. *Br J Dermatol*, 130(5), 569-75.
53. Sagransky M, Yentzer B.A, Feldman S.R (2009). Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother*, 10(15), 2555-62.
54. Toyoda M, Morohashi M (1998). An overview of topical antibiotics for acne treatment. *Dermatology*, 196(1), 130-4.

55. Plewig G, Holland K.T, Nenoff P (2006). Clinical and bacteriological evaluation of nadifloxacin 1% cream in patients with acne vulgaris: a double-blind, phase III comparison study versus erythromycin 2% cream. *Eur J Dermatol*, 16(1), 48-55.
56. Del Rosso J.Q, Schmidt N.F (2010). A review of the anti-inflammatory properties of clindamycin in the treatment of acne vulgaris. *Cutis*, 85(1), 15-24.
57. Waugh J, Noble S, Scott L.J (2004). Adapalene: a review of its use in the treatment of acne vulgaris. *Drugs*, 64(13), 1465-78.
58. Mills O.H, Kligman A.M, Pochi P et al (1986). Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol*, 25(10), 664-7.
59. Webster G (2000). Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 43(2 Pt 3), S47-50.
60. Gross G (2007). Benzoyl Peroxide and Salicylic Acid Therapy. *Acne and Its Therapy*, 117-132.
61. Draelos Z.D, Carter E, Maloney J.M et al (2007). Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 56(3), 439.e1-10.
62. Tanghetti E, Dhawan S, Green L et al (2011). Clinical evidence for the role of a topical anti-inflammatory agent in comedonal acne: findings from a randomized study of dapsone gel 5% in combination with tazarotene cream 0.1% in patients with acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*, 10(7), 783-92.
63. Zouboulis C.C, Piquero-Martin J (2003). Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology*, 206(1), 37-53.
64. Dreno B, Thiboutot D, Gollnick H et al (2010). Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy. *Int J Dermatol*, 49(4), 448-56.

65. Patel M, Bowe W.P, Heughebaert C et al (2010). The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: a review. *J Drugs Dermatol*, 9(6), 655-64.
66. Ochsendorf F (2006). Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges*, 4(10), 828-41.
67. Trivedi, Megha K Bosanac, Suzana S Sivamani et al (2018). Emerging Therapies for Acne Vulgaris. *American journal of clinical dermatology*, 19(4), 505-516.
68. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco A LC et al (2018). Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, Cd009435.
69. Katsambas A.D, Dessinioti C (2010). Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol*, 28(1), 17-23.
70. Zaba R, Schwartz R, Jarmuda S et al (2011). Acne fulminans: explosive systemic form of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 25(5), 501-7.
71. Kaminsky A (2003). Less common methods to treat acne. *Dermatology*, 206(1), 68-73.
72. Jih M.H, Friedman P.M, Goldberg L.H et al (2006). The 1450-nm diode laser for facial inflammatory acne vulgaris: dose-response and 12-month follow-up study. *J Am Acad Dermatol*, 55(1), 80-7.
73. Wang S.Q, Counters J.T, Flor M.E et al (2006). Treatment of inflammatory facial acne with the 1,450 nm diode laser alone versus microdermabrasion plus the 1,450 nm laser: a randomized, split-face trial. *Dermatol Surg*, 32(2), 249-55; discussion 255.
74. Paithankar D.Y, Ross E.V, Saleh B.A et al (2002). Acne treatment with a 1,450 nm wavelength laser and cryogen spray cooling. *Lasers Surg Med*, 31(2), 106-14.
75. Orringer J.S, Kang S, Maier L et al (2007). A randomized, controlled, split-face clinical trial of 1320-nm Nd:YAG laser therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 56(3), 432-8.

76. Gold M.H, Rao J, Goldman M.P et al (2005). A multicenter clinical evaluation of the treatment of mild to moderate inflammatory acne vulgaris of the face with visible blue light in comparison to topical 1% clindamycin antibiotic solution. *J Drugs Dermatol*, 4(1), 64-70.
77. Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A (2000). Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol*, 142(5), 973-8.
78. Tzung T.Y, Wu K.H, Huang M.L (2004). Blue light phototherapy in the treatment of acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 20(5), 266-9.
79. Fabbrocini G, Cacciapuoti S, De Vita V et al (2009). The effect of aminolevulinic acid photodynamic therapy on microcomedones and macrocomedones. *Dermatology*, 219(4), 322-8.
80. Sarkar, Rashmi Ghunawat, Sneha Garg et al (2019). Comparative study of 35% glycolic acid, 20% salicylic–10% mandelic acid, and phytic acid combination peels in the treatment of active acne and postacne pigmentation. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 12(3), 158.
81. 李晶晶 (2013). 加味五味道毒饮内服, 外敷迨症湿热证痤疮的临床疗效观察, 硕士学位论文, 成都中医药大学. [Lý Tinh Tinh (2013). *Quan sát hiệu quả lâm sàng uống và đắp Ngũ vị tiêu độc ẩm gia vị điều trị trứng cá thể thấp nhiệt*. Luận văn Thạc sĩ, Trường đại học Y học cổ truyền Thành Đô, 55-56].
82. 范瑞强 (2003). 痤疮. 中西医结合临床皮肤性病学, 广东世界图书出版公司, 中国, 755-765. [Phạm Thụy Cường (2003). Trứng cá. Đông Tây y kết hợp lâm sàng bì phu sinh bệnh học. *Công ty xuất bản sách Thế Giới Quảng Đông, Trung Quốc*, 755-765.].

83. 李曰庆 (2008). 座疮. 中医外科学[M], 中国中医药出版社, 北京, 90-192. [Lý Nhật Khánh (2008). Trúng cá. Trung Y ngoại khoa học, Nhà xuất bản Trung Y Dược Trung Quốc, Bắc Kinh, 90-192].
84. 郑筱萸 (2002). 中药新药临床研究指导原则, 中国医药科技出版社, 302-305. [Trịnh Tiểu Du (2002). Nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng thuốc Đông dược, Tân dược. Nhà xuất bản Khoa học và Công nghệ Y học Trung Quốc, 302-305].
85. 王蒲宁, 王学军 (2005). 批把清肺饮加减治疗座疮64例. 辽宁中医杂志, 32(5), 432. [Vương Bồ Ninh, Vương Học Quân (2005). Tỳ bà thanh phế ẩm gia giảm điều trị 64 trường hợp bệnh trúng cá. Tạp chí Trung Y Liêu Ninh, 32(5), 432.].
86. Nguyễn Thị Hiền (2014). Đánh giá tác dụng điều trị bệnh trúng cá thể thông thường của bài thuốc Tỳ bà thanh phế ẩm. Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam, 40, 77-85.
87. 费建飏, 冯玉康 (2014). 巴特日七味丸内服合五味消毒饮加减外用治疗脓疱型座疮79例. 河南中医, 34(11), 2216-2217. [Phí Kiến Biều, Phùng Ngọc Khang (2014). Uống Ba đặc nhật thất hoàn vị kết hợp dùng ngoài Ngũ vị tiêu độc ẩm gia giảm điều trị trúng cá mụn mủ. Y học cổ truyền Hà Nam, 34(11), 2216-2217.].
88. 高智艳, 曾丽君 (2014). 丹栀逍遥散合五味消毒饮治疗青春期座疮 35 例. 医学信息, 21, 112-113. [Cao Trí Diễm, Tăng Lệ Quân (2014). Tiêu giao đan chi kết hợp với Ngũ vị tiêu độc gia giảm điều trị 35 bệnh nhân mụn trúng cá tuổi trưởng thành. Tin tức Y học, 21, 112-113.].
89. 苏丽, 赵希森, 陈冬菊 (2000). 中药外洗治疗座疮[J]. 中医外治杂志, 9(2), 48-49. [Tô Lệ, Triệu Hy Sâm, Trần Đông Cúc (2000). Điều trị trúng cá bằng thuốc rửa y học cổ truyền. Tạp chí ngoại khoa Đông y, 9, 48-49].

90. 王葆琦, 郭亚范, 彭芳 (2002). 中药熏洗法治疗寻常型痤疮35例. *吉林中医药*, 22(2), 35. [Vương Bảo Kỳ, Quách Á Phạm, Bàn Phương (2002). Điều trị 35 bệnh nhân trứng cá trứng thành bằng thuốc rửa khử trùng y học cổ truyền. *Y học cổ truyền Cát Lâm*, 22 (2), 35.].
91. 裴悦, 梁海莹, 曾剑波 et al (2018). 基于关联规则的痤疮中药面膜方用药规律研究. *中国医药导报*, 15(28), 130-132,137. [Bùi Duyệt, Lương Hải Oánh, Tăng Kiếm Ba và cs (2018). Nghiên cứu quy tắc kê đơn kết hợp các vị thuốc đắp mặt nạ thảo dược điều trị trứng cá. *Tạp chí hướng dẫn Y dược Trung Quốc*, 15 (28), 130-132, 137.].
92. Đào Thị Minh Châu (2011). *Đánh giá tính kích ứng da trên thực nghiệm và hiệu quả điều trị của thuốc xông TCI trên bệnh nhân trứng cá thông thường*, Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ Nội trú, Đại học Y Hà Nội.
93. 卢文, 朱礼刚, 田阡陌 et al (2018). 穴位埋线, 火针, 耳针综合治疗女性青春期后痤疮及对血清性激素水平的影响. *中国针灸*, 38(8), 833-838. [Lô Văn, Châu Lễ Cương, Điền Thiên Mạch và cs (2018). Kết hợp châm cứu, hỏa châm, bấm huyết điều trị mụn trứng cá ở nữ sau tuổi dậy thì. *Châm cứu Trung Quốc*, 38(8), 833-838].
94. 王醒荣 (1998). CO₂ 激光加消痤疮饮治疗重症痤疮34例. *陕西中医学报*, 21(3), 15-16. [Vương Tỉnh Vinh (1998). Điều trị 34 bệnh nhân trứng cá nặng bằng Laser CO₂ kết hợp với Tiêu mụn thang. *Báo học viện Trung Y Thẩm Tây*, 21, 15-16.].
95. 卢秀仪 (2018). 一清胶囊联合红蓝光治疗寻常型痤疮疗效观察. *收藏*, 3, 36. [Lô Tú Nghi (2018). Quan sát hiệu quả trứng cá thông thường của viên nang Nhất thanh kết hợp với ánh sáng đỏ và xanh. *Tạp chí Sưu tập*, 3, 36].

96. Zhu Pin hua (2018). Clinical Experience of Diagnosing Acne with the Combination of Fusidic Acid Cream and Jianghuang Xiaocuo Liniment. *Advances in Clinical Medicine* 8(4), 381-384.
97. 程廷霞 (2015). 加味五味消毒饮治疗青春期痤疮58例疗效观. *中医临床研究*, 7(13), 105-107. [Trình Đình Hà (2015). Quan sát hiệu quả điều trị 58 trường hợp trứng thời kỳ thanh xuân bằng châm cứu kết hợp Ngũ vị tiêu độc ẩm gia giảm. *Tạp chí lâm sàng Trung y*, 7(13), 105-107].
98. 马翠翠 (2016). 疏肝滋肾法联合隐形针灸治疗寻常性痤疮的临床研究, 硕士, 山东中医药大学. [Mã Thúy Thúy (2016). Nghiên cứu lâm sàng kết hợp phương pháp sơ can tư thận với châm cứu bấm huyết trị liệu trứng cá thông thường. Luận văn Thạc sĩ, Đại học Y học cổ truyền Sơn Đông].
99. 张倩, 石红乔, 周莉 et al (2017). 痤疮一号散治疗寻常痤疮的临床疗效观察. *内蒙古中医药*, 36(20), 43-43. [Trương Càn, Thạch Hồng Kiều, Châu Lê, Lý Nguyệt Hồng (2017). Quan sát hiệu quả lâm sàng về điều trị mụn trứng cá thông thường bằng bột đắp mặt Tọa sang số 1. *Tạp chí Y học cổ truyền Trung Quốc*, 36(20), 43].
100. 李思琪, 俞若熙, 肖连宇 et al (2018). 中药清痤方干预痤疮动物模型金黄地鼠皮脂腺斑的实验研究. *新疆医科大学学报*, 6, 29. [Lý Tư Kỳ (2018). Nghiên cứu thực nghiệm tác dụng của bài thuốc Thanh tọa phương có tác dụng làm giảm kích thước tuyến bã của chuột đồng vàng trên mô hình trứng cá động vật. *Tạp chí Đại học y khoa Tân Cương*, 6, 29.].
101. 王永慧 (2018). 三黄凝胶治疗 II 级中度炎性寻常痤疮及减少痤疮瘢痕疗效机制的研究, 甘肃中医药大学. [Vương Vĩnh Huệ (2018). Nghiên cứu cơ chế của gel Tam Hoàng trong điều trị mụn trứng cá viêm cấp mức độ trung bình cấp II và giảm sẹo. Luận văn Thạc sĩ. Đại học Y học cổ truyền Trung Quốc Cam Túc].

102. 许光仓 (2019). 茵陈解毒汤治疗痤疮的疗效及安全性分析. *光明中医*(2019 年 04), 499-501. [Hứa Quang Thương (2019). Phân tích tính an toàn và hiệu quả điều trị trứng cá của Nhân trần giải độc thang. *Tạp chí Quang Minh Trung Quốc*, 499-501].
103. Trần Thái Hà, Nguyễn Nhược Kim, Trần Hậu Khang (2002). Bước đầu nghiên cứu tác dụng điều trị bệnh trứng cá thông thường bằng kem con ong. *Tạp chí Y Dược học cổ truyền Việt Nam*, 5, 25-29.
104. Nguyễn Văn Thường, Nguyễn Minh Long (2010). Nghiên cứu tình hình, đặc điểm lâm sàng và hiệu quả điều trị bệnh trứng cá thông thường bằng kem lô hộ AL-04. *Y học thực hành*, 3(708), 11-13.
105. Đặng Thị Ngọc Mai, Phạm Thị Vân Anh, Trần Thanh Tùng (2018). Độc tính bán trường diễn và tác dụng điều trị trứng cá của chế phẩm KTD trên thực nghiệm. *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 1(110), 47-56.
106. Đoàn Chí Cương, Nguyễn Khoa Nguyên (2018). Nhận xét đặc điểm lâm sàng và đánh giá hiệu quả điều trị bệnh trứng cá thể thông thường của bài thuốc Hoàng liên giải độc thang. *Tạp chí Y-Dược học quân sự*, 2018(1), 78-84.
107. Phùng Thị Yến Thanh, Trần Nhân Dũng, Nguyễn Thị Thúy Liễu et al (2019). Khảo sát khả năng kháng vi khuẩn gây mụn trứng cá (*Propionibacterium acnes*) của cao chiết và một số hợp chất phân lập từ lá cây Ô môi (*Cassia Glandis LF*). *Tạp chí Y học Việt Nam*, 1(474), 19-22.
108. 吴谦 (1993). 五味消毒饮. 医宗金鉴, 人民卫生出版社, 784.
109. Cheng Jing-ling (2012). The applied research of Wuwei Xiaodu Yin in dermatology. *Journal of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine*, 2(2), 36-38.

110. Guo, Yi-ping Lin, Li-gen Wang et al (2015). Chemistry and pharmacology of the herb pair Flos Lonicerae japonicae-Forsythiae fructus. *Chinese medicine*, 10(1), 16.
111. Wong, RWK Hägg, U Samaranayake et al (2010). Antimicrobial activity of Chinese medicine herbs against common bacteria in oral biofilm. A pilot study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 39(6), 599-605.
112. Nand Pratibha, Drabu Sushma, Gupta Rajinder K (2012). Screening for Antioxidant and Antibacterial potential of common medicinal plants in the treatment of Acne. *Int J Drug Dev Res*, 4(1), 65-71.
113. Tsai PJ, Huang WC, Hsieh MC et al (2016). Flavones isolated from scutellariae radix suppress propionibacterium acnes-induced cytokine production in vitro and in vivo. *Molecules*, 21(1), 15.
114. Chen HY, Lin YH, Chen YC (2016). Identifying Chinese herbal medicine network for treating acne: implications from a nationwide database. *Journal of ethnopharmacology*, 179, 1-8.
115. Lee, Jeong-Ho Velmurugan, Palanivel Park et al (2018). A novel photo-biological engineering method for Salvia miltiorrhiza-mediated fabrication of silver nanoparticles using LED lights sources and its effectiveness against Aedes aegypti mosquito larvae and microbial pathogens. *Physiological and Molecular Plant Pathology*, 101, 178-186.
116. Che CT, Wang ZJ, Chow MS et al (2013). Herb-herb combination for therapeutic enhancement and advancement: theory, practice and future perspectives. *Molecules*, 18(5), 5125-5141.
117. Đặng Bích Diệp, Lê Hữu Doanh (2014). Liệu pháp kháng Androgen trong điều trị bệnh trứng cá. *Da liễu học Việt Nam*, Số 18, 1/2014, 47-54.

118. Jin J, Hu QY, Xu W W et al (2019). Tanshinone IIA attenuates estradiol-induced polycystic ovarian syndrome in mice by ameliorating FSHR expression in the ovary. *Exp Ther Med*, 17(5), 3501-3508.
119. Chi Y.S, Lim H, Park H et al (2003). Effects of wogonin, a plant flavone from *Scutellaria radix*, on skin inflammation: in vivo regulation of inflammation-associated gene expression. *Biochem Pharmacol*, 66(7), 1271-8.
120. Song D.Y, Huang Q.H, Zhou B.R et al (2012). Tanshinone IIA inhibits the dihydrotestosterone-induced secretion of lipids and activation of sterol regulatory element binding protein-1 in HaCaT cells. *Experimental and therapeutic medicine*, 4(2), 339-343.
121. Armanini D, Bonanni G, Mattarello M.J et al (2003). Licorice consumption and serum testosterone in healthy man. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 111(6), 341-3.
122. Armanini D, Mattarello M.J, Fiore C et al (2004). Licorice reduces serum testosterone in healthy women. *Steroids*, 69(11-12), 763-6.
123. Lizhi H, Huibin M, Peter ME et al (2015). Herbal medicines that benefit epidermal permeability barrier function. *Dermatologica Sinica*, 33(2), 90-95.
124. Cheng M, Liang XH, Wang QW et al (2019). Ursolic acid prevents retinoic acid-induced bone loss in rats. *Chinese journal of integrative medicine*, 25(3), 210-215.
125. Nguyễn Thị Xuyên, Trần Hậu Khang, Lương Ngọc Khuê (2015). *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh da liễu*, Bộ Y tế, Số 75/QĐ-BYT, 23.
126. OECD (2001). Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation, acute oral toxicity. *Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assesment*, 19.

127. World Health Organisation (2000). General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluated of Traditional Medicine, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66783>.
128. Andre Barbosa G.R (2017). Evaluation of chemical composition and antiedematogenic activity of essential oil of *Hyptis martiusii* Benth. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 24, 355-361.
129. Pandey C, Karadi RV, Bhardwaj KL et al (2012). Screening of selecteted herbal plants for anti Acne properties International. *Journal of Drug Development & Research*, 4(2), 216-222.
130. Zhang Xiao-dong et al (2012). Anti-Keratinous Effect of Qingrexiacuo Granule on Rabbit Ear Acne Model. *Med & Pharm J. Chin PLA*, 24(1), 5-7.
131. Nguyễn Thanh Liêm (2011). *Phương pháp thiết kế các nghiên cứu lâm sàng*, 3, Nhà xuất bản Y học, 44-55, 3.
132. Nguyễn Thị Minh Hồng (2008). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và đánh giá hiệu quả điều trị bệnh trứng cá thông thường bằng vitamin A acid tại viên Da liễu Quốc Gia*, Luận văn tốt nghiệp Bác Sĩ chuyên khoa cấp I, Đại học Y Hà Nội.
133. FINLAY A Y, KHAN G K (1994). Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology*, 19(3), 210-216.
134. Bộ Y tế (2015). Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu. Ban hành kèm theo Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27/10/2015.
135. Lambrechts IA, de Canha MN, Lall N (2018). Exploiting Medicinal Plants as Possible Treatments for Acne Vulgaris. *Medicinal Plants for Holistic Health and Well-Being*, 117-143.

136. World Health Organisation (2000). Working group on the safety and efficacy of herbal medicine. *Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization*, 33-51.
137. Pui-hay, But Paul Hson-mou, Chang (1986). *Pharmacology and applications of Chinese materia medica*, World Scientific, 1.
138. OECD (2008). Guidelines for the testing of chemicals repeated dose oral toxicity study in rodents. *Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No Evaluation of Traditional Medicine*.
139. Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương (2005). *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, 35, 78.
140. Ramasamy S, Barnard E, Dawson Jr et al (2019). The role of the skin microbiota in acne pathophysiology. *British Journal of Dermatology*, 1-9.
141. Dreno, Brigitte Martin, Richard Moyal et al (2017). Skin microbiome and acne vulgaris: Staphylococcus, a new actor in acne. *Experimental dermatology*, 26(9), 798-803.
142. Claudel, Jean-Paul Auffret, Nicole Leccia et al (2019). Staphylococcus epidermidis: A Potential New Player in the Physiopathology of Acne? *Dermatology*, 1-8.
143. Yan Ran Tang (2018). Flos Lonicerae *Chinese Root global impact*, 1(2), 173-188.
144. Yi-Ping Guo, Li Gen Lin, Yi Tao Wang (2015). Chemistry and pharmacology of the herb pair Flos Lonicerae japonicae-Forsythiae fructus. *Chinese Medicine*, 10(16).
145. Tang (2008). *Study of isolation and biological effects of active flavonoid components extracted from Lonicera japonica*, Thesis, The Third Military Medical University.

146. Li, Xing-Quan Zhang, Xin-feng Lee et al (2005). Antimicrobial Activity of the Extracts of Forsythia suspensa and Dendranthema indicum. *Journal of Applied Biological Chemistry*, 48(1), 29-31.
147. Qu H, Zhang Y.C, Sun W (2012). Isoforsythiaside, an antioxidant and antibacterial phenylethanoid glycoside isolated from Forsythia suspensa. *Bioorganic Chemistry*, 40, 87-91.
148. Muluye, Rekik A Bian, Yuhong Alemu et al (2014). Anti-inflammatory and antimicrobial effects of heat-clearing Chinese herbs: a current review. *Journal of traditional and complementary medicine*, 4(2), 93-98.
149. 杨宏静, 李小山, 杨志波 (2014). 五味消毒饮的体外抑菌实验研究. *卫生职业教育*, 32(10), 81-82.[Dương Hoàn Tịnh, Lý Tiểu San, Dương Chí Ba (2014). Nghiên cứu tác dụng kháng khuẩn trên thực nghiệm của Ngũ vị tiêu độc ẩm. *Tạp chí Giáo dục nghề nghiệp y tế*, 32(10), 81-82].
150. Jiajun, Zhang Xiaodong, Zhang Sihai et al (2010). Discussion about sensitivity of Propionibacterium acnes to oral liquid of Cuo Chuang Yin. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*(1), 29.
151. Yujie Li (2015). Lonicerae Japonicae Flos and Lonicerae Flos A Systematic Pharmacology Review Lonicerae Japonicae Flos and Lonicerae Flos A Systematic Pharmacology Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
152. Dai SJ, Ren Y, Shen L et al (2009). New alkaloids from Forsythia suspensa and their anti-inflammatory activities. *Planta medica*, 75(04), 375-377.
153. He, Dong-Yi Dai, Sheng-Ming (2011). Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of Paeonia lactiflora Pall., a traditional Chinese herbal medicine. *Frontiers in pharmacology*, 2, 10.

154. Hwang Y.J, Lee E.J, Kim H.R et al (2013). NF- κ B-targeted anti-inflammatory activity of *Prunella vulgaris* var. *lilacina* in macrophages RAW 264.7. *International journal of molecular sciences*, 14(11), 21489-21503.
155. Koh, Yoon-Jeoung Cha, Dong-Soo Ko et al (2010). Anti-inflammatory effect of *Taraxacum officinale* leaves on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in RAW 264.7 cells. *Journal of medicinal food*, 13(4), 870-878.
156. HwangBo M, Hyung-Sik S (2011). The Comparative Study of Anti-inflammatory, Antioxidant and Antibacterial Effects with Regard to the Extraction Solvents of *Cuscutae Semen*. *Journal of Pharmacopuncture*, 14(1), 79-86.
157. Habashy R.R, Abdel-Naim A.B, Khalifa A.E et al (2005). Anti-inflammatory effects of jojoba liquid wax in experimental models. *Pharmacol Res*, 51(2), 95-105.
158. 郑璐璐, 张贵君, 王晶娟 et al (2011). 野菊花药效组分抗炎的生物效应研究. *天津中医药*, 28(3), 251-253. [Trịnh Lộ Lộ, Trương Quý Quân, Vương Tinh Quyên (2011). Nghiên cứu tác dụng chống viêm của các hoạt chất sinh học Cúc hoa. *Tạp chí y dược cổ truyền Thiên Tân*, 251-253.].
159. Howard IM, Parham M (2007). Model in acnes. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 26(4), 195-202.
160. Wahlberg JE, Maibach HI (1981). Sterile cutaneous pustules: a manifestation of primary irritancy. Identification of contact pustulogens. *J Invest Dermatol*, 76(5), 381-383.

161. William E, Shih CK (1983). Use of rabbit ear model in evaluating the potential of cosmetic ingredients. *Journal of the society of cosmetic chemists*, 34, 215-225.
162. Kligman AM Mills Jr.OH (1982). A human model for assesing comedogenic substances. *Arch Dermatol*, 118(11), 903-905.
163. Hoàng Văn Chương (2014). *Xây dựng mô hình gây bệnh trứng cá trên động vật thực nghiệm*, Khóa luận tốt nghiệp bác sỹ y khoa khóa 2008-2014, Đại học Y Hà Nội.
164. Nguyễn Thị Hiền, Nguyễn Hữu Sáu, Trần Thanh Tùng et al (2019). Tác dụng kháng khuẩn và chống viêm của chế phẩm côm tan Ngũ vị tiêu độc ẩm gia giảm. *Tạp chí Y học thực hành* 4(1095), 124-129.
165. Thiboutot D (2004). Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol*, 22(5), 419-28.
166. 杨岚, 李元文, 王萍 et al (2018). 清热除湿汤治疗湿热型痤疮及对皮肤生理指标影响观察. *中华中医药杂志*, 33(2), 784-787. [Duong Lam, Lý Nguyên Văn, Vương Bình (2018). Nghiên cứu tác dụng của Thanh nhiệt trừ thấp thang trong điều trị trứng cá và chỉ số sinh lý da. *Tạp chí Y Dược Trung Hoa*, 33(2), 784-787].
167. 沈新龙 (2018). *五味消毒饮加减联合异维A酸治疗男性中重度痤疮 (热毒夹瘀证) 的临床研究*, 硕士学位论文, 中医外科学, 南京中医药大学, 21-22. [Thẩm Tân Long (2018). *Nghiên cứu lâm sàng Ngũ vị tiêu độc ẩm gia giảm kết hợp vitamin A acid điều trị trứng cá nam giới mức độ trung bình và nặng (thể nhiệt độc và huyết ứ)*. Luận văn Thạc sỹ y học, Đại học Y học cổ truyền Nam Kinh].
168. Đỗ Tất Lợi (1999). *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, 189, 197, 717-718, 722, 863. .

169. Nguyễn Thị Hồng Nhung, Lê Ngọc Diệp (2014). Đặc điểm lâm sàng và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân mụn trứng cá tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh. *Tạp chí Y Học TP Hồ Chí Minh*, 18(1), 89-96.
170. Đinh Thị Lê Thành (2016). *Ảnh hưởng của chế độ ăn uống và thói quen sinh hoạt đến bệnh trứng cá thể thông thường*, Tiến sĩ Y học, Chuyên ngành Da liễu, Đại học Y Hà Nội.
171. 李冰, 李卓雅 (2019). 针灸联合丹参酮胶囊治疗中重度寻常痤疮疗效观察. *现代中西医结合杂志*(2019年03), 321-323. [Lý Băng, Lý Trác Nhã (2019). Quan sát hiệu quả của châm cứu kết hợp với viên nang Đan sâm trong điều trị mụn trứng cá từ vừa đến nặng. *Tạp chí Đông Tây Y kết hợp*, 321-323].
172. Đoàn Chí Cường, Nguyễn Khoa Nguyên (2018). Nhận xét đặc điểm lâm sàng và đánh giá hiệu quả điều trị bệnh trứng cá thể thông thường của bài thuốc Hoàng liên giải độc thang. *Tạp chí Y dược học quân sự*, 43(1), 78-85.
173. Nguyễn Thị Ngọc Nga (2018). *Đánh giá các yếu tố liên quan và nhận thức của bệnh nhân về sự tái phát bệnh trứng cá*, Khóa luận tốt nghiệp bác sĩ y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
174. Vallerand, IA Lewinson, RT Farris et al (2018). Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *British Journal of Dermatology*, 178(1), 76-85.
175. Ryan-Kewley AE, Williams D.R, Hepburn N et al (2017). Non-antibiotic Isotretinoin Treatment Differentially Controls Propionibacterium acnes on Skin of Acne Patients. *Front Microbiol*, 8, 1381.

176. Ahmad, Hesham M (2015). Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatologic therapy*, 28(3), 151-157.
177. Y Kaymak, N Ilter, (2006). Efficacy of isotretinoin discount in treatment of medium and light acne. *British journal of dermatology*
178. Layton A (2009). The use of isotretinoin in acne. *Dermato-endocrinology*, 1(3), 162-169.

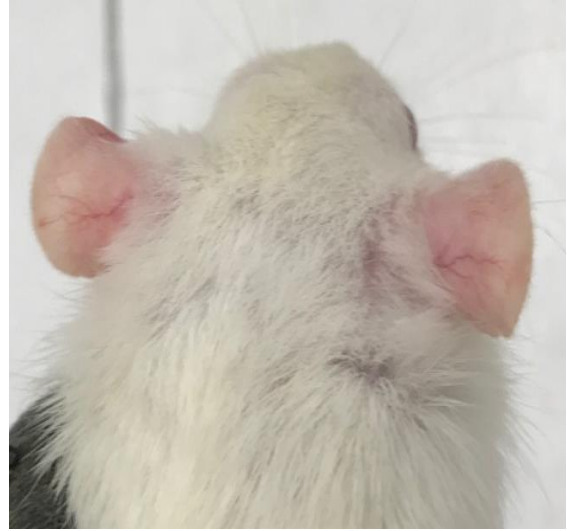
PHỤ LỤC 1:

**HÌNH ẢNH ĐẠI THỂ VÀNH TAI CHUỘT
MÔ HÌNH TRÚNG CÁ ĐỘNG VẬT**

Vành tai chuột cống trắng được tiến hành đánh giá và chụp lại hình ảnh tại hai thời điểm: 6 ngày sau tiêm *C. acnes* và sau 3 tuần điều trị



Sau 6 ngày tiêm PBS



Sau 3 tuần uống nước cất

Hình 1. Hình ảnh đại thể vành tai chuột 1.5 (Nhóm 1)



Sau 6 ngày tiêm C. acnes



Sau 3 tuần uống nước cất

Hình 2. Hình ảnh đại thể vành tai chuột số 2.2 (Nhóm 2)



Sau 6 ngày tiêm C. acnes

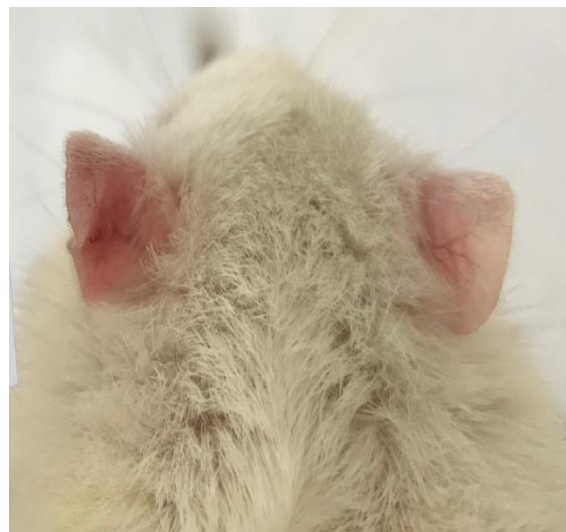


Sau 3 tuần uống isotretinoin 3 mg/kg/ngày

Hình 3. Hình ảnh đại thể vành tai chuột số 3.7 (Nhóm 3)

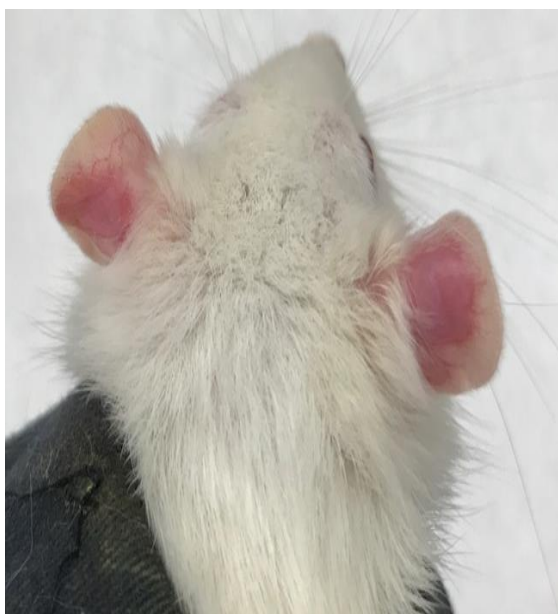


Sau 6 ngày tiêm C. acnes

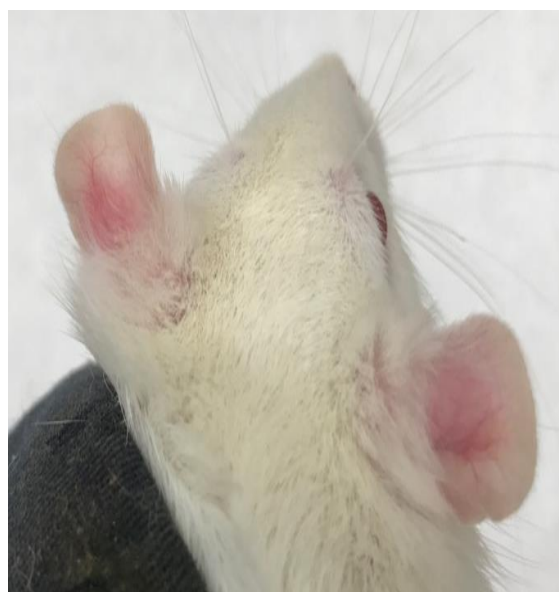


Sau 3 tuần uống Doxycyclin 12 mg/kg/ngày

Hình 4. Hình ảnh đại thể vành tai chuột số 4.8 (Nhóm 4)

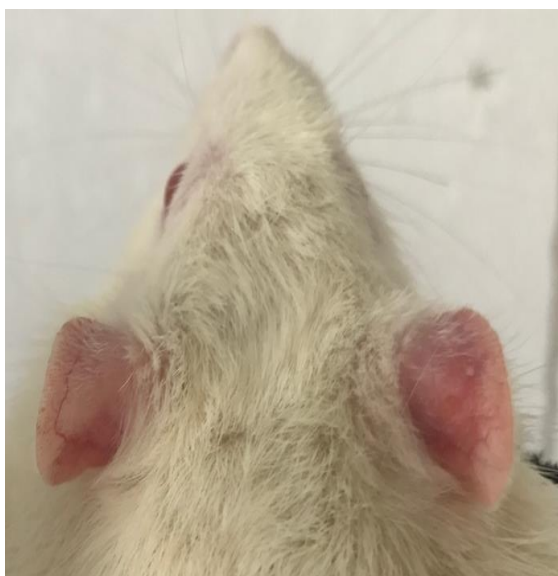


Sau 6 ngày tiêm C. acnes

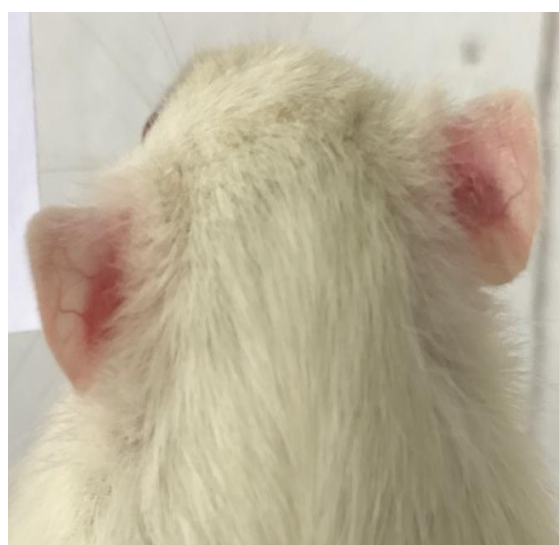


Sau 3 tuần uống ACNECA 0,72g/kg/ngày

Hình 5. Hình ảnh đại thể vành tai chuột số 5.4 (Nhóm 5)



Sau 6 ngày tiêm C. acnes



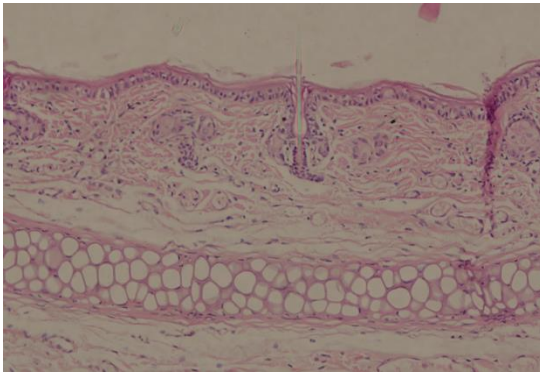
Sau 3 tuần uống ACNECA 2,16g/kg/ngày

Hình 6. Hình ảnh đại thể vành tai chuột số 6.9 (Nhóm 6)

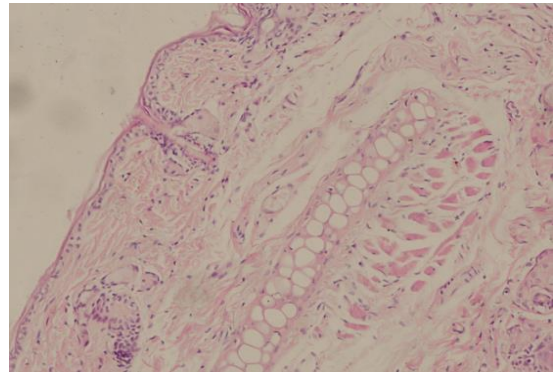
PHỤ LỤC 2:

HÌNH ẢNH VI THỂ VÀNH TAI CHUỘT MÔ HÌNH TRỨNG CÁ ĐỘNG VẬT

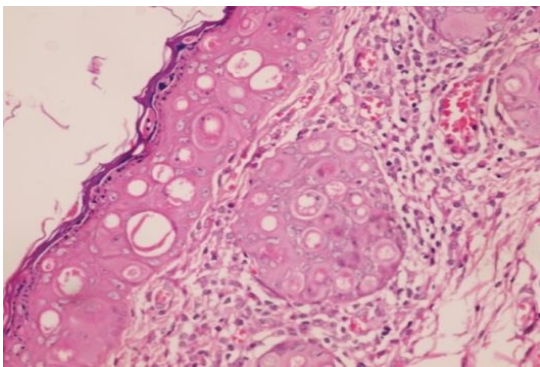
Vành tai chuột cống trắng được tiến hành sinh thiết, nhuộm HE đánh giá và chụp lại hình ảnh vi thể tại hai thời điểm: 6 ngày sau tiêm *C. acnes* (T0) và sau 3 tuần điều trị (T3):



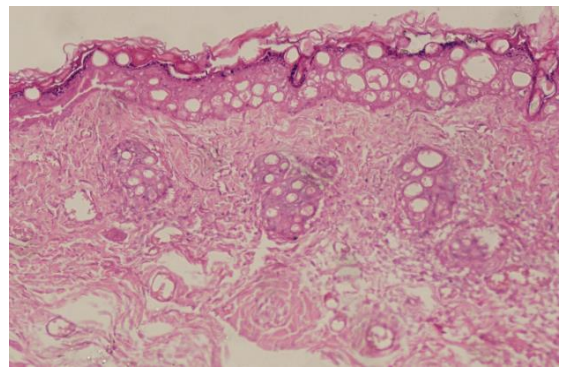
Hình 1. Hình ảnh vi thể vành tai chuột số 3 (Nhóm sinh học), sau 6 ngày tiêm PBS (HE × 400)



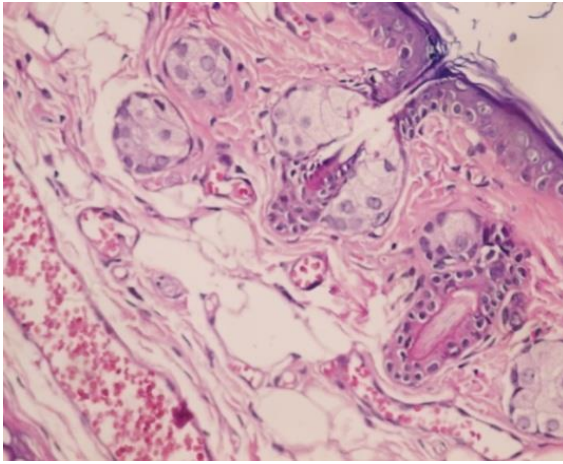
Hình 2. Hình ảnh vi thể vành tai chuột 1.5 tiêm PBS (Nhóm 1) sau 3 tuần uống nước cất (HE × 400)



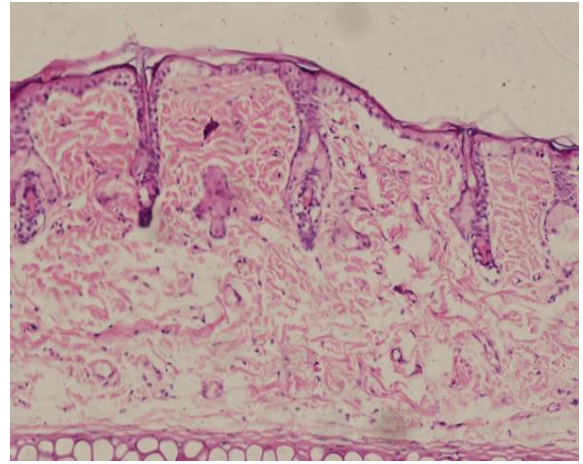
Hình 3. Hình ảnh vi thể vành tai chuột số 50 (Nhóm mô hình), sau 6 ngày tiêm *C. acnes* (HE × 400)



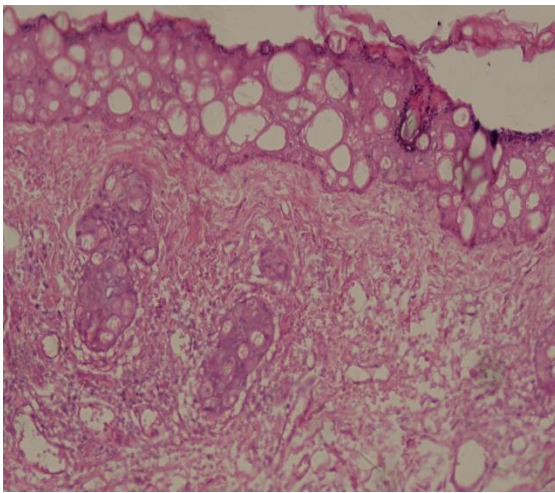
Hình 4. Hình ảnh vi thể vành tai chuột số 2.2 tiêm *C. acnes* (Nhóm 2) sau 3 tuần uống nước cất (HE × 400)



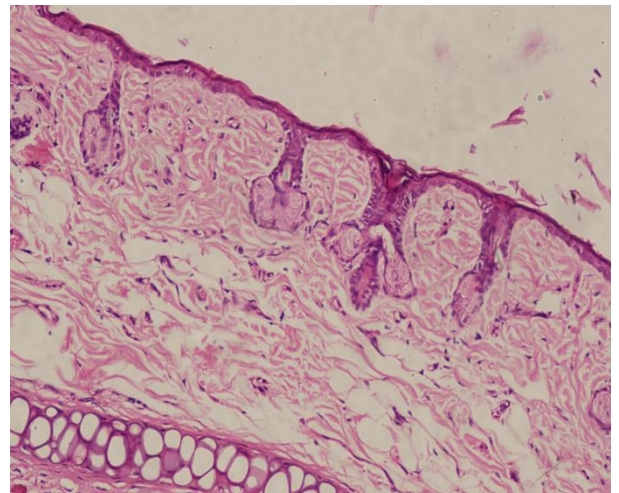
*Hình 5. Hình ảnh vi thể vành tai chuột số 27 (Nhóm mô hình) sau 6 ngày tiêm *C. acnes* (HE × 400)*



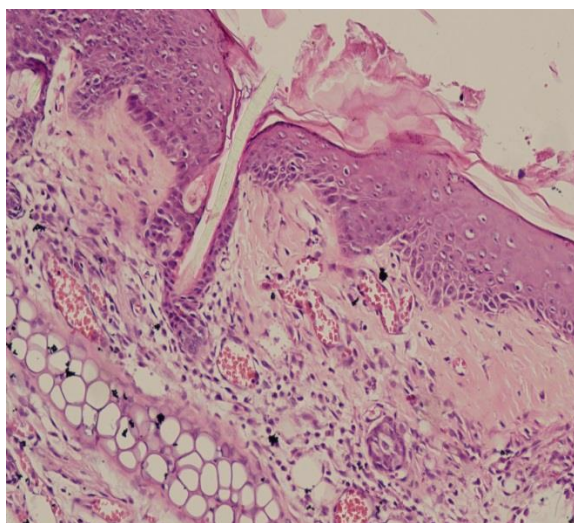
*Hình 6. Hình ảnh vi thể vành tai chuột số 3.7 tiêm *C. acnes* (Nhóm 3) sau 3 tuần uống isotretinoin 3 mg/kg/ngày (HE × 400)*



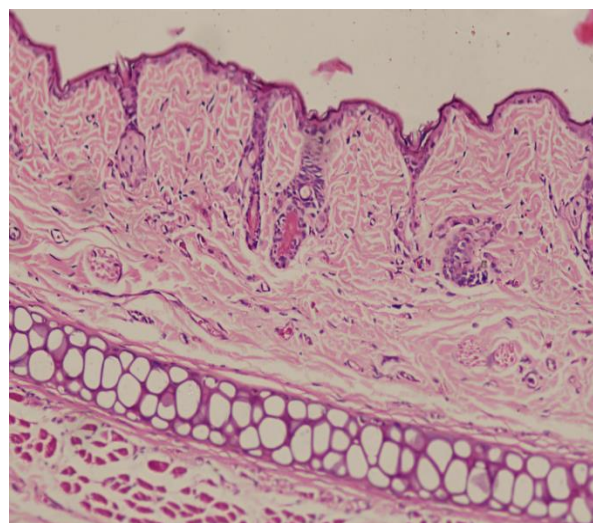
*Hình 7. Hình ảnh vi thể vành tai chuột số 11 (Nhóm mô hình) sau 6 ngày tiêm *C. acnes* (HE × 400)*



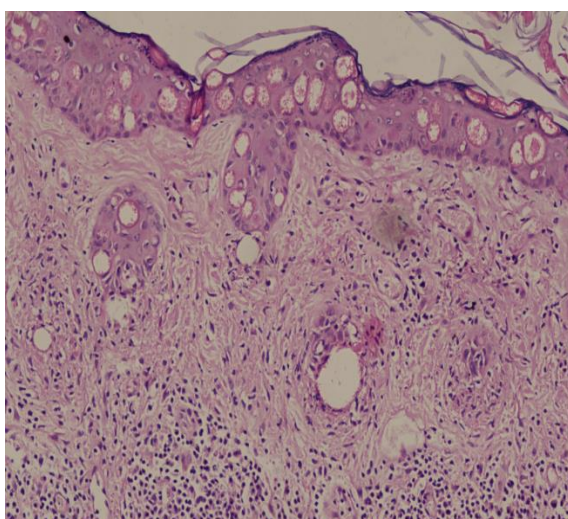
*Hình 8. Hình ảnh vi thể vành tai chuột số 4.8 tiêm *C. acnes* (Nhóm 4), sau 3 tuần uống Doxycyclin 12 mg/kg/ngày (HE × 400)*



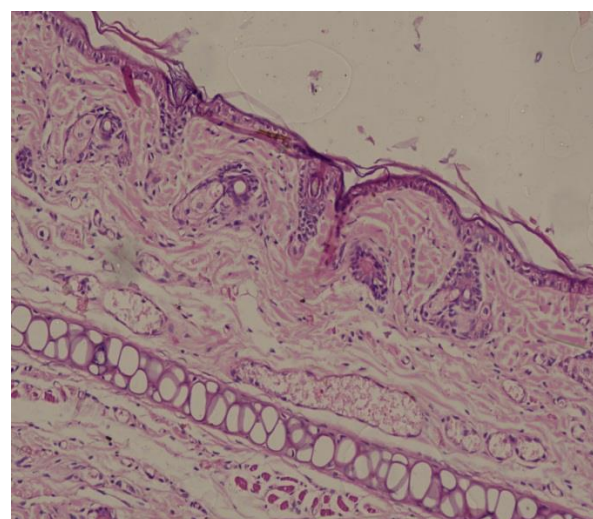
Hình 9. Hình ảnh vi thể vành tai chuột số 4 (Nhóm mô hình) sau 6 ngày tiêm *C. acnes* (HE × 400)



Hình 10. Hình ảnh vi thể vành tai chuột số 5.4 tiêm *C. acnes* (Nhóm 5) sau 3 tuần uống ACNECA 0,72g/kg/ngày (HE × 400)



Hình 11. Hình ảnh vi thể vành tai chuột số 7 (Nhóm mô hình) sau 6 ngày tiêm *C. acnes* (HE × 400)



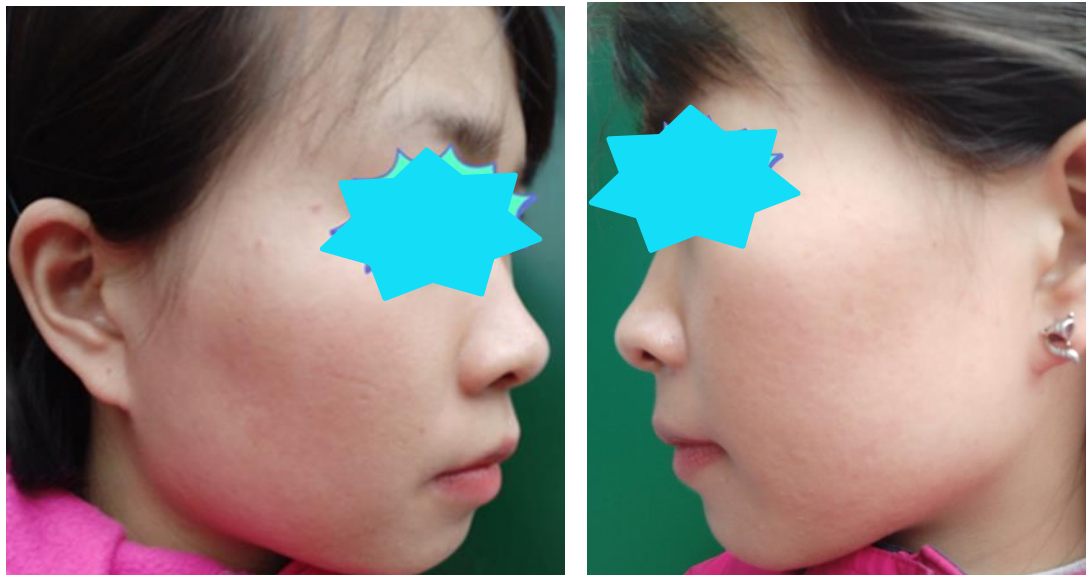
Hình 12. Hình ảnh vi thể vành tai chuột số 6.9 tiêm *C. acnes* (Nhóm 6) sau 3 tuần uống ACNECA 2,16g/kg/ngày (HE × 400)

PHỤ LỤC 3:

HÌNH ẢNH MINH HỌA BỆNH NHÂN UỐNG ACNECA



Trước điều trị (T0)



Sau điều trị (T60)

Phạm Việt C 23 tuổi

**HÌNH ẢNH MINH HỌA
BỆNH NHÂN UỐNG ACNECA**

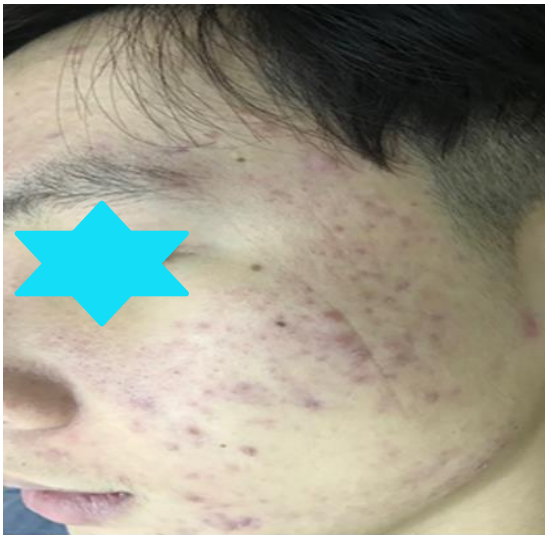


Trước điều trị (T0)



Sau điều trị (T60)

Nguyễn Thị V 22 tuổi



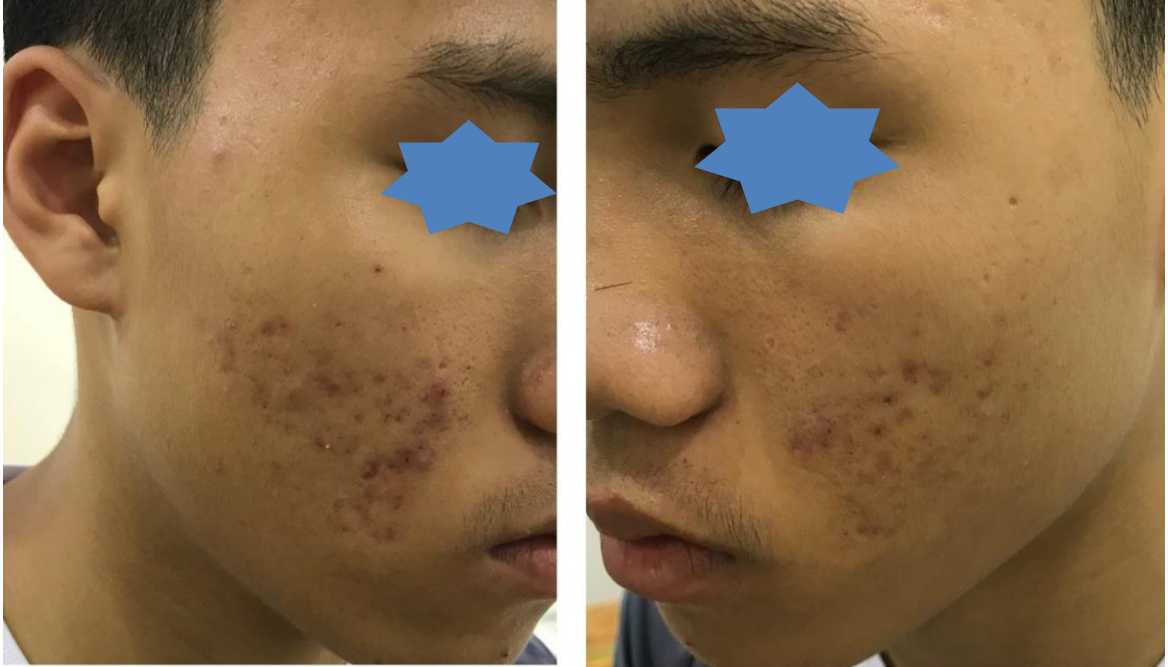
Trước điều trị (T0)



Sau điều trị (T60)

Nguyễn Mạnh H 17 tuổi

**HÌNH ẢNH MINH HỌA
BỆNH NHÂN UỐNG ISOTRETINOIN**



Trước điều trị (T0)

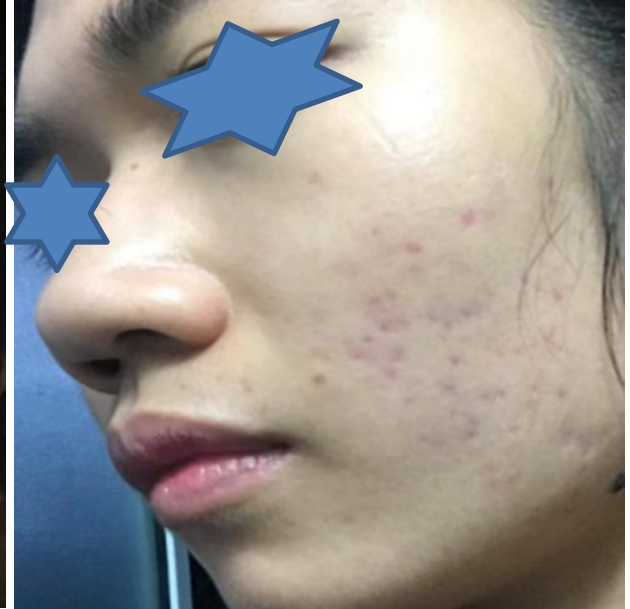


**Sau điều trị (T60)
Hòa Quang P 16 tuổi**

**HÌNH ẢNH MINH HỌA
BỆNH NHÂN UỐNG ISOTRETINOIN**



Trước điều trị (T0)



Sau điều trị (T60)

Nguyễn Thị T 21 tuổi



Trước điều trị (T0)



Sau điều trị (T60)

Vũ Duy A 17 tuổi

PHỤ LỤC 4:

BẢNG ĐÁNH GIÁ CHỈ SỐ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG BỆNH DA LIỄU

(Dermatology Life Quality Index của Finlay và Khan -1992)

Mục tiêu bộ câu hỏi này là đánh giá mức độ ảnh hưởng của bệnh trứng cá đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Chọn câu trả lời và quy đổi điểm như sau: Rất nhiều → 3 điểm; Nhiều → 2 điểm; Một ít → 1 điểm; Không bị gì → 0 điểm; Không liên quan → 0 điểm

Câu hỏi	Câu trả lời	T0	T60
1. Tuần trước, da của bạn ngứa, loét, đau, chàm chích	3.Rất nhiều 2.Nhiều 1.Một ít 0.Không bị		
2. Da của bạn làm bạn mất tự tin trong tuần trước như thế nào?	3.Rất nhiều 2.Nhiều 1.Một ít 0.Không bị		
3. Da của bạn đã làm ảnh hưởng đến việc đi chợ hoặc dọn dẹp nhà cửa như thế nào trong tuần trước?	3. Rất nhiều 2. Nhiều 1. Một ít 0.Không bị gì 0.Không liên quan		
4. Da của bạn ảnh hưởng tới việc mặc quần áo như thế nào trong tuần trước?	3. Rất nhiều 2. Nhiều 1. Một ít 0.Không bị gì 0.Không liên quan		
5. Da của bạn đã làm ảnh hưởng đến hoạt động xã hội hay giải trí như thế nào trong tuần trước?	3. Rất nhiều 2. Nhiều 1. Một ít 0.Không bị gì 0.Không liên quan		
6. Da của bạn đã gây khó khăn, làm ảnh hưởng đến việc chơi thể thao trong tuần trước hay không?	3. Rất nhiều 2. Nhiều 1. Một ít 0.Không bị gì 0.Không liên quan		
7. Da của bạn có làm cản trở đến công việc hay học tập của bạn trong tuần trước không? Nếu chọn “có”. Da của bạn ảnh hưởng như thế nào đối với việc làm hay học tập trong tuần qua của bạn?	3.Rất nhiều 2.Nhiều 1.Một ít 0.Không bị		

Câu hỏi	Câu trả lời	T0	T60
8. Da của bạn đã làm ảnh hưởng đến bạn bè hay người thân như thế nào trong tuần qua?	3. Rất nhiều 2. Nhiều 1. Một ít	0.Không bị gì 0.Không liên quan	
9. Da của bạn đã làm ảnh hưởng đến chuyện tình cảm của bạn như thế nào?	3. Rất nhiều 2. Nhiều 1. Một ít	0.Không bị gì 0.Không liên quan	
10. Có những vấn đề gì về việc điều trị da của bạn trong tuần qua? Ví dụ làm cho nhà lộn xộn hay mất nhiều thời gian để làm việc nhà	3. Rất nhiều 2. Nhiều 1. Một ít	0.Không bị gì 0.Không liên quan	
Tổng điểm DLQI	0-30 điểm		

PHỤ LỤC 5:

PHIẾU TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

(Áp dụng cho đối tượng tình nguyện tham gia nghiên cứu không cần bí mật danh tính)

Họ và tên đối tượng:

Tuổi:

Địa chỉ:

Sau khi được bác sỹ thông báo về mục đích, quyền lợi, nghĩa vụ, những nguy cơ tiềm tàng và lợi ích của đối tượng tham gia vào: ***Nghiên cứu độc tính và hiệu quả của ACNECA trong điều trị bệnh trứng cá thông thường thể vừa.***

Tôi (hoặc người đại diện trong gia đình) đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này, đồng ý lấy máu để xét nghiệm. Tôi xin tuân thủ các quy định của nghiên cứu.

Hà Nội, ngàytháng năm.....

Họ tên của người làm chứng

(Ký và ghi rõ họ tên)

Họ tên của Đối tượng

(Ký và ghi rõ họ tên)

PHỤ LỤC 6:

Nhóm: Nghiên cứu; Đối chứng

Mã Bệnh nhân.....Mã nghiên cứu.....

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

TÊN ĐỀ TÀI: NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH VÀ HIỆU QUẢ CỦA ACNECA TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH TRÚNG CÁ THÔNG THƯỜNG THỂ VỪA

TT	NỘI DUNG			
1	THÔNG TIN CHUNG			
1.1	Họ và tên.....		Ngày khám.....	
1.2	Địa chỉ.....		Điện thoại.....	
2	YẾU TỐ LIÊN QUAN			
2.1	Tuổi:.....	Giới <input type="checkbox"/> 1.Nam <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 2.Nữ	Thời gian mắc bệnh:năm.....tháng	
2.2	Khu vực sống: <input type="checkbox"/> 1. Nông thôn <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 2. Thành thị			
2.3	Nghề nghiệp	<input type="checkbox"/> 1. Học sinh-Sinh Viên	<input type="checkbox"/> 2. Viên chức	<input type="checkbox"/> 3. Kinh doanh
		<input type="checkbox"/> 4. Nông dân	<input type="checkbox"/> 5. Công nhân	<input type="checkbox"/> 6. Nghề nghiệp khác.....
2.4	Trình độ học vấn	<input type="checkbox"/> 1. Tiểu học	<input type="checkbox"/> 2. Trung học cơ sở	<input type="checkbox"/> 3. Trung học phổ thông
		<input type="checkbox"/> 4. Cao đẳng/đại học	<input type="checkbox"/> 5. Sau đại học	<i>Đánh dấu ✓ vào ô tương ứng</i>
2.5	Tiền sử gia đình bị bệnh trứng cá <input type="checkbox"/> 1. Có <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 2. Không có ai			
2.6	Các yếu tố khởi phát hoặc làm bệnh nặng hơn			
	Yếu tố	1. Có	2. Không	
	1. Yếu tố căng thẳng thần kinh, stress			
	2. Bệnh tăng lên trước kỳ kinh nguyệt			
	3. Thức khuya			
	4. Chế độ ăn			
	5. Thời tiết			
	6. Mỹ phẩm			
	7. Thuốc			
	8. Nặng mụn			
9. Yếu tố khác (ghi rõ).....				
<i>Nếu có ghi rõ các yếu tố</i>				
3	THEO DÕI LÂM SÀNG			
3.1	Vị trí tổn thương	1.Có	2.Không	
	1. Trán			
	2. Má			
	3. Mũi			
	4. cằm			

	5. Khác(ghi rõ).....			
3.2	Số lượng tổn thương	T0	T30	T60
	1. Nhân đầu đen			
	2. Nhân đầu trắng			
	3. Sẩn đỏ			
	4. Mụn mủ			
	5. Nang			
	7. Cục			
	Tổng số tổn thương			
3.3	Mức độ tổn thương (Jerry KL Tan-2008)	T0	T30	T60
	1. Nhẹ (Tổng số lượng tổn thương <30)			
	2. Vừa (Tổng số lượng tổn thương 30-125)			
	3. Nặng (Tổng số lượng tổn thương >125)			
3.4	Khám YHCT – Khoanh tròn chứng trạng tương ứng			
	Chứng trạng	Điểm số chứng trạng T0	Điểm số chứng trạng T30	Điểm số chứng trạng T60
	<i>Hình thái tổn thương</i>	0. Nhìn giống da thường 1. Mụn đầu đen và mụn đầu trắng 2. Sẩn viêm, sung 3. Sẩn viêm, mụn mủ đỏ tươi	0. Nhìn giống da thường 1. Mụn đầu đen và mụn đầu trắng 2. Sẩn viêm, sung 3. Sẩn viêm, mụn mủ đỏ tươi	0. Nhìn giống da thường 1. Mụn đầu đen và mụn đầu trắng 2. Sẩn viêm, sung 3. Sẩn viêm, mụn mủ đỏ tươi
	<i>Sắc mặt</i>	0. Bình thường 1. Đỏ	0. Bình thường 1. Đỏ	0. Bình thường 1. Đỏ
	Ngứa	0. Không 1. Có	0. Không 1. Có	0. Không 1. Có
	Đau	0. Không 1. Có	0. Không 1. Có	0. Không 1. Có
	<i>Đại tiện táo</i>	0. Đại tiện thông suốt 1. Đại tiện khô, khó đi, mỗi ngày 1 lần 2. Đại tiện khô cứng, 2-3 ngày một lần 3. Đại tiện khô cứng, 3 ngày mới đi 1 lần	0. Đại tiện thông suốt 1. Đại tiện khô, khó đi, mỗi ngày 1 lần 2. Đại tiện khô cứng, 2-3 ngày một lần 3. Đại tiện khô cứng, 3 ngày mới đi 1 lần	0. Đại tiện thông suốt 1. Đại tiện khô, khó đi, mỗi ngày 1 lần 2. Đại tiện khô cứng, 2-3 ngày một lần 3. Đại tiện khô cứng, 3 ngày mới đi 1 lần
	<i>Nước tiểu vàng</i>	0. Bình thường 1. Tiểu hơi vàng 2. Tiểu vàng và tiểu ít 3. Tiểu đỏ và tiểu khó	0. Bình thường 1. Tiểu hơi vàng 2. Tiểu vàng và tiểu ít 3. Tiểu đỏ và tiểu khó	0. Bình thường 1. Tiểu hơi vàng 2. Tiểu vàng và tiểu ít 3. Tiểu đỏ và tiểu khó

	<i>Khô miệng</i>	0. Không 1. Hiếm khi 2. Thỉnh thoảng 3. Luôn luôn	0. Không 1. Hiếm khi 2. Thỉnh thoảng 3. Luôn luôn	0. Không 1. Hiếm khi 2. Thỉnh thoảng 3. Luôn luôn		
	<i>Hôi miệng</i>	0. Không hôi 1. Thỉnh thoảng tự cảm thấy hôi 2. Người bên cạnh ngửi thấy hôi 3. Hơi thở hôi thối	0. Không hôi 1. Thỉnh thoảng tự cảm thấy hôi 2. Người bên cạnh ngửi thấy hôi 3. Hơi thở hôi thối	0. Không hôi 1. Thỉnh thoảng tự cảm thấy hôi 2. Người bên cạnh ngửi thấy hôi 3. Hơi thở hôi thối		
	<i>Tổng điểm</i>					
3.5	Ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống		T0	T60		
	Tổng điểm	điểmđiểm		
3.6	Hiệu quả điều trị		T30	T60		
	1. Tốt ($\geq 90\%$)					
	2. Khá ($\geq 60 - < 90\%$)					
	3. Trung bình ($\geq 20 - < 60\%$)					
	4. Kém ($< 20\%$)					
3.7	Mức độ hài lòng của bệnh nhân		T30	T60		
	1. Hài lòng					
	2. Bình thường					
	3. Không hài lòng					
4. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (nếu có tác dụng không mong muốn nào thì tích ✓)						
4.1	Trên lâm sàng		T30	T60		
	<i>Tích ✓ vào cột tương ứng</i>		1. Có	2. Không	1. Có	2. Không
	Khô môi, bong vảy					
	Viêm kết mạc, kích ứng mắt					
	Khô miệng					
	Bong vảy da mặt					
	Đau môi cơ khớp					
	Rụng tóc					
	Rối loạn tiêu hóa					
	Dị ứng					

4.2	<i>Cận lâm sàng</i>	T0	T60
Sinh hóa máu	Ure		
	Creatinins		
	Cholesterol		
	Triglycerid		
	AST		
	ALT		
Công thức máu	Hồng cầu		
	Huyết sắc tố		
	Bạch cầu		
	Tiểu cầu		

Ngày.....Tháng.....năm.....

Họ và tên người lấy số liệu