

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**VŨ VIỆT HẰNG**

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA CHẾ PHẨM  
"GIÁNG CHỈ TIÊU KHÁT LINH" ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU  
TRÊN ĐỘNG VẬT ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2 THỰC NGHIỆM**

**Chuyên ngành : Y học cổ truyền**

**Mã số : 62720201**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2013**

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH  
TẠI TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

**PGS.TS. Nguyễn Thị Hà**

**PGS. TS. Đỗ Thị Phương**

**Phản biện 1:**

**Phản biện 2:**

**Phản biện 3:**

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường họp tại Trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi.....giờ.....ngày ..... tháng..... năm.....

**Có thể tìm hiểu luận án tại**

- 1- Thư viện Đại học Y Hà Nội.
- 2- Thư viện Quốc gia.
- 3- Thư viện thông tin Y học Trung ương.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

### 1. Tính cấp thiết của đề tài

Hội chứng chuyển hoá là một chuỗi các yếu tố nguy cơ tim mạch và thay đổi chuyển hoá liên quan với tình trạng tăng trọng lượng mỡ của cơ thể, trong đó RLLPM (RLLPM), rối loạn chuyển hoá (RLCH) carbohydrat, tăng huyết áp (THA) và béo phì được coi là “bộ tứ chết người”; đó là những yếu tố nguy cơ hàng đầu gây vữa xơ động mạch (VXDM), bệnh tim mạch và đột quỵ.

Ở bệnh nhân ĐTĐ lâu năm, tình trạng tăng glucose máu, RLLPM (tăng LDL-C, tăng triglycerid, giảm HDL-C) kéo dài dẫn đến nhiều những RLCH đan xen là nguyên nhân chính gây VXDM và để lại những hậu quả xấu đối với hệ tim mạch gây nên nhiều các biến chứng mạn. Do vậy, các thuốc y học hiện đại (YHHĐ) và y học cổ truyền (YHCT) điều trị ĐTĐ nhằm kiểm soát glucose máu, điều chỉnh RLLPM để có thể giảm được nguy cơ tiến triển của các biến chứng và giảm nguy cơ bệnh mạch vành, hạn chế tác dụng phụ của thuốc ngày càng trở nên cấp thiết và luôn là vấn đề quan tâm hàng đầu của các nhà khoa học. Hiện nay, nhiều nhà khoa học ở Việt Nam cũng như trên thế giới đang có xu hướng tìm kiếm và ứng dụng các thuốc nguồn gốc tự nhiên có tác dụng điều trị ĐTĐ và hạn chế rối loạn lipid bởi nguồn dược liệu tự nhiên rất phong phú, dễ sử dụng và ít tác dụng phụ, giá thành rẻ và có thể dùng trong thời gian lâu dài.

Theo lý luận của y học cổ truyền (YHCT), ĐTĐ có nhiều điểm tương đồng với chứng tiêu khát và RLLPM tương ứng với chứng đàm thấp. Trên lâm sàng thì RLLPM ở bệnh nhân ĐTĐ có nhiều điểm tương đồng với chứng tiêu khát thể có đàm thấp. Cho đến nay có nhiều vị thuốc, bài thuốc đã được nghiên cứu ứng dụng điều trị chứng tiêu khát và chứng đàm thấp. “**Giáng chỉ tiêu khát linh**” được bào chế dựa trên cơ sở bài thuốc nghiệm phương “**Giáng chỉ thang**” đã được sử dụng trên lâm sàng để điều trị chứng tiêu khát có đàm thấp (RLLPM ở bệnh nhân ĐTĐ). Do vậy, để có cơ sở khoa học chắc chắn khẳng định hiệu quả cũng như tính an toàn của bài thuốc “**Giáng chỉ tiêu khát linh**”, đề tài: *Nghiên cứu tác dụng của chế phẩm “Giáng chỉ tiêu khát linh” điều trị RLLPM trên động vật ĐTĐ tốp 2 thực nghiệm* được thực hiện nhằm các mục tiêu sau:

### 2. Mục tiêu của luận án

1. *Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh” trên động vật thực nghiệm.*
2. *Nghiên cứu tác dụng của viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh” trên một số chỉ số lipid, glucose và hệ thống chống oxy hoá trong máu ở động vật ĐTĐ tốp 2 thực nghiệm.*

## NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Gây ĐTĐ tít 2 bằng chế độ ăn và tiêm STZ trên chuột cống trắng.
2. Nghiên cứu độc tính: Với liều uống tối đa chuột có thể chịu đựng được là 53,57g cám/1kg thân trọng, gấp 24,8 liều dùng trên người không có độc tính cấp và chưa xác định được LD50 của GCTKL trên chuột nhắt trắng. GCTKL ở liều 0,54g/kg/ngày và 1,62 g/kg/ngày, uống liên tục trong 8 tuần không gây độc tính bán trường diễn trên chức năng tạo máu, chức năng gan, thận và hình thái gan và thận thỏ.
3. Giá trị chỉ tiêu khát linh với liều uống 840 và 1260mg/kg TT có tác dụng:
  - Tác dụng dự phòng và điều trị RLLPM ở chuột cống trắng gây RLLPM bằng chế độ ăn.
  - Tác dụng điều trị RLLPM và hạ glucose máu ở chuột cống trắng gây ĐTĐ tít 2 sau 30 ngày và hiệu quả rõ rệt hơn sau 60 ngày uống thuốc.
  - Cải thiện tình trạng chống oxy hoá trong máu của chuột cống trắng gây rối loạn lipid máu và ĐTĐ tít 2.

## BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN:

Đặt vấn đề 2 trang; Chương 1: Tổng quan 39 trang; Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 15 trang; Chương 3: Kết quả nghiên cứu 40 trang; Chương 4: Bàn luận 34 trang; Kết luận 1 trang; Kiến nghị và đề xuất 1 trang.

Luận án có 33 bảng, 35 hình, 6 biểu đồ và 5 sơ đồ, 134 tài liệu tham khảo (Tiếng Việt 55, tiếng Anh 61, tiếng Trung Quốc 18).

## Chương 1: TỔNG QUAN

### 1.1. Rối loạn chuyển hoá lipid, hoạt động gốc tự do và vữa xơ động mạch trong ĐTĐ

#### 1.1.1. ĐTĐ

ĐTĐ là một hội chứng rối loạn chuyển hóa với sự tăng glucose máu do thiếu tuyệt đối hoặc tương đối insulin. Sự thiếu hụt insulin ảnh hưởng tới chuyển hóa carbohydrat, protein và lipid; gây ra các rối loạn hằng định nội môi của nước và điện giải. Tình trạng rối loạn này kéo dài dẫn đến những biến chứng ở bệnh nhân ĐTĐ tại nhiều các cơ quan đặc biệt là thận, mắt, thần kinh và mạch máu.

#### 1.1.2. Rối loạn chuyển hóa lipid trong ĐTĐ

##### 1.1.2.1. Lipid và lipoprotein trong máu

Thành phần lipid chính trong máu là acid béo tự do, triglycerid (TG), cholesterol toàn phần (TC) gồm cholesterol tự do (FC) và cholesterol este (CE), các phospholipid (PL).

##### 1.1.2.2. Chuyển hóa lipoprotein

LP được chuyển hóa theo hai con đường ngoại sinh và nội sinh với sự tham gia của các enzyme và protein vận chuyển đóng vai trò sinh lý quan trọng trong chuyển hoá lipoprotein là LPL (lipoprotein lipase), HL (hepatic lipase), LCAT (lecithin cholesterol acyl transferase) và EL (endothelial lipase).

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

### ***1.1.2.3. Rối loạn chuyển hóa lipoprotein***

Năm 1965, Fredrickson căn cứ vào kỹ thuật điện di, siêu ly tâm các thành phần lipid huyết thanh và phân thành 5 tít dựa trên những thay đổi của thành phần LP. RLLPM có thể tiên phát do di truyền hoặc thứ phát sau các bệnh khác như béo phì, nghiện rượu, những rối loạn nội tiết (ĐTĐ, suy giáp trạng,...), hội chứng thận hư, suy thận mạn, sau dùng kéo dài một số thuốc (các loại glucocorticoid, thuốc lợi tiểu,...). Chế độ ăn và sự rối loạn chuyển hoá lipoprotein: Người ta thấy có mối tương quan thuận giữa mức tiêu thụ chất béo bão hòa với nồng độ cholesterol máu.

### ***1.1.2.4. Rối loạn chuyển hóa lipid trong ĐTĐ***

Các đặc điểm chung nhất của rối loạn chuyển hóa lipid trong bệnh ĐTĐ là TG máu tăng, HDL-C giảm và xuất hiện các phần tử LDL nặng và nhỏ hơn (tỷ trọng tăng và kích thước nhỏ hơn). Người ta đã quan sát thấy sự tăng mức độ glycosyl hóa bởi phản ứng không enzym với tất cả các loại LP trong tuần hoàn, điều này có thể cũng làm tăng khả năng gây VXDM.

#### ***\* Rối loạn chuyển hóa lipid trong ĐTĐ tít 1***

- Tăng TG huyết tương: bất thường phổ biến nhất ở bệnh nhân ĐTĐ tít 1 là tăng TG huyết tương do tăng VLDL. Giảm HDL-C huyết tương thường gặp phối hợp với tăng TG máu.

#### ***\* Rối loạn chuyển hóa lipid trong ĐTĐ tít 2***

Ảnh hưởng của ĐTĐ tít 2 trên chuyển hóa lipid và lipoprotein phức tạp hơn nhiều vì chịu tác động của nhiều yếu tố như tình trạng kháng insulin, béo phì, phương pháp điều trị, mức độ kiểm soát glucose máu, sử dụng thuốc điều trị các rối loạn phối hợp và điều trị các biến chứng của bệnh ĐTĐ. Rối loạn chuyển hóa lipid đặc trưng ở ĐTĐ tít 2 là tăng TG, CT và giảm HDL-C, và xuất hiện các phần tử LDL nặng và nhỏ (tỷ trọng tăng và kích thước nhỏ hơn) trong huyết tương. Tăng TG máu do tăng bài tiết VLDL và sự giảm hoạt độ

của enzym LPL, đặc trưng bởi sự ứ đọng các phần tử tàn dư sau khi thủy phân VLDL, là yếu tố gây VXĐM.

### **1.1.3. Stress oxy hoá ở bệnh ĐTD**

#### **1.1.3.1. Các dạng oxy hoạt động trong cơ thể và quá trình peroxi hóa lipid**

Các dạng oxy hoạt động bao gồm gốc tự do có oxy luôn được sản sinh trong các hoạt động sinh lý của cơ thể sống. Anion superoxid ( $O_2^{\bullet-}$ ) được tạo nên trong quá trình hô hấp tế bào là gốc tự do đầu tiên, từ đó sinh ra hàng loạt các dạng oxy hoạt động khác như hydroperoxid ( $H_2O_2$ ), gốc hydroxyl ( $HO^{\bullet}$ ), oxy đơn bội ( $^1O_2$ ), gốc peroxy ( $LOO^{\bullet}$ ), gốc alkyl ( $L^{\bullet}$ ), gốc alkoxy ( $LO^{\bullet}$ ).  $^1O_2$ ,  $H_2O_2$ ,  $HO^{\bullet}$  là những chất độc đối với tế bào vì chúng sẽ tấn công các acid béo không bão hòa có trong lipid màng tế bào gây nên những biến đổi màng tế bào và biến đổi của những phân tử DNA, gây đột biến gen...  $^1O_2$ ,  $HO^{\bullet}$  có hoạt tính hoá học rất mạnh, chúng là thủ phạm chính gây peroxi hóa lipid màng, một gốc  $HO^{\bullet}$  sẽ oxy hóa hàng trăm phân tử acid béo không bão hòa nhiều nối đôi theo cơ chế dây chuyền trước khi bị dập tắt.

#### **1.1.3.2. Hệ thống chống oxy hóa của cơ thể**

Hệ thống chống oxy hoá của cơ thể có vai trò ngăn ngừa, chống lại và loại bỏ tác dụng độc hại của các gốc tự do và các dạng oxy hoạt động khác.

\* **Hệ thống chống oxy hóa có bản chất enzym** : Loại này tồn tại chủ yếu trong tế bào; hoạt độ các enzym chống oxy hóa rất thấp trong huyết tương, dịch sinh học khác như dịch não tủy, bao hoạt dịch...

**Superoxid dismutase** (SOD - EC.1.15.1.1): Enzym này có trong tất cả các tế bào có chuyển hóa oxy, xúc tác sự phân hủy anion superoxid.

**Catalase**: Là enzym chống oxy hóa được biết đầu tiên, xúc tác phản ứng phân hủy hydroperoxid vô cơ ở nồng độ cao.

**Glutathion peroxidase** (GPx – EC.1.11.1.9): Glutathion peroxidase (GPx) xúc tác phản ứng loại bỏ các peroxid hữu cơ và  $H_2O_2$  có nồng độ thấp. GSH là glutathion dạng khử, GSSG là glutathion dạng oxy hóa, ROOH là peroxid hữu cơ hoặc vô cơ.

\* **Hệ thống chống oxy hóa có bản chất không enzym.**

Gồm có 3 nhóm chính là nhóm các polyphenol, nhóm các thiol và nhóm các phối tử của sắt hay đồng. Chúng hoặc có sẵn trong cơ thể hoặc được đưa từ ngoài vào theo dạng thức ăn, nước uống.

#### **1.1.3.3. Stress oxy hóa ở bệnh ĐTD**

Các bệnh nhân ĐTD thường được cho là chịu tác động của các stress oxy hóa. Khi nồng độ glucose trong tế bào cao có thể gây độc bằng các cơ chế như tăng chuyển hoá glucose theo con đường polyol, glucosamin, tạo thành các sản phẩm tận AGE, hiện tượng glycosyl hoá không enzym, tạo thành và hoạt hoá protein kinase C.

\* **Tăng chuyển hoá glucose theo con đường Polyol**

Chuyển hoá glucose theo con đường polyol góp phần gây ra glycosyl hoá protein không enzym. Khi nồng độ glucose trong tế bào quá cao, aldose reductase xúc tác phản ứng chuyển glucose thành polyalcol sorbitol bằng cách khử nhóm aldehyd của glucose và sử dụng cofactor NADPH quá mức làm cạn kiệt NADPH của tế bào, làm giảm lượng GSH.

**\* *Hiện tượng Gluco-oxy hoá (gluco-oxidation) và sự tạo thành gốc tự do và các sản phẩm tận (AGE)***

Trong quá trình glycosyl hoá, sự oxy hoá của 3-deoxyglucoson thành glucose dạng dicarbonyl sản sinh ra các gốc tự do: anion superoxid ( $O_2^-$ ), hydroxy peroxid ( $H_2O_2$ ) và các gốc tự do hydroxyl ( $HO\bullet$ ). Các gốc tự do này sẽ mở đầu một dây chuyền sản sinh các gốc tự do nhiều gấp bội. Hiện tượng glycosyl hoá tăng khi nồng độ glucose cao. Các sản phẩm glycosyl hoá có thể bị oxy hoá tạo các sản phẩm tận glycosyl (AGE) tích tụ lâu ngày gây tổn thương mô.

#### **1.1.4 ĐTD và vữa xơ động mạch**

**\* *Thế nào là vữa xơ động mạch***

VXĐM là bệnh của động mạch lớn và vừa, thể hiện bằng hai loại tổn thương cơ bản và đặc trưng là mảng vữa xơ rất giàu cholesterol và mô xơ được hình thành ở lớp nội mạc và một phần lớp trung mạc; làm hẹp lòng động mạch, cản trở máu đến nuôi dưỡng các tổ chức. Có nhiều yếu tố nguy cơ gây nên VXĐM như RLCH lipid, THA, béo phì, ĐTD,... trong đó rối loạn chuyển hóa lipid đóng vai trò chủ yếu.

**\* *ĐTD và vữa xơ động mạch***

Đối với bệnh nhân ĐTD týp 2, cơ chế VXĐM rất phức tạp. Ngoài các yếu tố nêu trên còn có sự tham gia và thúc đẩy quá trình VXĐM như THA, nồng độ cao của glucose máu, sự kháng insulin, giảm nhạy cảm insulin, các sản phẩm tận của quá trình glycosyl hóa,....

## **1.2. ĐTD VÀ RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ LIPID THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN**

### **1.2.1. ĐTD theo quan niệm của Y học cổ truyền**

Y học cổ truyền không có bệnh danh “ĐTD”; nhưng đối chiếu với các chứng trạng lâm sàng, căn bệnh này được quy vào phạm vi chứng “tiêu khát”.

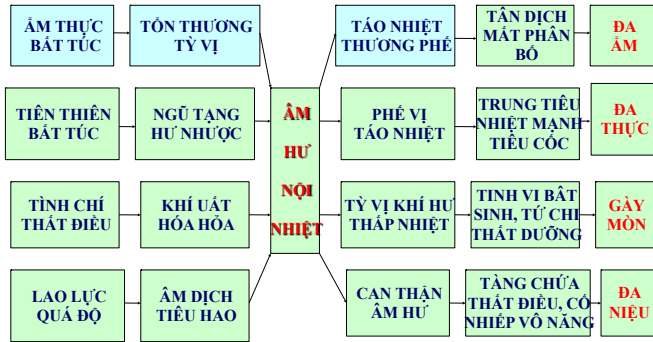
Chứng tiêu khát của YHCT là chứng do rất nhiều nguyên nhân gây ra, trên lâm sàng lấy các triệu chứng chính như uống nhiều, ăn nhiều, tiểu tiện nhiều, gầy sút, mệt mỏi hoặc nước tiểu có vị ngọt gọi là chứng “Tam đa nhất thiếu”(Nội kinh tố vấn). “Tiêu” có ba hàm ý, một là chỉ thức ăn nước uống tiêu nhanh nên mau đói và uống nhiều, hai là chỉ tiêu hao tân dịch nhiều làm cho tân dịch mất nuôi dưỡng, âm không thắng dương, hỏa nhiệt nội sinh, ba là chỉ hình thể yếu gầy, cơ nhục teo nhẽo, sút cân.

#### **1.2.1.2. Cơ chế bệnh sinh**

Theo Hải Thượng Lãn Ông: "Chứng tiêu khát phần nhiều do hỏa làm

tiêu hao chân âm, nắm chặt dịch khô kiệt mà sinh ra" trong đó 3 tạng phế, tỳ, thận là chủ yếu.

Cơ chế bệnh sinh chứng tiêu khát có thể tóm tắt trong sơ đồ sau:



## 1.2.2. Quan niệm của YHCT về hội chứng RLLPM

### 1.2.2.1. Chứng đàm thấp, nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh

Đàm thấp là sản phẩm bệnh lý, đàm là chất đặc, thấp không đặc như đàm, đàm thấp sau khi sinh sẽ gây ra những chứng bệnh mới. Nguồn gốc sinh ra đàm thấp do sự vận hoá bất thường của tân dịch ngưng tụ biến hoá mà thành. Bình thường sự vận hoá thủy thấp trong cơ thể được điều hoà bởi 3 tạng tỳ, phế, thận. Bởi vậy đàm thấp có liên quan đến 3 tạng tỳ, phế, thận. Chứng thuộc tỳ là chứng quan trọng nhất trong vấn đề cơ chế sinh chứng đàm trệ. Đàm thấp do tỳ dương mất chức năng vận hoá, làm chuyển hoá tân dịch bị ngưng trệ lại thành thấp, thấp thắng sinh ra đàm ... Có 2 loại đàm: đàm hữu hình và đàm vô hình. Đàm hữu hình là chất đàm sinh ra từ phế, thận. Hội chứng RLLPM theo YHCT là do đàm vô hình gây bệnh. Biểu hiện trên lâm sàng rất đa dạng. Đàm thấp thì người béo phì, đi lại nặng nề.

### 1.2.2.3. Sự tương đồng giữa chứng đàm thấp và hội chứng RLLPM

Căn cứ trên các biểu hiện lâm sàng, người ta thấy giữa hội chứng RLLPM và chứng đàm thấp có một sự tương đồng khá sâu sắc về bệnh nguyên, bệnh sinh và nguyên tắc trị liệu. Chứng đàm thấp phát sinh do những nguyên nhân chủ yếu sau:

- + Yếu tố thể chất do tiên thiên quyết định, thường là tiên thiên bất túc.
- + Yếu tố ăn uống: ăn quá nhiều các chất cao lương, thức ăn ngọt béo làm tổn thương tỳ vị, khiến vận hoá thất điều, đàm thấp nội sinh mà gây bệnh.
- + Yếu tố ít vận động thể lực: nằm nhiều hại khí, ngồi nhiều hại cơ nhục. Thương khí dẫn đến khí hư, thương nhục dẫn đến tỳ hư, tỳ khí hư suy mà gây ra bệnh.
- + Yếu tố tinh thần (thất tình) lo nghĩ hại tỳ, giận dữ hại can, can mộc vượng khắc tỳ thổ làm tỳ vị rối loạn, hư yếu, công năng vận hoá suy giảm, đàm trọc ứ trệ kinh mạch mà sinh bệnh. Đây chính là yếu tố stress của YHHĐ.



## 1.3 ĐIỀU TRỊ ĐTĐ VÀ RLLPM THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI VÀ Y HỌC CỔ TRUYỀN

### 1.3.1. Y học hiện đại điều trị ĐTĐ và RLLPM

Ở bệnh nhân ĐTĐ các RLCH đơn xen phức tạp trong đó RLLPM vừa là yếu tố nguy cơ, vừa là hệ quả bởi tình trạng thiếu insulin và tăng glucose máu bên cạnh đó là các yếu tố nguy cơ khác, do vậy chiến lược điều trị cần thiết phải song song 2 mục tiêu là: (1) Kiểm soát glucose máu (2) Điều trị RLLPM.

### 1.3.2. Y học cổ truyền điều trị ĐTĐ và RLLPM

#### 1.3.2.1 Điều trị chứng tiêu khát

Căn cứ vào cơ chế phát bệnh trên cơ bản do âm hư sinh nội nhiệt, nội nhiệt là ngọn là tiêu, âm hư là gốc là bản, điều trị bằng thuốc dựa vào 2 nguyên tắc chính là "Bổ hư" thực chất là dưỡng âm, bổ cái hư của thận thủy, tả: cái thực dương nhiệt của tâm hỏa, trừ cái táo nhiệt của trường vị. Vậy chứng tiêu khát cần bổ âm hư, thanh trừ nhiệt, ích khí, sinh tân, hoạt huyết, hóa ứ".

#### 1.3.2.2. Điều trị chứng đàm thấp:

- *Nguyên tắc trị liệu:* (1) Vì bệnh có đặc điểm "bản hư tiêu thực" cho nên trong điều trị phải chú ý cả tiêu, cả bản. (2) Phải chú trọng phép chữa đàm vì đàm thấp có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh. (3) Trị đàm phải chú ý nguyên tắc "trị đàm tiên trị khí, khí thuận đàm tự tiêu". Gồm 3 phương pháp, bệnh nhẹ dùng hoá đàm, bệnh nặng dùng tiêu đàm, đàm ở một chỗ không ra phải dùng phép điều đàm. Vì đàm ở hội chứng RLLPM là vô hình, lưu hành và ứ đọng ở huyết mạch nên khi dùng pháp hoá đàm để điều trị nguyên nhân sinh ra đàm, làm cho đàm tự hết chứ không dùng đến phép tiêu và điều đàm.

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

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

#### 1.3.2.3. Thể bệnh kết hợp giữa chứng tiêu khát trên thể trạng đàm thấp

Trong 7 thể lâm sàng của chứng tiêu khát, 2 thể có những biểu hiện trên lâm sàng cũng như nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh theo YHCT tương ứng với chứng tiêu khát trên người bệnh có thể trạng đàm thấp đó là: Thể tỳ vị khí hư và thể thấp nhiệt trung trở.

### 1.4.1 Mô hình gây ĐTĐ thực nghiệm týp 1

Để gây mô hình ĐTĐ týp 1 ở động vật thực nghiệm, người ta sử dụng các hoá chất gây phá huỷ tế bào  $\beta$  tuyến tụy. Hai thuốc thường được sử dụng là alloxan và streptozotocin (STZ).

### 1.4.2 Mô hình gây ĐTĐ týp 2

- Bằng chọn lọc tự nhiên và lai tạo giống như các chủng: chuột cống GK (Gotokakizaki), chuột cống ZDF (Zucker Diabetic Fatty), chuột nhắt

chủng KK-Ay, chuột nhắt Db/Db... Gần đây, phương pháp chuột được nuôi bằng chế độ ăn giàu lipid gây béo phì, RLLPM sau đó tiêm STZ với các liều từ 50-100mg/kg thể trọng một liều duy nhất.

#### **1.4.3. Streptozotocin và các mô hình gây ĐTĐ trên động vật thực nghiệm**

STZ có tên hoá học là 2deoxy-2 (3methyl-3nitrosoureido)-D-glucopyranose, được phân lập lần đầu năm 1960 từ Streptozotocin achromogenes. Dùng STZ nhiều liều thấp thì sự tăng glucose máu xuất hiện từ từ và có sự thâm nhiễm tế bào lympho ở đảo tụy (viêm đảo tụy). Dùng STZ nhiều liều thấp dường như có cơ chế bệnh sinh giống ĐTĐ týp 1 ở người. Trong những năm gần đây, STZ được các nhà khoa học trên thế giới và Việt nam dùng gây ĐTĐ trên thực nghiệm. Năm 2000, Reed M.J. và cộng sự đã tạo ra mô hình động vật ĐTĐ týp 2 ở chuột cống trắng bằng cách tiêm STZ cho chuột được nuôi dưỡng bằng chế độ ăn giàu chất béo gây béo phì.

#### **1.5. Xuất xứ bài thuốc**

Bài thuốc nghiên cứu xuất phát từ bài thuốc nghiệm phương "Giáng chỉ thang" được trích từ cuốn "Thiên gia diệu phương" thành phần gồm: Đan sâm 8g, hoàng tinh 4g, hà thủ ô đỏ 8g, trạch tả 8g, sơn tra 6g trị chứng đờm trệ và gia thêm vị: sinh hoàng kỳ 8g, linh chi 8g, thiên hoa phấn 8g, hoàng liên 4, ngư tấu 6g, trị chứng tiêu khát (ĐTĐ) và ích trí nhân 4g để ôn bổ tỳ vị. Bài thuốc công bổ kiêm tả, lấy bổ làm chính gồm: Bổ khí (hoàng kỳ), Bổ huyết (Hà Thủ Ô), Bổ âm, sinh tân (Hoàng tinh, Thiên hoa phấn); Tả pháp gồm: hoạt huyết (ngư tấu, đan sâm), thanh nhiệt hoá thấp (hoàng liên). Các vị thuốc hỗ trợ gồm: Sơn tra tác dụng tiêu tích trệ, hoá đờm, thấp ú trệ, giải độc; Ích trí nhân tác dụng điều hoà ích vị, ôn âm tỳ vị, giảm bớt tính lạnh của các vị thuốc khác.

### **CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **2.1. Chất liệu và đối tượng nghiên cứu**

##### **2.1.1 Thuốc nghiên cứu: Cốm "Giáng chỉ tiêu khát linh"**

Liều dùng trên người 50kg trong 30 – 60 ngày: Liều 1: 18 viên 500mg (9g cốm)/ngày (tương đương 1 thang thuốc sắc uống/ngày). Liều 2: 12 viên 500mg (6g cốm)/ngày.

Liều lượng thuốc uống cho chuột nghiên cứu thực nghiệm: hệ số chuyển đổi tương đương giữa người và chuột cống là 1:7 thì liều 1 uống 1260mg/1kg thân trọng/ngày và liều 2 uống 840mg cốm /1kg thân trọng/ngày.

##### **2.1.2 Đối tượng nghiên cứu**

###### **2.1.2.1 Độc tính cấp và bán trường diễn:**

- Chuột nhắt trắng chủng Swiss, hai giống, khoẻ mạnh, nặng 18-22g; Thỏ chủng Newzealand White, lông trắng, 2 giống, khoẻ mạnh, 1,7 - 2,2kg.

- Hoá chất và máy móc: Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol và Dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX -

Diagnostics, định lượng trong máy Vet abc<sup>TM</sup> Animal Blood Counter. Các hóa chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học đạt tiêu chuẩn phòng thí nghiệm trường Đại học Y Hà Nội.

### 2.1.2.3. Nghiên cứu tác dụng của thuốc

\* **Động vật thực nghiệm:** Chuột cống trắng, chủng *Ratus norvegicus*, 2 tháng tuổi, cả 2 giống, khoẻ mạnh cân nặng  $120 \pm 20$ .

#### \* **Hóa chất:**

- Các Kit định lượng: GLU, TG, TC, LDL-C; thuốc thử chuẩn; Thuốc thử kiểm tra chất lượng của hãng Olympus (Nhật Bản).

- Kit định lượng hemoglobin; thuốc thử chuẩn định lượng Hb; thuốc thử kiểm tra Hb; thanh thử ACCU-CHEK<sup>®</sup> Advantage (Đức).

- Kit định lượng HDL-C trực tiếp; thử chuẩn HDL; Kit xác định hoạt độ: SOD, GPx định lượng TAS; thuốc thử chuẩn, kiểm tra SOD, GPx, TAS của hãng Randox (Anh). Cholesterol tinh khiết của hãng Mecrk; Streptozotocin (STZ) của hãng Pharmacia & Upjohn.

#### \* **Trang thiết bị**

Máy phân tích hóa sinh tự động Olympus AU- 400 (Nhật Bản). Máy định lượng glucose máu ACCU-CHEK<sup>®</sup> Advantage của hãng Roche Diagnostics (Đức). Máy ly tâm: Hettich-EBA 30 (Đức) và Hettich-EBA 21 (Đức). Máy hút chân không Christ (CHDC Đức). Pipet tự động các loại dung tích của hãng Eppendorf (Anh) sản xuất. Các dụng cụ thủy tinh do các hãng của Thụy Điển sản xuất.

## 2.2 phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu thực nghiệm được tiến hành tại bộ môn bộ môn Dược lý và bộ môn Hoá - Hoá sinh Trường Đại học Y Hà Nội phối hợp cùng khoa Hoá sinh Bệnh viện Việt Nam-Thụy Điển, Ưông bí, Quảng Ninh năm 2010 - 2012.

### 2.2.1 Nghiên cứu độc tính cấp

Xác định LD<sub>50</sub> của trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon.

### 2.2.2 Nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Các thỏ của mỗi thí nghiệm đều được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con, mỗi con nhốt riêng một chuồng. Lô chứng: uống NaCl 0,9% liều 2 ml/kg/ngày. Lô trị 1: uống Giáng chi tiêu khát linh liều 0,54g /kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người, tính theo hệ số 3). Lô trị 2: uống Giáng chi tiêu khát linh 1,62g /kg/ngày (gấp 3 lần lô trị 1).

*Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:* Tình trạng chung, thể trọng của thỏ; Đánh giá chức năng tạo máu (số lượng hồng cầu, Hb, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.); Đánh giá chức năng gan (ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin và CT); Đánh giá chức năng thận (creatinin huyết thanh). Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước uống thuốc, sau 4 tuần và sau 8 tuần uống thuốc. Mô bệnh học: Sau 8 tuần uống thuốc, mổ thỏ để quan sát đại thể các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số thỏ ở mỗi lô.

### **2.2.3. Nghiên cứu tác dụng của “Giáng chỉ tiêu khát linh” trên thực nghiệm**

#### **2.2.3.1 Khảo sát tác dụng của “Giáng chỉ tiêu khát linh” trên mức glucose máu ở chuột cống trắng.**

**\* Thử nghiệm 1:** *Khảo sát tác dụng của “Giáng chỉ tiêu khát linh” trên mức glucose máu ở chuột cống trắng bình thường, khoẻ mạnh.*

Mỗi lô 7 chuột, lô chứng C1 uống NaCl 0,9% liều 1ml/100g; lô thử 1A và 1B uống GCKL liều 840mg/kg và 1260mg/kg TT. Chuột cho ăn chế độ bình thường 12% khẩu phần ăn là lipid. Ngày thứ 15 của nghiên cứu, chuột được lấy máu đuôi lúc đói (8h sáng), định lượng glucose trước khi uống GCKL (giờ 0) và sau uống GCKL (một liều duy nhất) 2 giờ, 4 và 6 giờ.

**\* Thử nghiệm 2:** *Khảo sát tác dụng của “Giáng chỉ tiêu khát linh” trên mức glucose máu ở chuột cống trắng được gây ĐTD típ 2.*

Mỗi lô 7 chuột, lô chứng C2 uống NaCl 0,9% liều 1ml/100g, lô thử 2A và 2B uống GCKL liều 840mg/kg và 1260mg/kg. Chuột ăn chế độ giàu lipid (40% calo là lipid) trong suốt quá trình thí nghiệm. Ngày thứ 31, chuột tiêm màng bụng STZ 50mg/kg một liều duy nhất gây ĐTD típ 2. Sau 72 giờ lấy máu đuôi chuột định lượng nồng độ glucose,  $\geq 11$ mmol/L được xem là chuột ĐTD. Sau khi gây ĐTD 7 ngày, chuột được lấy máu đuôi lúc đói (8h sáng), định lượng glucose trước khi uống GCKL (giờ 0) và sau uống GCKL (một liều duy nhất) 2 giờ, 4, 6, 8, 10, 12 và 14 giờ. Nồng độ glucose máu toàn phần được định lượng bằng kỹ thuật hóa phân tích khô trên thanh thử sử dụng enzym gluco-oxydase và được đo trên máy Accu-Chek<sup>®</sup> Advantage, hãng Roche Diagnostic (Đức).

#### **2.2.3.3 Đánh giá ảnh hưởng của chế độ ăn giàu chất béo trên các chỉ số lipid, trạng thái chống oxy hóa trong máu và mô bệnh học động mạch chủ ở chuột cống trắng**

**Lô chứng** (n = 21), chuột ăn với chế độ bình thường (12% lipid),

**Lô 1** (n = 21), chuột ăn với chế độ giàu lipid (40% lipid).

#### **2.2.3.4. Đánh giá tác dụng dự phòng RLLPM của “Giáng chỉ tiêu khát linh”**

Cùng với chế độ ăn giàu lipid hàng ngày chuột được dự phòng bằng uống GCKL trước khi ăn 30 phút:

**Lô 2** (n=14) uống GCKL liều 840mg/kg/ngày.

**Lô 3** (n=14) uống GCKL với liều 1260mg /kg/ngày.

#### **2.2.3.5 Đánh giá tác dụng điều trị của “Giáng chỉ tiêu khát linh” ở chuột cống trắng gây RLLPM trên chỉ số lipid máu, trạng thái chống oxy hoá trong máu và mô bệnh học động mạch chủ ở chuột cống trắng**

**Lô 4** (n=14) và **Lô 5** (n=14) chuột được ăn chế độ giàu lipid (40% lipid) trong suốt quá trình thí nghiệm. Từ ngày thứ 31, hàng ngày trước khi ăn 30 phút chuột uống GCKL liều 840mg/kg/ngày và 1260mg /kg/ngày.

### **2.2.3.5 Đánh giá tác dụng điều trị của “Giáng chỉ tiêu khát linh” trên các chỉ số glucose, lipid máu, trạng thái chống oxy hoá máu và sự thay đổi mô bệnh học ở chuột cống trắng gây ĐTĐ tít 2**

Các lô 6, 7, 8 chuột được ăn chế độ ăn giàu lipid (40% lipid) trong suốt quá trình thí nghiệm. Ngày thứ 31, chuột được gây ĐTĐ bằng cách tiêm STZ một liều duy nhất vào màng bụng với liều 50mg/kg. Sau 48-72 giờ lấy máu đuôi chuột định lượng nồng độ glucose, nồng độ glucose  $\geq 11$ mmol/L được xem là chuột ĐTĐ. Chuột gây ĐTĐ, hàng ngày trước khi ăn 30 phút chuột được uống:

**Lô 6** (n=14) uống dung dịch NaCl 0,9% liều 1ml/100gam.

**Lô 7** (n=14) và **Lô 8** (n=14) uống GCTKL liều 840mg/kg và 1260mg/kg/ngày

Các thời điểm ngày thứ 31, 61, 91 của nghiên cứu (Sau 30, 60 ngày uống GCTKL), các lô chuột giết 7 chuột mỗi lô, lấy máu tìm xác định nồng độ TG, TC, LDL-C, HDL-C, TAS huyết thanh và hoạt độ SOD hồng cầu và GPx máu toàn phần. Ngày thứ 91 của nghiên cứu, mỗi lô chọn ngẫu nhiên 3 chuột xác định mô bệnh học ĐMC.

### **2.3. Các kỹ thuật được sử dụng trong nghiên cứu**

Tiến hành tại Khoa Hoá sinh BV Việt Nam-Thụy Điển, Uông bí.

- Kỹ thuật định lượng glucose, TC, TG, HDL-C, LDL-C, TAS huyết tương, hoạt độ SOD hồng cầu, GPx máu toàn phần và THb trên máy phân tích hóa sinh tự động Olympus-AU 400 (Nhật Bản) bằng thuốc thử của chính hãng.

- Kỹ thuật mô bệnh học: Kỹ thuật vi thể được thực hiện tại Bộ môn Giải phẫu bệnh Trường ĐHY Hà Nội.

### **2.4. Xử lý số liệu**

*\* Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn*

Kết quả được xử lý thống kê theo phương pháp t – test Student và test trước sau. Số liệu được biểu diễn dưới dạng:  $\bar{X} \pm SD$ . Sự khác biệt có ý nghĩa khi  $p < 0,05$ .

*\* Nghiên cứu tác dụng của thuốc*

Kết quả nghiên cứu được xử lý bằng thuật toán thống kê Y học, biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình, độ lệch chuẩn và giá trị trung vị. So sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm sử dụng thuật toán wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney).

## **CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

### **3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của giáng chỉ tiêu khát linh**

#### **3.1.1 Kết quả nghiên cứu độc tính cấp trên chuột nhất trắng**

Giáng chỉ tiêu khát linh 53,57 gam/kg thể trọng chuột, gắp 24,8 lần liều tương đương dùng trên người (tính chuột nhất trắng hệ số ngoại suy liều là 12) nhưng thuốc thử không có biểu hiện độc tính cấp; chuột không có hiện tượng gì đặc biệt: chuột ăn uống, vận động bình thường, chuột không bị khó thở, không bị đi ỉa, không có chuột nào chết. Chưa xác định được LD<sub>50</sub> của

“Giáng chỉ tiêu khát linh” trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon.

### 3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên thỏ

#### 3.1.2.2. Đánh giá chức năng tạo máu

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của Giáng chỉ tiêu khát linh đến số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu

Lô chuột (n=10)	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
<b>Thời gian</b>	<b>Số lượng hồng cầu (T/l) <math>\bar{x} \pm SD</math></b>			<b>p(1,2)</b>
<b>Trước uống thuốc</b>	<b>5,18 <math>\pm</math> 0,44</b>	<b>5,14 <math>\pm</math> 0,42</b>	<b>5,27 <math>\pm</math> 0,45</b>	> 0,05
<b>Sau 4 tuần uống thuốc</b>	<b>5,29 <math>\pm</math> 0,58</b>	<b>5,20 <math>\pm</math> 0,38</b>	<b>5,38 <math>\pm</math> 0,46</b>	> 0,05
<b>Sau 8 tuần uống thuốc</b>	<b>5,19 <math>\pm</math> 0,31</b>	<b>5,25 <math>\pm</math> 0,34</b>	<b>5,30 <math>\pm</math> 0,46</b>	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	<b>Hàm lượng huyết sắc tố (g/l) <math>\bar{x} \pm SD</math></b>			<b>p(1,2)</b>
<b>Trước uống thuốc</b>	<b>97,5 <math>\pm</math> 7,9</b>	<b>97,6 <math>\pm</math> 5,9</b>	<b>97,1 <math>\pm</math> 6,9</b>	> 0,05
<b>Sau 4 tuần uống thuốc</b>	<b>98,3 <math>\pm</math> 10,8</b>	<b>97,9 <math>\pm</math> 8,0</b>	<b>97,4 <math>\pm</math> 6,1</b>	> 0,05
<b>Sau 8 tuần uống thuốc</b>	<b>98,9 <math>\pm</math> 6,6</b>	<b>98,5 <math>\pm</math> 5,6</b>	<b>98,3 <math>\pm</math> 4,8</b>	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	<b>Hematocrit (L/L) <math>\bar{x} \pm SD</math></b>			<b>p(1,2)</b>
<b>Trước uống thuốc</b>	<b>31,17 <math>\pm</math> 2,53</b>	<b>30,90 <math>\pm</math> 2,59</b>	<b>31,41 <math>\pm</math> 3,01</b>	> 0,05
<b>Sau 4 tuần uống thuốc</b>	<b>30,97 <math>\pm</math> 3,65</b>	<b>31,84 <math>\pm</math> 1,84</b>	<b>32,32 <math>\pm</math> 2,26</b>	> 0,05
<b>Sau 8 tuần uống thuốc</b>	<b>31,38 <math>\pm</math> 2,79</b>	<b>32,13 <math>\pm</math> 3,56</b>	<b>32,45 <math>\pm</math> 2,91</b>	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	<b>Thể tích trung bình hồng cầu (fL) <math>\bar{x} \pm SD</math></b>			<b>p(1,2)</b>
<b>Trước uống thuốc</b>	<b>62,40 <math>\pm</math> 2,59</b>	<b>62,30 <math>\pm</math> 2,58</b>	<b>61,80 <math>\pm</math> 1,48</b>	> 0,05
<b>Sau 4 tuần uống thuốc</b>	<b>62,50 <math>\pm</math> 1,84</b>	<b>62,80 <math>\pm</math> 1,55</b>	<b>61,90 <math>\pm</math> 1,60</b>	> 0,05
<b>Sau 8 tuần uống thuốc</b>	<b>62,90 <math>\pm</math> 0,88</b>	<b>62,30 <math>\pm</math> 2,50</b>	<b>62,00 <math>\pm</math> 2,11</b>	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

#### 3.1.2.3. Đánh giá chức năng gan

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của Giáng chỉ tiêu khát linh đến hoạt độ AST, ALT trong máu thỏ

Lô (n=10)	Hoạt độ AST (U/L) $\bar{x} \pm SD$			
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
<b>Thời gian</b>	<b>Hoạt độ AST (U/L) <math>\bar{x} \pm SD</math></b>			<b>p(1,2)</b>
<b>Trước uống thuốc</b>	<b>34,11 <math>\pm</math> 7,94</b>	<b>34,92 <math>\pm</math> 5,82</b>	<b>34,36 <math>\pm</math> 5,04</b>	> 0,05
<b>Sau 4 tuần uống thuốc</b>	<b>34,55 <math>\pm</math> 5,50</b>	<b>35,42 <math>\pm</math> 5,36</b>	<b>34,97 <math>\pm</math> 8,55</b>	> 0,05
<b>Sau 8 tuần uống thuốc</b>	<b>35,70 <math>\pm</math> 8,41</b>	<b>36,20 <math>\pm</math> 5,35</b>	<b>37,00 <math>\pm</math> 4,90</b>	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Thời gian</b>	<b>Hoạt độ ALT (U/L) <math>\bar{x} \pm SD</math></b>			<b>p(1,2)</b>
<b>Trước uống thuốc</b>	<b>52,07 <math>\pm</math> 9,23</b>	<b>53,62 <math>\pm</math> 6,62</b>	<b>52,90 <math>\pm</math> 4,58</b>	> 0,05
<b>Sau 4 tuần uống thuốc</b>	<b>53,71 <math>\pm</math> 8,62</b>	<b>53,70 <math>\pm</math> 5,89</b>	<b>53,61 <math>\pm</math> 3,58</b>	> 0,05
<b>Sau 8 tuần uống thuốc</b>	<b>53,50 <math>\pm</math> 4,79</b>	<b>54,60 <math>\pm</math> 4,03</b>	<b>54,70 <math>\pm</math> 5,08</b>	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

### 3.1.2.4. Đánh giá chức năng thận

Bảng 3.14. Ảnh hưởng của Giáng chỉ tiêu khát linh đến nồng độ creatinin trong máu thỏ

Thời gian	Creatinin ( $\mu\text{mol/l}$ ) $\bar{X} \pm \text{SD}$			p(1,2)
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	10,3 $\pm$ 1,2	10,3 $\pm$ 0,9	10,6 $\pm$ 0,7	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	10,6 $\pm$ 0,5	10,5 $\pm$ 0,5	10,4 $\pm$ 0,7	> 0,05
p(trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	10,4 $\pm$ 0,5	10,5 $\pm$ 0,5	10,5 $\pm$ 0,5	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

## 3.2 Tác dụng của giáng chỉ tiêu khát linh trên mức glucose máu ở chuột cống trắng

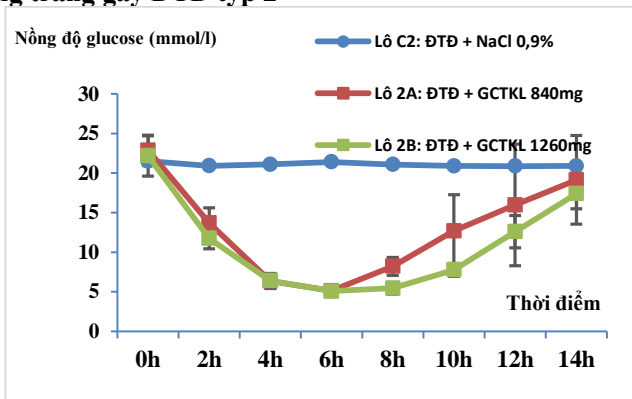
### 3.2.1 Tác dụng của Giáng chỉ tiêu khát linh trên mức glucose máu ở chuột cống trắng bình thường

Bảng 3.15. Tác dụng của Giáng chỉ tiêu khát linh trên mức glucose máu chuột cống trắng bình thường

Lô (n=7)	Nồng độ glucose máu (mmol/l) tại các thời điểm $\bar{X} \pm \text{SD}$						
	Trước uống thuốc	Sau 2 giờ		Sau 4 giờ		Sau 6 giờ	
		GLU 2	p	GLU 4	p	GLU 6	p
Lô C1	5,71 $\pm$ 1,03	5,63 $\pm$ 0,97	> 0,05	5,53 $\pm$ 0,97	> 0,05	5,50 $\pm$ 0,98	> 0,05
Lô 1A	5,87 $\pm$ 0,73	5,67 $\pm$ 0,71	> 0,05	5,59 $\pm$ 0,69	> 0,05	5,48 $\pm$ 0,72	> 0,05
Lô 1B	5,76 $\pm$ 0,96	5,49 $\pm$ 0,89	> 0,05	5,36 $\pm$ 0,90	> 0,05	5,21 $\pm$ 0,87	> 0,05

Lô C1 uống NaCl 0,9%, lô 1A uống GCTKL 840mg, lô 1B uống GCTKL 1260mg/kg

### 3.2.2 Tác dụng của Giáng chỉ tiêu khát linh trên mức glucose máu ở chuột cống trắng gây ĐTĐ típ 2



Biểu đồ 3.1. Nồng độ glucose máu ở chuột cống trắng ĐTĐ típ 2 uống Giáng chỉ tiêu khát linh liều 840mg/kg và 1260mg

### 3.3 Ảnh hưởng của chế độ ăn giàu chất béo trên các chỉ số lipid và trạng thái chống oxy hoá trong máu ở chuột cống trắng

#### 3.3.1 Ảnh hưởng chế độ ăn giàu chất béo lên cân nặng chuột cống trắng

Bảng 3.17 Ảnh hưởng chế độ ăn giàu chất béo lên cân nặng chuột cống trắng

Lô (n=7)	Cân nặng (g) $\bar{X} \pm SD$			
	Trước thực nghiệm	Sau 30 ngày (D31)	Sau 60 ngày (D61)	Sau 90 ngày (D91)
Chứng	124,3 ± 7,9	175,8 ± 16,2	224,3 ± 9,8	275,7 ± 19,9
Lô 1	125,7 ± 12,7	181,4 ± 15,7	241,4 ± 15,7	291,4 ± 27,9
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

#### 3.3.2. Ảnh hưởng chế độ ăn giàu chất béo trên các chỉ số lipid máu ở chuột cống trắng

Bảng 3.18. Ảnh hưởng chế độ ăn giàu chất béo trên các chỉ số lipid máu chuột cống trắng

Thời điểm	Lô n = 7	Các chỉ số lipid (mmol/L) $\bar{X} \pm SD$								HDL/L DL $\bar{X}$
		TG		TC		HDL-C		LDL-C		
		$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	
Sau 30 ngày -D31	Chứng	0,81±0,26	0,7	1,41±0,19	1,4	0,82±0,13	0,85	0,36±0,11	0,33	2,44
	Lô 1	1,49±0,20	1,5	1,96±0,3	1,9	0,74±0,26	0,72	0,58±0,26	0,53	1,42
	p	< 0,01		< 0,01		> 0,05		> 0,05		< 0,05
Sau 60 ngày -D61	Chứng	0,86±0,15	0,8	1,±0,05	1,4	0,88±0,09	0,88	0,33±0,06	0,33	2,77
	Lô 1	2,37±0,29	2,5	2,39±0,26	2,4	0,71±0,15	0,65	0,91±0,27	0,90	0,87
	p	< 0,01		< 0,01		< 0,05		< 0,01		< 0,01
Sau 90 ngày -D91	Chứng	0,94±0,25	0,9	1,31±0,20	1,4	0,81±0,15	0,83	0,26±0,07	0,27	3,10
	Lô 1	2,73±0,37	2,7	3,57±0,56	3,5	0,70±0,14	0,65	1,66±0,62	1,85	0,50
	p	< 0,01		< 0,001		> 0,05		< 0,01		< 0,01

Lô chứng: ăn chế độ ăn 12% là lipid, lô 1: ăn chế độ ăn 40% là lipid (TV: Trung vị)

#### 3.3.3. Ảnh hưởng chế độ ăn giàu chất béo trên hoạt độ SOD hồng cầu, GPx máu toàn phần và TAS huyết tương ở chuột cống trắng

Bảng 3.19. Ảnh hưởng của chế độ ăn giàu chất béo trên nồng độ TAS huyết tương, hoạt độ SOD, GPx ở chuột cống trắng có chế độ ăn giàu lipid

Thời điểm	Lô (n = 7)	TAS (mmol/l)		SOD (U/gHb)		GPx (U/gHb)		THb (g/L)	
		$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV
Sau 30 ngày (D31)	Chứng	1,43 ± 0,08	1,47	2239 ± 177	2177	752 ± 74	745	155 ± 13	
	Lô 1	1,49 ± 0,13	1,48	2290 ± 497	2352	774 ± 153	799	157 ± 31	
	p			> 0,05					
Sau 60 ngày (D61)	Chứng	1,54 ± 0,11	1,51	2298 ± 181	2241	745 ± 68	755	154 ± 11	
	Lô 1	1,37 ± 0,09	1,35	2105 ± 151	2110	620 ± 41	639	153 ± 15	
	p	< 0,05		< 0,05		< 0,05			
Sau 90 ngày (D91)	Chứng	1,59 ± 0,30	1,51	2239 ± 135	2309	765 ± 50	759	158 ± 9	
	Lô 1	1,38 ± 0,10	1,36	2126 ± 164	2133	621 ±	621	147 ± 5	
	p			> 0,05		< 0,05			



Lô chứng: ăn chế độ ăn 12% là lipid, lô 1: ăn chế độ ăn 40% là lipid (TV: Trung vị)

### 3.4. Tác dụng dự phòng của giáng chỉ tiêu khát linh trên các chỉ số lipid và trạng thái chống oxy hoá trong máu chuột cống trắng

#### 3.4.2 Tác dụng dự phòng của Giáng chỉ tiêu khát linh trên các chỉ số lipid máu ở chuột cống trắng với chế độ ăn giàu lipid.

Bảng 3.21. Tác dụng dự phòng RLLPM của Giáng chỉ tiêu khát linh trên các chỉ số lipid máu chuột cống trắng sau 30 ngày nghiên cứu

Lô n=7	Các chỉ số lipid (mmol/L) sau 30 ngày nghiên cứu (D31)								HDL/ LDL
	TG		TC		HDL-C		LDL-C		
	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	
<b>Chứng</b>	<b>0,81 ± 0,26</b>	<b>0,7</b>	<b>1,41 ± 0,19</b>	<b>1,4</b>	<b>0,82 ± 0,13</b>	<b>0,85</b>	<b>0,36 ± 0,11</b>	<b>0,33</b>	<b>2,44</b>
<b>Lô 1</b>	<b>1,49 ± 0,20</b>	<b>1,5</b>	<b>1,96 ± 0,29</b>	<b>1,9</b>	<b>0,74 ± 0,26</b>	<b>0,72</b>	<b>0,58 ± 0,26</b>	<b>0,53</b>	<b>1,42</b>
<b>Lô 2</b>	<b>0,42 ± 0,08</b>	<b>0,4</b>	<b>1,81 ± 0,30</b>	<b>1,8</b>	<b>1,06 ± 0,15</b>	<b>1,09</b>	<b>0,54 ± 0,11</b>	<b>0,53</b>	<b>1,99</b>
<b>Lô 3</b>	<b>0,80 ± 0,38</b>	<b>0,7</b>	<b>1,29 ± 0,17</b>	<b>1,3</b>	<b>0,78 ± 0,04</b>	<b>0,79</b>	<b>0,59 ± 0,15</b>	<b>1,35</b>	<b>1,41</b>
p(1,2)	< 0,01		> 0,05		< 0,05		> 0,05		> 0,05
p(1,3)	< 0,05		< 0,01		> 0,05		< 0,01		< 0,01

Bảng 3.22. Tác dụng dự phòng của Giáng chỉ tiêu khát linh trên các chỉ số lipid máu chuột cống trắng sau 60 ngày nghiên cứu

Lô n=7	Các chỉ số lipid (mmol/L) sau 60 ngày nghiên cứu (D61)								HDL/ LDL
	TG		TC		HDL-C		LDL-C		
	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	
<b>Chứng</b>	<b>0,86 ± 0,15</b>	<b>0,8</b>	<b>1, ± 0,05</b>	<b>1,4</b>	<b>0,88 ± 0,09</b>	<b>0,88</b>	<b>0,33 ± 0,06</b>	<b>0,33</b>	<b>2,77</b>
<b>Lô 1</b>	<b>2,37 ± 0,29</b>	<b>2,5</b>	<b>2,39 ± 0,26</b>	<b>2,4</b>	<b>0,71 ± 0,15</b>	<b>0,65</b>	<b>0,91 ± 0,27</b>	<b>0,9</b>	<b>0,87</b>
<b>Lô 2</b>	<b>0,51 ± 0,14</b>	<b>0,5</b>	<b>1,69 ± 0,30</b>	<b>1,7</b>	<b>1,17 ± 0,23</b>	<b>1,08</b>	<b>0,32 ± 0,12</b>	<b>0,29</b>	<b>3,94</b>
	21,5% ↓		70,7% ↓		164,8% ↑		35,2% ↓		
<b>Lô 3</b>	<b>0,66 ± 0,27</b>	<b>0,5</b>	<b>1,81 ± 0,40</b>	<b>1,9</b>	<b>1,32 ± 0,24</b>	<b>1,</b>	<b>0,30 ± 0,14</b>	<b>0,25</b>	<b>4,91</b>
	27,8% ↓		75,7% ↓		185,9% ↑		33,0% ↓		
p(1,2)	< 0,01		< 0,01		< 0,01		< 0,01		< 0,01
p(1,3)	< 0,01		< 0,05		< 0,01		< 0,01		< 0,01

#### 3.4.3. Tác dụng dự phòng của GCTKL trên nồng độ TAS huyết tương, hoạt độ SOD hồng cầu và GPx máu toàn phần ở chuột cống trắng chế độ ăn giàu lipid

Bảng 3.23. Tác dụng dự phòng của Giáng chỉ tiêu khát linh trên chỉ số TAS huyết tương, hoạt độ SOD và GPx ở chuột cống trắng có chế độ ăn giàu lipid

Thời điểm	Nhóm (n=7)	TAS (mmol/l)		SOD (U/gHb)		GPx (U/gHb)		THb (g/L)
		$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$
Sau 30 ngày (D31)	<b>Chứng</b>	<b>1,43 ± 0,08</b>	<b>1,47</b>	<b>2239 ± 177</b>	<b>2177</b>	<b>752 ± 74</b>	<b>745</b>	<b>155 ± 13</b>
	<b>Lô 1</b>	<b>1,49 ± 0,13</b>	<b>1,48</b>	<b>2290 ± 497</b>	<b>2352</b>	<b>774 ± 153</b>	<b>799</b>	<b>157 ± 30</b>
	<b>Lô 2</b>	<b>1,47 ± 0,15</b>	<b>1,43</b>	<b>2260 ± 249</b>	<b>2259</b>	<b>803 ± 89</b>	<b>802</b>	<b>142 ± 9</b>
	<b>Lô 3</b>	<b>1,40 ± 0,11</b>	<b>1,44</b>	<b>2137 ± 217</b>	<b>2157</b>	<b>713 ± 78</b>	<b>724</b>	<b>140 ± 17</b>
	p(1,2)	> 0,05		> 0,05		> 0,05		
	p(1,3)	> 0,05		> 0,05		> 0,05		
Sau 60 ngày (D61)	<b>Chứng</b>	<b>1,54 ± 0,11</b>	<b>1,51</b>	<b>2298 ± 181</b>	<b>2241</b>	<b>745 ± 68</b>	<b>755</b>	<b>154 ± 11</b>
	<b>Lô 1</b>	<b>1,37 ± 0,09</b>	<b>1,35</b>	<b>2105 ± 151</b>	<b>2110</b>	<b>620 ± 41</b>	<b>639</b>	<b>153 ± 15</b>
	<b>Lô 2</b>	<b>1,56 ± 0,95</b>	<b>1,55</b>	<b>2212 ± 325</b>	<b>2260</b>	<b>741 ± 71</b>	<b>747</b>	<b>147 ± 7</b>
	<b>Lô 3</b>	<b>1,53 ± 0,08</b>	<b>1,51</b>	<b>2184 ± 308</b>	<b>2216</b>	<b>724 ± 38</b>	<b>716</b>	<b>153 ± 15</b>
	p(1,2)	< 0,01		> 0,05		< 0,01		
	p(1,3)	< 0,01		> 0,05		< 0,01		

Lô 1 uống NaCl 0,9%; lô 2 uống GCTKL liều 840 mg; lô 3 uống GCTKL liều 1260 mg (TV: Trung vị)

### 3.5. Tác dụng điều trị của giáng chỉ tiêu khát linh trên các chỉ số lipid và trạng thái chống oxy hoá trong máu chuột cống trắng

#### 3.5.2 Tác dụng điều trị RLLPM của Giáng chỉ tiêu khát linh trên các chỉ số lipid huyết tương của chuột cống trắng với chế độ ăn giàu lipid.

Bảng 3.25. Tác dụng điều trị RLLPM của Giáng chỉ tiêu khát linh ở chuột cống trắng sau 30 ngày điều trị liều 840mg và 1260mg

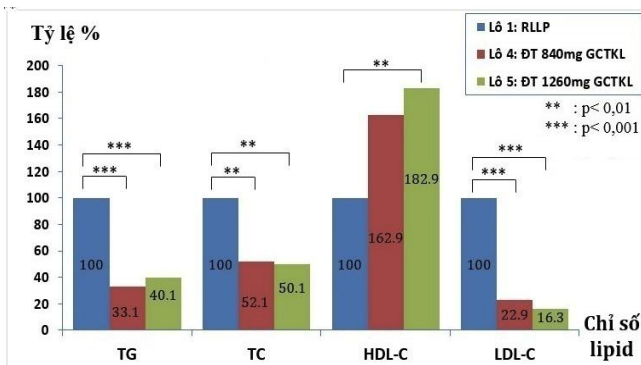
Lô n = 7	Các chỉ số lipid (mmol/L) sau 30 ngày điều trị (D61)								HDL/ LDL
	TG		TC		HDL-C		LDL-C		
	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	
Lô 1	2,37 ± 0,29	2,5	2,39 ± 0,26	2,4	0,71 ± 0,15	0,65	0,91 ± 0,27	0,90	0,87
Lô 4	2,07 ± 0,50	0,8	1,76 ± 0,48	1,9	0,96 ± 0,27	0,96	0,86 ± 0,61	0,41	1,58
Lô 5	0,90 ± 0,05	0,9	1,42 ± 0,16	1,5	0,79 ± 0,19	0,79	0,68 ± 0,15	0,32	1,97
p (1,4)	< 0,05		< 0,05		> 0,05		> 0,05		> 0,05
p (1,5)	< 0,01		< 0,01		> 0,05		> 0,05		> 0,05

Lô 1 uống NaCl 0,9%, lô 4 : uống GCTKL liều 840 mg; lô 5: uống GCTKL liều 1260 mg

Bảng 3.26. Tác dụng điều trị RLLPM của Giáng chỉ tiêu khát linh ở chuột cống trắng sau 60 ngày điều trị liều 840mg và 1260mg

Lô n = 7	Các chỉ số lipid (mmol/L) sau 60 ngày điều trị (D91)								HDL/L DL
	TG		TC		HDL-C		LDL-C		
	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	
Lô 1	2,72 ± 0,37	2,7	3,57 ± 0,55	3,5	0,70 ± 0,14	0,65	1,66 ± 0,62	1,85	0,50
Lô 4	0,90 ± 0,39	1,1	1,86 ± 0,69	1,9	1,14 ± 0,46	1,16	0,38 ± 0,14	0,36	2,93
	33,1% ↓		52,1% ↓		162,9% ↑		22,9% ↓		
Lô 5	1,09 ± 0,38	1,1	1,79 ± 0,19	1,8	1,28 ± 0,08	1,29	0,27 ± 0,05	0,26	4,78
	40,1% ↓		50,1% ↓		182,9% ↑		16,3% ↓		
p (1,4)	< 0,001		< 0,01		> 0,05		< 0,001		< 0,001
p (1,5)	< 0,001		< 0,01		< 0,01		< 0,001		< 0,001
p (4,5)	> 0,05		> 0,05		< 0,01		> 0,05		

Lô 1 uống NaCl 0,9%, lô 4 : uống GCTKL liều 840 m; lô 5: uống GCTKL liều 1260 mg



Biểu đồ 3.3: Sự thay đổi nồng độ lipid huyết tương ở chuột cống trắng gây RLLPM sau 60 ngày điều trị GCTKL liều 840mg và 1260mg.

### 3.5.3. Tác dụng của điều trị của Giảm chỉ tiêu khát linh trên nồng độ TAS huyết tương, hoạt độ SOD hồng cầu và GPx máu toàn phần ở chuột cống trắng RLLPM

Bảng 3.27. Tác dụng điều trị của Giảm chỉ tiêu khát linh trên nồng độ TAS huyết tương, hoạt độ SOD và GPx ở chuột cống trắng có chế độ ăn giàu lipid

Thời điểm	Nhóm (n=7)	TAS (mmol/l)		SOD (U/gHb)		GPx (U/gHb)		THb(g/L)
		$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X}$
Sau 60 ngày điều trị (D91)	Chứng	1,59 ± 0,30	1,51	2239 ± 135	2309	765 ± 50	759	158 ± 9
	Lô 1	1,38 ± 0,10	1,36	2126 ± 164	2133	621 ±	621	147 ± 5
	Lô 4	1,41 ± 0,73	1,39	2220 ± 124	2180	754 ± 85	726	154 ± 13
	Lô 5	1,43 ± 0,12	1,37	2168 ± 360	2217	714 ± 100	723	155 ± 14
	p(1,4)	> 0,05		> 0,05		< 0,01		
	p(1,5)	> 0,05		> 0,05		< 0,05		

Lô 1 uống NaCl 0,9%, lô 4 uống GCTKL liều 840 mg; lô 5 uống GCTKL liều 1260 mg

### 3.6. Tác dụng của giảm chỉ tiêu khát linh trên các chỉ số glucose, lipid và trạng thái chống oxy hoá trong máu ở chuột cống trắng gây ĐTD típ 2

#### 3.6.3 Tác dụng của Giảm chỉ tiêu khát linh trên các chỉ số glucose và lipid máu ở chuột cống trắng gây ĐTD típ 2

Bảng 3.30. Tác dụng của Giảm chỉ tiêu khát linh trên nồng độ glucose máu chuột cống trắng ĐTD sau 30 và 60 ngày điều trị

Lô n = 7	Nồng độ Glucose (mmol/L)				
	Sau 30 ngày điều trị (D61)		Sau 60 ngày điều trị (D91)		
	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	% so với lô 6
Lô 1	5,63 ± 1,15	5,6	5,57 ± 0,96	5,4	
Lô 6	16,35 ± 1,43	16,5	17,70 ± 1,64	17,4	
Lô 7	13,20 ± 2,16	13,5	14,13 ± 0,90	14,7	79,8% ↓
Lô 8	12,51 ± 1,76	12,8	12,01 ± 2,45	12,8	67,8% ↓
p(6,7)	< 0,01		< 0,01		
p(6,8)	< 0,01		< 0,01		

Lô 1 và 6 uống NaCl 0,9%, lô 7 uống GCTKL liều 840mg; lô 8 uống GCTKL liều 1260mg

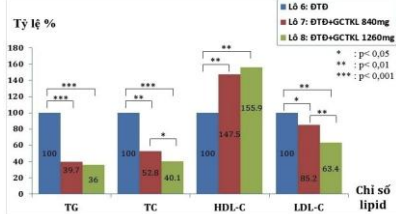
Bảng 3.31. Tác dụng của Giảm chỉ tiêu khát linh trên nồng độ lipid máu chuột cống trắng ĐTD sau 30 ngày điều trị (D61)

Lô n = 7	Các chỉ số lipid sau 30 ngày điều trị (mmol/L)								HDL/L
	TG		TC		HDL-C		LDL-C		DL
	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X}$
Lô 1	2,37 ± 0,29	2,5	2,38 ± 0,26	2,4	0,71 ± 0,15	0,65	0,91 ± 0,27	0,91	0,87
Lô 6	2,52 ± 0,37	2,1	7,32 ± 1,08	7,5	0,47 ± 0,08	0,5	2,72 ± 0,	2,88	0,18
Lô 7	1,19 ± 0,25	1,3	4,52 ± 0,38	4,7	0,76 ± 0,11	0,79	2,33 ± 0,22	2,43	0,33
Lô 8	1,02 ± 0,24	1,0	3,73 ± 0,56	3,8	0,85 ± 0,13	0,83	1,98 ± 0,26	1,97	0,43
p(6,7)	< 0,001		< 0,01		< 0,01		> 0,05		< 0,01
p(6,8)	< 0,001		< 0,001		< 0,01		< 0,05		< 0,01
p(7,8)	> 0,05		< 0,05		> 0,05		< 0,05		< 0,05

Lô 1 và 6 uống NaCl 0,9%, lô 7 uống GCTKL liều 840mg; lô 8 uống GCTKL liều 1260mg  
**Bảng 3.32. Tác dụng của Giảng chỉ tiêu khát linh trên nồng độ lipid máu chuột cống trắng ĐTD sau 60 ngày điều trị (D91)**

Lô n = 7	Các chỉ số lipid sau 60 ngày điều trị (mmol/L)								HDL/L DL
	TG		TC		HDL-C		LDL-C		
	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	
Lô 1	2,72±0,37	2,7	3,57±0,55	3,5	0,70±0,14	0,65	1,66±0,62	1,85	0,50
Lô 6	2,67±0,22	2,7	8,90±0,92	8,8	0,59±0,18	0,57	2,84±0,24	2,81	0,21
Lô 7	1,06±0,17	1,0	4,70±0,41	4,8	0,87±0,16	0,89	2,42±0,18	2,45	0,36
	39,7% ↓		52,8% ↓		147,5% ↑		85,2% ↓		
Lô 8	0,96±0,15	0,9	3,57±0,61	3,4	0,92±0,11	0,96	1,80±0,34	1,89	0,52
	36,0% ↓		40,1% ↓		155,9% ↑		63,4% ↓		
p(6,7)	< 0,001		< 0,01		< 0,01		< 0,05		< 0,01
p(6,8)	< 0,001		< 0,001		< 0,01		< 0,01		< 0,001
p(7,8)	> 0,05		< 0,05		> 0,05		< 0,01		< 0,05

Lô 1 và 6 uống NaCl 0,9%, lô 7 uống GCTKL liều 840mg; lô 8 uống GCTKL liều 1260mg



Biểu đồ 3.5: Sự thay đổi nồng độ lipid huyết tương ở chuột cống trắng gây ĐTD típ 2 điều trị GCTKL liều 840mg và 1260mg

### 3.6.4. Tác dụng của Giảng chỉ tiêu khát linh trên hoạt độ SOD hồng cầu, GPx máu và TAS huyết tương ở chuột cống trắng ĐTD típ 2

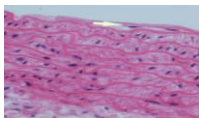
Bảng 3.33. Tác dụng điều trị của Giảng chỉ tiêu khát linh trên nồng độ TAS huyết tương và hoạt độ SOD, GPx ở chuột cống trắng ĐTD típ 2

Thời điểm	Nhóm (n=7)	TAS (mmol/l)		SOD (U/gHb)		GPx (U/gHb)		THb (g/L)
		$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$	TV	$\bar{X} \pm SD$
Sau 60 ngày điều trị (D91)	Chúng	1,59 ± 0,30	1,51	2239 ± 135	2309	765 ± 50	759	158 ± 9
	Lô 6	1,36 ± 0,13	1,39	2066 ± 185	2249	613 ± 56	618	159 ± 17
	Lô 7	1,42 ± 0,17	1,32	2221 ± 142	2006	715 ± 45	710	163 ± 14
	Lô 8	1,46 ± 0,10	1,47	2234 ± 165	2192	709 ± 47	712	166 ± 15
	p (6,7)	> 0,05		> 0,05		< 0,01		
	p (6,8)	> 0,05		> 0,05		< 0,01		

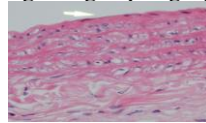
Lô 6 uống NaCl 0,9%, lô 7 uống GCTKL liều 840mg; lô 8 uống GCTKL liều 1260mg

## 3.7. Ảnh hưởng của giảng chỉ tiêu khát linh trên sự thay đổi mô bệnh học của chuột cống trắng

### 3.7.1. Hình thái vi thể động mạch chủ của chuột cống trắng thực nghiệm



Hình 3.15: Hình thái vi thể ĐMC chuột lô 6 RLLP gây ĐTD sau 90 ngày nghiên cứu (HE x)



Hình 3.17: Hình thái vi thể ĐMC chuột lô 8 ĐTD sau 60 ngày điều trị GCTKL 1260mg/kg

## CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

### 4.1 Độc tính cấp và bán trường diễn của giáng chỉ tiêu khát linh

#### 4.1.1 Độc tính cấp của GCKL trên chuột nhắt trắng

GCKL cho chuột nhắt trắng uống tới nồng độ tối đa và thể tích tối đa mà chuột có thể chịu đựng được là 53,57 g côm/kg TT chuột và không có chuột không chết, không thấy có biểu hiện độc tính cấp, vì vậy không thể xác định được liều chết 50% (LD<sub>50</sub>). Nếu so với liều dùng trên người là 1 thang/ngày tương đương với 9 g côm/ngày thì với liều tối đa trên đã gấp 24,8 lần liều dùng trên người (tính chuột nhắt trắng hệ số ngoại suy liều là 12).

#### 4.1.2 Độc tính bán trường diễn

\* *Ảnh hưởng của Giáng chỉ tiêu khát linh với trọng lượng cơ thể thỏ:*

\* *Ảnh hưởng của Giáng chỉ tiêu khát linh đến hệ thống tạo máu, chức năng gan, chức năng thận của thỏ:* Thỏ uống thuốc liên tục trong 8 tuần với các liều 0,54g /kg /ngày và liều 1,62g /kg/ngày (tương đương với liều cho người và gấp 3 lần liều thường dùng cho người) cũng không gây thay đổi có ý nghĩa về tình trạng chung, chức phận tạo máu và về các chức phận hóa sinh của gan, thận.

### 4.2 Ảnh hưởng của chế độ ăn giàu lipid trên các chỉ số lipid máu và trạng thái chống oxy hoá trong máu ở chuột cống trắng

Sau 30 ngày thực nghiệm, so với lô chứng nồng độ TG tăng gấp 1,84, TC tăng 1,39 lần và tỷ lệ HDL-C/LDL-C giảm đáng kể ( $p < 0,05$ ). Kết quả thấy rõ hơn ở ngày thứ 60 và 90 của thực nghiệm, các chỉ số TG, TC, LDL-C tăng dần theo thời gian. Đặc biệt là LDL-C ở D61 tăng 2,76 lần và ở D91 tăng 6,38 lần. LDL-C là cholesterol xấu, nồng độ LDL-C tăng cao trong máu là yếu tố nguy cơ gây XVDM. Một số nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài khác đều có nhận xét chung là chế độ ăn giàu chất béo gây tăng rõ rệt nồng độ TG, TC và LDL-C trong máu chuột lúc đói. Chuột được nuôi bởi chế độ ăn giàu lipid có sự giảm nhạy cảm với insulin và chỉ cần một liều thấp STZ cũng đủ gây ĐTĐ.

Sau 90 ngày nghiên cứu, nồng độ TAS huyết tương, hoạt độ SOD và GPx hồng cầu giảm so với lô chứng thì chỉ có sự khác biệt ở hoạt độ GPx giảm hơn lô chứng với  $p < 0,05$ .

### 4.4 Tác dụng của giáng chỉ tiêu khát linh trên các chỉ số lipid máu ở chuột cống trắng gây rối loạn lipid và ĐTĐ týp 2

#### 4.4.1 Tác dụng dự phòng của Giáng chỉ tiêu khát linh ở chuột cống trắng có chế độ ăn giàu lipid

Ở các lô chuột được uống GCKL dự phòng liều 840mg/kg/ngày (lô 2) và liều 1260mg/kg/ngày (lô 3) liên tục trong 60 ngày cùng với chế độ ăn giàu lipid ngay từ ngày đầu tiên, nồng độ TG, TC và LDL-C huyết tương tại thời điểm sau 30 ngày đã được cải thiện rõ rệt và thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chuột không uống GCKL, nồng độ TG của các lô chuột uống GCKL trở về mức bình thường tương tự lô chứng. Sau 60 ngày, tình trạng RLLPM trầm trọng hơn rất nhiều ở lô 1 chuột ăn chế độ giàu lipid, thể hiện bởi nồng độ của các chỉ số lipid huyết tương tăng rất cao (trừ HDL-C); trong khi đó nồng độ của các chỉ số lipid huyết tương ở các lô chuột được uống GCKL dự phòng

840mg/kgTT/ngày và 1260mg/kg/ngày tuy ở mức cao hơn bình thường nhưng đều thấp hơn có ý nghĩa so với lô 1. Điều này cho thấy GCKL có tác dụng dự phòng hạn chế RLLPM khá tốt trên chuột cống trắng. Tuy nhiên sự khác biệt giữa hai lô chuột dùng liều 840mg/kgTT/ngày và 1260mg/kgTT/ngày không có ý nghĩa với  $p>0,05$ . Tác dụng điều chỉnh các chỉ số lipid huyết tương của GCKL không phụ thuộc vào liều lượng. Như vậy, để dự phòng RLLPM có thể chỉ cần cho chuột uống GCKL liều 840mg/kg/ngày (hoặc liều thấp hơn, cần thăm dò thêm) đã có tác dụng tốt. Với chế độ ăn hàng ngày được bổ sung thêm Giáng chi tiêu khát linh có tác dụng dự phòng hiệu quả RLLPM.

#### **4.4.2 Tác dụng điều trị của Giáng chi tiêu khát linh ở chuột cống trắng gây RLLPM**

Tác dụng điều trị của GCKL ở chuột cống trắng có RLLPM được đánh giá sau 30, 60 ngày điều trị uống GCKL (tức ngày thứ 61 và 91 của nghiên cứu), nồng độ TG, TC và tỷ lệ HDL-C/LDL-C đều tăng ít hơn so với lô 1 gây RLLPM không được uống GCKL và sự tăng ít này có ý nghĩa thống kê với  $p<0,05$ . So sánh với nghiên cứu của Nguyễn Quang Trung BCLD trong điều trị RLLPM trên chuột cống trắng cho thấy: GCKL cho kết quả khả quan hơn, nồng độ TG ở chuột uống GCKL (giảm còn 40,1%) giảm tốt hơn ở chuột uống BCLD (giảm còn 64%; 65%); nồng độ TC của chuột uống GCKL (giảm còn 52,1%; 50,1%) giảm tốt hơn so với chuột uống BCLD (giảm còn 68%; 64%); nồng độ LDL-C của chuột uống GCKL (giảm còn 22,9%; 16,3%) cũng giảm tốt hơn so với chuột uống BCLD (giảm còn 56%; 57%). Ngoài ra, GCKL có tác dụng làm tăng nồng độ HDL-C huyết tương chuột (64,7%; 85,9%). Tuy nhiên chỉ cần dùng liều 840mg/kgTT đã có tác dụng có hiệu quả tốt vì sự khác biệt giữa hai nhóm dùng hai liều không có ý nghĩa thống kê với  $p>0,05$ .

#### **4.4.3 Tác dụng điều trị RLLPM của Giáng chi tiêu khát linh ở chuột cống trắng gây ĐTD typ 2**

Nghiên cứu cho thấy điều trị RLLPM bằng GCKL trên chuột cống trắng gây ĐTD typ 2, có hiệu quả từ ngày thứ 30 sau điều trị với hai liều 840 mg/kg/ngày và 1260 mg/kg/ngày thể hiện bởi sự tăng nồng độ TG, TC và LDL-C ít hơn có ý nghĩa thống kê ở lô 7 và 8 so với lô 1 (lô chuột bị RLLPM không uống GCKL) và đặc biệt so với lô 6 (lô chuột RLLPM + ĐTD không uống GCKL) với  $p<0,01$ . Tuy nhiên, so sánh tại thời điểm ngày thứ 30 và 60 sau điều trị, lô chuột uống GCKL liều 1260mg/kg/ngày chỉ số TC, LDL-C lần lượt giảm còn là 40,1%, 63,4%, giảm tốt hơn lô chuột uống GCKL liều 840mg/kg/ngày (giảm còn 52,8% và 85,2%) với  $p<0,05$ .

Một điều đáng quan tâm là GCKL góp phần hạ mức glucose máu ở chuột ĐTD. Như vậy, GCKL vừa có tác dụng điều chỉnh nồng độ glucose máu vừa có tác dụng điều chỉnh rối loạn các chỉ số lipid máu, nói cách khác GCKL hứa hẹn có tác dụng hỗ trợ tốt điều trị bệnh lý ĐTD. Có thể do mức độ RLLPM ở chuột ĐTD cao hơn chuột có RLLPM đơn thuần, nên cần dùng GCKL liều cao 1260mg/kg/ngày để đạt hiệu quả điều trị tốt hơn so với việc dùng liều 840mg/kg/ngày.

#### **4.4.4 Lý giải tác dụng với thành phần lipid máu của Giáng chi tiêu khát linh**

Theo y học cổ truyền, Linh chi có tác dụng giải độc, tiêu đàm, lợi niệu, ích

vị, bổ khí huyết; Đan sâm tác dụng trực huyết ứ, hoạt huyết, thông kinh, thanh tâm trừ phiền; Ngưu tất tác dụng hoạt huyết, tán ứ, thanh thấp nhiệt, thanh huyết nhiệt; Hà Thủ ô đồ tác dụng bổ can thận, tư âm dưỡng huyết; Trạch tả có tác dụng lợi thủy thâm thấp, thanh nhiệt đường tiết niệu, thanh thấp nhiệt ở đại trường và can; Hoàng kỳ tác dụng ôn bổ tỳ dương, sinh tân, chỉ khát, lợi niệu, tiêu viêm; Hoàng liên tác dụng tả hỏa, táo thấp... Vì vậy bài thuốc có tác dụng tiêu thực, trừ đàm thấp, điều trị RLLPM hiệu quả.

Nhiều các nghiên cứu y học hiện đại cũng minh chứng về thành phần các hoạt chất trong các vị thuốc và tác dụng điều trị RLLPM.

Bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (Phụ lục 4) đã xác định được hoạt chất *acid oleanolic* với hàm lượng 1,021mg/1g côm và hoạt chất *tanshinone II<sub>A</sub>* với hàm lượng 0,032 mg/1g côm có trong Giáng chỉ tiêu khát linh. Acid oleanolic được chứng minh đó là một chất ức chế mạnh mẽ của quá trình viêm tế bào, tác dụng làm giảm sự hình thành cholesterol và tăng bài tiết cholesterol. **Tanshinone II<sub>A</sub>** - hợp chất này có thể thúc đẩy hoạt động chống viêm, chống oxy hóa, và gây độc tế bào, giảm VXĐM do ức chế yếu tố tăng trưởng tiểu cầu, ức chế sự di chuyển của các tế bào cơ trơn ở lớp trung mạc ra lớp nội mạc của thành ĐMC là nguyên nhân chính gây VXĐM.

Một số các hoạt chất khác như *emodin*, *astragalosid IV* cũng được xác nhận có mặt trong thành phần của thuốc tác dụng ức chế quá trình peroxy lipid. Chúng tỏ GCTKL tác dụng điều trị RLLPM và chống VXĐM, ức chế hấp thu cholesterol, tăng tổng hợp cholesterol ở gan, đồng thời tăng đào thải cholesterol qua các axít mật, làm tăng ức chế quá trình peroxy lipid. Mật khác cũng có thể Giáng chỉ tiêu khát linh cũng làm giảm LDL- C do gia tăng việc sản xuất protein thụ thể ( LDL- receptor) ở gan.

## **4.5 Tác dụng của Giáng chỉ tiêu khát linh trên nồng độ glucose máu chuột cống trắng**

### **4.5.1 Ảnh hưởng của Giáng chỉ tiêu khát linh trên mức glucose máu chuột cống trắng bình thường và chuột gây ĐTD týp 2.**

#### **\* Thử nghiệm 1 trên chuột bình thường:**

Thử nghiệm cho thấy Giáng chỉ tiêu khát linh không ảnh hưởng đến mức glucose máu ở chuột cống trắng bình thường. Kết quả này cũng phù hợp với một số tác giả nghiên cứu tác dụng hạ glucose máu của một số thuốc y học cổ truyền. Nghiên cứu của Nguyễn Quang Trung trên bột chiết lá dâu, nghiên cứu của Trần Thị Chi Mai trên polyphenol chè xanh và nhiều các nghiên cứu khác nữa cũng có kết quả thuốc y học cổ truyền ít gây ảnh hưởng đến nồng độ glucose máu trên chuột khoẻ mạnh bình thường.

#### **\* Thử nghiệm đánh giá tác dụng hạ glucose máu của Giáng chỉ tiêu khát linh ở chuột ĐTD týp 2**

Đánh giá hiệu quả hạ glucose máu của GCTKL ở chuột cống trắng gây ĐTD týp 2, bảng 3.16 cho kết quả thấy với cả hai lô chuột uống hai liều GCTKL 840 và 1260mg/kg TT, tác dụng hạ glucose huyết rất tốt. Ở các lô được gây RLLPM và ĐTD thì GCTKL cả liều 840 mg và 1.260 mg/kg TLCT đều có tác dụng giảm nồng độ glucose máu, hiệu quả ngay trong 2 giờ đầu (giảm còn 53%) sau uống thuốc mức giảm tiếp tục và mạnh nhất là sau uống thuốc từ 4-6 giờ về

tới chỉ số của chuột bình thường. GCTKL liều 1.260 mg/kg có tác dụng giảm glucose máu nhanh và xuống thấp hơn (giảm còn 53%) so sánh với nghiên cứu của Phạm Thiện Ngọc, Nguyễn Quang Trung chuột ĐTD được uống bột chiết lá dâu liều 600 mg/kg giờ thứ 2 giảm còn 58,9%. Thời điểm nồng độ glucose máu xuống thấp nhất ở chuột uống GCTKL là vào giờ thứ 6 sau uống (22,9%) và tăng cao trở lại vào giờ thứ 12 sau uống, là tương đương với nghiên cứu của Phạm Thiện Ngọc, chuột uống bột chiết lá dâu liều 600 mg/kg nồng độ glucose máu cũng giảm thấp nhất sau 6h sau uống (22,7%).

#### **4.5.2 Tác dụng điều trị trên chỉ số glucose máu của Giáng chỉ tiêu khát linh sau 30 ngày và 60 ngày uống thuốc**

Sau 30 ngày và 60 ngày uống thuốc, nồng độ glucose huyết thanh của chuột lô 7 và lô 8 (hai lô chuột ĐTD uống GCTKL) giảm có ý nghĩa thống kê so với lô 6 (chuột ĐTD không được uống GCTKL) tại thời điểm ngày thứ 60 sau điều trị nồng độ glucose huyết thanh giảm lần lượt còn là 79,83% và 67,85% so với ngày thứ 30 sau điều trị. Nồng độ glucose máu và HDL-C có mức độ thay đổi chiều hướng tốt như nhau với hai liều GCTKL ( $p > 0,05$ ). So sánh với kết quả của Nguyễn Quang Trung, thì BCLD có tác dụng giảm sau 30 ngày và 60 ngày là 71% và 77% thì kết quả này cũng tương đương nhau. GCTKL có tác dụng giảm nồng độ glucose máu ở chuột gây RLLPM và ĐTD thực nghiệm, nhưng không làm giảm glucose máu ở chuột không bị ĐTD.

#### **4.5.3 Lý giải tác dụng hạ glucose máu của Giáng chỉ tiêu khát linh**

Theo lý luận của y học cổ truyền, Linh chi tác dụng tiêu đàm, lợi niệu, ích vị; Hoàng kỳ tác dụng ôn bổ tỳ dương, sinh tân, chỉ khát; Hoàng liên tác dụng tả hỏa, táo thấp; Hoàng tinh tác dụng bổ phế sinh tân, trị tỳ vị hư nhược, phế khí hư; thiên hoa phấn tác dụng sinh tân, chỉ khát giáng hỏa, nhuận táo, bài thũng, tiêu thũng; vì vậy bài thuốc có tác dụng trị chứng tiêu khát. Những nghiên cứu về thành phần và tác dụng của các vị thuốc trong bài cũng lý giải cho tác dụng hạ glucose máu trong ĐTD týp 2 của Giáng chỉ tiêu khát linh.

### **4.6 Tác dụng của giáng chỉ tiêu khát linh trên trạng thái chống oxy hoá máu ở chuột cống trắng**

#### **4.6.1 Về tác dụng điều trị của Giáng chỉ tiêu khát linh trên trạng thái chống oxy hoá trong máu ở chuột cống trắng gây RLLPM**

*Các lô chuột được uống dự phòng GCTKL*

Nồng độ TAS huyết tương và hoạt độ SOD hồng cầu của cả hai lô chuột được uống GCTKL dự phòng liều 840mg/kg/ngày (lô 2) và liều 1260mg/kg/ngày (lô 3), sau 60 ngày thì sự khác biệt lại có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$  và  $p < 0,05$ . Đây cũng là do ảnh hưởng của chế độ ăn giàu chất béo tới trạng thái chống oxy hoá trong máu.

*Các lô chuột được điều trị bằng GCTKL sau 30 ngày gây RLLPM*

Hoạt độ GPx máu toàn phần sau 30 ngày điều trị (ngày thứ 61 của nghiên cứu), lô điều trị liều 840mg/kg/ngày và liều 1260mg/kg/ngày không có sự khác biệt với lô chứng ( $p > 0,05$ ). Lô không được điều trị, hoạt độ GPx giảm nhiều hơn so với lô chứng và sự khác biệt với  $p < 0,05$  (Bảng 3.27). Nguyễn Quang Trung (2008), tìm hiểu tác dụng của bột chiết lá dâu (BCLD) trong dự phòng và điều



trị trên trạng thái chống oxy hoá máu ở chuột cống trắng nồng độ TAS huyết tương, SOD hồng cầu ở nhóm uống BCLD giảm ít hơn nhóm RLLPM không uống BCLD và đều giảm so với nhóm chứng chuột ăn chế độ bình thường  $p>0,05$ . Về tác dụng điều trị hoạt độ GPx máu toàn phần sau 30 ngày điều trị các nhóm điều trị bằng BCLD và không điều trị đều tăng ( $p>0,05$ ). Đến ngày điều trị thứ 60 (ngày thứ 91 của nghiên cứu), hoạt độ GPx ở nhóm không được điều trị giảm và sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ). Kết quả này của Nguyễn Quang Trung cũng phù hợp với nghiên cứu này về tác dụng của GCTKI trên trạng thái chống oxy hoá máu của chuột RLLPM.

#### **4.6.2 Về tác dụng điều trị của Giáng chỉ tiêu khát linh trên trạng thái chống oxy hoá trong máu ở chuột cống trắng gây ĐTD týp 2**

ĐTD có sự rối loạn chuyển hóa glucid, lipid và tăng hoạt động của các gốc tự do, cơ thể người bệnh chịu đựng nhiều stress oxy hóa cơ thể người bình thường. Sự gia tăng các stress oxy hóa có thể cảm ứng sự tổng hợp các enzym chống oxy hóa hoặc gia tăng hoạt tính xúc tác của các enzym này để ngăn ngừa hoạt động của các gốc tự do. Tuy nhiên trong nghiên cứu, hoạt độ SOD hồng cầu không có sự khác biệt giữa các lô  $p>0,05$ .

#### **4.6.3 Lý giải về tác dụng của Giáng chỉ tiêu khát linh trên trạng thái chống oxy hoá trong máu**

Một số các nghiên cứu với Linh chi (*Ganoderma lucidum*), Hoàng kỳ (*Radix astragalus*), Hoàng liên (*Rhizoma Coptidis*) ... cho thấy tác dụng chống oxy hoá của các vị thuốc.

Hoạt chất tanshinone IIA được định lượng trong Giáng chỉ tiêu khát linh cho thấy có thể có tác dụng chống oxy hoá. Tanshinone IIA cũng đã được nghiên cứu có tác dụng thúc đẩy hoạt động chống viêm, chống oxy hóa, và chống độc tế bào, và cũng như tạo ra quá trình apoptosis.

#### **4.7 Bàn về tác dụng của giáng chỉ tiêu khát linh và một số bài thuốc y học cổ truyền trong điều trị ĐTD có RLLPM**

ĐTD týp 2 thường đi kèm với RLLPM, vòng xoắn bệnh lý này gây những biến chứng và diễn biến bệnh tật càng phức tạp. Điều trị RLLPM cần song song với việc kiểm soát glucose máu. Giáng chỉ tiêu khát linh gồm có nhiều vị có tác dụng vừa hạ glucose máu, vừa có tác dụng điều chỉnh lipid máu và chống oxy hoá như Đan sâm, Linh chi, Hoàng kỳ, Ngưu tất. Nhiều nghiên cứu tác dụng kép của các vị này cũng đã được phân tích ở các phần bàn luận trên và kiểm nghiệm phân tích về thành phần có trong cốm Giáng chỉ tiêu khát linh (phụ lục 3) cũng lý giải hiệu quả điều chỉnh lipid máu đồng thời hạ glucose máu của Giáng chỉ tiêu khát linh trong điều trị ĐTD có RLLPM. Một số bài thuốc đã được chứng minh tác dụng thông qua các nghiên cứu sau đây càng cho chúng ta thấy rõ hơn ưu thế của sự phối ngũ các vị thuốc theo biện chứng luận trị của y học cổ truyền trong điều trị ĐTD có RLLPM như các nghiên cứu về "Bài thuốc Lục vị địa hoàng hoàn", bài thuốc "Bổ dương hoàn ngũ thang" cho thấy tác dụng cải thiện tình trạng bệnh nhân tiểu đường, tăng cường khả năng đề kháng, giảm lipid máu.

#### **4.8 Bàn về liệu dùng của giáng chỉ tiêu khát linh**

Trong nghiên cứu này chọn hai liệu dùng trên chuột cống để thực nghiệm:

Liều 1: 1260mg /kg thân trọng/ngày tương đương với liều cho một người nặng 50kg dùng trên lâm sàng là 1 thang/ngày. Liều 2: 840mg/kg thân trọng/ngày (bằng 2/3 liều 1). Chọn 2 liều nghiên cứu nhằm mục đích đánh giá tác dụng của thuốc trên thực nghiệm để có thể giảm liều thuốc đã chiết xuất so với liều thuốc thang hay không? Kết quả cho thấy dù là tác dụng dự phòng hay điều trị RLLPM trên chuột cống trắng thì cũng chỉ cần dùng liều 840mg/kg/TT/ngày là đủ để có hiệu quả tốt ở cả tác dụng dự phòng và tác dụng điều trị khi thực nghiệm trên chuột cống trắng.

## **KẾT LUẬN**

### **1. Độc tính cấp và bán trường diễn của Giáng chỉ tiêu khát linh**

+ GCTKL với liều uống tối đa mà chuột có thể chịu đựng được là 53,57g cỏm/1kg thân trọng chuột, gấp 24,8 liều dùng trên người không có độc tính cấp và chưa xác định được LD<sub>50</sub> của Giáng chỉ tiêu khát linh trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon. GCTKL ở liều 0,54g/kg/ngày và 1,62g/kg/ngày, uống liên tục trong 8 tuần không gây độc tính bán trường diễn trên chức năng tạo máu, chức năng gan, thận và hình thái gan và thận thỏ.

### **2. Tác dụng của Giáng chỉ tiêu khát linh trên chuột cống trắng gây rối loạn lipid máu và đái tháo đường type 2 thực nghiệm:**

**2.1 GCTKL đường uống có tác dụng dự phòng và điều trị rối loạn lipid máu ở chuột cống trắng gây rối loạn lipid máu sau 30 ngày và hiệu quả rõ rệt hơn sau 60 ngày:**

+ GCTKL dự phòng liều 840mg/kg và 1260 mg/kg/ngày sau 60 ngày có tác dụng giảm các chỉ số lipid máu còn 21,5% và 27,8% (TG), 70,7% và 75,7% (TC), 35,2% và 33% (LDL-C), tăng 164,8% và 185,9% (HDL-C).

+ GCTKL điều trị liều 840mg và 1260mg/kg/ngày sau 60 ngày có tác dụng giảm các chỉ số lipid máu còn 33,1% & 40,1% (TG), 52,1% và 50,1% (TC), 22,9% và 16,3% (LDL-C), tăng 162,9% và 182,9% (HDL-C).

+ Tác dụng dự phòng và điều trị rối loạn lipid máu của GCTKL liều 840mg và 1260mg/kg/ngày là như nhau.

**2.2 GCTKL đường uống có tác dụng hạ glucose máu, điều chỉnh RLLPM sau 30 ngày và hiệu quả rõ rệt hơn sau 60 ngày điều trị ở chuột cống trắng ĐTD type 2 thực nghiệm:**

+ GCTKL liều 840mg và 1260mg/kg/ngày sau 60 ngày điều trị có tác dụng giảm các chỉ số còn: 79,8% và 67,8% (Glucose), 39,7% và 36%(TG), 52,8% và 40,1% (TC), 85,2% và 63,4% (LDL-C), tăng 147% và 155,9% (HDL-C) huyết thanh. GCTKL liều 1260mg/kg/ngày có tác dụng hiệu quả hơn so với liều 840 mg/kg/ngày trên các chỉ số: Glucose, TC, LDL-C và tác dụng như nhau trên các chỉ số TG, HDL-C huyết thanh.

**2.3 Tác dụng trên trạng thái chống oxy hoá ở chuột cống trắng rối loạn lipid máu và đái tháo đường type 2 thực nghiệm:**

+ Hoạt độ GPx máu ở chuột rối loạn lipid máu và chuột đái tháo đường được điều trị ở liều 840mg và 1260mg/kg/ngày giảm ít hơn so với các chuột không được điều trị, sự khác biệt với p <0,05 và p<0,01.

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

1. **Vũ Việt Hằng, Nguyễn Thị Hà, Đỗ Thị Phương, Hoàng Minh Chung** (2012), Tác dụng của Giáng chỉ tiêu khát linh trên các chỉ số lipid máu ở chuột cống trắng gây rối loạn lipid thực nghiệm, *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, **80 (3D)**, 2012, tr.64-69.
2. **Vũ Việt Hằng, Nguyễn Thị Hà, Đỗ Thị Phương** (2012), Tác dụng của Giáng chỉ tiêu khát linh trên các chỉ số lipid máu ở chuột cống trắng gây đái tháo đường thực nghiệm, *Tạp chí Y học thực hành*, Số **11 (851)** 2012, Tr. 6-9.
3. **Vũ Việt Hằng, Nguyễn Thị Hà, Đỗ Thị Phương** (2012), "Khảo sát tác dụng hạ Glucose máu của Giáng chỉ tiêu khát linh trên chuột cống trắng gây đái tháo đường thực nghiệm". *Tạp chí thông tin Y dược*, Số **11/2012**, tr 16-19.
4. **Vũ Việt Hằng, Nguyễn Hồng Xiêm, Nguyễn Thị Hà, Đỗ Thị Phương, Phạm Thị Vân Anh** (2012), Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của Giáng chỉ tiêu khát linh trên thực nghiệm, *Tạp chí Y học thực hành*, số **846/2012**, Tr. 228-231.