

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



CHỦ LƯƠNG HUÂN

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG HỖ TRỢ TĂNG
CƯỜNG MIỄN DỊCH CỦA VIÊN NANG
LINH LỘC SƠN TRÊN NGƯỜI BỆNH
ĐÁI THÁO ĐƯỜNG CAO TUỔI**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

HÀ NỘI, NĂM 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



CHỦ LƯƠNG HUÂN

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG HỖ TRỢ TĂNG
CƯỜNG MIỄN DỊCH CỦA VIÊN NANG
LINH LỘC SƠN TRÊN NGƯỜI BỆNH
ĐÁI THÁO ĐƯỜNG CAO TUỔI**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 8720115

Người hướng dẫn khoa học: 1. TS Nguyễn Thị Kim Ngân
2. PGS TS Vũ Thị Thanh Huyền

HÀ NỘI, NĂM 2023

LỜI CẢM ƠN

Sau thời gian học tập và hoàn thành luận văn tốt nghiệp, với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được gửi lời cảm ơn đến Đảng ủy, Ban Giám đốc Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, Phòng đào tạo Sau đại học, Viện nghiên cứu Y Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh, các Bộ môn, Khoa phòng của Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, là nơi trực tiếp đào tạo và tận tình giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn tới toàn thể thầy cô, các y bác sĩ phòng khám Nội Tiết nói riêng và bệnh viện Tuệ Tĩnh nói chung, bộ môn Miễn dịch Học viện Quân y đã tạo điều kiện giúp đỡ tôi trong quá trình tôi thực hiện và nghiên cứu.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới TS. Nguyễn Thị Kim Ngân, PGS.TS. Vũ Thị Thanh Huyền là những người thầy hướng dẫn trực tiếp luôn theo sát, thường xuyên giúp đỡ, cho tôi nhiều ý kiến quý báu, sát thực trong quá trình học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.

Cuối cùng tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành nhất tới gia đình, thầy cô, bạn bè đã luôn đồng hành, cổ vũ, động viên, chia sẻ với tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Luận văn hoàn thành có nhiều tâm huyết của người viết, song vẫn không thể tránh khỏi sai sót. Xin cảm ơn sự đóng góp chân thành của quý thầy cô, anh chị em bạn bè đồng nghiệp.

Xin trân trọng cảm ơn!

Tác giả

Chủ Lương Huân

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Chủ Lương Huân, học viên cao học khóa 13 Học viện Y dược Học cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của TS. Nguyễn Thị Kim Ngân và PGS. TS. Vũ Thị Thanh Huyền.

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

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

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

Hà Nội, ngày tháng năm 2023

Tác giả

Chủ Lương Huân

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

BACK	Bạch cầu ái kiềm
BCAT	Bạch cầu ái toan
BCTT	Bạch cầu trung tính
BC	Bạch cầu
BN	Bệnh nhân
BMI	Body mass Index - Chỉ số khối cơ thể
D0	Ngày trước điều trị
D30	Ngày điều trị thứ 30
ĐC	Đối chứng
ĐTĐ	Đái tháo đường
ĐƯMD	Đáp ứng miễn dịch
Ig	Immunoglobulin
IFN	Interferon
IL	Interleukin
KN	Kháng nguyên
KT	Kháng thể
KTMD	Kích thích miễn dịch
NC	Nghiên cứu
NK	Natural killer -Tiêu diệt tự nhiên
T _c	T độc
T _h	Tế bào T hỗ trợ
TNF	Tumor Necrosis Factors - Yếu tố hoại tử u
T _s	Tế bào T ức chế
YHCT	Y học cổ truyền
YHHĐ	Y học hiện đại

MỤC LỤC

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC BẢNG

DANH MỤC SƠ ĐỒ

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Tổng quan miễn dịch	3
1.1.1. Khái niệm.....	3
1.1.2. Phân loại	3
1.1.3. Các yếu tố tham gia đáp ứng miễn dịch	4
1.2. Tổng quan đái tháo đường	8
1.2.1. Định nghĩa.....	8
1.2.2. Tình hình đái tháo đường.....	8
1.2.3. Chẩn đoán đái tháo đường	9
1.2.4. Phân loại đái tháo đường	10
1.2.5. Biến chứng đái tháo đường.....	11
1.2.6. Rối loạn miễn dịch trong đái tháo đường	13
1.3. Tổng quan đái tháo đường theo YHCT	16
1.3.1. Bệnh danh	16
1.3.2. Nguyên nhân gây bệnh	17
1.3.3. Thể bệnh	18
1.4. Vai trò của thuốc YHCT trong điều biến miễn dịch	19
1.5. Những nghiên cứu về điều biến miễn dịch trên bệnh đái tháo đường	21
1.5.1. Trên thế giới.....	21
1.5.2. Tại Việt Nam	22
1.6. Viên nang Linh Lộc Sơn	23
1.6.1. Nhân sâm	23
1.6.2. Sâm cau.....	25
1.6.3. Hoài sơn.....	25

1.6.4. Hà thủ ô đỏ.....	26
1.6.5. Ba kích	27
1.6.6. Nhung hươu	27
CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	29
2.1. Chất liệu nghiên cứu	29
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	30
2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo YHHD.....	30
2.2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo YHCT	30
2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ.....	30
2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	31
2.3.1. Địa điểm nghiên cứu.....	31
2.3.2. Thời gian nghiên cứu	31
2.4. Công cụ trang thiết bị dùng trong nghiên cứu	31
2.5. Phương pháp nghiên cứu.....	31
2.5.1. Thiết kế nghiên cứu	31
2.5.2. Cỡ mẫu.....	32
2.5.3. Quy trình nghiên cứu	32
2.5.4. Các chỉ tiêu theo dõi	35
2.6. Phương pháp xử lý phân tích số liệu	36
2.7. Đạo đức trong nghiên cứu	36
2.8. Sai số và các biện pháp khống chế sai số.	37
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	38
3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu	38
3.1.1. Đặc điểm về tuổi	38
3.1.2. Đặc điểm về giới tính.....	38
3.1.3. Đặc điểm chỉ số BMI.....	39
3.1.4. Đặc điểm thói quen sinh hoạt	39
3.2. Kết quả nghiên cứu	40
3.2.1. Tác dụng hỗ trợ tăng cường miễn dịch của viên nang Linh Lộc Sơn	40
3.2.2. Tác dụng lâm sàng của viên nang Linh Lộc Sơn.....	41
3.2.3. Tác dụng không mong muốn của viên nang Linh Lộc Sơn.....	45

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	47
4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu	47
4.1.1. Đặc điểm về tuổi	47
4.1.2. Đặc điểm về giới tính.....	48
4.1.3. Đặc điểm chỉ số BMI.....	49
4.1.4. Đặc điểm thói quen sinh hoạt	50
4.2. Tác dụng hỗ trợ tăng cường miễn dịch của viên nang Linh Lộc Sơn	52
4.2.1. Tác dụng của viên nang Linh Lộc Sơn lên các chỉ số miễn dịch chung	52
4.2.2. Tác dụng của viên nang Linh Lộc Sơn lên miễn dịch đặc hiệu.....	55
4.3. Tác dụng lâm sàng của viên nang Linh Lộc Sơn	57
4.3.1. Chỉ số huyết áp	57
4.3.2. Chỉ số BMI	58
4.3.3. Thay đổi các triệu chứng trên lâm sàng	58
4.4. Tác dụng không mong muốn của viên nang Linh Lộc Sơn.....	67
KẾT LUẬN	69
KIẾN NGHỊ	70
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1. 1. Các cytokin chủ yếu tham gia đáp ứng miễn dịch	7
Bảng 2. 1. Thành phần viên nang Linh Lộc Sơn.....	29
Bảng 3.1. Phân bố về tuổi bệnh nhân nghiên cứu	38
Bảng 3.2. Phân bố về giới tính bệnh nhân nghiên cứu	38
Bảng 3.3. BMI trước điều trị bệnh nhân nghiên cứu.....	39
Bảng 3.4. Đặc điểm thói quen sinh hoạt bệnh nhân	39
Bảng 3.5. Tác dụng của viên nang Linh Lộc Sơn trên các loại bạch cầu trong máu ngoại vi	40
Bảng 3.6. Tác dụng của viên nang Linh Lộc Sơn lên nồng độ TNF- α trong máu ngoại vi	41
Bảng 3.7. Tác dụng của viên nang Linh Lộc Sơn lên nồng độ IL-2 trong máu ngoại vi ...	41
Bảng 3.8. Chỉ số huyết áp trên bệnh nhân.....	42
Bảng 3.9. Chỉ số BMI trên bệnh nhân	42
Bảng 3.10. Sự thay đổi các triệu chứng YHHĐ trên bệnh nhân	43
Bảng 3.11. Sự thay đổi các triệu chứng YHCT trên bệnh nhân	44
Bảng 3.12. Biểu hiện không mong muốn trên lâm sàng	45
Bảng 3.13. Sự thay đổi trên các chỉ số huyết học.....	45
Bảng 3.14. Sự thay đổi trên các chỉ số sinh hóa.....	46

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2. 1. Sơ đồ quy trình nghiên cứu	34
--	----

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh rối loạn chuyển hóa, có đặc điểm tăng đường huyết mạn tính do khiếm khuyết về tiết insulin, thiếu hụt và tình trạng kháng insulin, hoặc cả hai. Tăng đường huyết trong bệnh ĐTĐ cho là nguyên nhân gây ra rối loạn chức năng miễn dịch của cơ thể như giảm đáp ứng chức năng tế bào T, giảm chức năng bạch cầu đa nhân trung tính, tế bào đơn nhân của đại thực bào, giảm đáp ứng cytokin... [1][2][3].

Bệnh ĐTĐ có khả năng gây ra nhiều biến chứng làm suy giảm sức khỏe, bệnh nhân ĐTĐ mắc bệnh nhiễm trùng thường xuyên hơn so với những người không mắc ĐTĐ do có sự suy giảm hệ thống miễn dịch của cơ thể. Đặc biệt ở những người cao tuổi có sự suy giảm các chức năng và miễn dịch. Các biến chứng và nhiễm trùng ở bệnh nhân ĐTĐ làm tăng gánh nặng kinh tế đối với bệnh nhân do chi phí chăm sóc cao, thời gian điều trị kéo dài và có khả năng làm tăng tỷ lệ tử vong của họ. Theo Liên đoàn ĐTĐ Quốc tế năm 2021 trên toàn thế giới có 537 triệu người trưởng thành mắc bệnh ĐTĐ, tăng 16% (thêm 74 triệu) so với ước tính trước đó của Liên đoàn ĐTĐ Quốc tế vào năm 2019. Có tới 10,5% người lớn trên thế giới hiện đang sống chung với bệnh ĐTĐ. Ước tính có khoảng 44,7% người bệnh ĐTĐ (240 triệu người) không được chẩn đoán. Chi phí điều trị bệnh ĐTĐ ước tính khoảng 966 tỷ đô la Mỹ, con số này đã tăng 316% trong 15 năm qua. Nếu loại trừ các trường hợp tử vong liên quan đến đại dịch Covid 19, ước tính có khoảng 6,7 triệu người trưởng thành đã chết do bệnh ĐTĐ hoặc các biến chứng của bệnh vào năm 2021. Tại Việt Nam theo Liên đoàn ĐTĐ Quốc tế 2021 số người mắc ĐTĐ là xấp xỉ 4 triệu người, có khoảng 7,3 triệu người bị tiền ĐTĐ. Số người bị ĐTĐ nhưng không được chẩn đoán là 2,055 triệu người. Chi phí điều trị ĐTĐ trung bình 1 năm khoảng 11 triệu đồng. Chi phí điều trị các vấn đề về sức khỏe, bệnh tật có liên quan đến ĐTĐ trong 1 năm khoảng 30 triệu đồng. ĐTĐ là thủ phạm gây ra 57.220 ca tử vong mỗi năm [4][5].

Để nâng cao hiệu quả điều trị cũng như hạn chế các biến chứng của bệnh đái tháo đường, miễn dịch trị liệu có vai trò nhất định trong điều trị bệnh lý này. Điều biến miễn dịch nhằm khôi phục lại sự cân bằng của hệ miễn dịch đang là mục tiêu của các thuốc hóa dược và đông dược hiện nay. Với YHHĐ chất kích thích miễn

dịch hiệu quả tốt trong việc tăng cường hệ miễn dịch, thuốc có nguồn gốc hóa chất còn có nhiều tác dụng phụ không mong muốn, các cytokin có chi phí cao trong quá trình điều trị. Với YHCT có nguồn gốc thực vật tự nhiên có giá thành rẻ hơn cũng như an toàn hơn cho người sử dụng, các thực vật và các chất phân lập đã được chứng minh có tác dụng kích thích miễn dịch [6][7][8][9]. Trong khi đó, tại Việt Nam có nguồn thực vật, thảo dược vô cùng đa dạng, việc nghiên tìm kiếm và nghiên cứu các chất kích thích miễn dịch có nguồn gốc thực vật, thảo dược là rất cần thiết .

Viên nang Linh Lộc Sơn dựa trên bài thuốc kinh nghiệm gồm các vị thuốc Nhân sâm, Nhung hươu, Hoài sơn, Sâm cau đen, Ba kích, Hà thủ ô đở theo lý luận của y học cổ truyền có tác dụng ích khí bổ thận dưỡng huyết sinh tinh. Vì vậy có tác dụng trong điều trị suy nhược cơ thể, suy giảm miễn dịch... từ đó nâng cao sức đề kháng, hệ miễn dịch cho người bệnh. Vì vậy để đánh giá tác dụng của thuốc, chúng tôi tiến hành đề tài “**Đánh giá tác dụng hỗ trợ tăng cường miễn dịch của viên nang Linh Lộc Sơn trên người bệnh đái tháo đường cao tuổi**” với hai mục tiêu:

- 1. Đánh giá tác dụng hỗ trợ tăng cường miễn dịch của viên nang Linh Lộc Sơn trên người bệnh đái tháo đường cao tuổi.*
- 2. Theo dõi tác dụng lâm sàng và tác dụng không mong muốn của viên nang Linh Lộc Sơn trên người bệnh đái tháo đường cao tuổi.*

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan miễn dịch

1.1.1. Khái niệm

Miễn dịch là khả năng của cơ thể nhận ra và loại bỏ các vật lạ, trong miễn dịch học gọi là kháng nguyên [10].

1.1.2. Phân loại

Ở cơ thể con người đáp ứng miễn dịch có thể tạm chia ra làm hai loại: miễn dịch tự nhiên và miễn dịch đặc hiệu, song cần lưu ý là hai loại đáp ứng này liên quan với nhau rất chặt chẽ [10][11].

1.1.2.1. Miễn dịch tự nhiên

Miễn dịch tự nhiên hay còn gọi miễn dịch không đặc hiệu hay miễn dịch bẩm sinh. Miễn dịch tự nhiên là khả năng tự bảo vệ sẵn có và mang tính di truyền trong các cơ thể cùng một loài. Nói cách khác đó là khả năng tự bảo vệ của một cá thể có ngay từ lúc mới sinh, không đòi hỏi phải có sự tiếp xúc trước của cơ thể với các KN của vật lạ tức là không cần phải có giai đoạn miễn cảm [10][11].

1.1.2.2. Miễn dịch đặc hiệu

Miễn dịch đặc hiệu còn gọi là miễn dịch thích nghi hay miễn dịch thu được là trạng thái miễn dịch xuất hiện khi cơ thể đã tiếp xúc với kháng nguyên. Miễn dịch đặc hiệu còn có thể có được khi truyền các tế bào có thẩm quyền miễn dịch hoặc truyền kháng thể (KT)[10][11].

Có 2 phương thức ĐUMD: đáp ứng miễn dịch dịch thể và đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào.

Đáp ứng miễn dịch dịch thể: Miễn dịch dịch thể giữ vai trò bảo vệ thông qua những kháng thể hòa tan trong mọi dịch sinh học của cơ thể. Kháng thể có bản chất là globulin, nên còn được gọi là globulin miễn dịch, đó là sản phẩm của các tương bào giai đoạn cuối cùng của quá trình biệt hóa lympho bào B. Khi KN được trình diện với lympho bào B thì lympho bào B được hoạt hóa trực tiếp nếu KN không phụ thuộc tế bào T, hoặc gián tiếp qua một dưới nhóm của lympho bào T là lympho bào T hỗ trợ nếu KN phụ thuộc T [11].

Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào: Khi đại thực bào trình diện kháng nguyên cho lympho bào T làm cho những tế bào này được miễn cảm, chúng trở thành lympho bào T “được hoạt hóa” và một số nhỏ trở thành tế bào trí nhớ, lympho bào T hoạt hóa cũng sản xuất những chất tương tự như globulin miễn dịch, nhưng chỉ có phần hoạt động kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên là lộ ra khỏi mặt tế bào. Sự kết hợp kháng nguyên ngay trên bề mặt tế bào sẽ kích thích tế bào tiết ra những hoạt chất có tên chung là lymphokin. Lymphokin đóng vai trò quan trọng trong tương tác và điều hòa miễn dịch cũng như trong viêm đặc hiệu [10].

1.1.3. Các yếu tố tham gia đáp ứng miễn dịch

1.1.3.1. Cơ quan lympho trung ương

a. Tuỷ xương

Ở người tuỷ xương là nơi sản sinh các tế bào gốc đa năng, tiền thân của các tế bào có thẩm quyền miễn dịch và các dòng tế bào máu. Ở người, tuỷ xương cũng là nơi trưởng thành của tế bào B. Sự tăng sinh và trưởng thành của tế bào máu tiền thân trong tuỷ xương được kích thích bởi nhiều cytokin, do các tế bào đốm, đại thực bào sản xuất ra, thay đổi mức độ, theo điều kiện sinh lý hay bệnh lý như viêm, mất máu...[10].

b. Tuyến ức

Tuyến ức là môi trường tối cần thiết cho sự phân chia và biệt hóa dòng tế bào lympho T (còn gọi là tế bào T). Tuyến ức nằm ngay sau xương ức, ở trung thất trước, gồm hai thùy lớn. Mỗi thùy lại chia thành nhiều tiểu thùy. Mỗi tiểu thùy được chia thành hai vùng. Vùng vỏ chủ yếu chứa thymo bào non. Vùng tuỷ là nơi tập trung các tế bào lympho T chín trước khi đi vào máu ngoại vi [11].

1.1.3.2. Cơ quan lympho ngoại vi

a. Hạch lympho

Hạch lympho còn gọi là hạch bạch huyết: gồm hai vùng vỏ nông và vỏ sâu. Các kháng nguyên khi vào hạch lympho có thể bị bắt bởi các đại thực bào ở cả hai vùng. Từ ngày thứ 2 đến 3 sau khi kháng nguyên bị bắt, trong hạch có hiện tượng tăng sinh tế bào, xuất hiện những tế bào tạo kháng thể đầu tiên ở cả hai vùng. Sau ngày thứ 5 các tế bào đã phản ứng với kháng nguyên rời khỏi hạch làm phản ứng miễn dịch lan rộng ra, tại vùng vỏ sâu xuất hiện nhiều trung tâm mầm

với nhiều tế bào plasma là những tế bào tiết kháng thể. Như vậy hạch lympho chính là một trong những nơi diễn ra các ĐUMD [12].

b. Lách

Là một cơ quan có hai chức năng, giữ lại các mảnh tế bào hoặc tế bào chết, và tập trung các kháng nguyên vào cơ thể bằng đường tĩnh mạch và sinh ra các ĐUMD chống lại các kháng nguyên này. ĐUMD đối với các KN vào bằng đường máu diễn ra chủ yếu tại lách [12].

1.1.3.3. Các tế bào tham gia đáp ứng miễn dịch

a. Tế bào lympho T

Các tế bào tiền thân dạng lympho từ tổ chức tạo máu đi đến tuyến ức (thymus), phân chia, biệt hóa thành các lympho bào. Lympho bào T chiếm khoảng 70% tổng số lympho bào máu ngoại vi, và chiếm đa số các lympho bào ở các mô lympho. Chức năng chính của lympho bào T đã được biết: gây độc qua trung gian tế bào, quá mẫn chậm, hỗ trợ tế bào B, điều hòa miễn dịch thông qua các cytokin (IL, yếu tố kích thích quần thể bạch cầu hạt, đại thực bào, IFN, TNF...) [10][11].

b. Tế bào lympho B

Tế bào lympho B chịu trách nhiệm ĐUMD dịch thể. Lympho bào B của người và của hầu hết các động vật có vú được đặc trưng bởi sự hiện diện sẵn có thụ thể globulin miễn dịch bề mặt. Các lympho bào B với các sIg bề mặt đến các mô lympho ngoại vi, sau khi được kích thích bởi kháng nguyên thì phân chia biệt hóa thành các tương bào sản xuất các kháng thể IgM, IgG, IgA, IgD, IgE và để lại các tế bào nhớ miễn dịch [2][3],

c. Tế bào NK

Tế bào NK tên tiếng anh Natural killer, tế bào diệt tự nhiên hay là tế bào lympho hạt lớn, là một loại tế bào lympho gây độc tế bào quan trọng đối với hệ thống miễn dịch bẩm sinh chiếm 5–20% tất cả các tế bào lympho lưu hành ở người [13]. Các tế bào NK có khả năng giết chết các tế bào đích bị nhiễm virus và tế bào ác tính, nhưng kém hiệu quả khi thực hiện chức năng này. Tuy nhiên, khi tiếp xúc với IL-2 và IFN- γ các tế bào NK trở thành tế bào tiêu diệt hoạt hóa bởi lymphokin, nó có khả năng giết chết tế bào ác tính. Tiếp xúc liên tục với IL-2 và IFN- γ cho phép các tế bào lymphokin giết chết các tế bào chuyển dạng cũng như

các tế bào ác tính [14]. Các tế bào NK cũng có thể tiết ra một số cytokine ví dụ IFN- γ , IL-1, TNF- α . Các tế bào NK có thể ảnh hưởng đến hệ miễn dịch đặc hiệu bằng cách thúc đẩy sự biệt hóa của tế bào T hỗ trợ tít 1 (T_h1) và ức chế tế bào tít 2 (T_h2).

d. Tế bào thực bào đơn nhân

Là loại bạch cầu có kích thước lớn nhất chiếm từ 3 - 8% tổng số bạch cầu. Tùy theo cơ quan trú ngụ mà tế bào đơn nhân có những tên gọi khác nhau: ở máu là tế bào mono, ở da là tế bào Langerhans, ở gan là tế bào Kupffer... Chức năng chủ yếu của tế bào đơn nhân là thực bào và đặc biệt là xử lý và trình diện kháng nguyên. Các đại thực bào vì thế diệt được vi khuẩn, nấm, tế bào ung thư và còn vì chúng tiết ra nhiều cytokin khác có hoạt tính sinh học chống nhiễm trùng và diệt tế bào u mạnh mẽ như IFN, IL, TNF, prostaglandin [10][11].

e. Các tế bào máu khác.

Bao gồm có bạch cầu hạt trung tính, bạch cầu ái kiềm, bạch cầu ái toan và tiểu cầu đều có vai trò trong đáp ứng miễn dịch [10][11].

1.1.3.4. Cytokin

Tham gia vào ĐUMD có nhiều loại tế bào khác nhau, chủ yếu là các tế bào dạng lympho, các tế bào viêm và các tế bào tạo máu khác. Những tương tác phức tạp xảy ra giữa các tế bào này với nhau được thực hiện thông qua một nhóm các protein được gọi chung là các cytokin để nói lên vai trò của chúng trong các tương tác tế bào với tế bào. Các cytokin là các protein hoặc glycoprotein điều hòa có trọng lượng phân tử thấp được thể tiết bởi các tế bào bạch cầu và nhiều loại tế bào khác trong cơ thể đáp ứng với một số kích thích. Các cytokin tham gia vào sự điều hoà phát triển của các tế bào miễn dịch, đồng thời có một số cytokin có tác động trực tiếp lên ngay bản thân tế bào đã tiết ra chúng, các cytokin làm nhiệm vụ truyền đạt thông tin của hệ thống miễn dịch [11].

Phân loại

Các cytokin có thể được xếp thành các loại khác nhau dựa vào chức năng của chúng hay nguồn gốc của chúng.

Bảng 1. 1. Các cytokin chủ yếu tham gia đáp ứng miễn dịch

Cytokin	Nguồn gốc	Đích và tác dụng sinh học
Interleukin-1 (IL-1)	Đại thực bào Tế bào nội mô...	<i>Tế bào nội mô</i> : Hoạt hoá (Viêm, đông máu) <i>Vùng dưới đồi</i> : Gây sốt <i>Gan</i> : Tổng hợp protein pha cấp (Acute-phase proteins)
Interleukin-2 (IL-2)	Lympho T	<i>Lympho T</i> : Tăng sinh, tăng tổng hợp cytokin. <i>NK</i> : Tăng sinh, hoạt hoá. <i>Gan</i> : Tăng sinh, tổng hợp kháng thể.
Interleukin-4 (IL-4)	Lympho T_H2 (CD4) Tế bào Mast	<i>Lympho B</i> : Chuyển đổi typ Ig→IgE. <i>Lympho T_H2</i> : Biệt hóa, tăng sinh. <i>Đại thực bào</i> : Ức chế sự hoạt hóa trung gian bởi IFN- γ .
Interleukin-5 (IL-5)	Lympho T_H2 (CD4)	<i>Bạch cầu ái toan</i> : Hoạt hóa, tăng sinh <i>Lympho B</i> : Tăng sinh và sản xuất IgA
Interleukin-6 (IL-6)	Đại thực bào, Tế bào nội mô, Lympho T	<i>Gan</i> : Tổng hợp protein pha cấp (Acute-phase proteins) <i>Lympho B</i> : Tăng sinh tương bào
Interleukin-12 (IL-12)	Đại thực bào Tế bào nội mô Tế bào gai...	<i>Lympho T</i> : Biệt hóa T_H1 Tế bào diệt tự nhiên và lympho T: Tổng hợp INF- γ , tăng hoạt tính ly giải tế bào
Tumor Necrosis Factor- α (TNF-α)	Đại thực bào Lympho T	<i>Tế bào nội mô</i> : Hoạt hoá (Viêm, đông máu) <i>Bạch cầu trung tính</i> : Hoạt hóa <i>Vùng dưới đồi</i> : Gây sốt <i>Gan</i> : Tổng hợp protein pha cấp <i>Cơ, mỡ</i> : Tăng chuyển hóa phân hủy <i>Các loại tế bào khác</i> : Hoạt hóa Apoptosis
Interferon (IFN)	TNF- α Đại thực bào Nguyên bào sợi IFN- β	<i>Tất cả các tế bào</i> : Hoạt hóa trạng thái chống virus, tăng biểu lộ MHC-1 Hoạt hoá tế bào diệt tự nhiên.

Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng(TGF-β)	Lympho T (T_{h1} , TCD8) NK	<i>Lympho T</i> :Ức chế tăng sinh và các tác dụng của chúng. <i>Lympho B</i> :Ức chế tăng sinh và sản xuất IgA <i>Đại thực bào</i> :Ức chế hoạt động
Interferon-γ (IFN-γ)	Lympho T (T_{h1} , TCD8) NK Tế bào nguyên sợi	<i>Đại thực bào</i> :Hoạt hóa(tăng khả năng thực bào) <i>Lympho B</i> :Chuyển đổi type Ig có khả năng hoạt hóa bổ thể và opsonin hóa <i>Lympho T_{h1}</i> :Biệt hóa <i>Các tế bào khác</i> :Tăng biểu lộ MHC-1 và IL Tăng quá trình xử lý và trình diện kháng nguyên cho T [11].

1.2. Tổng quan đái tháo đường

1.2.1. Định nghĩa

Bệnh đái tháo đường là bệnh rối loạn chuyển hóa, có đặc điểm tăng glucose huyết mạn tính do khiếm khuyết về tiết insulin, về tác động của insulin, hoặc cả hai. Tăng glucose mạn tính trong thời gian dài gây nên những rối loạn chuyển hóa carbohydrate, protide, lipide, gây tổn thương ở nhiều cơ quan khác nhau, đặc biệt ở tim và mạch máu, thận, mắt, thần kinh [1].

1.2.2. Tình hình đái tháo đường

1.2.2.1. Trên thế giới

Theo Liên đoàn ĐTD Quốc tế năm 2021 trên toàn thế giới có 537 triệu người trưởng thành mắc bệnh ĐTD, tăng 16% (thêm 74 triệu) so với ước tính trước đó của IDF vào năm 2019. Điều này đồng nghĩa với tỷ lệ mắc bệnh ĐTD trên toàn cầu đã đạt 10,5%, với gần một nửa (44,7%) người lớn không được chẩn đoán. Có tới 10,5% người lớn trên thế giới hiện đang sống chung với bệnh ĐTD. Tổng số người mắc ĐTD được dự đoán sẽ tăng lên 643 triệu (11,3%) vào năm 2030 và lên 783 triệu (12,2%) vào năm 2045, tức là tăng 46%, cao hơn gấp đôi so với mức tăng dân số ước tính (20%) so với cùng kỳ. Ước tính có khoảng 44,7% người bệnh ĐTD (240 triệu người) không được chẩn đoán. Hơn 4/5 (81%) những người này sống ở

các nước có thu nhập thấp và trung bình. Chi phí điều trị bệnh ĐTĐ ước tính khoảng 966 tỷ đô la Mỹ, con số này đã tăng 316% trong 15 năm qua. Nếu loại trừ các trường hợp tử vong liên quan đến đại dịch Covid 19, ước tính có khoảng 6,7 triệu người trưởng thành đã chết do bệnh ĐTĐ hoặc các biến chứng của bệnh vào năm 2021, chiếm 12,2% tổng số ca tử vong do mọi nguyên nhân trên toàn cầu [4].

1.2.2.2. Tại Việt Nam

Theo thống kê của Liên đoàn ĐTĐ Quốc tế năm 2021, Việt Nam xét trên dân số người lớn từ 20 tuổi đến 79 tuổi có tỷ lệ mắc là 6,1% dân số. Số người mắc ĐTĐ là xấp xỉ 4 triệu người. Bên cạnh đó Việt Nam có khoảng 7,3 triệu người bị tiền ĐTĐ tương đương tỷ lệ 11,1%. Số người bị ĐTĐ nhưng không được chẩn đoán là 2,055 triệu người. Chi phí điều trị ĐTĐ trung bình 1 năm là 418 đô la Mỹ tương đương khoảng 11 triệu đồng. Chi phí điều trị các vấn đề về sức khỏe, bệnh tật có liên quan đến ĐTĐ trong 1 năm là 1.213 USD khoảng 30 triệu đồng. ĐTĐ là thủ phạm gây ra 57.220 ca tử vong mỗi năm [4].

Ở Việt Nam, năm 1990 của thế kỷ trước, tỷ lệ bệnh ĐTĐ chỉ là 1,1% ở thành phố Hà Nội, 2,52% ở thành phố Hồ Chí Minh, 0,96% ở thành phố Huế, thì nghiên cứu năm 2012 của Bệnh viện Nội tiết Trung ương cho thấy: tỷ lệ hiện mắc đái tháo đường trên toàn quốc ở người trưởng thành là 5,42%, tỷ lệ đái tháo đường chưa được chẩn đoán trong cộng đồng là 63,6%. Tỷ lệ rối loạn dung nạp glucose là 7,3%, rối loạn glucose huyết lúc đói 1,9% toàn quốc năm 2003. Theo kết quả điều tra STEPwise về các yếu tố nguy cơ của bệnh không lây nhiễm do Bộ Y tế thực hiện năm 2015, ở nhóm tuổi từ 18-69, cho thấy tỷ lệ ĐTĐ toàn quốc là 4,1%, tiền ĐTĐ là 3,6%, trong đó tỷ lệ ĐTĐ được chẩn đoán là 31,1%, tỷ lệ ĐTĐ chưa được chẩn đoán là 69,9%. Trong số những người được chẩn đoán, tỷ lệ ĐTĐ được quản lý tại cơ sở y tế: 28,9%, tỷ lệ ĐTĐ chưa được quản lý: 71,1% [1].

1.2.3. Chẩn đoán đái tháo đường

Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường theo Quyết định 5481/QĐ-BYT về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường típ 2"[1]. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường dựa vào 1 trong 4 tiêu chí sau đây:

a) Glucose huyết tương lúc đói ≥ 126 mg/dL (hay 7 mmol/L) hoặc:

b) Glucose huyết tương ở thời điểm sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp với 75g glucose bằng đường uống ≥ 200 mg/dL (hay 11,1 mmol/L)

c) HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol). Xét nghiệm HbA1c phải được thực hiện bằng phương pháp đã chuẩn hóa theo tiêu chuẩn quốc tế.

d) BN có triệu chứng kinh điển của tăng glucose huyết hoặc của cơn tăng glucose huyết cấp kèm mức glucose huyết tương bất kỳ ≥ 200 mg/dL (hay 11,1 mmol/L).

Chẩn đoán xác định nếu có 2 kết quả trên ngưỡng chẩn đoán trong cùng 1 mẫu máu xét nghiệm hoặc ở 2 thời điểm khác nhau đối với tiêu chí a, b, hoặc c; riêng tiêu chí d: chỉ cần một lần xét nghiệm duy nhất.

Lưu ý:

- Glucose huyết đói được đo khi BN nhịn ăn (không uống nước ngọt, có thể uống nước lọc, nước đun sôi để nguội) ít nhất 8 giờ (thường phải nhịn đói qua đêm từ 8 - 14 giờ).

- Nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống phải được thực hiện theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới: BN nhịn đói từ nửa đêm trước khi làm nghiệm pháp, dùng một lượng 75g glucose, hòa trong 250-300 ml nước, uống trong 5 phút; trong 3 ngày trước đó BN ăn khẩu phần có khoảng 150-200 gam carbohydrate mỗi ngày, không mắc các bệnh lý cấp tính và không sử dụng các thuốc làm tăng glucose huyết. Định lượng glucose huyết tương tĩnh mạch [1][15][16].

1.2.4. Phân loại đái tháo đường

Bệnh đái tháo đường được phân thành 4 loại chính

a) Đái tháo đường típ 1 (do phá hủy tế bào beta tụy, dẫn đến thiếu insulin tuyệt đối).

b) Đái tháo đường típ 2 (do giảm chức năng của tế bào beta tụy tiến triển trên nền tảng đề kháng insulin).

c) Đái tháo đường thai kỳ (là ĐTĐ được chẩn đoán trong 3 tháng giữa hoặc 3 tháng cuối của thai kỳ và không có bằng chứng về ĐTĐ típ 1, típ 2 trước đó).

d) Các loại ĐTĐ đặc biệt do các nguyên nhân khác, như ĐTĐ sơ sinh hoặc đái tháo đường do sử dụng thuốc và hóa chất như sử dụng glucocorticoid, điều trị HIV/AIDS hoặc sau cấy ghép mô...[1].

1.2.5. Biến chứng đái tháo đường

1.2.5.1. Biến chứng cấp tính

Biến chứng cấp tính là những biến chứng xảy ra đột ngột diễn biến nhanh, nếu không được cấp cứu xử trí kịp thời sẽ đe dọa đến tính mạng của người bệnh. Các biến chứng cấp tính: Hạ glucose máu, nhiễm toan ceton, nhiễm toan acid lactic, tăng áp lực thẩm thấu.

Hạ glucose máu

Là biến chứng hay gặp do người bệnh thực hiện chế độ ăn kiêng quá mức hoặc do dùng thuốc quá liều. Đối với người cao tuổi, tình trạng này thường khó phát hiện vì các triệu chứng mờ nhạt và không điển hình. Triệu chứng: Lờn nói, cử chỉ chậm chạp, cảm giác mệt mỏi, buồn ngủ, ngoài ra có thể có đói bụng, run, yếu cơ, còn cào, vã mồ hôi.... Nếu glucose máu $< 3,1 \text{ mmol/l}$ ($< 56 \text{ mg/dL}$) thì được coi là có hạ glucose máu tiềm tàng trên lâm sàng, cần có sự can thiệp của thầy thuốc chuyên khoa nội tiết [17].

Nhiễm toan ceton

Là một biến chứng nặng, thường xảy ra ở típ 1, những bệnh cũng có thể gặp mọi type đái tháo đường khi có điều kiện thuận lợi như nhiễm trùng, stress. Bệnh xảy ra khi thiếu insulin nặng kèm tăng hoạt các hormon tăng đường huyết như catecholamin, glucagon do stress. Toan ceton có thể xuất hiện như một khởi đầu của đái tháo đường típ 1, có khi cả típ 2 tuy có hiếm hơn [18].

Nhiễm toan acid lactic

Biến chứng xảy ra do tích tụ acid lactic trong máu gây toan chuyển hoá. Bệnh thường xảy ra trên người đái tháo đường lớn tuổi do hai tác động: Nguyên nhân thiếu oxy do suy tim hoặc suy hô hấp. Lạm dụng biguanid (metformin): chỉ định quá liều biguanid ở người đã bị suy gan hoặc suy thận [18].

Tăng áp lực thẩm thấu

Là biến chứng cấp của bệnh ĐTĐ, thường là típ 2, xảy ra do mất nước nhiều, tăng glucose huyết rất cao. Glucose huyết thường $> 600 \text{ mg/dl}$ ($33,3 \text{ mmol/l}$). Tăng áp lực thẩm thấu máu ít nhất $> 320 \text{ mOsm/L}$, thường $> 350 \text{ mOsm/L}$. Các yếu tố thúc đẩy gồm stress, nhiễm trùng, đột quy, dùng thuốc không thích hợp, chế độ ăn

không phù hợp. Ở những bệnh nhân suy thận hoặc tăng azote máu trước thận, sự giảm thải glucose là một yếu tố thuận lợi khác gây tăng thẩm thấu [15][18].

1.2.5.2. Biến chứng mạn tính

Nhiễm trùng

Nhiễm trùng là nguyên nhân thứ hai gây tử vong, sau tai biến mạch máu. Về sinh lý bệnh, khi glucose huyết tăng cao, người ta thấy hoá ứng động của bạch cầu đa nhân bị giảm, sự thực bào của bạch cầu đa nhân cũng giảm, phản ứng viêm bị rối loạn ở bệnh nhân đái tháo đường, tuy nhiên miễn dịch trung gian tế bào và thể dịch vẫn được bảo tồn. Ngược lại, trong bối cảnh nhiễm trùng thường có tình trạng đề kháng insulin, tăng tiết các hormon làm tăng đường huyết như glucagon, adrenalin là những diễn tiến làm dễ nhiễm toan ceton [18].

Nhiễm khuẩn là biến chứng thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường, chiếm lý lệ 50 - 60% và luôn là nguy cơ cao đe dọa cuộc sống người bệnh. Nhiễm khuẩn tiết niệu, lao, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm nấm candida, nhiễm khuẩn phổi do vi khuẩn đều không phải là các nhiễm khuẩn đặc hiệu cho bệnh đái tháo đường nhưng luôn xảy ra với tần suất cao ở người đái tháo đường hơn người không mắc đái tháo đường. Những nhiễm khuẩn hay gặp như: nhiễm khuẩn huyết, viêm thận bể thận là những nhiễm khuẩn nặng có thể là nguyên nhân tử vong ở những bệnh nhân bị đái tháo đường, theo ROST (Mỹ), có tới 18% bệnh nhân bị đái tháo đường tử vong do nhiễm khuẩn.. Bản thân nhiễm khuẩn là một yếu tố rất quan trọng gây rối loạn glucose huyết và ngược lại, quản lý glucose huyết không tốt cũng là yếu tố thuận lợi cho nhiễm khuẩn xuất hiện.

Tổn thương mạch máu nhỏ

Nồng độ đường trong máu tăng cao và sự dao động lượng glucose trong máu là yếu tố chính gây tổn thương các mạch máu nhỏ. Nếu người bệnh có tăng huyết áp kèm theo thì sự hủy hoại các mạch máu nhỏ càng tăng.

- Bệnh lý thần kinh: hơn 50% số người bị đái tháo đường có biểu hiện tổn thương thần kinh. Nguyên nhân: do lượng đường trong máu quá cao làm tổn thương các mạch máu nhỏ nuôi dây thần kinh.

- Bệnh lý võng mạc: do tổn thương các mạch máu võng mạc. Biểu hiện: xuất tiết, xuất huyết võng mạc, bệnh võng mạc tăng sinh và không tăng sinh. Biến chứng võng mạc do đái tháo đường có thể làm giảm thị lực hoặc gây mù.

- Bệnh lý cầu thận: thường xảy ra sau 5 năm mắc bệnh đái tháo đường đối với người đái tháo đường typ 1, tổn thương cầu thận ngay từ khi phát hiện bệnh đối với người đái tháo đường typ 2.

- Bệnh lý bàn chân: do đặc điểm riêng về giải phẫu, chức năng mà chi dưới dễ bị tổn thương. Đường huyết cao làm hủy hoại bộ phận tiếp nhận cảm giác của các dây thần kinh ngoại vi. Do ĐTĐ làm tổn thương các mạch máu nhỏ, làm giảm dòng máu tới bàn chân. Lượng glucose trong máu tăng cao là môi trường thuận lợi cho vi khuẩn phát triển và làm giảm sức đề kháng của cơ thể. Vì vậy, vết thương dễ bị loét, nhiễm khuẩn, có thể hoại tử, dẫn tới nguy cơ cắt cụt chi nếu không được điều trị đúng, kịp thời [17].

Tổn thương mạch máu lớn

Tổn thương mạch lớn không khác với người không bị đái tháo đường, nhưng bệnh nhân đái tháo đường biến chứng này xuất hiện sớm hơn, nữ bằng nam, diễn tiến nhanh, tổn thương nhiều nơi. Sự gia tăng huyết áp tâm thu, rối loạn chuyển hóa, tăng insulin là những yếu tố nguy cơ [18].

Bệnh lý mạch vành: người đái tháo đường tăng gấp 2-3 lần người không mắc bệnh đái tháo đường. Có khoảng 75% người mắc đái tháo đường bị bệnh mạch vành. Biểu hiện biến chứng nhồi máu cơ tim ở người đái tháo đường không điển hình như người bình thường, người bệnh thường không có cơn đau thắt ngực mà chỉ có cảm giác mệt mỏi, tụt huyết áp...[15][17].

1.2.6. Rối loạn miễn dịch trong đái tháo đường

Giảm khả năng miễn dịch, một trong những nguyên nhân làm tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn ở bệnh nhân đái tháo đường là tình trạng rối loạn khả năng tự miễn của cơ thể. Nhiều nghiên cứu về cơ chế miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào cho thấy hệ thống miễn dịch dịch thể ở người đái tháo đường thường có đáp ứng chậm hơn so với người bình thường, làm suy giảm khả năng bảo vệ của vật chủ chống lại mầm bệnh. Các cơ chế này bao gồm ức chế sản xuất cytokine, các khiếm khuyết

trong thực bào, rối loạn chức năng của tế bào miễn dịch và sự thất bại trong tiêu diệt vi sinh vật...[5][19]

Rối loạn chức năng đại thực bào

Tăng đường huyết cũng làm thay đổi chức năng của đại thực bào. Restrepo và cộng sự nhận định rằng tăng đường huyết mãn tính là có liên quan đáng kể với các khiếm khuyết trong các thụ thể bổ thể và thụ thể Fcγ trên các bạch cầu đơn nhân bị cô lập, dẫn đến suy giảm khả năng thực bào. Một nghiên cứu trong ống nghiệm sử dụng đại thực bào có nguồn gốc từ tủy xương chuột và được tiếp thu lượng đường cao cho thấy hoạt động kháng khuẩn giảm và hoạt động thực bào. Trong cùng một nghiên cứu, sự suy giảm khả năng thực bào đã được hiển thị trong các đại thực bào phức tạp từ những con chuột bị ĐTĐ. Điều này có thể liên quan đến suy giảm khả năng glycolytic và dự trữ các đại thực bào sau quá trình nhạy cảm lâu dài với lượng glucose cao. Do đó các đại thực bào có khả năng diệt vi khuẩn kém, sự thay đổi này có thể làm suy yếu phản ứng miễn dịch chống lại nhiễm khuẩn [5][20][21].

Một nghiên cứu cho thấy một mối quan hệ nghịch giữa các nồng độ HbA1c và tỷ lệ thực bào. Hình như rằng sự suy yếu thực bào được tìm thấy ở các bạch cầu đa nhân trung tính được phân lập từ bệnh nhân ĐTĐ được điều hòa đường máu kém và sự điều hòa tốt hơn của bệnh ĐTĐ dẫn đến một cải thiện chức năng thực bào [5].

Rối loạn chức năng bạch cầu đa nhân trung tính

Các bạch cầu đa nhân trung tính là các tế bào miễn dịch không đặc hiệu được tuyến mô như là hàng rào miễn dịch đầu tiên của cơ thể. Chúng đáp ứng với viêm sớm nhất có thể và sau đó liên lạc với các tế bào miễn dịch khác. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra, tình trạng tăng đường huyết trong ĐTĐ sẽ gây rối loạn chức năng bạch cầu trung tính. Các chức năng này của bạch cầu đa nhân càng giảm khi glucose huyết tăng cao kéo dài. Cơ chế chủ yếu gây ra sự khiếm khuyết trong quá trình sản xuất ROS (Giải phóng các gốc tự do oxy hóa để tiêu diệt vi sinh vật), suy giảm phân hủy bạch cầu trung tính, ức chế sự liên kết ngoại bào với BC đa nhân trung tính - được sử dụng để bắt và tiêu diệt vi sinh vật [2][5][19].

Giảm huy động bạch cầu đa nhân, hướng hóa chất và hoạt động thực bào có thể xảy ra trong quá trình tăng đường huyết. Môi trường tăng đường huyết cũng ngăn chặn chức năng kháng khuẩn bằng cách ức chế glucose-6-phosphate dehydrogenase, làm tăng cơ chế gây chết tế bào theo chương trình của bạch cầu đa nhân, và giảm sự di chuyển bạch cầu đa nhân qua lớp màng trong. Ở các mô không cần insulin để vận chuyển glucose, môi trường tăng đường huyết làm tăng nồng độ glucose nội bào, sau đó được chuyển hóa, sử dụng NADPH như một đồng yếu tố. Sự giảm mức độ NADPH ngăn cản sự tái tạo các phân tử đóng vai trò quan trọng trong cơ chế chống oxy hóa của tế bào, do đó làm tăng tính nhạy cảm với mất cân bằng oxy hóa. Tất cả các rối loạn trên có thể được cải thiện khi glucose huyết được quản lý tốt [19][22][23][24].

Rối loạn chức năng tế bào NK

Tế bào NK có khả năng sản xuất và đáp ứng với các kích thích viêm, nên đóng vai trò lớn trong khả năng chống lại virus và thực hiện giám sát miễn dịch các khối u. Ngoài ra, các tế bào NK cũng góp phần vào chức năng miễn dịch chống nấm bằng cách trực tiếp làm phá vỡ các màng protein hoặc thúc đẩy quá trình thực bào trực tiếp. Tế bào NK có thể giải phóng các granzyme làm bất hoạt hóa quá trình oxy hóa của vi khuẩn hoặc làm trung gian để tiêu diệt các vi khuẩn.

Tăng đường huyết có ảnh hưởng tới chức năng tế bào NK. Các tế bào NK được phân lập từ các đối tượng ĐTĐ típ 2 đã chứng minh các khiếm khuyết trong các thụ thể kích hoạt tế bào NK là thụ thể NKG2D và NKp46 có liên quan đến các khiếm khuyết chức năng trong khả năng suy giảm NK. Tăng đường huyết làm giảm sự nhạy cảm của tế bào NK đối với các tác nhân nhiễm trùng (vi khuẩn, virus...) và các khối u ác tính. Như vậy, khi tế bào NK bị suy giảm chức năng, hệ miễn dịch của cơ thể sẽ ít nhiều bị ảnh hưởng [5].

Suy giảm sản xuất cytokine

TNF- α : yếu tố hoại tử khối u là chất thuộc nhóm cytokine, *TNF- α* được sản xuất chủ yếu bởi các đại thực bào được kích hoạt, mặc dù nó có thể được sản xuất bởi nhiều loại tế bào khác như tế bào lympho CD4 +, tế bào NK, bạch cầu trung tính, tế bào mast, bạch cầu ái toan và tế bào thần kinh, có khả năng tiêu huỷ nhiều tế bào của một số loại khối u. Tăng đường huyết trong bệnh ĐTĐ gây suy giảm chức

năng miễn dịch của tế bào BC đa nhân trung tính và tế bào NK; dẫn đến việc giảm sản xuất các cytokine trong đó có TNF- α . Một số nghiên cứu báo cáo rằng sự gia tăng đường huyết có thể ức chế việc sản xuất IL-10 của các tế bào tủy, cũng như của IFN- γ và TNF- α bởi tế bào T. Khi tế bào bạch cầu đơn nhân tiếp xúc với nồng độ insulin cao sẽ làm tăng mức độ biểu hiện của resistin và các cytokine tiền viêm như TNF- α ..., chúng có vai trò trong sự thay đổi độ nhạy cảm insulin [25][26].

Interleukin-2: có vẻ như việc sản xuất interleukin thấp là hậu quả của một khiếm khuyết nội tại trong tế bào của những người mắc bệnh ĐTĐ. Hầu như chưa có nghiên cứu nào trực tiếp đề cập tới mối tương quan giữa tình trạng tăng đường huyết ở bệnh nhân ĐTĐ với nồng độ IL-2 trong máu. Tình trạng tăng đường huyết ở bệnh nhân ĐTĐ được chứng minh gây ức chế sản xuất các cytokine trong đó có IL-2 từ đó gián tiếp ảnh hưởng đến hệ thống miễn dịch. Các tế bào máu ngoại vi được thu thập từ người không bị ĐTĐ được kích thích bởi kháng thể kháng CD3 và tiếp xúc với nồng độ glucose cao cho thấy sự ức chế sản xuất cytokine IL-2 [27][28][29].

Ức chế kháng thể

Một trong những nguyên nhân của sự tăng tỷ lệ các bệnh nhiễm trùng có thể do khiếm khuyết miễn dịch nói chung và sự suy giảm chức năng bảo vệ của kháng thể nói riêng. Đường hóa của globulin miễn dịch xảy ra ở bệnh nhân đái tháo đường tỷ lệ với sự gia tăng HbA1c, và điều này có thể gây hại cho chức năng sinh học của các kháng thể. Sự tăng giảm nồng độ IgM trong huyết thanh cho thấy tình trạng bệnh lý và hiệu quả điều trị trong nhiều bệnh, vì thế xét nghiệm này cũng được chỉ định trong theo dõi điều trị và nghiên cứu y học. Khi nồng độ IgM tăng trong huyết thanh, cho thấy khả năng cao bệnh nhân bị nhiễm trùng trong thời gian gần đây [3][22].

1.3. Tổng quan đái tháo đường theo YHCT

1.3.1. Bệnh danh

Bệnh đái tháo đường thuộc phạm vi chứng tiêu khát của y học cổ truyền. Từ thế kỷ IV – V trước công nguyên trong “Hoàng đế nội kinh - Tố vấn” đã nhắc đến chứng “tiêu” hay “tiêu khát”. Trong sách “Hoàng đế nội kinh - Linh khu, Ngũ

biến thiên” có viết: “Ngũ tạng giai nhu nhược giả, thiên bệnh tiêu đan” có nghĩa là: ngũ tạng nhu nhược dễ mắc bệnh tiêu [17][30].

Trong “Ngoại trị bị yếu, Tiêu khát môn” viết: “Tiêu khát giả, nguyên kỳ phát động, thử tắc thận suy sở trí, mỗi phát tức tiểu tiện chí điem” nghĩa là: Bệnh tiêu khát ban đầu do thận suy nên mỗi khi tiểu tiện nước tiểu có vị ngọt [17].

Điều 327. Quyết âm sinh bệnh tiêu khát, khí xung lên tâm, trong tâm đau nóng, đói không muốn ăn, ăn thời gian mưa ra giun, cho hạ thời ta không dứt [31].

Kinh văn 210. Quyết âm chi vi bệnh, tiêu khát, khí thường xung tâm, tâm trung đông nhiệt, cơ nhi bất dục thực thực tức thổ, hạ chi bất kháng chỉ. Dịch nghĩa: quyết âm gây nên bệnh tiêu khát, khí xung lên tim. Trong tim đau nóng, đói không muốn ăn, ăn vào thì nôn mửa, cho sả hạ thì ỉa chảy không ngừng [32].

Theo “Hải thượng Y tông tâm lĩnh, Y trung quan kiện”: Bệnh tiêu khát phần nhiều là do hỏa tiêu hao chân âm, ngũ dịch bị khô kiệt mà sinh ra [17][33].

1.3.2. Nguyên nhân gây bệnh

Y học cổ truyền cho rằng nguyên nhân chứng bệnh tiêu khát do nhiều yếu tố liên quan phối hợp với nhau gây nên bệnh.

Tiên thiên bất túc: Do bẩm tố tiên thiên bất túc, ngũ tạng hư yếu, tinh khí của các tạng đưa đến thận để tàng chứa giảm sút dẫn đến tinh khuy dịch kiệt mà gây ra chứng tiêu khát [17].

Ăn uống không điều độ: Ăn quá nhiều đồ béo ngọt, uống quá nhiều rượu, ăn nhiều đồ cay nóng lâu ngày làm nung nấu, tích nhiệt ở tỳ vị, nhiệt tích lâu ngày thiêu đốt tân dịch mà gây ra chứng tiêu khát. Sách Chu Đan Khê nói: “Rượu thịt xào rán đưa vào nhiều, trong tạng phủ sinh nhiệt, táo nhiệt đốt mạnh, tân dịch khô ráo, khát uống nước vào không kiềm chế được” [17][34].

Tinh chí thất điều: Do suy nghĩ, căng thẳng thái quá, do uất ức lâu ngày, lao tâm lao lực quá độ mà ngũ chí cực uất hóa hỏa. Hỏa thiêu đốt phế, vị, thận làm cho phế táo, vị nhiệt, thận âm hư. Thận âm hư dẫn đến tân dịch giảm, phế táo làm mất chức năng tuyên phát tức giáng, thông điều thủy đạo, không đưa được nước, tinh hoa của thủy cốc đi nuôi cơ thể mà dồn xuống bàng quang nên người bệnh khát nước, tiểu nhiều, nước tiểu có vị ngọt. Sách Nho môn xử thân nói: “Tiêu khát là vì làm hao loạn tinh thần thái quá độ thường mà thành ra” [17][34].

Phòng lao quá độ: Do đam mê tử sắc, sinh hoạt bừa bãi làm cho thận tinh khuy tổn, hư hỏa nội sinh lại làm thủy kiệt thêm. Cuối cùng thận hư, phế táo, vị nhiệt do đó xuất hiện tiêu khát. Sách Bĩ cấp thiên kim phương nói: “ Nguyên nhân tiêu khát là vì người ta sinh hoạt bừa bãi, lúc còn khoẻ mạnh không biết tự kiềm chế hứng lên theo ý, dâm dục trác táng, đến khi cao tuổi thận khí hư mệt đó đều là vì không giữ gìn việc dâm dục mà gây ra”[17][34].

Như vậy, nguyên nhân dẫn đến chứng bệnh tiêu khát là phế táo, vị nhiệt, thận hư mà bản chất là phần âm bị suy giảm.

1.3.3. Thể bệnh

1.3.3.1. Thượng tiêu

Triệu chứng: bệnh nhân thường có cảm giác khát, uống nước nhiều, miệng khô, lưỡi ráo, đi tiểu lượng nhiều, bên thành lưỡi và đầu lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng mỏng, mạch hồng sắc.

Pháp điều trị: thanh nhiệt, nhuận phế, sinh tân, chỉ khát.

Phương điều trị : Tiêu khát phương hợp Bạch hổ gia Nhân sâm thang

Thành phần bài thuốc: Hoàng liên 8g ,Nhân sâm 12g, Thiên hoa phấn 12g, Tri mẫu 6g, Sinh địa12g , Thạch cao 10g, Ngưu tất 16g, ngạnh mễ 20g [35].

1.3.3.2. Thể trung tiêu

Triệu chứng: Người bệnh ăn nhiều mà vẫn đói, hình thể gầy mòn, đại tiện táo, rêu lưỡi vàng khô, mạch thực và có lực.

Pháp điều trị: Thanh vị hỏa, dưỡng âm, tăng dịch

Phương điều trị : Ngọc nữ tiền

Thành phần bài thuốc: Thạch cao 20g, Mạch đông 12g, Sinh địa16g, Ngưu tất 16g, Tri mẫu 8g [35].

1.3.3.3. Thể hạ tiêu

Triệu chứng: Người bệnh đi tiểu nhiều lần với số lượng nhiều, nước tiểu như cao, mỡ hay ngọt, lưỡi khô, miệng khô khát, uống nước nhiều. Ngũ tâm phiền nhiệt, đầu vàng đau, lưng gối đau mỏi, mạch trầm tế sắc.

Pháp điều trị: Tư âm bổ thận, sinh tân thanh nhiệt.

Phương điều trị: Tri bá địa hoàng thang gia giảm

Thành phần bài thuốc: Thục địa 12g, Sơn thù 10g, Sinh địa 16g, Trạch tả 12g, Phục linh 12g Tri mẫu 12g, Đan bì 12g, Hoàng bá 8g, Sa sâm 12g, Mạch môn 10g, Ngưu bàng tử 6g [35].

1.3.3.4. Âm dương lưỡng hư

Triệu chứng: Tiểu nhiều, lưng gối đau mỏi, người rét, sợ lạnh, liệt dương, lưỡi nhợt rêu trắng, mạch trầm.

Pháp điều trị : Ôn dương, tư thận cố nhiếp

Phương điều trị: Kim quỹ thận khí hoàn

Thành phần bài thuốc: Sinh địa 32g, Sơn dược 16g, Sơn thù 16g, Phục linh 12g, Trạch tả 12g, Đan bì 12g, Quế chi 8g, Phụ tử (ché) 8g [34][35].

1.4. Vai trò của thuốc YHCT trong điều biến miễn dịch

Y học cổ truyền đang ngày càng thu hút được sự chú ý của giới học thuật. Vài năm qua, nhiều nghiên cứu đã tập trung vào hiệu quả điều biến miễn dịch của YHCT. Duy trì sự điều hòa hằng định miễn dịch của hệ thống miễn dịch là điều cần thiết để có sức khỏe bình thường. Nhiều bệnh nguy hiểm có thể xảy ra khi bất thường trong sự điều hòa miễn dịch. Khi miễn dịch bị ức chế, hệ thống miễn dịch thất bại trong việc bảo vệ cơ thể chống lại tác nhân nhiễm trùng và các chất gây hại dẫn đến nhiễm trùng và ung thư [36].

Tác dụng kích thích miễn dịch

Bài thuốc Hồi xuân hoàn gồm các vị thuốc: Thục địa, hoài sơn, sơn thù, kỷ tử, cam thảo, phụ tử chế, quế nhục, đỗ trọng. Hồi xuân hoàn với liều mỗi ngày 1,2 g/kg và 3,6 g/kg thể trọng, cho uống liên tục trong 7 ngày trên chuột nhắt trắng bị gây suy giảm miễn dịch bằng CY có tác dụng kích thích miễn dịch, thể hiện ở khả năng làm tăng nồng độ IgG trong máu ngoại vi và tăng IL-2 và INF α trong máu ngoại vi [37].

Nghiên cứu trên cây nhàu đã chứng minh được cao quả nhàu có tác dụng kích thích miễn dịch và chống oxy hóa trên thực nghiệm [38].

Livganic từ cà gai leo và mật nhân liều 0,6 g/kg và liều 1,8 g/kg uống liên tục trong 6 ngày có tác dụng kích thích miễn dịch trên mô hình gây suy giảm miễn dịch cấp tính bằng CY liều 200 mg 1 lần duy nhất thông qua các chỉ số: tăng đáp

ứng miễn dịch dịch thể: tăng nồng độ IgG máu ngoại vi; tăng đáp ứng miễn dịch tế bào: tăng phản ứng bì với kháng nguyên OA và tăng nồng độ IL – 2. [39].

Nấm linh chi với thành phần chính là polysaccharide có hoạt tính thúc đẩy sự hoạt hóa và trưởng thành của tế bào tua gai. Nghiên cứu đã chứng minh nấm linh chi tăng cường khả năng kích thích tế bào T và tăng tiết IFN và IL-10 của tế bào T và tăng biểu hiện các thụ thể bề mặt của tế bào tua gai như CD80, CD86, CD83, CD40, CD54 và HLA-DR, tăng sản xuất IL-10, IL-12p70/40 và của tế bào tua gai [40].

Nhân sâm thành phần ginsenoside Rc, Rd, Rg1 và ginsan được báo cáo là có khả năng làm kích thích sự tăng sinh tế bào T và kích thích miễn dịch. Chiết xuất nhân sâm đã gây ra thành công các đáp ứng kháng nguyên IgM, IgG và IgA đặc hiệu khi dùng đường uống hoặc trong màng bụng [41][42][43][44].

Ức chế miễn dịch

Kết hợp các bài thuốc gồm Tân di tán, Hương sa lục quân, Tiểu thanh long thang làm giảm sự tương tác giữa tế bào nhiều chân và tế bào TCD4+ trên bệnh nhân hen phế quản và viêm mũi dị ứng [45].

Baicalin từ hoàng cầm có tác dụng chống viêm mạnh mẽ ức chế biểu hiện COX-2, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α . Baicalin từ hoàng cầm có tác dụng làm giảm sản xuất cytokine, ức chế sự biểu hiện của các cytokine đặc trưng cho các cơn bão cytokine do nhiễm trùng như IFN- λ , TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-5,...[46][47].

Điều hòa miễn dịch

Thuốc YHCT có thể có khả năng làm giảm hoặc điều chỉnh sự phát triển và hoạt động của hệ thống miễn dịch để loại bỏ các triệu chứng do rối loạn chức năng của hệ thống miễn dịch. Thuốc YHCT có thể điều chỉnh các phản ứng miễn dịch theo cách ngược lại để giữ sự cân bằng của hệ thống miễn dịch và duy trì sức khỏe của cá nhân [48].

Thuốc YHCT được sử dụng rộng rãi đã thể hiện các chức năng điều hòa miễn dịch và tác dụng kháng u rộng rãi [49].

Các loại thảo dược như Nhân sâm, Lô hội, Đương quy, Hoàng kỳ, Câu kỷ tử, Nữ trinh tử, Mạch môn, Bạch linh, Đông trùng hạ thảo, Nấm mèo trắng, Linh chi... qua nghiên cứu, thành phần polysaccharide từ các thuốc này được chứng minh qua

nhiều thử nghiệm dược lý cho thấy có tác dụng điều hòa miễn dịch rộng rãi và hiệu quả kháng ung thư [36].

1.5. Những nghiên cứu về điều biến miễn dịch trên bệnh đái tháo đường

1.5.1. Trên thế giới

Theo như nghiên cứu “Tương tác của tế bào đuôi gai và tế bào lympho T cho tác dụng điều trị của nước sắc Dangguiliuhuang(DGLHD) đối với bệnh đái tháo đường tự miễn” của các tác giả Tingting Liu và cộng sự. Bài thuốc DGLHD bao gồm các vị thuốc đương quy, thực địa, địa hoàng, hoàng cầm, hoàng liên, hoàng bá, hoàng kỳ. Kết quả cho thấy điều trị bằng DGLHD ở chuột NOD (bệnh ĐTĐ không béo phì ở chuột); tăng tiết và nhạy cảm insulin và giảm tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ; giảm mức độ tổn thương tế bào β tuyến tụy; giảm mức độ phản ứng viêm tiểu đảo; điều chỉnh giảm việc sản xuất các cytokine loại Th1 (IFN- γ và IL-2) và điều chỉnh tăng sản xuất các cytokine loại Th2(IL-10 và TGF- β 1) trong quá trình tiến triển của bệnh ĐTĐ [50].

Nghiên cứu “Những hiểu biết mới về cơ chế của các sản phẩm thảo dược Trung Quốc đối với bệnh đái tháo đường: Tập trung vào trục “Vi khuẩn-miễn dịch niêm mạc-viêm-bệnh tiểu đường” của tác giả Zezheng Gao và cộng sự cho kết quả thông qua việc phân tích một số lượng lớn các nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh và điều trị bệnh ĐTĐ, các tác giả đã đề xuất trục “Vi khuẩn-miễn dịch niêm mạc-viêm-đái tháo đường” qua đó các tác giả đã giải thích cách các đơn chất và công thức thảo dược cải thiện bệnh ĐTĐ. Bằng chứng đã chứng minh rằng các đơn chất và công thức thảo dược cải thiện bệnh ĐTĐ và chức năng insulin thông qua nhiều mục tiêu, phần lớn các nghiên cứu hiện nay về thuốc y học cổ truyền trên bệnh tiểu đường tập trung vào tình trạng viêm và hạn chế hệ vi sinh vật đường ruột và khả năng miễn dịch niêm mạc ruột [51].

Các tác giả Fang Zhaohui và cộng sự đã nghiên cứu “Tác dụng của phương pháp bổ khí, dưỡng âm, hoạt huyết lên chức năng miễn dịch của bệnh nhân đái tháo đường típ 2.” Cho kết quả phương pháp bổ khí, dưỡng âm, hoạt huyết thúc đẩy chức năng tạo tế bào lympho T của bệnh nhân ĐTĐ típ 2 như bổ thể C3b các tế bào CD3, CD4, CD8, CD4/CD8. Phương pháp này có thể tăng cường chức năng miễn dịch tế

bào và khả năng chống lại bệnh tật của cơ thể, ngừa sự xuất hiện và phát triển của các biến chứng [52].

Li YB, Zhang WH, Liu HD, Liu Z, Ma SP đã tiến hành nghiên cứu “Tác dụng bảo vệ của nước sắc Huanglian Wendan (HLWDD) gây suy giảm nhận thức và tổn thương tế bào thần kinh ở chuột mắc bệnh não do tiểu đường bằng cách ức chế giải phóng các cytokine gây viêm và sửa chữa đường truyền tín hiệu insulin ở hồi hải mã”. Thành phần của HLWDD gồm có: Hoàng liên, trúc nhự, bán hạ, chỉ thực, trần bì, phục linh, cam thảo, sinh khương. HLWDD làm giảm giải phóng các cytokine tiền viêm, chẳng hạn như TNF- α , IL-6 và IL-1 β . Cho kết luận rằng tác dụng bảo vệ của HLWDD chống lại sự suy giảm nhận thức và tổn thương tế bào thần kinh thông qua việc ức chế giải phóng các cytokine gây viêm và sửa chữa đường truyền tín hiệu insulin trong hồi hải mã của chuột DE(diabetic encephalopathy-chuột mắc bệnh não do tiểu đường) [53].

Theo nghiên cứu “Phản ứng của hệ vi sinh vật đường ruột và tình trạng viêm nhiễm đối với mướp đắng trong chế độ ăn nhiều chất béo gây ra chuột béo phì” của Juan Bai, Yingting Zhu, Ying Dong. Kết quả cho thấy sự giảm đáng kể về đường huyết lúc đói, insulin lúc đói, chỉ số HOMA-IR, nồng độ lipid huyết thanh. Bột mướp đắng có thể cải thiện đáng kể yếu tố hoại tử khối u cytokine tiền viêm TNF- α và IL-6, cytokine chống viêm IL-10. Những kết quả này chứng minh rằng mướp đắng cải thiện độ nhạy insulin một phần thông qua việc làm giảm tình trạng viêm trong hệ thống và trong các mô mỡ trắng của chuột béo phì [54].

1.5.2. Tại Việt Nam

Tác giả Nguyễn Duy Cương Qua đã nghiên cứu “Đánh giá tác dụng điều biến miễn dịch của viên nang Linh Lộc Sơn trên động vật thực nghiệm” cho kết quả: Viên nang Linh lộc sơn cả 2 liều 8.8g/kg và 17.6g/kg đều có tác dụng kích thích miễn dịch trên chuột nhắt trắng bị gây suy giảm miễn dịch cấp tính bằng cyclophosphamide liều 200 mg/kg. Viên nang Linh Lộc Sơn liều 17.6g/kg làm tăng rõ rệt trọng lượng lách tương đối, có xu hướng tăng số lượng bạch cầu chung và cải thiện rõ tình trạng tổn thương các cơ quan lách, tuyến ức trên hình ảnh vi thể so với lô mô hình. Trên đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào T: viên nang Linh lộc sơn cả 2 liều có xu hướng tăng phản ứng bì với kháng nguyên OA, tăng nồng độ IL-2 và

TNF- α trong máu ngoại vi so với lô mô hình. Trên đáp ứng miễn dịch dịch thể qua tế bào B: Viên nang Linh lộc sơn cả 2 liều đều làm tăng nồng độ IgM so với lô mô hình [55].

1.6. Viên nang Linh Lộc Sơn

Viên nang Linh Lộc Sơn có nguồn gốc từ bài thuốc kinh nghiệm của Lương y Nguyễn Kiều - Hiệu trưởng đầu tiên của Trường Trung học YHCT Tuệ Tĩnh, tiền thân của Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam hiện nay. Bài thuốc đã được sử dụng trên lâm sàng và được Viện nghiên cứu Y - Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh và công ty trách nhiệm hữu hạn Bách Thảo Dược sản xuất dưới dạng viên nang [phụ lục 3].

- Thành phần: Nhân sâm 2 gam; Nhung hươu 1 gam; Hoài sơn 10 gam; Sâm cau đen 5 gam; Ba kích 10 gam; Hà thủ ô đỏ 10 gam.
- Dạng bào chế: viên nang cứng.
- Công dụng: ích khí, dưỡng huyết, bổ thận sinh tinh.
- Chủ trị: tăng cường sức đề kháng, sức dẻo dai, nâng cao thể trạng, điều trị suy nhược cơ thể, suy nhược thần kinh, suy giảm miễn dịch.
- Phân tích bài thuốc: Nhung hươu: tráng thận ích tinh tủy bổ huyết là quân; Nhân sâm: đại bổ nguyên khí là thần; Ba kích, Sâm cau, Hà thủ ô: bổ can thận ích tinh, dưỡng huyết là tá; Hoài sơn: kiện tỳ, cố tinh dẫn thuốc vào phế, tỳ, thận làm tá, sứ. Toàn bộ bài thuốc có tác dụng tráng thận, ích tinh tủy, bổ khí huyết nên có tác dụng tốt với hệ miễn dịch.

1.6.1. Nhân sâm

- **Tên khoa học:** Panax ginseng C.A.Mey
- **Bộ phận dùng:** Thân và rễ đã phơi hay sấy khô của cây nhân sâm.
- **Tính vị quy kinh:** Cam, khô, bình. Vào kinh tỳ, phế, tâm.
- **Công dụng:** Đại bổ nguyên khí, ích huyết, kiện tỳ ích phế, sinh tân, an thần ích trí.
- **Chủ trị:** Khí hư muốn thoát, chân tay lạnh, mạch vi, tử hu, kém ăn, phế hư ho suyễn; tân dịch thương tổn, miệng khát nước, nội nhiệt tiêu khát, đái tháo, bệnh lâu ngày gây yếu, tâm hồi hộp, suy tim kiệt sức, hay choáng ngất [56].
- **Tác dụng dược lý**

Nhân sâm đã được biết đến như một chất điều biến miễn dịch [57][58]. Rễ, thân, lá của nhân sâm, và chiết xuất của chúng đã được sử dụng để duy trì cân bằng

nội môi miễn dịch và tăng cường khả năng chống lại bệnh tật hoặc sự tấn công của vi sinh vật thông qua tác động lên hệ thống miễn dịch. Hệ thống miễn dịch bao gồm nhiều loại tế bào khác nhau với các chức năng chuyên biệt của chúng, và mỗi loại tế bào miễn dịch đáp ứng khác nhau với điều trị bằng nhân sâm [59]. Dùng nhân sâm thì nâng cao khả năng lao động bằng trí óc, khả năng tập trung tư tưởng và tăng trí nhớ, tăng cường miễn dịch đặc hiệu của hệ thống đề kháng của cơ thể. Một số nghiên cứu của các tác giả Hàn Quốc cho thấy nhân sâm, đặc biệt là hồng sâm còn có tác dụng làm giảm nguy cơ của một số loại ung thư. Các nghiên cứu trên người cao tuổi cho thấy có sự nâng cao tuần hoàn máu trong tim và não, do đó tăng được khả năng làm việc, làm giảm sự mất trí nhớ. Các các polypeptid và glycan(panaxan A - E) của rễ củ nhân sâm có tác dụng hạ đường huyết. Panaxan A và B có tác dụng tăng sử dụng glucose của gan, panaxan B kích thích tiết insulin ở tụy. GP có tác dụng giảm đường huyết và glycogen ở gan [60].

Miễn dịch bẩm sinh: Qua nhiều nghiên cứu, người ta đã khẳng định rằng chiết xuất nhân sâm tăng cường hoạt động thực bào của đại thực bào [61]. Các đại thực bào được điều trị bằng polysaccharide nhân sâm đã kích thích sự thực bào của zymosan, một chế phẩm tạo thành tế bào từ *Saccharomyces cerevisiae*, và các đại thực bào trong phúc mạc cũng cho thấy sự gia tăng khả năng thực bào sau khi điều trị bằng polysaccharide acid của hồng sâm[61][62]. Trong một thử nghiệm lâm sàng với 20 người lớn khỏe mạnh, uống chiết xuất nhân sâm đã cải thiện hoạt động thực bào [63].

Đáp ứng miễn dịch dịch thể: Chiết xuất nhân sâm đã gây ra thành công các đáp ứng kháng nguyên IgM, IgG và IgA đặc hiệu khi dùng đường uống hoặc trong màng bụng [64][65]. Khi chuột được điều trị trước bằng ginsan trước khi tiêm chủng *Salmonella* qua đường miệng trong 2 tuần, lượng IgG1 và IgG2 trong huyết thanh cũng như IgA tiết chống lại *Salmonella* cao hơn được sản xuất [66].

Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào: Nhiều báo cáo đã mô tả rằng chiết xuất nhân sâm giúp tăng cường đáng kể khả năng gây độc tế bào phụ thuộc vào kháng thể và hoạt động của tế bào NK có nguồn gốc từ tế bào đơn nhân trong máu ngoại vi của người hoặc chuột [57][67][68]. Ngoài ra, ginsenoside Rc, Rd, Rg1 và ginsan đều kích thích sự tăng sinh tế bào T cũng như hoạt động của tế bào NK cho

thấy tác dụng điều hòa miễn dịch quan trọng của nhân sâm đối với các phản ứng miễn dịch của tế bào [69][70][71][72].

Cytokine: Nhiều tài liệu đã báo cáo rằng nhân sâm điều chỉnh các phản ứng miễn dịch thông qua việc điều chỉnh bài tiết cytokine. Các cytokine bị ảnh hưởng chủ yếu là các cytokine tiền viêm thông qua việc kích hoạt hoặc ức chế các thụ thể giống Toll (TLR), nhưng nhân sâm cũng thay đổi sản xuất cytokine để kiểm soát sự biệt hóa dòng Th1/Th2 [59].

1.6.2. Sâm cau

- **Tên khoa học:** Curculigo orchioides Gaertn
- **Bộ phận dùng:** Thân rễ đã phơi hay sấy khô của cây sâm cau.
- **Tính vị, quy kinh:** Tân, ôn, hơi độc. Quy kinh can thận.
- **Công năng:** Bổ thận tráng dương, cường cân cốt, khử hàn trừ thấp.
- **Chủ trị:** Liệt dương, di tinh đau nhức cơ khớp do hàn, chân tay yếu mềm, ỉa chảy sợ lạnh [56].

- Tác dụng dược lý

Sâm cau được đánh giá cao như một loại thuốc bổ, vị đắng, phục hồi, kích thích tình dục. Chiết xuất metanol và các phân đoạn của nó và chiết xuất nước giàu polysaccharide được đánh giá để điều hòa miễn dịch [73][74]. Sâm cau có tác dụng chống oxy hóa, có khả năng làm nâng cao hệ miễn dịch, tăng cường năng lực hoạt động của tuyến sinh dục nam, tăng cường khả năng thích nghi của cơ thể trong điều kiện thiếu dưỡng khí hoặc môi trường có nhiệt độ cao, tăng cường hoạt động của tim, làm giãn mạch vành, bảo vệ gan, kháng viêm, chống huyết khối, chống nấm, chống co giật, giúp trấn tĩnh, giảm đau, cải thiện làn da, tăng cường hoạt động cơ bắp, chống lão hóa, giúp phòng chống đái tháo đường, ung thư [75].

1.6.3. Hoài sơn

- **Tên khoa học:** Rhizoma Dioscoreae Persimilis
- **Bộ phận dùng:** Rễ củ đã chế biến hay phơi sấy khô của cây củ mài.
- **Tính vị, quy kinh:** Cam, hình. Vào các kinh tỳ vị, phế, thận.
- **Công năng:** Bổ tỳ, dưỡng vị, chi tà, sinh tân, ích phế, bổ thận, sáp tinh.
- **Chủ trị:** Kém ăn, tiêu chảy lâu ngày, phế hư, ho suyễn, di tinh, đái hạ, tiêu khát [56].

- Tác dụng dược lý

Hoài sơn đã được sử dụng trong y học cổ truyền để điều trị nhiều bệnh và được báo cáo là có tác dụng chống ĐTĐ và chống khối u. Hoài sơn có tác dụng chống viêm đáng kể trên các đại thực bào do lipopolysaccharide gây ra bằng cách ức chế sản xuất các chất trung gian gây viêm, chẳng hạn như NO, PGE 2, IL-1 β , IL-6 và TNF- α . Hoài sơn tác dụng chống viêm và gợi ý rằng hoài sơn có thể hữu ích như một loại thuốc điều trị cho các bệnh viêm nhiễm [76].

Hoài sơn có thể thúc đẩy giải phóng GLP-1 và cải thiện chức năng của các tế bào β duy trì mức insulin. Ngoài ra, hoài sơn còn có khả năng giảm glucose bằng cách tăng tổng hợp glycogen ở gan. Tiến sĩ Shi Jinmo đã đề xuất cặp thuốc hạ đường huyết nổi tiếng là hoài sơn và hoàng kỳ [77].

Hoạt động điều hòa miễn dịch của glycoprotein của hoài sơn cũng là một trong những tác dụng dược lý đáng kể. Glycoprotein có thể cải thiện khả năng miễn dịch tế bào, miễn dịch dịch thể và hệ thống thực bào. Glycoprotein làm tăng sản xuất TNF- α , interleukin-6, nitric oxide và tăng cường chức năng đại thực bào. Hơn nữa còn kích thích tăng các chất xúc tác biểu hiện protein P65 trong đại thực bào phức tạp. Kết hợp lại với nhau, cho thấy glycoprotein được sử dụng như một chất kích thích miễn dịch [77][78][79].

1.6.4. Hà thủ ô đỏ

- **Tên khoa học:** Radix Fallopieae multiflorae

- **Bộ phận dùng:** Rễ củ phơi hay sấy khô của cây hà thủ ô đỏ.

- **Tính vị, quy kinh:** Khổ, cam, sáp, ôn. Vào các kinh can, thận.

- **Công năng:** Dưỡng huyết, bổ can thận, nhuận tràng thông tiện, làm xanh tóc.

- **Chủ trị:** Huyết hư thiếu máu, da xanh, gầy, đau lưng, di tinh, tóc bạc sớm, táo bón [56].

- Tác dụng dược lý

Cao chiết Hà thủ ô trong đó mạnh nhất là cao còn 50% có tác dụng giảm cholesterol và triglycerid toàn phần trong khi vẫn duy trì hàm lượng HDL, làm giảm xơ cứng động mạch, tăng cường chức năng miễn dịch mạnh và tăng tạo hồng cầu. Sử dụng hà thủ ô dài ngày có thể làm giảm nguy cơ nhồi máu não. Cao chiết nước hà thủ ô và phân tan trong ethanol của cao nước có tác dụng có lợi trên bệnh

parkinson gây ra bởi paraquat và maneb. Hà thủ ô có tác dụng bảo vệ các sợi thần kinh cholinergic chống lại tác dụng của acid kainic trong thực nghiệm. Cao chiết rễ củ và thân hà thủ ô và emodin có tác dụng chống sự xâm nhiễm của virus SARS do tác dụng ức chế tương tác giữa protein S của virus SARS-CoV và receptor angiotensin-converting enzyme 2 của tế bào chủ [60].

1.6.5. Ba kích

- *Tên khoa học*: Radix Morindae officinalis

- *Bộ phận dùng*: Rễ đã phơi hay sấy khô của cây ba kích.

- *Tính vị, quy kinh*: Cam, tân, vị ôn. Vào kinh thận.

- *Công năng*: Ba kích bổ dương, mạnh gân xương.

- *Chủ trị*: Liệt dương, di tinh, tử cung lạnh, phụ nữ khó mang thai, kinh không đều, bụng dưới đau lạnh, phong thấp tê đau, gân xương mềm yếu [56]. Ba kích là vị thuốc bổ dương dùng cho nam giới khi chức phận sinh dục bị suy yếu, thuốc bổ gân cốt, bổ trí não, ngoài ra còn có tác dụng chữa bệnh cao huyết áp [60].

- *Tác dụng dược lý*

Ba kích có tác dụng tăng sức dẻo dai, tăng sức đề kháng, tăng cường sức đề kháng chung của cơ thể đối với các yếu tố độc hại. Có tác dụng chống viêm, trên mô hình gây viêm thực nghiệm ở chuột cống trắng bằng ba kích có tác dụng chống viêm rõ rệt [80].

Các polysaccharide trong ba kích có tác dụng bảo vệ, chống loãng xương, chống trầm cảm và có tính chống oxy hóa do tăng hoạt tính của các enzym chống oxy hóa của cơ thể. Phân đoạn chiết nước của dịch chiết cồn ba kích có tác dụng hạ đường huyết và giảm stress oxy hóa trong đái tháo đường giúp ngăn ngừa các biến chứng của đái tháo đường. Nước sắc ba kích có tác dụng làm tăng nhu động ruột và làm giảm huyết áp, không độc [60][80].

Oligosaccarit trong ba kích có thể bảo vệ DNA của tinh trùng người khỏi bị phá hủy bởi H₂O₂ và là một trong những thành phần tích cực của ba kích trong điều trị vô sinh. Người ta cũng chứng minh rằng ba kích như một loại thuốc thảo dược tự nhiên có thể được sử dụng để tăng cường chức năng sinh sản [56][60][80][81].

1.6.6. Nhung hươu

- *Tên khoa học*: Cornu Cervi Pantotrichum

- **Bộ phận dùng:** Nhung là sừng non của hươu đực.
- **Tính vị, quy kinh:** Cam, hàm, ôn. Vào các kinh thận, can.
- **Công năng:** Bổ thận dương. ích tinh huyết, mạnh gân cốt, trừ nhọt độc.
- **Chủ trị:** Liệt dương, hoạt tinh, tử cung lạnh, khó thụ thai, tinh thần mệt mỏi, sợ lạnh, chóng mặt, tai ù, tai điếc cơ năng, trẻ chậm liền thóp, lưng gối đau lạnh, gân xương mềm yếu, rong huyết, nhọt lâu ngày không liền miệng [56].
- **Tác dụng dược lý**

Nhung hươu có tác dụng tăng cường sức khỏe, có tác dụng tốt đối với toàn thân, giúp ăn ngủ ngon, bớt mệt mỏi, làm nhanh lành các vết thương, tăng nhu động ruột, ảnh hưởng tốt đến việc chuyển hóa các chất protid và glucid. Ngoài ra, nó còn nâng cao tính miễn dịch của cơ thể, làm tăng hồng cầu, huyết sắc tố và sự tăng sinh của tế bào lưới hồng cầu, tăng bạch cầu. Tăng cường sự phát triển, nhung hươu có tác dụng kích thích tổ sinh dục, làm tăng nhanh thể trọng và chiều cao của chuột bạch thí nghiệm và tử cung của chuột cái phát triển, tăng nhanh sự hồi phục của xương và làm vết thương chóng lành [81][82].

CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

Bảng 2. 1. Thành phần viên nang Linh Lộc Sơn

Thành phần	Tên Latinh	Hàm lượng (mg)	Cao khô hỗn hợp (mg)	Tiêu chuẩn
Nhân sâm	<i>Panax ginseng C.A.Mey</i>	333,3	480	Dược điển Việt Nam xuất bản lần thứ 5 và tiêu chuẩn cơ sở
Nhung hươu	<i>Cornu Cervi Pantotrichum</i>	166,7		
Hoài sơn	<i>Rhizoma Dioscoreae Persimilis</i>	1666,7		
Sâm cau	<i>Curculigo orchioides Gaertn</i>	833,3		
Ba kích	<i>Radix Morindae officinalis</i>	1666,7		
Hà thủ ô	<i>Radix Fallopieae multiflorae</i>	1666,7		
Tá dược: Magnesium stearate, talc, sodium benzoate, vỏ nang gelatin vừa đủ 1 viên nang cứng 600 mg				

- Dạng bào chế: Viên nang cứng.
- Liều dùng: ngày 6 viên chia 2 lần sáng tối.
- Nơi sản xuất: Viện nghiên cứu Y- Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh và Công ty trách nhiệm hữu hạn Bách Thảo Dược đạt tiêu chuẩn GMP (phụ lục 3).





2.2. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường típ 2 ≥ 60 tuổi, điều trị tại bệnh viện Tuệ tĩnh.

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo YHHD

- Các bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường típ 2 theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường típ 2 của Bộ Y Tế - Ban hành kèm theo quyết định số 5481/QĐ-BYT ngày 30/12/2020 [1].
- Tuổi ≥ 60
- Có thời gian mắc bệnh ĐTD ≥ 5 năm.
 - Các bệnh nhân có tình trạng bệnh điều trị ổn định.
- Chỉ số HbA1c $< 8\%$.
- Bệnh nhân tự nguyện tham gia và có đủ điều kiện tuân thủ quy trình nghiên cứu.

2.2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân theo YHCT

- Bệnh nhân được chẩn đoán tiêu khát thể âm dương lưỡng hư.
- Gồm các triệu chứng sau: Tiểu nhiều, lưng gối đau mỏi, người rét, sợ lạnh, liệt dương, lưỡi nhợt rêu trắng, mạch trầm.

2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không chấp hành đúng tiêu chuẩn nghiên cứu như: uống thuốc không đúng quy định, dùng thêm các thuốc khác ngoài chỉ định của bác sĩ, không làm các xét nghiệm định kỳ...

- Bệnh nhân có các bệnh lý cấp tính, tâm thần, sa sút trí tuệ nặng, ung thư... đang dùng các thuốc ảnh hưởng đến miễn dịch khác, suy gan, suy thận.

2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

2.3.1. Địa điểm nghiên cứu

- Bệnh viện Tuệ Tĩnh: Số 2 Trần Phú - Quận Hà Đông - Thành phố Hà Nội
- Học viện Quân Y: Số 160 đường Phùng Hưng, Phường Phúc La, Quận Hà Đông, Thành phố Hà Nội



2.3.2. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 12 năm 2022 đến tháng 05 năm 2023.

2.4. Công cụ trang thiết bị dùng trong nghiên cứu

- Dụng cụ, máy móc phục vụ xét nghiệm cận lâm sàng: bơm kim tiêm, pipet, ống nghiệm, huyết áp kế đồng hồ của Nhật Bản, cân y tế, thước đo chiều cao .
- Máy xét nghiệm huyết học Quintus của Thụy Điển.
- Máy xét nghiệm sinh hóa miễn dịch AU480 - Beckman Coulter của Mỹ.
- Kits hóa chất của hãng Invitrogen/Thermo Fisher Scientific của Mỹ, máy đọc hệ thống Luminex 200 và phần mềm điều khiển đi kèm hãng Luminex, Mỹ.
- Các vật liệu và thiết bị labo khác như máy ly tâm, máy ủ nhiệt, tủ âm sâu pipet đều đạt tiêu chuẩn quốc tế.

2.5. Phương pháp nghiên cứu

2.5.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp thử nghiệm lâm sàng, so sánh trước, sau điều trị, có đối chứng, theo kỹ thuật ghép cặp ngẫu nhiên.

2.5.2. Cỡ mẫu

Chọn cỡ mẫu thuận tiện, chọn cỡ mẫu tối thiểu trong nghiên cứu lâm sàng y học gồm n=60 bệnh nhân chia thành 2 nhóm theo phương pháp ghép cặp ngẫu nhiên đảm bảo tiêu chuẩn nghiên cứu. Tương đồng về tình trạng bệnh, về tuổi, giới tính, chỉ số BMI, các thói quen sinh hoạt.

Cách chia nhóm

Các đối tượng nghiên cứu sau khi chọn được 30 cặp bệnh nhân, mỗi cặp BN sẽ được phân ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm: nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng theo tỷ lệ 1:1. Trong đó nhóm NC gồm 30 bệnh nhân sử dụng phác đồ điều trị y học hiện đại kết hợp thuốc nghiên cứu là viên nang Linh Lộc Sơn; nhóm chứng gồm 30 bệnh nhân sử dụng phác đồ nền y học hiện đại.

2.5.3. Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân sau khi sàng lọc đạt được tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu. Trước khi điều trị, BN được giải thích mục đích ý nghĩa của nghiên cứu. Nếu BN tình nguyện tham gia nghiên cứu thì được thỏa thuận bằng phiếu cam kết (phụ lục 2).

- Thực hiện đầy đủ các nội dung theo mẫu bệnh án thống nhất .

+ Khám lâm sàng: Nội khoa.

+ Xét nghiệm công thức máu, các chỉ số hóa sinh miễn dịch TNF- α ; IL2, hồng cầu, tiểu cầu, bạch cầu: bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu lympho, glucose huyết tương, ALT, AST, ure, creatinin.

- Tiến hành điều trị BN uống thuốc hàng ngày theo chỉ định

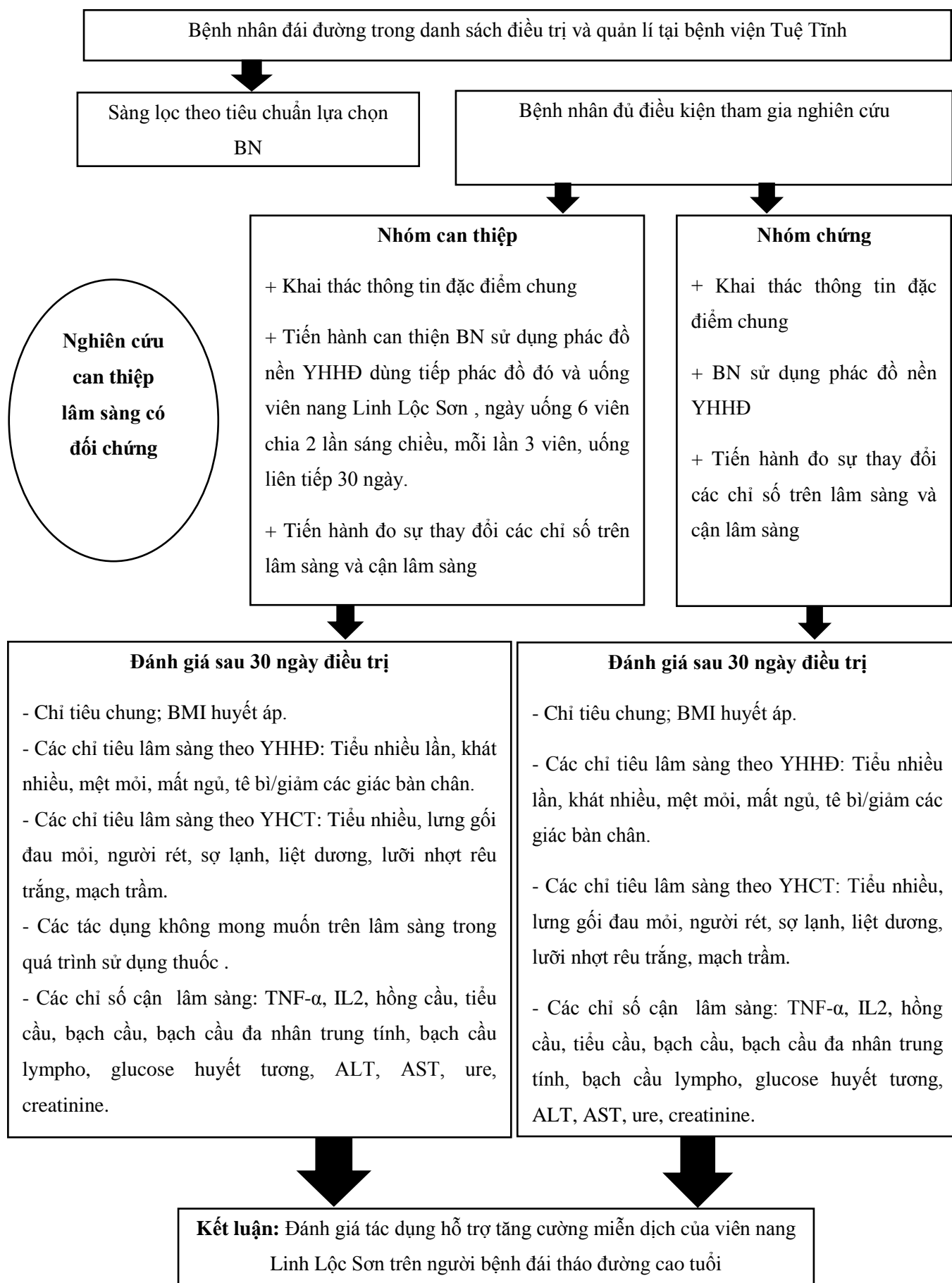
+ Nhóm NC: sử dụng phác đồ nền YHHĐ dùng tiếp phác đồ đó và uống viên nang Linh Lộc Sơn , ngày uống 2 lần sáng chiều, mỗi lần 3 viên, uống liên tiếp 30 ngày.

+ Nhóm chứng: sử dụng phác đồ nền YHHĐ

Trong thời gian điều trị tất cả các BN đều được tư vấn hướng dẫn chế độ ăn uống sinh hoạt. Được gọi điện thường xuyên thăm hỏi và nhắc nhở về việc dùng thuốc.

- + Ăn nhiều chất xơ, giảm muối, giảm chất béo, tăng cường ăn rau xanh.
- + Kiên các loại đồ uống có gas, không uống rượu bia, không dùng thuốc lá.
- + Trong thời gian điều trị bệnh nhân không tự ý dùng thêm thuốc khác.
- + Hướng dẫn người nhà và bệnh nhân thực hiện nghiêm túc nội quy bệnh viện và phác đồ điều trị.

Bệnh nhân 2 nhóm được theo dõi đánh giá các chỉ tiêu lâm sàng, cận lâm sàng được ghi nhận ở 2 thời điểm trước điều trị (D0) và sau 30 ngày kết thúc điều trị (D30). Đánh giá kết quả trước và sau điều trị của từng nhóm và so sánh giữa 2 nhóm.



Sơ đồ 2. 1. Sơ đồ quy trình nghiên cứu

2.5.4. Các chỉ tiêu theo dõi

2.5.4.1. Chỉ tiêu chung

- Các chỉ số chung: Tuổi, Giới, Body mass index (BMI), huyết áp.
- BMI: gầy, béo, bình thường.
- Huyết áp: Huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương.

2.5.4.2. Chỉ tiêu lâm sàng

- *Các chỉ tiêu lâm sàng theo YHHD*: Theo dõi diễn biến các triệu chứng; Tiểu nhiều, khát nhiều, mệt mỏi, mất ngủ, tê bì/giảm các giác bàn chân.

- *Các chỉ tiêu lâm sàng theo YHCT*: Theo dõi diễn biến các triệu chứng thuộc thể âm dương lưỡng hư: Tiểu nhiều, lưng gối đau mỏi, người rét, sợ lạnh, liệt dương, lưỡi nhợt rêu trắng, mạch trầm.

- *Các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng trong quá trình sử dụng thuốc gồm có*: Nôn, buồn nôn, tiêu chảy, mẫn ngứa, các biểu hiện bất thường khác.

Phương pháp đánh giá

- Theo dõi diễn biến triệu chứng tiểu nhiều, khát nhiều dựa vào số lần đi tiểu, số lần uống nước, lượng nước uống trong ngày.
- Theo dõi diễn biến triệu chứng mệt mỏi dùng thang đo mức độ mệt mỏi (Fatigue Severity Scale; FSS) của Lauren B. Krupps (Phụ lục).
- Theo dõi diễn biến các triệu chứng mất ngủ sử dụng thang đo ISI được Morin phát triển 2003 (Phụ lục).
- Theo dõi diễn biến các triệu chứng Tê bì/giảm các giác bàn chân sử dụng chẩn đoán lâm sàng theo bộ câu hỏi sàng lọc biến chứng thần kinh ngoại biên của Hiệp hội thần kinh Anh (UKST) 2001(Phụ lục).
- Theo dõi đánh giá về lâm sàng
 - + Tốt: Lâm sàng thay đổi theo chiều hướng tốt.
 - + Giữ nguyên: Lâm sàng không thay đổi.

2.5.4.2. Chỉ tiêu cận lâm sàng

- Các chỉ số miễn dịch: TNF- α ; IL2.
- Các chỉ số huyết học: hồng cầu, tiểu cầu, bạch cầu: bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu lympho.
- Các chỉ số sinh hóa: Glucose huyết tương, ALT, AST, ure, creatinin

- Xét nghiệm chỉ số huyết học: Khoa xét nghiệm của bệnh viện Tuệ Tĩnh và dùng máy đếm tự động.

- Xét nghiệm sinh hóa: Khoa xét nghiệm của bệnh viện Tuệ Tĩnh và dùng xét nghiệm định lượng.

- Xét nghiệm miễn dịch: Các mẫu được ly tâm ở 1000g trong 8 phút, sau đó huyết thanh được thu và bảo quản ở -80°C cho đến khi sử dụng. Mức độ IL2 và TNF- α được phát hiện bằng cách sử dụng bộ xét nghiệm của hãng Invitrogen/Thermo Fisher Scientific của Mỹ, máy đọc hệ thống Luminex 200 và phần mềm điều khiển đi kèm hãng Luminex, Mỹ. Các thử nghiệm được thực hiện theo quy trình tiêu chuẩn quốc tế tại Học viện Quân Y.

2.6. Phương pháp xử lý phân tích số liệu

Số liệu sau khi được thu thập, phân tích, xử lý theo phương pháp thống kê y sinh học phần mềm SPSS 25.0.

- Các chỉ số thống kê: tỷ lệ (%), giá trị trung bình \bar{X} , độ lệch chuẩn (SD)

- Các thuật toán

+ T- test Pair: So sánh giữa 2 giá trị trung bình trước và sau điều trị ở từng nhóm (so sánh cặp - giữa 2 giá trị trung bình)

+ Kiểm định χ^2 : So sánh giữa 2 tỷ lệ

- Các tính toán có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$

+ $p \leq 0,05$ độ tin cậy 95 %

+ $p \leq 0,01$ độ tin cậy 99%

+ $p \leq 0,001$ độ tin cậy 99,9%

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức trường Học Viện Y Dược Học Cổ Truyền Việt Nam .

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

Nghiên cứu được tiến hành hoàn toàn nhằm mục đích bảo vệ tăng cường chăm sóc sức khỏe cho bệnh nhân không nhằm mục đích nào khác.

Trong quá trình nghiên cứu nếu có phản ứng bất lợi cho sức khác người bệnh thì lập tức ngừng dùng thuốc nghiên cứu và điều trị kịp thời.

2.8. Sai số và các biện pháp khống chế sai số.

- Bệnh nhân từ lúc bắt đầu điều trị và trong suốt quá trình tham gia nghiên cứu nghiêm túc chỉ định hướng dẫn của bác sĩ tránh ảnh hưởng đến các chỉ số nghiên cứu...

- Phối hợp chặt chẽ với bác sĩ trong suốt quá trình điều trị của bệnh nhân.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm về tuổi

Bảng 3.1. Phân bố về tuổi bệnh nhân nghiên cứu

Nhóm	Tuổi ($\bar{X} \pm SD$)
Nhóm nghiên cứu (n=30)	70,10 \pm 5,429
Nhóm chứng (n=30)	71,07 \pm 7,367
Cả 2 nhóm (n=60)	70,58 \pm 6,43
P _{NC-ĐC}	>0,05

Nhận xét:

Theo bảng 3.1 ta thấy độ tuổi nhóm NC 70.10 \pm 5,429 là và nhóm chứng là 71,07 \pm 7,367 sự khác biệt về tuổi giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Độ tuổi trung bình 2 nhóm là 70,58 \pm 6,43.

3.1.2. Đặc điểm về giới tính

Bảng 3.2. Phân bố về giới tính bệnh nhân nghiên cứu

Nhóm	Giới Tính	
	Nam(n)	Nữ(n)
Nhóm nghiên cứu (n=30)	16	14
Nhóm chứng (n=30)	16	14

Nhận xét:

Theo bảng 3.2 ta thấy không có sự khác biệt về giới tính giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng $p > 0,05$, tỷ lệ nam giới chiếm 53,3%, tỷ lệ nữ giới chiếm 46,7%.

3.1.3. Đặc điểm chỉ số BMI

Bảng 3. 3. BMI trước điều trị bệnh nhân nghiên cứu

(Theo phân loại cho người Châu Á - Thái Bình Dương: Asia-Pacific Perspective)

BMI Nhóm		Thiếu cân <18.5	Bình thường 18.5- 22.9	Thừa cân 23-24.9	Béo phì độ I 25-29.9	Béo phì độ II ≥30	Trung bình	p ₁₋₂
Nhóm NC (1)	n	0	16	9	5	0	23,07±2,06	>0,05
	%	0	53,3	30	16,7	0		
Nhóm chứng (2)	n	0	17	8	5	0	23,03±2,26	
	%	0	56,7	26,7	16,7	0		
Cả 2 nhóm	n	0	33	17	10	0	23,05±2,15	
	%	0	55	28,3	16,7	0		

Nhận xét:

Theo bảng 3.3 ta thấy không có sự khác biệt chỉ số BMI giữa 2 nhóm trước điều trị can thiệp $p > 0,05$. Đa số các bệnh có cân nặng ở trong mức giới hạn bình thường có 28,3% bệnh nhân ở cả nhóm là thừa cân và có khoảng 16,7% bệnh nhân béo phì độ I. Không ghi nhận bệnh nhân béo phì mức độ II và thiếu cân.

3.1.4. Đặc điểm thói quen sinh hoạt

Bảng 3. 4. Đặc điểm thói quen sinh hoạt bệnh nhân

Thói quen	Nhóm nghiên cứu(1)		Nhóm chứng(2)		Cả 2 nhóm	
	N	%	n	%	n	%
Hút thuốc lá	5	16,7	4	20	9	15
Uống rượu bia	8	26,7	7	23,3	15	25
Ăn mặn	7	23,3	7	23,3	14	23,3
Ăn ngọt	8	26,7	9	30,0	17	28,3
Ít vận động thể dục	7	23,3	8	26,7	15	25

Nhận xét:

Nhìn chung đa số bệnh nhân có thói quen sinh hoạt khá tốt. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm $p > 0,05$. Số bệnh nhân có thói quen hút thuốc lá tỷ lệ là 15%, số bệnh nhân có sử dụng rượu bia tỷ lệ là 25% chiếm $\frac{1}{2}$ số bệnh nhân nam. Số bệnh nhân có thói quen ăn mặn và ngọt lần lượt tỷ lệ là 23,3% và 28,3%. Có tới $\frac{1}{4}$ số bệnh nhân ít vận động thể dục thể thao.

3.2. Kết quả nghiên cứu

3.2.1. Tác dụng hỗ trợ tăng cường miễn dịch của viên nang Linh Lộc Sơn

3.2.1.1. Tác dụng của viên nang Linh Lộc Sơn lên các chỉ số miễn dịch chung

Bảng 3. 5. Tác dụng của viên nang Linh Lộc Sơn trên các loại bạch cầu trong máu ngoại vi

Nhóm Bạch cầu	Nhóm nghiên cứu(n=30)			Nhóm chứng(n=30)			P _{a-b}	P _{c-d}
	D0(a)	D30(c)	P _{a-c}	D0(b)	D30(d)	P _{b-d}		
Số lượng BC (G/L)	6,88±1,47	7,86±1,64	<0,05	7,1±1,41	7,0±1,38	>0,05	>0,05	<0,05
BC trung tính (G/L)	4,08±1,11	4,56±1,49	<0,05	4,01±1,12	3,94±1,11	>0,05	>0,05	<0,05
BC Lympho (G/L)	2,2±0,62	2,53±0,78	<0,05	2,27±0,62	2,28±0,6	>0,05	>0,05	<0,05

Nhận xét:

Trước điều trị can thiệp không có sự khác biệt giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng ở các chỉ số bạch cầu, bạch cầu trung tính và bạch cầu lympho. Sau 30 ngày điều trị số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính, bạch cầu lympho trong máu của các BN trong nhóm NC có xu hướng tăng: số lượng bạch cầu trong máu tăng 11,8% từ 6,88±1,47 G/L lên tới 7,86±1,64 G/L. Số lượng bạch cầu trung tính trong máu tăng 14,2% từ 4,08±1,11 G/L lên tới 4,56±1,49 G/L. Số lượng bạch cầu lympho trong máu tăng 15% từ 2,2±0,62 G/L lên tới 2,53±0,78 G/L tất cả sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Không có sự khác trước và sau điều trị ở nhóm chứng ở các chỉ số bạch cầu, bạch cầu trung tính và bạch cầu lympho. Có sự

khác biệt ở số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính và bạch cầu lympho của nhóm NC và nhóm chứng sau nghiên cứu can thiệp sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3.2.1.2. Tác dụng của viên nang Linh Lộc Sơn lên đáp ứng miễn dịch đặc hiệu

Bảng 3.6. Tác dụng của viên nang Linh Lộc Sơn lên nồng độ TNF- α trong máu ngoại vi

Nhóm Cytokin	Nhóm nghiên cứu n=30			Nhóm chứng n=30			P _{a-b}	P _{c-d}
	D0(a)	D30(c)	P _{a-c}	D0(b)	D30(d)	P _{b-d}		
Nồng độ TNF- α (pg/ml)	2,97 \pm 0,0007	2,97 \pm 0,0007	>0,05	2,97 \pm 0,0007	2,97 \pm 0,0007	>0,05	>0,05	>0,05

Nhận xét:

Trước nghiên cứu can thiệp không có sự khác biệt chỉ số TNF- α giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng. Sau nghiên cứu can thiệp không có sự khác biệt chỉ số TNF- α giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

Bảng 3.7. Tác dụng của viên nang Linh Lộc Sơn lên nồng độ IL-2 trong máu ngoại vi

Nhóm Cytokin	Nhóm nghiên cứu n=30			Nhóm chứng n=30			P _{a-b}	P _{c-d}
	D0(a)	D30(c)	P _{a-c}	D0(b)	D30(d)	P _{b-d}		
Nồng độ IL- 2 (pg/ml)	4,102 \pm 0,78	4,226 \pm 0,46	>0,05	4,106 \pm 0,37	4,107 \pm 0,36	>0,05	>0,05	>0,05

Nhận xét:

Trước nghiên cứu can thiệp không có sự khác biệt chỉ số IL-2 giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng. Sau nghiên cứu can thiệp ở nhóm NC có tăng nồng độ IL-2 từ 4,102 \pm 0,78 pg/ml đến 4,226 \pm 0,46 pg/ml so với nhóm chứng là 4,107 \pm 0,36 pg/ml nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

3.2.2. Tác dụng lâm sàng của viên nang Linh Lộc Sơn.

3.2.2.1. Chỉ số huyết áp trên bệnh nhân

Bảng 3.8. Chỉ số huyết áp trên bệnh nhân

Nhóm	Huyết áp tâm thu ($\bar{X} \pm SD$ mmHg)		Huyết áp tâm trương ($\bar{X} \pm SD$ mmHg)		P _{D0-D30}
	D0	D30	D0	D30	
Nhóm nghiên cứu (n=30)	121,5±4,58	120,33±4,72	77,83±4,89	76,83±4.99	>0,05
Nhóm chứng (n= 30)	120,67±4,67	121±4,23	78.17±4,25	77,83±5,03	>0,05
P_{NC-ĐC}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

Nhận xét :

Sau 30 ngày điều trị chỉ số huyết áp ở nhóm NC có xu hướng giảm nhẹ huyết áp tâm thu từ 121,5±4,58 mmHg xuống 120,33±4,72 mmHg, huyết áp tâm trương từ 77,83±4,89 mmHg xuống 76,83±4.99 mmHg nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Sau 30 ngày điều trị nhóm chứng có xu hướng tăng nhẹ chỉ số huyết tâm thu và giảm nhẹ chỉ số huyết áp tâm trương tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $> 0,05$. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm sau điều trị.

3.2.1.2. Chỉ số BMI trên bệnh nhân

Bảng 3.9. Chỉ số BMI trên bệnh nhân

Nhóm	BMI		P _{D0-D30}
	D0	D30	
Nhóm nghiên cứu (n=30)	23,07±2,06	23,04±2,05	>0,05
Nhóm chứng (n= 30)	23,03±2,26	23,03±2,24	>0,05
P_{NC-ĐC}	>0,05	>0,05	

Nhận xét:

Sau 30 ngày điều trị ở nhóm NC chỉ số BMI có xu hướng giảm tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Không có sự thay đổi ở nhóm chứng . Chỉ số

BMI giữa nhóm NC và nhóm chứng sau can thiệp có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê $p > 0.05$.

3.2.2.3. Sự thay đổi các triệu chứng trên lâm sàng.

Bảng 3.10. Sự thay đổi các triệu chứng YHHD trên bệnh nhân

Nhóm Triệu chứng	Nhóm nghiên cứu n=30			Nhóm chứng n=30			Pa-c	Pb-d
	Tổng số D0(a)	Tổng số D30(b)	P(a-b)	Tổng số D0(c)	Tổng số D30(d)	P(c-d)		
Tiểu nhiều lần	24	4	<0,05	23	20	>0,05	>0,05	<0,05
Khát nhiều	10	6	>0,05	11	9	>0,05	>0,05	>0,05
Mệt mỏi	21	5	<0,05	20	16	>0,05	>0,05	<0,05
Mất ngủ	23	3	<0,05	24	20	>0,05	>0,05	<0,05
Tê bì/Giảm cảm giác bàn chân	16	10	>0,05	15	14	>0,05	>0,05	>0,05

Nhận xét:

Triệu chứng gặp nhiều nhất ở 2 nhóm là tiểu nhiều lần, mất ngủ, mệt mỏi, tê bì giảm cảm giác bàn chân, triệu chứng khát nhiều ít gặp hơn.

Sau 30 ngày điều trị đa số các bệnh nhân trong nhóm NC có cải thiện đáng kể các triệu chứng đặc biệt sự cải thiện các triệu tiểu nhiều, mệt mỏi và mất ngủ có sự khác biệt trước sau điều trị và nhóm NC và nhóm chứng $p < 0,05$.

Bảng 3.11. Sự thay đổi các triệu chứng YHCT trên bệnh nhân

Triệu chứng	Nhóm nghiên cứu n=30			Nhóm chứng n=30			Pa-c	Pb-d
	Tổng số D0(a)	Tổng số D30(b)	P(a-b)	Tổng số D0(c)	Tổng Số D30(d)	P(c-d)		
Tiểu nhiều	24	4	<0,05	23	20	>0,05	>0,05	<0,05
Lung gối đau mỗi	25	5	<0,05	26	23	>0,05	>0,05	<0,05
Người rét	22	5	<0,05	21	19	>0,05	>0,05	<0,05
Sợ lạnh	23	6	<0,05	22	20	>0,05	>0,05	<0,05
Liệt dương	12	8	>0,05	13	13	>0,05	>0,05	>0,05
Lưỡi nhợt rêu trắng	23	6	<0,05	22	20	>0,05	>0,05	<0,05
Mạch trầm	27	22	>0,05	26	26	>0,05	>0,05	>0,05

Nhận xét:

Sau 30 ngày điều trị đa số các bệnh nhân trong nhóm NC có cải thiện đáng kể các triệu chứng đặc biệt sự cải thiện các triệu chứng tiểu nhiều, lung gối đau mỗi, người rét, sợ lạnh, lưỡi nhợt rêu trắng có sự khác biệt trước sau điều trị và nhóm NC và nhóm chứng $p < 0,05$. Các triệu chứng liệt dương, mạch trầm cũng có cải thiện nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Nhóm chứng không có nhiều sự khác biệt trước sau điều trị $p > 0,05$.

3.2.3. Tác dụng không mong muốn của viên nang Linh Lộc Sơn

3.2.3.1. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Bảng 3.12. Biểu hiện không mong muốn trên lâm sàng

Bệnh	Nhóm nghiên cứu (n=30)		Nhóm chứng (n=30)		Cả 2 nhóm	
	n	%	n	%	n	%
Nôn, buồn nôn	0	0	0	0	0	0
Mẩn ngứa	0	0	0	0	0	0
Đau bụng	0	0	0	0	0	0
Táo bón, ỉa chảy	0	0	0	0	0	0
Khác						

Nhận xét:

Trong quá trình tham gia nghiên cứu không ghi nhận trường hợp nào gặp các triệu chứng nôn buồn nôn, mẩn ngứa, đau bụng, táo bón ỉa chảy ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm chứng

3.2.3.2. Tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng

Bảng 3.13. Sự thay đổi trên các chỉ số huyết học

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu(n=30)			Nhóm chứng(n=30)			P _{a-b}	P _{c-d}
	D0(a)	D30(c)	P _{a-c}	D0(b)	D30(d)	P _{b-d}		
Hồng cầu (T/L)	4,4±0,54	4,51±0,49	<0,05	4,33±0,5	4,41±0,44	>0,05	>0,05	>0,05
Tiêu cầu (G/L)	258±56	271±57,9	>0,05	262,9±71,68	269,8±70,47	>0,05	>0,05	>0,05

Nhận xét:

Sau 30 ngày điều trị nhận thấy có chỉ số hồng cầu nhóm NC là thay đổi theo xu hướng tăng từ 4,4±0,54 T/L lên 4,51±0,49 T/L sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê p<0,05. Tuy nhiên giữa nhóm NC và nhóm chứng sự khác biệt ko có ý nghĩa

thống kê. Chỉ số tiêu cầu sau 30 ngày điều trị giữa 2 nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 3.14. Sự thay đổi trên các chỉ số sinh hóa

Nhóm Chỉ số	Nhóm nghiên cứu(n=30)			Nhóm chứng(n=30)			P _{a-b}	P _{c-d}
	D0(a)	D30(c)	P _{a-c}	D0(b)	D30(d)	P _{b-d}		
Glucose máu (mmol/l)	6,32±0,92	5,84 ±1,14	<0,05	6,48±0,99	6,53±0,86	>0,05	>0,05	<0,05
ALT (U/L)	25,95±7,94	24,11±6,85	>0,05	24,96±10,4 3	25,8±9,18	>0,05	>0,05	>0,05
AST (U/L)	30,57±10,13	29,24±6,09	>0,05	28,94±8,53	31,02±9,08	>0,05	>0,05	>0,05
Ure (mmol/l)	6,03±0,96	5,52±1,16	>0,05	5,4±1,02	5,65±1,04	>0,05	>0,05	>0,05
Creatinin (μmol/l)	102,8±13,42	101,75±13,29	>0,05	98,2±12,02	98,5±13,11	>0,05	>0,05	>0,05

Nhận xét:

Sau 30 ngày điều trị qua bảng 3.14 có thể thấy chỉ số đường huyết nhóm NC có sự thay đổi rõ rệt giảm từ 6,32±0,92 mmol/l xuống 5,84 ±1,14 mmol/l so với nhóm chứng là 6,53±0,86 mmol/l sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Các chỉ số đánh giá chức năng gan ở nhóm NC sau điều trị có xu hướng giảm AST giảm từ 25,95±7,94 U/L xuống 24,11±6,85, ALT từ 30,57±10,13 U/L giảm xuống 29,24±6,09 U/L tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Chức năng thận chỉ số ure creatinin trước và sau nghiên cứu can thiệp giữa nhóm NC và nhóm chứng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

CHƯƠNG 4:

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm về tuổi

Theo bảng 3.1 ta thấy độ tuổi nhóm NC $70.10 \pm 5,429$ là và nhóm chứng là $71,07 \pm 7,367$ sự khác biệt về tuổi giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Ngày nay già hóa dân số hiện nay đã trở thành một xu hướng toàn cầu. Tại hầu hết các quốc gia trên thế giới, quy mô và tỷ trọng của người cao tuổi đang gia tăng theo các mức độ khác nhau. Tính đến năm 2019, quy mô dân số toàn cầu từ 65 tuổi trở lên đạt 703 triệu người, dự kiến con số này tăng lên 1,5 tỷ người vào năm 2050. Tỷ lệ dân số trên 65 tuổi tại Đông Á và Đông Nam Á đạt 11% vào năm 2019, dự kiến tăng gấp đôi, đạt khoảng 22% vào năm 2050, cao hơn 4% so với mức dự báo trung bình dự kiến 16% của thế giới cùng thời điểm [83].

Tại Việt Nam, mức sinh hạ liên tục, giảm từ 4,8 con/phụ nữ năm 1979 xuống còn 2,09 con/phụ nữ năm 2019, trong khi tuổi thọ trung bình được cải thiện dần dần, tăng từ 65,2 tuổi năm 1989 lên 73,6 tuổi năm 2019 [84]. Tốc độ già hóa tại Việt Nam đang diễn ra nhanh hơn nhiều so với mức trung bình của thế giới. Chỉ số già hóa, đo lường bằng số người 60 tuổi trở lên tương ứng với 100 trẻ em trong độ tuổi từ 0 đến 14, đã gia tăng theo thời gian, đạt 48,8% vào năm 2019, tăng 13,3 điểm phần trăm so với năm 2009 và tăng hơn 2 lần so với năm 1999 [85]. Năm 1960, tuổi thọ bình quân của dân số thế giới là 48,0 tuổi, còn dân số Việt Nam là 40,0 tuổi, tức là thấp hơn 8 tuổi so với thế giới. Đến năm 2019, tuổi thọ bình quân của thế giới đạt 72,0 tuổi, Việt Nam đạt 73,6 tuổi, tức là cao hơn 1,6 tuổi so với thế giới [86]. Sự già hóa dân số cao tuổi thể hiện qua tỷ lệ của nhóm người già nhất, từ 80 tuổi trở lên, gia tăng trong tổng số người cao tuổi từ 60 tuổi trở lên. Tại Việt Nam, tỷ lệ người già nhất đã tăng từ 7,8% năm 1979 lên 19,8% năm 2014 [87]. Tính đến năm 2020, Việt Nam có 1,98 triệu người trên 80 tuổi, chiếm 15,2% trong tổng số 13 triệu người cao tuổi trên cả nước [88]. Khi người cao tuổi càng già, họ càng gặp phải nhiều vấn đề khó khăn hơn. Trong đó, tỷ lệ mắc bệnh và khuyết tật

gia tăng, dẫn tới chi phí chăm sóc sức khỏe cũng gia tăng. Với sức khỏe yếu hơn và tỷ lệ mắc bệnh gia tăng, khả năng tham gia lao động của nhóm người cao tuổi trên 80 tuổi cũng hạn chế, từ đó họ càng dễ trở thành người nghèo. Già hóa dân số chưa gắn với sự cải thiện sức khỏe người già tại Việt Nam. Theo khảo sát của Viện Dân số, Sức khỏe và Phát triển [89] vào năm 2018, 3,55% người cao tuổi cho rằng mình rất yếu, 22,7% ở mức không khỏe lắm, 47,6% ở mức trung bình, 24% ở mức khá, chỉ có 1,9% ở mức rất khỏe. Các bệnh phổ biến nhất của người cao tuổi gồm bệnh về viêm khớp/viêm khớp dạng thấp, bệnh tăng huyết áp, bệnh đau lưng mãn, bệnh đường tiêu hóa. Trước đó, theo Điều tra quốc gia về người già [90], năm 2011, có tới 65,4% người già tự đánh giá sức khỏe yếu và rất yếu, 29,8% ở mức sức khỏe bình thường, chỉ có 4,8% ở mức sức khỏe tốt. Tình trạng già và yếu này không chỉ làm sụt giảm khả năng lao động, giảm thu nhập mà còn làm tăng chi tiêu y tế, giảm chất lượng cuộc sống của người già [91].

Theo YHCT, khi con người già đi thiên quý bắt đầu suy, cơ thể, chức năng tạng phủ suy giảm, tinh tiên thiên dần hư suy. Thận tinh hư tổn là quá trình ban đầu của bệnh. Thận chủ tăng tinh, thu giữ, tăng chứa tinh khí của ngũ tạng, lục phủ Thận tinh tổn hao dẫn đến tảo nhiệt nội sinh mà gây ra chứng tiêu khát [33][35].

Vì vậy cần nhiều nghiên cứu khoa học không chỉ lĩnh vực y tế và cả các lĩnh vực khác trong xã hội cho người cao tuổi để tìm ra giải pháp nâng cao chất lượng cuộc sống cho người cao tuổi.

4.1.2. Đặc điểm về giới tính

Bệnh lý đái tháo đường típ 2 là bệnh gặp ở mọi giới, theo các tài liệu và y văn thì đái tháo đường không phụ thuộc vào giới tính, tuy nhiên nhiều nghiên cứu thấy tỷ lệ nam nhiều hơn nữ. Phân bố về giới trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nhận xét trên với tỷ lệ nam cao hơn nữ tuy không đáng kể. Không có sự biệt về giới giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng ở cả 2 nhóm số bệnh nhân nam là 16 và số bệnh nhân nữ là 14. Trong nghiên cứu tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 53,3%, tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm 46,7 %. Tương đồng với nghiên cứu của Bùi Thị Minh Phượng có tỷ lệ bệnh nhân nam là 53,33% và tỷ lệ bệnh nhân nữ là 46,67% [92]. Tương đương với nghiên cứu của Lam Ngan tỷ lệ bệnh nhân nam là 55,88%

và nữ giới là 44,1% [93]. Gần tương đồng với nghiên cứu của Lê Quang Minh tỷ lệ bệnh nhân nam là 55,8% và nữ giới là 44,2%[94].

So sánh với các nghiên cứu khác của Nguyễn Trung Anh thì tỷ lệ nữ giới chiếm cao hơn tỷ lệ nam giới giới chiếm 30,1% còn nữ giới là 69,9% [95]. Nghiên cứu của Trương Thị Giang tỷ lệ nam giới là 45,4 và tỷ lệ nữ giới là 54,6% [96]. Nghiên cứu của Phạm Văn Hùng tỷ lệ nam giới cao hơn nhiều chiếm 60,4% trong khi nữ giới chỉ chiếm 39,6% [97].

4.1.3. Đặc điểm chỉ số BMI

Theo bảng 3.3 trong nghiên cứu số bệnh nhân có BMI thuộc khoảng bình thường (18,5 -22,9) chiếm 55%. Số bệnh nhân thừa cân chiếm 28,3%. Có 16,7% bệnh nhân béo phì độ I, không có BN nào béo phì độ II và thiếu cân.

Thừa cân, béo phì gây ra nhiều vấn đề sức khỏe đối với người bệnh đái tháo đường. Căn bệnh có tác động bất lợi lên tất cả vấn đề sức khỏe, làm giảm thời gian sống còn của người bệnh thông qua hơn 200 bệnh lý khác nhau như đái tháo đường, tim mạch, đột quỵ, tăng lipid máu, ngưng thở lúc ngủ, thoái hóa khớp, gan nhiễm mỡ...

Những người thừa cân, béo phì có tình trạng tăng đề kháng insulin, khiến cơ thể kém nhạy cảm với insulin, làm giảm tiêu thụ đường ở mô ngoại biên do đó khó ổn định đường huyết và HbA1c. Từ đó, lượng đường trong máu tăng, dẫn đến đái tháo đường típ 2. Một số nghiên cứu ghi nhận người béo phì và thừa cân có nguy cơ đái tháo đường cao gấp 2 lần so với người cân nặng bình thường..

Hiện nay cùng với sự phát triển của nền kinh tế thị trường, xã hội, lối sống bận rộn và tác phong công nghiệp làm ảnh hưởng đến thói quen sinh hoạt và ăn uống. Thừa cân béo phì là căn bệnh do nhiều nguyên nhân khác nhau, trong đó nguyên nhân chính là chế độ dinh dưỡng không hợp lý, thiếu hoạt động thể chất; khẩu phần dư thừa chất bột tinh chế, quen sử dụng thực phẩm chế biến sẵn nhiều đường, nhiều chất béo, muối, sử dụng các thiết bị điện tử quá nhiều, và một số các nguyên nhân khác như di truyền, rối loạn nội tiết và chuyển hóa...

Theo như kết quả nghiên cứu này có tới 45% bệnh nhân có tình trạng thừa cân béo phì tương đương với nghiên cứu của Vũ Thanh Bình, có tỷ lệ bệnh nhân trong

khoảng BMI bình thường là 52% và tỷ lệ thừa cân béo phì là 43,3% [98]. Thấp hơn kết quả nghiên cứu của Phạm Văn Hùng tỷ lệ thừa cân béo phì là 61,5% [97].

4.1.4. Đặc điểm thói quen sinh hoạt

Theo bảng 3.4 trong nghiên cứu này các đặc điểm thói quen sinh hoạt giữa nhóm NC và nhóm chứng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Số bệnh nhân có thói quen ăn ngọt của cả 2 nhóm còn chiếm tỷ lệ khá cao chiếm 28,3%. Số bệnh nhân ăn mặn chiếm 23,3%.

Y học cổ truyền cho rằng nguyên nhân chứng bệnh tiêu khát do nhiều yếu tố liên quan phối hợp với nhau gây nên bệnh.

Bệnh tiêu khát thường do bẩm phú tiên thiên bất túc, cơ thể vốn dĩ âm hư, kết hợp với ăn uống không điều độ, tình chí không được như ý muốn, hoặc do sinh hoạt tình dục quá độ gây nên. Giai đoạn đầu bệnh chủ yếu là táo nhiệt thương tân, dần bệnh tại phế, tỳ, thận dần âm tinh bất túc, bệnh lâu dần làm khí âm lưỡng hư, âm dương lưỡng hư [99]

- Âm thực thất tiết: thường xuyên ăn các chất béo ngọt, uống nhiều rượu làm rối loạn chức năng vận hóa của tỳ vị, tích nhiệt nội uẩn, hóa táo thương tân, tiêu cốc hao dịch gây nên chứng tiêu khát. Sách Chu Đan Khê nói: “Rượu thịt xào rán đưa vào nhiều, trong tạng phủ sinh nhiệt, táo nhiệt đốt mạnh, tân dịch khô ráo, khát uống nước vào không kiềm chế được” [17][34].

- Tình chí thất điều: tinh thần kích thích quá độ, hoặc ức uất và cáu giận lâu ngày, ngũ chí quá cực làm khí cơ uất kết. Uất lâu ngày hóa hỏa, hỏa nhiệt tích thịnh, bên trên thì hun đốt phế tân, ở giữa thì hun đốt vị dịch, ở dưới làm hao hư thận âm gây nên chứng tiêu khát [99].

- Lao dục quá độ: sinh hoạt tình dục quá độ, ham mê tử sắc, ham muốn thái quá làm hao tổn thận tinh, hư hỏa nội sinh, âm hư hỏa vượng hun đốt tân dịch gây nên chứng tiêu khát. Sách Bĩ cấp thiên kim phương nói: “ Nguyên nhân tiêu khát là vì người ta sinh hoạt bừa bãi, lúc còn khỏe mạnh không biết tự kiềm chế hứng lên theo ý, dâm dục trác táng, đến khi cao tuổi thận khí hư mệt đó đều là vì không giữ gìn việc dâm dục mà gây ra” [17][34][99].

- Bẩm phú hư nhược: tiên thiên bẩm phú bất túc, ngũ tạng hư nhược, nhất là thận hư, thể chất âm hư là nhân tố trọng yếu gây nên tiêu khát [99].

Thế kỷ 18, Lê Quý Đôn đã viết: "Tội do miệng mà ra, bệnh cũng do miệng mà ra". Theo sách "Tổ Vấn": "Cửu tọa thương khí, Cửu ngoạ thương nhục" (nằm nhiều hại khí, ngồi nhiều hại nhục) nghĩa là người ít vận động nằm ngồi nhiều sẽ tổn thương khí, hại tỳ, làm công năng các tạng phủ bị rối loạn sinh ra bệnh. Mặt khác "Ngũ tạng tàng thần" khi tinh thần căng thẳng tính chí rối loạn cũng ảnh hưởng đến công năng vận hoá của các tạng phủ. Điều này cho thấy sự ảnh hưởng lớn của chế độ ăn uống và tập luyện trong việc hình thành, điều trị và kiểm soát bệnh. Việc hướng dẫn khuyến cáo bệnh nhân thay đổi chế độ ăn và tập luyện tích cực là điều cần thiết trong chiến lược điều trị và kiểm soát bệnh [30].

Có tới 25% bệnh nhân sử dụng rượu bia, tuy nhiên chỉ gặp ở bệnh nhân nam giới, tức là gần $\frac{1}{2}$ bệnh nhân nam giới vẫn sử dụng rượu bia. Cao hơn nghiên cứu của Phạm Văn Hùng, tỷ lệ sử dụng rượu bia là 13,3% ở cả 2 giới và 31% ở nam giới [100]. Rượu gây cản trở khả năng làm việc của gan. Chức năng chính của gan là dự trữ glycogen, đây là dạng glucose được lưu trữ, Khi uống rượu, gan của phải làm việc để loại bỏ rượu ra khỏi máu thay vì làm việc để điều chỉnh lượng đường trong máu. Do đó, khi uống rượu sẽ khó kiểm soát lượng đường trong máu hơn. Với người bệnh thừa cân dễ dẫn đến tăng đường huyết. Ngược lại, với người bệnh đái tháo đường hay bỏ bữa, chế độ dinh dưỡng không đầy đủ nếu uống rượu dễ tụt đường huyết.

Trong nghiên cứu này, với tỷ lệ hút thuốc cũng tương tự chỉ gặp ở các bệnh nhân nam giới có 15% tổng bệnh nhân sử dụng tương đương gần 30% nam giới vẫn sử dụng thuốc lá, có thói quen hút thuốc thường xuyên. Đây là 1 tỷ lệ khá cao, ảnh hưởng không nhỏ tới việc điều trị bệnh. Tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Cúc tỷ lệ là 16,5% [101]. Thấp hơn nghiên cứu của Lê Quang Minh là 30,9% [102]. Như vậy thói quen hút thuốc lá vẫn là một khó khăn lớn với các bác sĩ và cả bệnh nhân ĐTĐ.

Theo YHCT rượu bia và thuốc lá làm ảnh hưởng đến công năng các tạng. Vì vậy việc hạn chế và ngừng uống rượu bia và hút thuốc góp phần làm giảm nguy cơ tiêu khát.

Đa số các bệnh nhân có thói quen luyện tập thể dục thể thao chỉ có 25% bệnh nhân là ít luyện tập thể dục thể thao, có tới $\frac{3}{4}$ bệnh nhân đã chủ động trong việc rèn luyện sức khỏe. Tương đương nghiên cứu của Lê Quang Minh tỷ lệ ít vận động thể

dục là 24.8% tỷ lệ vận động thường xuyên là 75,2% [102]. Nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của tác giả Lê Thị Hoa tỷ lệ luyện tập thể dục thể thao thường xuyên là 50.04% [103].

Kết quả trên cho thấy rằng đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu đã có ý thức về bệnh tật của mình, phòng bệnh, ngăn ngừa biến chứng bằng cách thực hiện các thói quen sinh hoạt tốt như tập luyện thể dục thể thao thường xuyên, sử dụng các loại rau xanh dầu thực vật... Tuy nhiên vẫn có bệnh nhân vẫn duy trì một số thói quen bất lợi cho sức khỏe của bản thân như ăn mặn, ít vận động thể dục thể thao, sử dụng rượu bia, thuốc lá.

* Tóm lại trong nghiên cứu của chúng tôi, giữa nhóm NC và nhóm chứng không có sự khác biệt về giới, BMI, chỉ số huyết áp, các thói quen sinh hoạt như ăn mặn, ăn ngọt, hút thuốc lá, uống rượu bia, ít vận động thể dục thể thao.

4.2. Tác dụng hỗ trợ tăng cường miễn dịch của viên nang Linh Lộc Sơn

4.2.1. Tác dụng của viên nang Linh Lộc Sơn lên các chỉ số miễn dịch chung

Theo bảng 3.5 trước điều trị can thiệp không có sự khác biệt giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng ở các chỉ số bạch cầu, bạch cầu trung tính và bạch cầu lympho. Trong quá trình điều trị, số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính, bạch cầu lympho trong máu của các BN trong nhóm NC có xu hướng tăng. Sau 30 ngày điều trị, số lượng bạch cầu trong máu tăng 11,8% từ $6,88 \pm 1,47$ G/L lên tới $7,86 \pm 1,64$ G/L so với nhóm chứng là $7,0 \pm 1,38$ G/L. Số lượng bạch cầu trung tính trong máu tăng 14,2% từ $4,08 \pm 1,11$ G/L lên tới $4,56 \pm 1,49$ G/L so với nhóm chứng là $3,94 \pm 1,11$ G/L. Số lượng bạch cầu lympho trong máu tăng 15% từ $2,2 \pm 0,62$ G/L lên tới $2,53 \pm 0,78$ G/L so với nhóm chứng là $2,28 \pm 0,6$ G/L. Tất cả sự thay đổi khác biệt này đều nằm trong giới hạn bình thường và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Viên nang Linh Lộc Sơn trên lâm sàng làm tăng số lượng bạch cầu, bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu lympho ở nhóm trước nghiên cứu và so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu trên thực nghiệm của tác giả Nguyễn Duy Cường [55]. Viên nang Linh Lộc Sơn có xu hướng làm tăng số lượng các loại bạch cầu trong máu ngoại vi. Điều

này cho thấy viên nang Linh Lộc Sơn có tác dụng kích thích miễn dịch, cả trên đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu và đáp ứng miễn dịch đặc hiệu.

Số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi là một chỉ số mang tính định lượng, qua số lượng bạch cầu phản ánh cả đáp ứng miễn dịch tự nhiên và miễn dịch đặc hiệu, là chỉ số huyết học phải được theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng [104],[105]. Sự thay đổi số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi phản ánh tác động của thuốc lên tế bào gốc tạo máu trong tủy xương.

Các chỉ số công thức bạch cầu cho biết số lượng các loại bạch cầu trong máu ngoại vi, mỗi loại bạch cầu có chức năng riêng khi tham gia vào đáp ứng của cơ thể chống lại kháng nguyên. Trong đó, lympho bào là một trong những tế bào quan trọng nhất trong đáp ứng miễn dịch đặc hiệu [10],[11],[12].

Tế bào lympho chiếm khoảng 20-30% tổng số bạch cầu trong máu. Dựa vào giai đoạn biệt hóa, khác biệt hình thái, chức năng, đặc biệt là nhờ dấu ấn bề mặt (CD), tế bào lympho được chia thành 2 quần thể chính là quần thể tế bào lympho T và tế bào lympho B có vai trò trong đáp ứng miễn dịch đặc hiệu.

Bạch cầu đa nhân trung tính chiếm khoảng 60% tổng số bạch cầu trong máu ngoại vi, có vai trò chủ yếu trong đáp ứng miễn dịch tự nhiên. Chức năng chính của bạch cầu đa nhân trung tính là thực bào các phân tử nhỏ, vì vậy còn được gọi là tiểu thực bào. Trên bề mặt các tiểu thực bào có thụ thể với Ig, thành phần C3 của bổ thể, do đó những kháng nguyên đã kết hợp với kháng thể dễ dàng bị chúng tiêu diệt. Các bạch cầu đa nhân trung tính là các tế bào miễn dịch không đặc hiệu được tuyến mô như là hàng rào miễn dịch đầu tiên của cơ thể. Chúng đáp ứng với viêm sớm nhất có thể và sau đó liên lạc với các tế bào miễn dịch khác. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra, tình trạng tăng đường huyết trong ĐTĐ sẽ gây rối loạn chức năng bạch cầu trung tính. Các chức năng này của bạch cầu đa nhân càng giảm khi glucose huyết tăng cao kéo dài. Cơ chế chủ yếu gây ra sự khiếm khuyết trong quá trình sản xuất ROS (Giải phóng các gốc tự do oxy hóa để tiêu diệt vi sinh vật), suy giảm phân hủy bạch cầu trung tính, ức chế sự liên kết ngoại bào với BC đa nhân trung tính - được sử dụng để bắt và tiêu diệt vi sinh vật [2][5][19].

Do vậy, theo dõi sự thay đổi về số lượng các loại bạch cầu giúp đánh giá một phần tình trạng hệ miễn dịch cơ thể.

Kết quả nghiên cứu phù hợp với thành phần của bài thuốc đã được nghiên cứu chứng minh. Qua các nghiên cứu, đã khẳng định rằng chiết xuất nhân sâm tăng cường hoạt động thực bào của đại thực bào [61]. Các đại thực bào được điều trị bằng polysaccharide nhân sâm đã kích thích sự thực bào của zymosan, một chế phẩm tạo thành tế bào từ *Saccharomyces cerevisiae*, và các đại thực bào trong phúc mạc cũng cho thấy sự gia tăng khả năng thực bào sau khi điều trị bằng polysaccharide acid của hồng sâm [61][62]. Trong một thử nghiệm lâm sàng với 20 người lớn khỏe mạnh, uống chiết xuất nhân sâm đã cải thiện hoạt động thực bào [63]. Ngoài ra, ginsenoside Rc, Rd, Rg1 và ginsan đều kích thích sự tăng sinh tế bào T cho thấy tác dụng điều hòa miễn dịch quan trọng của nhân sâm đối với các phản ứng miễn dịch của tế bào [69][70][71][72]. Nhung hươu có tác dụng nâng cao tính miễn dịch của cơ thể, làm tăng hồng cầu, tăng bạch cầu [81][82]. Hoạt động điều hòa miễn dịch của glycoprotein của Hoài sơn cũng là một trong những tác dụng dược lý đáng kể. Glycoprotein có thể cải thiện khả năng miễn dịch tế bào, miễn dịch dịch thể và hệ thống thực bào. Tăng sản xuất tế bào T và B và sản xuất các tế bào cơ quan miễn dịch khác, tăng cường chức năng đại thực bào. Kết hợp lại với nhau, cho thấy glycoprotein trong Hoài sơn được sử dụng như một chất kích thích miễn dịch [77][78][79].

Thuốc bổ YHCT và tác dụng tăng cường miễn dịch

Hoạt động của hệ miễn dịch tạo ra sức đề kháng cho cơ thể nhằm đối phó với nguyên nhân gây bệnh. Sức đề kháng có vai trò quan trọng với sức khỏe, nó chính là “màng chắn” giúp kháng lại các yếu tố gây bệnh. Hoạt động hệ miễn dịch phải mạnh mẽ, mới duy trì tốt sức đề kháng bệnh tật. Nhiều bệnh nguy hiểm có thể xảy ra khi có bất thường trong hoạt động của hệ thống miễn dịch. Khi miễn dịch bị ức chế, hệ thống miễn dịch thất bại trong việc bảo vệ cơ thể chống lại tác nhân gây bệnh như nhiễm trùng, ung thư ... [36].

YHCT có hai khái niệm là chính khí và tà khí. Chính khí là khả năng phản ứng của cơ thể đối với các nguyên nhân gây bệnh. Tà khí là các nguyên nhân gây bệnh. Chính khí đầy đủ thì tà khí khó có khả năng gây bệnh. Vì vậy, hai nguyên tắc điều trị lớn của YHCT là phù chính và trừ tà. Trong đó phù chính là dùng các thuốc bổ dưỡng nâng cao chính khí, nâng cao sức đề kháng của cơ thể [31][36].

Chính khí của cơ thể gồm có 4 mặt chính là Âm, Dương, Khí, huyết.

Phương thức tác động của chính khí bao gồm:

- Tự mình điều tiết để thích ứng với sự thay đổi của nội và ngoại hoàn cảnh để duy trì cân bằng âm dương.

- Kháng lại tà khí để phòng bệnh hoặc khi cơ thể mắc bệnh thì khu tà và đưa ra ngoài.

- Khả năng cơ thể tự hồi phục sau khi bị bệnh hoặc khi cơ thể bị hư nhược thì tự mình thay đổi và hồi phục sức khỏe.

Từ đó có thể nói chính khí của Đông y tương quan gần với sức đề kháng của Tây y. Hay nói một cách khác: Lý luận về chính khí của YHCT và quan điểm miễn dịch học có nhiều điểm gần nhau. Vì vậy, việc tăng cường, bồi bổ chính khí của YHCT cũng có nghĩa tương đương với tăng cường hoạt động hệ miễn dịch của cơ thể. Một số nghiên cứu cũng đã chứng minh, thuốc YHCT có tác dụng trên miễn dịch tế bào, miễn dịch dịch thể và điều tiết miễn dịch [36].

Có nhiều báo cáo tổng kết nghiên cứu: thuốc bổ ích khí huyết âm dương đa phần có tác dụng tăng cường miễn dịch. YHCT đã nghiên cứu 4 bài thuốc: Tứ quân, Tứ vật, Lục vị, Sâm phụ thang. Kết quả cho thấy các bài thuốc trên có khả năng xúc tiến chuyển hóa lympho bào, kích thích phản ứng miễn dịch tế bào và hình thành kháng thể. Các vị thuốc như Nhân sâm, Hoàng kỳ, Linh chi, Bỏ cốt chỉ, Câu kỷ tử, Mạch môn... có tác dụng rõ rệt lên hệ thống miễn dịch [36][80].

Vì vậy bài thuốc Linh Lộ Sơn có các thành phần Nhân sâm; Nhung hươu; Hoài sơn; Sâm cau; Ba kích; Hà thủ ô có tác dụng tăng cường, bồi bổ chính khí, khí huyết âm dương theo YHCT cũng có nghĩa tương đương với tăng cường hoạt động hệ miễn dịch của cơ thể.

4.2.2. Tác dụng của viên nang Linh Lộ Sơn lên miễn dịch đặc hiệu.

Trong nghiên cứu nồng độ IL-2 của nhóm NC và nhóm chứng trước điều trị can thiệp lần lượt là $4,102 \pm 0,78$ pg/ml và $4,106 \pm 0,37$ pg/ml sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Sau 30 ngày điều trị nồng độ IL-2 của nhóm NC có xu hướng tăng từ $4,102 \pm 0,78$ pg/ml lên $4,226 \pm 0,46$ pg/ml so với nhóm chứng là $4,107 \pm 0,36$ pg/ml, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Viên nang Linh Lộc Sơn có xu hướng làm tăng nồng độ IL-2 của nhóm NC. Kết quả của nghiên cứu cũng phù hợp với kết quả thực nghiệm của Nguyễn Duy Cương [55]. Điều này cho thấy, viên nang Linh Lộc Sơn có xu hướng làm cải thiện chức năng của các lympho T thông qua việc kích thích tăng tiết các cytokine, viên nang Linh Lộc Sơn có tác dụng kích thích đáp ứng miễn dịch đặc hiệu thông qua tăng chỉ số IL-2.

Interleukin-2 có nguồn gốc từ nhiều loại tế bào khác nhau trong cơ thể, trong đó tế bào lympho chiếm nhiều nhất. Linh Lộc Sơn có các thành phần làm bồi bổ khí huyết âm dương qua đó làm tăng số lượng bạch cầu, trong đó bạch cầu lympho từ đó làm tăng chỉ số IL-2.

Suy giảm khả năng miễn dịch của cơ thể, một trong những nguyên nhân làm tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn ở bệnh nhân đái tháo đường là tình trạng rối loạn khả năng tự miễn của cơ thể. Có nhiều nghiên cứu về cơ chế miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào cho thấy hệ thống miễn dịch dịch thể ở người đái tháo đường thường có đáp ứng chậm hơn so với người bình thường, làm suy giảm khả năng bảo vệ của vật chủ chống lại mầm bệnh. Các cơ chế này bao gồm ức chế sản xuất cytokine, các khiếm khuyết trong thực bào, rối loạn chức năng của tế bào miễn dịch và sự thất bại trong tiêu diệt vi sinh vật...[5][19].

Cytokin là các hoạt chất do tế bào hoạt hóa tiết ra và gây được tác dụng lên các tế bào khác. Cytokin là tên gọi chung, dưới nó còn có nhiều nhóm nhỏ hơn được phân chia theo nguồn gốc, phạm vi và cách tác dụng... Về chức năng, nếu hoạt chất do một bạch cầu tiết ra và gây tác dụng lên một bạch cầu khác thì hoạt chất đó được gọi là interleukin (viết tắt IL).

IL-2 là một cytokin quan trọng, không thể thiếu trong đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. IL-2 do Th tiết ra có vai trò kích thích, tạo dòng thác miễn dịch trong cơ thể do:

- Tác động vào chính bản thân Th do Th cũng có thụ thể với IL-2.
- Kích thích sự biệt hóa lympho bào B thành tương bào, sản xuất kháng thể.
- Hoạt hóa Tc giúp tiêu diệt tác nhân gây bệnh,...

Theo như nghiên cứu việc sản xuất interleukin thấp là hậu quả của một khiếm khuyết nội tại trong tế bào của những người mắc bệnh ĐTĐ. Hầu như chưa

có nghiên cứu nào trực tiếp đề cập tới mối tương quan giữa tình trạng tăng đường huyết ở bệnh nhân ĐTĐ với nồng độ IL-2 trong máu. Tình trạng tăng đường huyết ở bệnh nhân ĐTĐ được chứng minh gây ức chế sản xuất các cytokine trong đó có IL-2 từ đó gián tiếp ảnh hưởng đến hệ thống miễn dịch. Các tế bào máu ngoại vi được thu thập từ người không bị ĐTĐ được kích thích bởi kháng thể kháng CD3 và tiếp xúc với nồng độ glucose cao cho thấy sự ức chế sản xuất cytokine IL-2 [27][28][29].

TNF- α : yếu tố hoại tử khối u là chất thuộc nhóm cytokine, TNF- α được sản xuất chủ yếu bởi các đại thực bào được kích hoạt, mặc dù nó có thể được sản xuất bởi nhiều loại tế bào khác như tế bào lympho CD4 +, tế bào NK, bạch cầu trung tính, tế bào mast, bạch cầu ái toan và tế bào thần kinh, có khả năng tiêu huỷ nhiều tế bào của một số loại khối u. Tăng đường huyết trong bệnh ĐTĐ gây suy giảm chức năng miễn dịch của tế bào BC đa nhân trung tính và tế bào NK; dẫn đến việc giảm sản xuất các cytokine trong đó có TNF- α . Một số nghiên cứu báo cáo rằng sự gia tăng đường huyết có thể ức chế việc sản xuất TNF- α bởi tế bào T [25][26].

Trong nghiên cứu này nồng độ TNF- α của nhóm NC và nhóm chứng trước và sau điều trị không thay đổi $p > 0,05$. Điều này cũng có thể được giải thích rằng thời gian nghiên cứu quá ngắn chỉ trong 30 ngày chưa đủ thời gian để đánh giá.

4.3. Tác dụng lâm sàng của viên nang Linh Lộc Sơn

4.3.1. Chỉ số huyết áp

Chỉ số huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương của các bệnh nhân trong nghiên cứu ở cả 2 nhóm trong giới hạn bình thường và sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Chỉ số huyết áp tâm thu của nhóm nghiên cứu là $121,5 \pm 4,58$ mmHg, của nhóm chứng là $120,67 \pm 4,67$ mmHg tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Thị Tâm. Chỉ số huyết áp tâm thu của nhóm nghiên cứu là 123 ± 10 mmHg của nhóm chứng là 122 ± 9 mmHg [106]. Thấp hơn nghiên cứu của Ngô Đức Kỳ chỉ số huyết áp tâm thu $126,1 \pm 14,3$ mmHg chỉ số huyết áp tâm trương $76,4 \pm 10,6$ mmHg [107].

Sau 30 ngày điều trị chỉ số huyết áp ở nhóm NC có xu hướng giảm nhẹ huyết áp tâm thu từ $121,5 \pm 4,58$ mmHg xuống $120,33 \pm 4,72$ mmHg huyết áp tâm trương từ $77,83 \pm 4,89$ mmHg xuống $76,83 \pm 4,99$ mmHg nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Sau 30 ngày điều trị nhóm chứng có xu hướng tăng nhẹ chỉ số huyết tâm thu và giảm nhẹ chỉ số huyết áp tâm trương tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $> 0,05$.

Trong thành phần viên nang Linh Lộc Sơn có ba kích đã được nghiên cứu chứng minh nước sắc ba kích có tác dụng làm tăng nhu động ruột và làm giảm huyết áp, không độc [60][80]. Theo Tiến sĩ Võ Văn Chi tác giả cuốn từ điển “Cây thuốc Việt Nam” bài thuốc có thành phần Hà thủ ô dùng cho các bệnh nhân mắc các bệnh lý tim mạch và tăng huyết áp.

Đa số các bệnh nhân đái tháo đường được điều trị thường xuyên tại bệnh viện Tuệ Tĩnh đều được tầm soát và điều trị cả bệnh lý tim mạch huyết áp nên các bệnh nhân có chỉ số huyết áp trong giới hạn bình thường.

4.3.2. Chỉ số BMI

Sau 30 ngày điều trị ở nhóm NC chỉ số BMI có xu hướng giảm tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Không có sự thay đổi ở nhóm chứng. Chỉ số BMI giữa nhóm NC và nhóm chứng sau can thiệp có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Thừa cân, béo phì liên quan tới một loạt các yếu tố nguy cơ của xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch gồm tăng huyết áp, đề kháng insulin, rối loạn dung nạp đường, rối loạn lipid máu. YHHĐ đã chứng minh thừa cân và béo phì dễ dẫn đến tăng huyết áp và đái tháo đường typ 2 khi chỉ số BMI tăng từ 21 lên 26 sẽ có nguy cơ tăng huyết áp gấp 3 lần, đái tháo đường gấp 6 lần. Lợi ích của việc giảm cân cũng đã được chứng minh trong nhiều công trình nghiên cứu lớn.

Bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có béo phì trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 16,7%, tính cả thừa cân và béo phì chiếm 45%, tương đương với nghiên cứu của Vũ Thanh Bình, có tỷ lệ bệnh nhân trong khoảng BMI bình thường là 52% và tỷ lệ thừa

cân béo phì là 43,3% [98]. Tuổi cao hạn chế hoạt động thể lực, các vấn đề cơ xương khớp đi kèm ảnh hưởng đến sự duy trì cân nặng lý tưởng, làm tăng nguy cơ béo phì.

Sách YHCT phương Đông đã sớm ghi về chứng béo phì "nhân hữu phì, hữu cao, hữu nhục", "quắc nhục kiên, bì mãn giả, phì", "quắc nhục bất kiên, bì hoãn giả, cao", "bì nhục bất tương ly giả, nhục". Như vậy người xưa phân hình thể con người làm 3 loại: phì, cao, nhục và cho rằng phát sinh ra chứng phì là có liên quan với thấp, đàm và khí hư...

Vì vậy việc giảm cân và giảm chỉ số khối cơ thể BMI là điều cần thiết với bệnh nhân đái tháo đường.

4.3.3. Thay đổi các triệu chứng trên lâm sàng

Tiểu nhiều lần: đây là triệu chứng hay gặp ở bệnh nhân đái tháo đường, đa số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có đi tiểu nhiều về đêm. Đây cũng là triệu chứng cơ năng gặp nhiều nhất ở các BN trong nghiên cứu, ở nhóm NC có 24 bệnh nhân (80%) ở nhóm chứng là 23 bệnh nhân (76,7%) sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Sau 30 ngày điều trị ở nhóm NC có 20/24 bệnh nhân có cải thiện, ở nhóm chứng chỉ có 3/23 bệnh nhân cải thiện, sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa ý nghĩa thống kê $p < 0,05$

Sau 30 ngày điều trị triệu chứng lưng gối đau mỗi đau mỗi ở nhóm NC có 20/25 bệnh nhân có cải thiện triệu chứng còn ở nhóm chứng có 3/26 bệnh nhân cải thiện, sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Sau 30 ngày điều trị can thiệp triệu chứng người rét, sợ lạnh ở BN nhóm NC có 17/22 và 17/23 bệnh nhân có cải thiện sau khi dùng viên nang Linh Lộc Sơn. Ở nhóm chứng có 2/21 và 2/22 bệnh nhân có cải thiện triệu chứng, sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Các thành phần trong viên nang Linh Lộc Sơn có tác dụng ích khí, dưỡng huyết, bổ thận sinh tinh. Nhung hươu: tráng thận ích tinh tủy bổ huyết, nhân sâm: đại bổ nguyên khí, ba kích, sâm cau, hà thủ ô: bổ can thận ích tinh, dưỡng huyết, hoài sơn: kiện tỳ, cố tinh dẫn thuốc vào phế, tỳ, thận làm tá, sứ. Toàn bộ bài thuốc có tác dụng tráng thận, ích tinh tủy, bổ khí huyết nên có tác dụng cải thiện triệu chứng tiểu nhiều lần, lưng gối đau mỗi, người rét, sợ lạnh. [56][80][81].

Theo YHHĐ ở người cao tuổi niệu quản dày lên, độ đàn hồi giảm theo tuổi. Giảm tính nhạy cảm của niệu quản với các ảnh hưởng thần kinh dẫn tới hiện tượng giảm sự tương quan giữa cơ thắt và đẩy ra của niệu quản, gây hiện tượng rối loạn bài xuất nước tiểu từ các đường niệu phía trên. Bàn quang giảm độ đàn hồi, giảm sức chứa, khả năng co bóp của cơ thắt trong và ngoài bàn quang giảm, có thể gây các rối loạn tiểu tiện ở người cao tuổi [17]. Cơ chế gây ra các tiểu nhiều là khi nồng độ glucose máu bình thường, glucose sẽ được thận tái hấp thu hoàn toàn, vì vậy mà bình thường sẽ không có glucose trong nước tiểu. Khi glucose trong máu tăng cao, thận không thể tái hấp thu hoàn toàn lượng glucose và glucose sẽ xuất hiện trong nước tiểu gây nên tình trạng đái nhiều thẩm thấu.

Theo YHCT thận chủ trì và điều tiết trao đổi thủy dịch thông qua điều tiết âm dương tạng phủ. Tác dụng mở - đóng (khai - hợp) của Thận có sự ảnh hưởng nhất định đối với sự thăng bằng trao đổi thủy dịch trong cơ thể con người. “Mở” là chuyển ra và bài tiết ra; “đóng” là đóng lại, để bảo tồn trữ lượng ổn định tương đối của thủy dịch trong cơ thể. Trong trạng thái sinh lý bình thường Thận âm, Thận dương của con người thăng bằng lẫn nhau, tác dụng đóng mở của Thận cũng điều hòa với nhau, vì vậy mà sự bài tiết nước tiểu bình thường. Thận còn chủ nhị âm, ở Hạ tiêu, chủ việc đóng mở nhị âm để điều hòa con đường vận hóa thủy dịch của cơ thể. Thận âm chủ đóng, Thận dương chủ mở. Thận dương làm tăng cường hóa sinh, phân bố, bài tiết thủy dịch trong khi Thận âm làm giảm bớt quá trình trên. Duy trì âm dương của Thận cân bằng thì quá trình trao đổi tân dịch, phân bố, bài xuất tân dịch diễn ra bình thường, nước tiểu có số lượng và màu sắc sinh lý. Đến khi lão hoá, có sự suy giảm công năng chủ thủy, chức năng của thận dương suy giảm, không đủ sức chưng đốt thủy dịch trong cơ thể nên phần lớn thủy dịch sẽ bị đưa xuống bàn quang để thải ra ngoài. Vì vậy, người già thường tiểu nhiều lần, tiểu ít, hay tiểu đêm[17][108].

Sách “Nội kinh, Linh lan bí điển luận” viết: “Bàn quang giả châu đô chỉ quan, tân dịch tàng yên, khí hoá tắc năng xuất yên”. Dịch nghĩa: bàn quang ở bộ vị dưới cùng trong cơ thể, là nơi tụ hội thủy dịch của tam tiêu; chức năng của bàn quang là tàng chứa tân dịch, dưới tác dụng của khí hoá thì bài xuất nước tiểu. Chức

năng này có được là do thận khí. Dưới tác dụng cố nhiếp của thận khí, nước tiểu được tàng chứa ở bàng quang. Khi tuổi cao, thận khí hư suy, khả năng tàng trữ nước tiểu của bàng quang suy giảm nên người già thường có biểu hiện tiểu nhiều lần, di niệu ngoài. Dưới tác dụng khí hóa bàng quang của thận, nước tiểu được bài xuất ra ngoài. Người cao tuổi, do thận khí suy nên bàng quang giảm công năng bài xuất nước tiểu, hay gặp các chứng đi tiểu nhiều.[17].

Ở giai đoạn lão hóa, khí tinh khí của thận suy giảm sẽ dẫn tới tình trạng thận dương và thận âm hư. Thận dương hư sẽ ảnh hưởng đến chức năng ôn ấm và hóa sinh các tạng phủ và tổ chức. Vì vậy, người già đặc biệt là nam giới thường thấy hiện tượng: người rét, chân tay lạnh, lưng gối mỏi yếu, phản ứng chậm chạp... [17].

Thận chủ cốt tủy. Thận tàng tinh, tinh sinh tủy, tủy nằm trong cốt và nuôi dưỡng cốt nên nói: thận chủ cốt, sinh tủy. Trên lâm sàng, khi thận tinh đầy đủ thì nguồn nuôi dưỡng cốt tủy được dồi dào, các xương được sự nuôi dưỡng đầy đủ của tủy trở nên rắn chắc, chi thể vận động nhẹ nhàng, uyển chuyển, đứng vững chắc. Trường hợp tuổi già thận tinh suy tổn, thận tinh bất túc, các xương không được nuôi dưỡng sẽ mềm yếu, lưng gối đau mỏi, răng rụng. Sách Tố vấn -Thiên Sinh khí thông thiên luận có viết: “Thận khí bị thương, xương cốt bị hỏng” [17][108].

Lung là ngoại phủ của thận. Thận chủ cốt tủy, nuôi dưỡng vùng thắt lưng. Tinh khí thận hao hư làm cho vùng thắt lưng không được nuôi dưỡng gây nên tê mỏi, đau nhức triền miên, thích xoa nắn. Khi lao động làm hao khí nên đau tăng. Thận dương bất chấn, dương hư không thể ôn chiếu được cân cho nên thấy vùng bụng dưới đau, tứ chi không ấm. Dương khí không sung túc gây mệt mỏi, hụt hơi [99].

Thận tinh còn có tác dụng ngăn chặn ngoại tà để giúp cơ thể tránh bị nhiễm bệnh. Tinh là vật chất cơ bản của sự sống và là một bộ phận tạo nên chính khí cơ thể. Qua quá trình khí hóa thủy dịch, tinh cũng góp phần tạo vệ khí bảo vệ cơ thể, tinh thể khỏe mạnh, tăng cường bảo vệ cơ thể, khả năng thích ứng cao. Khi thận tinh suy yếu tà khí dễ xâm nhập gây ra triệu chứng người rét, sợ lạnh. Khi lão hóa công dụng của khí giảm đi làm giảm tác dụng làm ấm cơ thể: tác dụng làm ấm cơ thể có được là do dương khí khí hoá mà sinh nhiệt. Dương khí làm cho cơ thể được ấm nóng, các tạng phủ hoạt động bình thường, khí huyết và tân dịch vận hành trong

cơ thể. Đối với người cao tuổi: dương khí suy, lực vận hành của khí kém, tác dụng ôn âm giảm, người già thường cảm thấy chân tay lạnh, sợ lạnh, thích ẩm, xuất hiện các biểu hiện bệnh lý của sự vận hành huyết và tân dịch chậm chạp[17][108].

Theo YHHĐ hàm lượng chất khoáng trong xương đạt đỉnh cao nhất ở tuổi 25, sau đó bắt đầu giảm dần. Tỷ lệ khối lượng xương giảm 0,5 – 2%/1 năm, tùy từng người. Người cao tuổi có hiện tượng mất một số lượng lớn tổ chức xương, làm độ đặc của xương giảm, xương trở nên xốp, giòn và dễ gãy. Hiện tượng này xảy ra ở cả hai giới, tuy nhiên, tốc độ mất khối xương ở phụ nữ lớn hơn nam giới. Nguyên nhân chủ yếu của hiện tượng loãng xương là do hiện tượng giảm lượng estrogen trong máu ở những phụ nữ mãn kinh; giảm hấp thu các chất khoáng, đặc biệt là calci ở người cao tuổi do giảm hấp thu của hệ tiêu hoá. Loãng xương thường gây gãy xương và chậm liền xương sau gãy ở người cao tuổi, có thể dẫn đến tử vong trong các trường hợp gãy cổ xương đùi, gãy đốt sống...[17].

Thành phần cấu tạo của một khớp bao gồm: sụn khớp, đĩa đệm (cột sống), xương dưới sụn và màng hoạt dịch. Các tế bào sụn với số lượng ít có nhiệm vụ tổng hợp các sợi collagen và chất cơ bản. Các tế bào sụn ở người trưởng thành không có khả năng sinh sản và tái tạo. Các sợi collagen và chất cơ bản có đặc tính hút và giữ nước rất mạnh, có tác dụng điều chỉnh sự đàn hồi và chịu lực của đĩa đệm và sụn khớp. Ở người cao tuổi, các tế bào sụn trở nên già, giảm khả năng tổng hợp collagen và chất cơ bản; qua đó làm giảm tính đàn hồi, giảm khả năng chịu lực của đĩa đệm và sụn khớp, gây nên tình trạng thoái hóa khớp. Theo một thống kê của Mỹ thì có tới 85% người trên 65 tuổi có biểu hiện thoái hoá khớp trên phim X quang [17]

Mệt mỏi là triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường. Có 21 bệnh nhân ở nhóm NC có triệu chứng mệt mỏi, ở nhóm chứng là 20 bệnh nhân. Sau 30 ngày điều trị can thiệp ở nhóm NC có 16/21 bệnh nhân cải thiện triệu chứng mệt mỏi trong khi ở nhóm chứng là 4/20, sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Nhân sâm, nhung hươu, ba kích, hoài sơn đã được chứng minh có tác dụng cải thiện mệt mỏi rõ rệt trên lâm sàng. Nhung hươu có tác dụng tăng cường sức khỏe, có tác dụng tốt đối với toàn thân, giúp ăn ngủ ngon, bớt mệt mỏi, làm nhanh lành các vết thương, tăng nhu động ruột, ảnh hưởng tốt đến việc chuyển hóa các chất

protid và glucid. Ngoài ra, nó còn nâng cao tính miễn dịch của cơ thể, làm tăng hồng cầu, huyết sắc tố và sự tăng sinh của tế bào lưới hồng cầu, tăng bạch cầu. Tăng cường sự phát triển, nhưng hươu có tác dụng kích thích tổ sinh dục, làm tăng nhanh thể trọng và chiều cao của chuột bạch thí nghiệm và tử cung của chuột cái phát triển, tăng nhanh sự hồi phục của xương và làm vết thương chóng lành [81][82]. Nhân sâm theo YHCT là vị thuốc đại bổ nguyên khí, bổ máu, bổ cả năm tạng, an thần ích trí. Chủ trị: người yếu, mệt mỏi, thở ngắn, chân tay lạnh, mạch đập nhỏ yếu, ăn khó tiêu, dễ tiêu phân sống, kém ăn, ho suyễn, khô khát, miệng khát nước, nóng trong người, tiểu nhiều, bệnh lâu ngày gây yếu, tim hồi hộp, kiệt sức, hay choáng ngất. Nhân sâm là một vị thuốc bổ quý hiếm trong y học cổ truyền, làm tăng thể lực và trí lực. Nó được dùng trong trường hợp cơ thể suy yếu, kiệt sức, mệt mỏi và trong thời gian dưỡng bệnh. Ba kích có tác dụng tăng sức dẻo dai, tăng sức đề kháng, tăng cường sức đề kháng chung của cơ thể đối với các yếu tố độc hại [80]. Hoài sơn vị ngọt hơi đắng, tính bình; vào kinh tỳ, phế, thận và vị. Có tác dụng ích khí dưỡng âm, kiện tỳ, bổ phế thận, sinh tân. YHCT dùng làm thuốc bổ ngũ tạng, mạnh gân xương, chữa suy nhược cơ thể, tháo đường, bổ thận; chữa đau lưng, hoa mắt chóng mặt...

Tỳ chủ cơ nhục biểu hiện: tỳ hoá sinh dinh huyết để nuôi dưỡng cơ nhục. Chức năng vận hoá mạnh yếu của tỳ có liên quan đến cơ nhục rắn chắc hay mềm yếu. Tỳ chủ tứ chi: thông qua tác dụng vận hoá thăng thanh của tỳ khí để vận chuyển các chất tinh vi của thủy cốc đến tận tứ chi của cơ thể, nhằm duy trì hoạt động sinh lý bình thường của tứ chi. Tỳ khí kiện vận tốt sẽ làm cho tứ chi được cử động linh hoạt, hoạt động nhanh, mạnh, có lực. Ngược lại, nếu tỳ mất kiện vận, tứ chi được nuôi dưỡng kém sẽ trở nên mệt mỏi, không muốn hoạt động. Tạng Thận là nguồn gốc của tiên thiên, tạng Tỳ là nguồn gốc của hậu thiên. Sự duy trì hoạt động sống do sự hợp tác giữa tiên thiên và hậu thiên quyết định. do Thận dương hay Thận khí giúp cho tạng Tỳ vận hóa được tốt, nếu Thận dương hư thì Tỳ dương cũng hư gây các triệu chứng tay chân lạnh, sợ lạnh, sắc mặt trắng xanh...[17][108].

Mất ngủ là triệu chứng thường gặp ở đối tượng người cao tuổi. Đây cũng là triệu chứng gặp nhiều thứ 2 ở các bệnh nhân trong nghiên cứu. Sau 30 ngày điều trị ở nhóm NC có 20/23 bệnh nhân cải thiện tình trạng mất ngủ còn ở nhóm chứng chỉ có 4/24 bệnh nhân có cải thiện, sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê

$p < 0,05$. Các vị thuốc trong viên nang Linh Lộc Sơn có nhân sâm đại bổ nguyên khí, ích huyết, kiện tỳ ích phế, an thần ích trí, chủ trị tỳ hư, kém ăn, tân dịch thương tổn, tâm hồi hộp, suy tim kiệt sức, hay choáng ngất. Nhung hươu có tác dụng bổ thận dương, ích tinh huyết. Hà thủ ô dưỡng huyết, bổ can thận, chủ trị huyết hư thiếu máu. Từ đó làm tâm huyết đầy đủ, kiện tỳ ích khí huyết, tâm thận giao nhau mà triệu chứng mất ngủ giảm đi [56][80][81].

Rối loạn giấc ngủ là tình trạng thay đổi cả về thời lượng và chất lượng giấc ngủ. Người bệnh có thể ngủ ít, mất ngủ hoặc ngủ quá nhiều. Tuy nhiên, đa số rối loạn giấc ngủ người cao tuổi là ngủ ít, mất ngủ. Người bệnh có thể lâm vào tình trạng khó vào giấc, hay tỉnh giấc, ngủ không sâu, hay mê... và do đó thường có cảm giác mệt mỏi, uể oải, ngủ gà vào ban ngày. Rối loạn giấc ngủ làm ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của người bệnh. Tình trạng mất ngủ tăng dần theo tuổi. Thông thường, có khoảng 10 – 20% người trưởng thành bị mất ngủ vì nhiều nguyên nhân khác nhau, nhưng tỷ lệ này tăng đến 50% đối với người cao tuổi. Tuy nhiên, tình trạng mất ngủ chỉ xảy ra với những người già mắc một bệnh nào đó hoặc có những vấn đề về sức khỏe tâm thần. Có nhiều yếu tố gây mất ngủ ở người cao tuổi bao gồm: giảm hoạt động thể lực, ít tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, giảm ngưỡng bị đánh thức (dễ bị thức giấc hơn), thay đổi nhịp sinh học, giảm khả năng phục hồi các chức năng của cơ thể khi cơ thể bị lão hoá... Ngoài ra, các bệnh lý toàn thân như: sa sút trí tuệ, bệnh lý mạch máu não, viêm đường hô hấp, đau xương khớp, bệnh lý tim mạch... đều làm giảm chất lượng giấc ngủ. Những người nhàn rỗi, ít luyện tập thể dục thể thao hay phàn nàn rằng họ bị mất ngủ ban đêm nhưng trên thực tế, họ thường xuyên ngủ gà vào ban ngày và tổng số giờ ngủ trong ngày của họ đã đủ 8 giờ [17].

Theo YHCT, mất ngủ thuộc phạm vi chứng “thất miên”. Có rất nhiều nguyên nhân gây mất ngủ. Tùy theo từng thể bệnh mà có những nguyên nhân khác nhau. Theo “Hoàng đế Nội kinh tố vấn”: âm dương không cân bằng, ngũ tạng thất hòa, tinh khí hư tổn là nguyên nhân chủ yếu của loại bệnh này. Người già mất ngủ là do tuổi già sức suy, khí huyết hư tổn, cơ nhục khô héo, dưỡng khí không thông, khí của ngũ tạng đảo lộn, âm huyết suy yếu, dương khí quá thịnh nội phá nên ban ngày không có tinh thần, ban đêm không ngủ được; hoặc tâm âm không đủ, hư hỏa bốc lên làm cho mạch dương kiêu thịnh gây ra mất ngủ vì mạch dương kiêu chủ về ngủ.

Tuệ Tĩnh trong "Nam dược thần hiệu" cho rằng: "Mất ngủ có ba nguyên nhân là người già yếu dương khí suy hay ốm khỏi còn yếu mà không ngủ được; đàm tụ ở đờm kinh, thần không yên mà không ngủ; lại có chứng tâm kinh nóng phiền, đờm kinh hàn lạnh mà không ngủ được". Hải Thượng Lãn ông Lê Hữu Trác trong "Y trung quan kiện" cho rằng: "Tâm là nơi chứa thần, thống nhiếp huyết mạch; can là nơi chứa hồn, chứa huyết; tỳ là nơi chứa ý và sinh ra huyết. Phàm chứng mất ngủ là do âm hư huyết kém; thần, hồn và ý đều bị thương tổn. Cho nên về phép chữa và xử phương cũng không ngoài ba kinh tâm, can và tỳ". Tóm lại: nguyên nhân gây mất ngủ ở người cao tuổi bao gồm: khí huyết trong cơ thể hư suy, không nuôi dưỡng được tâm. Lo nghĩ quá độ mà ảnh hưởng đến tâm tỳ. Sợ hãi, lo lắng thái quá, không dám quyết đoán khiến cho tâm đờm khí hư, thần hồn không yên gây mất ngủ. Thận âm hư không tiềm được dương, không chế được hỏa, gây chứng tâm thận bất giao; hoặc thận tinh hư tổn, không sinh tủy, từ đó không nuôi dưỡng được não, làm cho não tủy thất dưỡng mà gây chứng mất ngủ. Ăn uống không điều độ gây thực tích sinh đờm thấp ủng trệ, làm vị bất hòa, dẫn đến mất ngủ. Vì vậy, việc điều trị chủ yếu quan tâm đến các tạng phủ tâm, tỳ, thận, đờm [17][108].

Lưỡi nhợt rêu trắng ở nhóm NC gặp ở 23/30 bệnh nhân, nhóm chứng là 22/30 bệnh nhân, sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Sau 30 ngày điều trị can thiệp nhóm NC có 17/23 bệnh nhân cải thiện triệu chứng, nhóm chứng là 2/22 bệnh nhân có cải thiện, sự khác biệt giữa 2 nhóm sau điều trị có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Triệu chứng khát nhiều ở nhóm NC có 10 bệnh nhân, nhóm chứng là 11 bệnh nhân, sau 30 ngày điều trị nhóm NC có 4 BN cải thiện nhóm chứng có 2 bệnh nhân cải thiện, sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Do bệnh nhân trong nghiên cứu được kiểm soát đường huyết và HbA1C khá tốt nên trên lâm sàng không ghi nhận nhiều bệnh nhân có triệu chứng khát.

Các biến chứng mạn tính của ĐTD có rất nhiều, trong các biến chứng thần kinh thì hay gặp nhất là tê bì/giảm cảm giác bàn chân. Triệu chứng thường xuất hiện đối xứng 2 bên, biểu hiện gồm tê bì, dị cảm, tăng cảm giác và đau. Giai đoạn sau bệnh nhân có thể mất cảm giác. Cơ chế là do chuyển hóa glucose theo con đường polyol gây tích tụ sorbitol tại các dây thần kinh giảm myoinositol là năng lượng

chính của sợi dây thần kinh, thiếu máu nuôi dưỡng thần kinh dẫn đến hậu quả biến chứng vi mạch nuôi dưỡng thần kinh [18][19]. Sau 30 ngày điều trị can thiệp triệu chứng tê bì/giảm cảm giác bàn chân ở nhóm NC có 6/16 bệnh nhân cải thiện nhóm chứng có 1/15 bệnh nhân cải thiện, có sự khác biệt giữa 2 nhóm tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p>0,05$. Tê bì tay chân do tiêu khát lâu ngày gây thương tổn hao huyết, khí âm lưỡng hư, kinh lạc hư sáp nên không nuôi dưỡng được chi thể cơ nhục gây nên. Điều trị chủ yếu dùng pháp ích khí dưỡng âm dưỡng huyết. Trong bài thuốc có vị thuốc nhân sâm, hà thủ ô, nhưng hươu có tác dụng bổ khí ích khí, bổ huyết dưỡng huyết nên cũng sẽ triệu chứng dị cảm cũng sẽ giảm.

Triệu chứng liệt dương gặp ở các bệnh nhân nam sau 30 ngày điều trị can thiệp nhóm NC có 4/12 bệnh nhân có cải thiện còn ở nhóm chứng gặp 13 bệnh nhân không có sự cải thiện, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p>0,05$. Khi nam giới già đi, tỷ lệ cơ trơn và thể hang (một hệ thống mạch máu chằng chịt, chia ra nhiều nhánh nhỏ, chạy dọc theo chiều dài dương vật, có hình xoắn) giảm dần, cấu trúc trở nên lỏng lẻo dẫn đến xơ hóa và không duy trì được sự cương cứng. Đồng thời, việc thiếu hụt testosterone cũng khiến giảm chức năng tinh hoàn ở nam giới cao tuổi. Bệnh đái tháo đường gây trở ngại cho chức năng cương dương ở người già. Người bệnh đái tháo đường có nhiều nguy cơ liệt dương người không mắc bệnh. Đường huyết tăng làm kích thích sản xuất các loại oxy phản ứng gây cản trở sinh lý cương dương. Các biến chứng mạch máu và thần kinh ở người tiểu đường cũng góp phần gây nên mức độ nghiêm trọng của liệt dương ở nam giới cao tuổi [17][34].

Mạch trầm gặp ở nhóm NC là 27/30 bệnh nhân, nhóm chứng là 26/30 bệnh nhân không có sự khác biệt giữa 2 nhóm $p>0,05$. Sau 30 ngày điều trị có 5/27 bệnh nhân nhóm NC cải thiện, nhóm chứng có không có bệnh nhân cải thiện có sự thay đổi giữa 2 nhóm tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p>0,05$. Do thời gian nghiên cứu chỉ trong 30 ngày chưa đủ thời gian, chưa đủ dài lâu để có sự cải thiện rõ trên mạch của bệnh nhân.

Trong YHCT chẩn đoán và đánh giá kết quả điều trị chủ yếu dựa vào triệu chứng lâm sàng. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm triệu chứng cơ năng đa số được cải thiện ngoài ra còn một số triệu chứng cơ năng khác của bệnh nhân chưa được cải thiện.

Theo ý kiến của chúng tôi có thể do cỡ mẫu của nghiên cứu còn ít, bên cạnh đó việc đánh giá mức độ cải thiện các triệu chứng lâm sàng theo YHCT còn mang tính chủ quan, phụ thuộc vào trình độ đánh giá và kinh nghiệm lâm sàng của người thực hiện nghiên cứu, cho nên không thể tránh khỏi sai số. Tuy nhiên, bằng những kết quả trên có thể kết luận thuốc có tác dụng cải thiện tương đối rõ các triệu chứng lâm sàng.

4.4. Tác dụng không mong muốn của viên nang Linh Lộc Sơn

Trong quá trình nghiên cứu trên lâm sàng không ghi nhận các tác dụng không mong muốn như nôn, buồn nôn, mẫn ngứa, đau bụng, táo bón, tiêu chảy...

Về cận lâm sàng, như đã trình bày ở trên, viên nang Linh Lộc Sơn không gây ảnh hưởng đến chức năng thận và không gây độc với tế bào gan. Chúng ta có thể thấy các chỉ số đánh giá chức năng gan ở nhóm NC sau điều trị có xu hướng giảm AST giảm từ $25,95 \pm 7,94$ U/L xuống $24,11 \pm 6,85$, ALT từ $30,57 \pm 10,13$ U/L giảm xuống $29,24 \pm 6,09$ U/L điều này có nghĩa viên nang Linh Lộc Sơn có xu hướng làm cải thiện chức năng gan của bệnh nhân mặc dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Chỉ số ure, creatinin, trước và sau điều trị sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê và vẫn nằm trong giới hạn bình thường.

Trong cơ thể thận là một cơ quan bài tiết. Nhu mô thận rất dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh. Vì vậy, khi đưa bất kì một chế phẩm hay một thuốc bất kì nào vào cơ thể, đều có thể gây độc, làm tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng của thận. Đánh giá chức năng thận sau khi dùng chế phẩm hay thuốc, thường dùng xét nghiệm định lượng creatinin máu và ure máu. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ creatinin máu và ure máu thay đổi không có ý nghĩa thống kê sau 30 ngày uống thuốc ($p > 0,05$) ở cả nhóm NC và nhóm chứng.

Trong cơ thể gan là một cơ quan đảm nhận rất nhiều chức năng rất quan trọng. Khi sử dụng một chế phẩm hay thuốc bất kì nào vào cơ thể có thể gây độc với gan, làm ảnh hưởng đến các tế bào gan và dẫn đến suy giảm chức năng gan. Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, việc định lượng hoạt độ các enzym có nguồn gốc tại gan có trong huyết thanh là cần thiết. Kết quả cho thấy nồng độ 2 enzym ALT và AST trong huyết thanh sau 30 ngày uống thuốc liên tục có sự thay đổi nhẹ so với trước uống thuốc nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) ở cả nhóm NC và nhóm chứng.

Như vậy viên nang Linh Lộc Sơn không gây tác dụng không mong muốn nào trên lâm sàng và cận lâm sàng. Các bệnh nhân đều cải thiện tốt tinh mệt mỏi, giúp bệnh nhân ăn uống tốt, ngủ tốt lên.

Trong nghiên cứu khi đánh giá về số lượng hồng cầu chúng tôi ghi nhận thấy ở nhóm NC tăng từ $4,4 \pm 0,54$ T/L đến $4,51 \pm 0,49$ T/L sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Tuy nhiên mức tăng vẫn nằm trong giới hạn sinh lý. Do viên nang Linh Lộc Sơn có tác dụng ôn bổ thận dương từ đó thúc đẩy công năng của tỳ vị, nhờ vậy mà tăng cường sinh hóa ra khí huyết. Trong thành phần của viên nang Linh Lộc Sơn cũng có các vị thuốc có tác dụng bổ huyết sinh huyết như hà thủ ô và nhung hươu. Hà thủ ô và nhung hươu đã được chứng minh có tác dụng tăng cường chức năng miễn dịch mạnh và tăng tạo hồng cầu. Theo YHCT hà thủ ô quy kinh can, thận có tác dụng huyết, bổ can thận chủ trị: huyết hư thiếu máu, da xanh, gầy, tóc bạc sớm. Nhung hươu cũng quy kinh thận, can.... Có tác dụng bổ thận dương, ích tinh huyết, mạnh gân cốt.

Chỉ số glucose huyết tương giảm sau 30 ngày điều trị can thiệp ở nhóm NC từ $6,32 \pm 0,92$ mmol/l xuống $5,84 \pm 1,14$ mmol/l và có sự khác biệt với nhóm chứng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Đái tháo đường hay chứng tiêu khát theo YHCT do nhiều nguyên nhân gây ra mà hậu quả là làm cho phế, vị, thận hư dẫn tới chính khí cơ thể bị tổn thương. Âm hư lâu ngày sinh nội nhiệt gây thiêu đốt tân dịch từ đó làm tăng đường huyết đều ảnh hưởng tới thận. Khi dùng viên nang Linh Lộc Sơn thận khí hóa bàng quang tốt hơn tăng sinh tân dịch dẫn đến đường huyết giảm. Các thành phần nhân sâm, hoài sơn, ba kích có trong viên nang Linh Lộc Sơn đã được nghiên cứu chứng minh có tác dụng làm giảm glucose máu. Nhân sâm theo YHCT có tác dụng sinh tân chủ trị tân dịch thương tổn, miệng khát nước, nội nhiệt tiêu khát, bệnh lâu ngày gầy yếu. Hoài sơn bổ tỳ, dưỡng vị, sinh tân, chủ trị tiêu khát. Khả năng hạ đường huyết còn do bệnh nhân tuân thủ tốt chế độ ăn uống, tập luyện thể dục thể thao trong giai đoạn nghiên cứu nên mức đường huyết giảm tốt hơn [17][80][81].

Viên nang Linh Lộc Sơn ngoài tác dụng tăng hỗ trợ cường miễn dịch trên bệnh nhân đái tháo đường người cao tuổi còn có tác dụng hỗ trợ giảm đường huyết, giảm AST, ALT.

KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu “Đánh giá tác dụng hỗ trợ tăng cường miễn dịch của viên nang Linh Lộc Sơn trên người bệnh đái tháo đường cao tuổi” tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh, chúng tôi đưa ra một số kết luận như sau:

1. Viên nang Linh Lộc Sơn có tác dụng tăng cường miễn dịch cho người bệnh đái tháo đường cao tuổi. Sau 30 ngày điều trị nhóm uống viên nang Linh Lộc Sơn có tổng số lượng bạch cầu, số lượng bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu lympho tăng hơn trước nghiên cứu và so với nhóm chứng; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,05$. Có xu hướng làm tăng chỉ số IL-2 tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.
2.
 - Viên nang Linh Lộc Sơn có tác dụng cải thiện rõ rệt một số triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân đái tháo đường. Sau 30 ngày, số lượng người bệnh nhóm nghiên cứu có triệu chứng như tiểu nhiều, mệt mỏi, mất ngủ, sợ lạnh, người rét, lưng gối đau mỏi, lưỡi nhợt rêu trắng giảm rõ rệt so với trước nghiên cứu và so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,05$.
 - Không ghi nhận tác dụng không mong muốn nào trên lâm sàng và cận lâm sàng của viên nang Linh Lộc Sơn.
 - Viên nang Linh Lộc Sơn còn có tác dụng hỗ trợ giảm glucose máu sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Giảm AST, ALT tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$

KIẾN NGHỊ

Dựa vào kết quả nghiên cứu “Đánh giá tác dụng hỗ trợ tăng cường miễn dịch của viên nang Linh Lộc Sơn trên người bệnh đái tháo đường cao tuổi” chúng tôi đưa ra kiến nghị như sau:

- Nghiên cứu trên cỡ mẫu trên lâm sàng với số lượng lớn hơn và thời gian nghiên cứu lâu dài hơn

- Nghiên cứu thêm các chỉ số miễn dịch khác trên lâm sàng để đánh giá toàn diện hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2020), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường típ 2* (Ban hành kèm theo quyết định số 5481/QĐ-BYT ngày 30/12/2020).
2. Vinod Kumar Rajana (2017), Immune dysfunction in diabetes mellitus (DM), *International Journal of Health Sciences & Research*, 7(12):256-275.
3. Suzanne E. Geerlings, Andy I.M. Hoepelman (1999), Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM), *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 1999 Dec;26(3-4):259-265.
4. International Diabetes Federation (2021), *IDF Diabetes Atlas*, 10th ed Brussels, Belgium.
5. Berbudi et al (2020), Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System, *Current Diabetes Reviews*, 2020, Vol. 16:442-449.
6. Saroj Priyanka, Verma Mansi, Jha KK, Pal Manju (2012), An overview on immunomodulation, *Journal of Advanced Scientific Research*, Feb2012, Vol. 3 Issue 1, p7-12. 6p
7. Ibrahim Jantan, Waqas Ahmad, and Syed Nasir Abbas Bukhari (2015), Plant-derived immunomodulators: an insight on their preclinical evaluation and clinical trials, *Frontiers in Plant Science*, 6: 655.
8. Bertram G. Katzung, Todd W. Vanderah (2020), *Basic and Clinical Pharmacology*, 15th Edition, McGraw Hill Education.
9. Haquea MR, Ansaria SH and Rashikhby A (2013), Coffea arabica seed extract stimulate the cellular immune function and cyclophosphamide-induced immunosuppression in mice, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 12(1) 101-108.
10. Bộ môn miễn dịch - sinh lý bệnh (2014), *Miễn dịch học*, Trường Đại học Y Hà Nội, Nhà xuất bản Y học.
11. Phan Thị Phi Phi (2015), *Miễn dịch học đại cương*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam.
12. Mai Văn Điền (2009), *Miễn dịch học*. Nhà xuất bản Y học.
13. Perera Molligoda Arachchige, Arosh Shavinda (2021). Human NK cells: From development to effector functions, *Innate Immunity*, 27(3): 212–229.

14. Gene Mayer, PhD Emertius Professor of Pathology, Microbiology and Immunology University of South Carolina. Biên dịch: Nguyễn Văn Đô, Bộ môn Sinh lý bệnh-Miễn dịch, Trường Đại học Y Hà Nội.
15. Ngô Quý Châu (2020), *Bệnh học nội khoa Tập 2*, Đại Học Y Hà Nội, Nhà xuất bản Y Học.
16. Matthew C. Riddle, et al, American Diabetes Association standards of medical care in diabetes - 2019. *Diabetes Care* 2020.
17. Bộ Y tế (2009), *Lão khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam.
18. Đỗ Trung Quân (2010), *Bệnh nội tiết chuyển hóa*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam.
19. Đỗ Trung Quân (2007), *Đái tháo đường và điều trị*, Nhà xuất bản y học.
20. Restrepo B.I, Twahirwa M, Rahbar M.H, Schlesinger L.S (2014), Phagocytosis via complement or Fc-gamma receptors is compromised in monocytes from type 2 diabetes patients with chronic hyperglycemia, *PLoS One*, 9(3): e92977.
21. Pavlou S, Lindsay J, Ingram R, Xu H, Chen M (2018), Sustained high glucose exposure sensitizes macrophage responses to cytokine stimuli but reduces their phagocytic activity. *BMC Immunol*, 19(1):24.
22. Peleg AY, Weerathna T, McCarthy JS, Davis TM (2007), Common infections in diabetes: Pathogenesis, management and relationship to glycaemic control, *Diabetes Metab Res Rev*, 23:3-13.
23. Nirmal J, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW (1999), Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 341:1906-12.
24. Vardakas KZ, Siempos II, Falagas ME (2007), Diabetes mellitus as a risk factor for nosocomial pneumonia and associated mortality, *Diabet Med*, 24:1168-71.
25. Tsiotra, Panayoula C., Eleni Boutati, George Dimitriadis, and Sotirios A. Raptis (2013), High Insulin and Leptin Increase Resistin and Inflammatory Cytokine Production from Human Mononuclear Cells, *BioMed Research International* 2013, 487081.
26. Price CL, Al Hassi HO, English NR, Blakemore AI, Stagg AJ, Knight SC (2010), Methylglyoxal modulates immune responses: relevance to diabetes, *J Cell Mol Med* ;14:1806-15.

27. Flyvbjerg A (2010), Diabetic angiopathy, the complement system and the tumor necrosis factor superfamily, *Nat Rev Endocrinol*, 6: 94-101.
28. Geerlings SE, Brouwer EC, Van Kessel KC, Gaastra W, Stolck RP, Hoepelman AI (2000), Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus, *Eur J Clin Invest*, 30:995-1001.
29. Reinhold D, Ansorge S, Schleicher E.D (1996), Elevated glucose levels stimulate transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), suppress interleukin IL-2, IL-6 and IL-10 production and DNA synthesis in peripheral blood mononuclear cells, *Horm Metab Res*, 28(6):267-270.
30. Khoa Y học cổ truyền, trường đại học y Hà Nội (2006), *Nội kinh*, Nhà xuất bản y học.
31. Khoa Y học cổ truyền, trường đại học y Hà Nội (2002), *Thương hàn luận*, Nhà xuất bản y học.
32. Khoa Y học cổ truyền, trường đại học y Hà Nội (2001), *Kim quỹ yếu lược*, Nhà xuất bản y học.
33. Hải Thượng Lãn Ông Lê Hữu Trác (2008), *Hải thượng y tông tâm lĩnh*, Nhà xuất bản y học.
34. Khoa Y học cổ truyền, trường đại học y Hà Nội (2006), *Chuyên đề nội khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản y học.
35. Khoa Y học cổ truyền, trường đại học y Hà Nội (2012), *Bệnh học nội khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản y học,
36. Nguyễn Thị Bay, Vai trò của thuốc YHCT & hoạt động hệ miễn dịch của cơ thể, *Tạp chí Sức Khỏe*, <http://www.tcsuckhoe.com/vai-tro-cua-thuoc-yhct-hoat-dong-mien-dich-cua-co-the/>.
37. Phạm Thủy Phương, Trương Việt Bình, Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Thùy Dương, Nguyễn Trọng Thông (2014), Nghiên cứu tác dụng kích thích miễn dịch của Hồi xuân hoàn trên chuột nhắt trắng bị gây suy giảm miễn dịch bằng cyclophosphamid, *Tạp chí dược học*, Tập 54 số 9, Trang 25-30.
38. Phạm Thị Vân Anh (2011), Nghiên cứu tác dụng kích thích miễn dịch và chống oxy hóa của cao quả nhàu trên động vật thực nghiệm, *Luận án tiến sĩ Y học*, Trường đại học y Hà Nội.

39. Nguyễn Phương Thanh, Nguyễn Chí Dũng, Nguyễn Trọng Thông (2020). Tác dụng kích thích miễn dịch của viên nén Livganic trên mô hình suy giảm miễn dịch mạn tính bằng cyclophosphamid ở chuột nhắt trắng, *Tạp chí Y học Việt Nam*, Tập 491 tháng 6 số 1, tr. 261-266.
40. Lin, Yu- Li, et al (2005), “Polysaccharide purified from *Ganoderma lucidum* induced activation and maturation of human monocyte- derived dendritic cells by the NF- κ B and p38 mitogen- activated protein kinase pathways”, *Journal of leukocyte biology*, 78(2), pp. 533-543.
41. Xiaojuan He, Xuyan Niu, Jian Li, Shaohua Xu, Aiping Lu (2012), Immunomodulatory activities of five clinically used Chinese herbal polysaccharides, *Journal of Experimental and Integrative Medicine*, 2(1):15-27
42. Lee EJ, Ko E, Lee J, Rho S, Ko S, Shin MK, Min BI, Hong MC, Kim SY, Bae Hm (2004), Ginsenoside Rg1 enhances CD4(+) T-cell activities and modulates Th1/Th2 differentiation, *Int Immunopharmacol*, 4:235–244.
43. Hwang I, Ahn G, Park E, Ha D, Song JY, Jee Y (2011), An acidic polysaccharide of *Panax ginseng* ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and induces regulatory T cells, *Immunol Lett*, 138:169–178.
44. Liou CJ, Huang WC, Tseng J (2005), Long-term oral administration of ginseng extract modulates humoral immune response and spleen cell functions, *Am J Chin Med*, 33:651–661.
45. Sien-Hung Yang, Chia-Li Yu, Yi-Han Yang, Yi-Hsun Yang (2016), The immune-modulatory effects of a mixed herbal formula on dendritic cells and CD4+T lymphocytes in the treatment of dust mite allergy asthma and perennial allergic rhinitis, *Journal of Asthma*, Volume 53, Issue 4, 446-451.
46. Eun HyeKim et al (2009), Anti-inflammatory effects of *Scutellaria baicalensis* extract via suppression of immune modulators and MAP kinase signaling molecules, *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 126, Issue 2, 12 November 2009, Pages 320-33.
47. Hengfeng Liao, Jun Ye, Lili Gao, Yuling Liu (2021), The main bioactive compounds of *Scutellaria baicalensis* Georgi. For alleviation of inflammatory

- cytokines: A comprehensive review, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 133, 110917.
48. Hong-Di Ma, Yan-Ru Deng, Zhigang Tian, Zhe-Xiong Lian (2013), Traditional Chinese Medicine and Immune Regulation, *Clinic Rev Allerg Immunol*, 44:229–241.
49. Zhihong Liu et al (2020), TCMIO: A Comprehensive Database of Traditional Chinese Medicine on Immuno-Oncology, *Frontiers in Pharmacology*, Volume 11, Article 439.
50. Tingting Liu, Hui Cao, Yachun Ji, Yufeng Pei, Zhihong Yu, Yihong Quan & Ming Xiang (2015), “Interaction of dendritic cells and T lymphocytes for the therapeutic effect of Danggui Liu Huang decoction to autoimmune diabetes,” *Scientific Reports*, 5(1):13982.
51. Zezheng Gao, Qingwei Li, Xuemin Wu, Xuemin Zhao, Linhua Zhao, Xiaolin (2017), New Insights into the Mechanisms of Chinese Herbal Products on Diabetes: A Focus on the “Bacteria-Mucosal Immunity-Inflammation-Diabetes” Axis - October 2017, *Journal of Immunology Research* (1):1-13.
52. 方朝晖, 张念志, 韩明向, 周宜轩(2001), 益气养阴活血法对 II 型糖尿病患者免疫功能的影响, *中国中医药信息杂志*, 2001 年第 011 期 | 47-4868 | 共 3 页
53. Li YB, Zhang WH, Liu HD, Liu Z., Ma SP (2016), “Protective effects of Huanglian Wendan decoction against cognitive deficits and neuronal damages in rats with diabetic encephalopathy by inhibiting the release of inflammatory cytokines and repairing insulin signaling pathway in hippocampus,” *Chinese Journal of Natural Medicines*, vol.14, no.11, pp.813–822.
54. Juan Bai, Yingting Zhu, Ying Dong (2016), “Response of gut microbiota and inflammatory status to bitter melon (*Momordica charantia* L.) in high fat diet induced obese rats,” *Journal of Ethnopharmacology*, vol.194, pp.717–726.
55. Nguyễn Duy Cường (2022), Đánh giá tác dụng điều biến miễn dịch của viên nang Linh Lộc Sơn trên động vật thực nghiệm, *Luận văn thạc sĩ y học*, Học viện y dược học cổ truyền Việt Nam.
56. Bộ Y Tế (2017), *Dược điển Việt Nam V*, Nhà xuất bản Y học.

57. Jie YH, Cammisuli S, Baggiolini M (1984), Immunomodulatory effects of Panax ginseng C.A. Meyer in the mouse, *Agents Actions*, 15:386–391.
58. Kitts D, Hu C, Efficacy and safety of ginseng, *Public Health Nutr*, 3:473–485.
59. Kang Soo Won, Min Hye Young (2012), Ginseng, the 'Immunity Boost': The Effects of Panax ginseng on Immune System, *Journal of Ginseng Research*, Volume 36 Issue 4, Pages.354-368.
60. Bộ Y Tế (2011), *Dược liệu học*, Nhà xuất bản Y học.
61. Shin JY, Song JY, Yun YS, Yang HO, Rhee DK, Pyo S (2002), Immunostimulating effects of acidic polysaccharides extract of Panax ginseng on macrophage function, *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 24:469–482.
62. Lim DS, Bae KG, Jung IS, Kim CH, Yun YS, Song JY (2002), Anti-septicaemic effect of polysaccharide from Panax ginseng by macrophage activation, *J Infect*, 45:32–38.
63. Scaglione F, Ferrara F, Dugnani S, Falchi M, Santoro G, Fraschini F (1990), Immunomodulatory effects of two extracts of Panax ginseng C.A. Meyer, *Drugs Exp Clin Res*, 1990;16:537–542.
64. Liou CJ, Huang WC, Tseng J (2005), Long-term oral administration of ginseng extract modulates humoral immune response and spleen cell functions, *Am J Chin Med*, 33:651–661.
65. Liou CJ, Li ML, Tseng J (2004), Intraperitoneal injection of ginseng extract enhances both immunoglobulin and cytokine production in mice, *Am J Chin Med*, 32:75–88.
66. Na HS, Lim YJ, Yun YS, Kweon MN, Lee HC (2010), Ginsan enhances humoral antibody response to orally delivered antigen, *Immune Netw*, 10, 5-14.
67. Kim JY, Germolec DR, Luster MI (1990), Panax ginseng as a potential immunomodulator: studies in mice, *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 12:257–276.
68. See DM, Broumand N, Sahl L, Tilles JG (1997), In vitro effects of echinacea and ginseng on natural killer and antibody-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency syndrome patients, *Immunopharmacology*, 35:229–235.

69. Kenarova B, Neychev H, Hadjiivanova C, Petkov VD (1990), Immunomodulating activity of ginsenoside Rg1 from *Panax ginseng*, *Jpn J Pharmacol*, 54:447–454.
70. Berek L, Szabo D, Petri IB, Shoyama Y, Lin YH, Molnar J (2001), Effects of naturally occurring glucosides, solasodine glucosides, ginsenosides and parishin derivatives on multidrug resistance of lymphoma cells and leukocyte functions, *In Vivo*, 5:151–156.
71. Hwang I, Ahn G, Park E, Ha D, Song JY, Jee Y (2011), An acidic polysaccharide of *Panax ginseng* ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and induces regulatory T cells, *Immunol Lett*, 138:169–178.
72. Lee EJ, Ko E, Lee J, Rho S, Ko S, Shin MK, Min BI, Hong MC, Kim SY, Bae H (2004), Ginsenoside Rg1 enhances CD4(+) T-cell activities and modulates Th1/Th2 differentiation, *Int Immunopharmacol*, 4:235–244.
73. Rathod D.B, Suman Lahiri, Yadav G.K, Shah M.B (2010), Immunomodulatory and antioxidant activity of *Curculigo orchioides* Gaertn, *International Journal of PharmTech Research*, Vol.2 No.2 pp.1197-1203 ref.29.
74. AR Bafna, SH Mishra (2006), Immunostimulatory effect of methanol extract of *Curculigo orchioides* on immunosuppressed mice, *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 104, Issues 1–2, 8 March 2006, pp.1-4.
75. Nagendra Singh Chauhan 1, Vikas Sharma, Mayank Thakur, Vinod Kumar Dixit (2010), *Curculigo orchioides*: the black gold with numerous health benefits, *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 8(7):613-623.
76. Seulah Kim, Seulmee Shin, Bobae Hyun, Hyunseok Kong, Shinha Han, Aeri Lee, Seungjeong Lee, and Kyungjae Kim (2012), Immunomodulatory Effects of *Dioscoreae Rhizome* Against Inflammation through Suppressed Production of Cytokines Via Inhibition of the NF- κ B Pathway, *Immune network*, Volume 12 Number 5.
77. Anfu Guo et al. (2019), "Study on Hypoglycemic Effect of the Drug Pair of *Astragalus Radix* and *Dioscoreae Rhizoma* in T2DM Rats by Network Pharmacology and Metabonomics", *Molecule*, 24, pp. 4050.

78. Kim Min-Jung et al. (2013), "Effects of Dioscoreae Rhizoma (SanYak) on Peripheral Neuropathy and its Safety", *Journal of Pharmacopuncture*, 16.
79. Zhang Zhiguo et al. (2014), "Treatment with Rhizoma Dioscoreae Extract Has Protective Effect on Osteopenia in Ovariectomized Rats", *The Scientific World Journal*, pp 645975.
80. Viện Dược liệu (2016), *Danh lục cây thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật.
81. Đỗ Tất Lợi (2006), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản y học.
82. Hoàng Duy Tân (2006), *Đông dược học*, Nhà xuất bản Đồng Nai.
83. The United Nations (2021), "World Population Prospect 2019," 11/2019, <https://population.un.org/wpp/Publications/>
84. The Vietnam General Statistic Office (2021), "National Survey on Population and Housing 2019," 2020, <https://gso.gov.vn>
85. Ngọc Linh (2021), "Aging Population and Challenges for Vietnam," Figures and Events Review, 08/2020, <http://consosukien.vn/gia-hoa-dan-so-va-thachthuc-doi-voi-viet-nam.htm>.
86. Nguyen Quoc Anh (2021), "From Fast Aging Population in Vietnam: Opportunities and Challenges," Propaganda Journal, 03/2020, <http://tuyengiao.vn/dan-so-va-phat-trien/tu-xuhuong-gia-hoa-dan-so-nhanh-o-viet-nam-co-hoiva-thach-thuc-127050>.
87. The Vietnam General Statistic Office and United Nations' Fund for Population in Vietnam (2016), "Forecasting Population in Vietnam 2014-2049," *Vietnam News Agency Publishing House*, Hanoi, 11/2016.
88. Dinh Nam (2021), "In 2021: All Aged People Have Social Security," *Online Government Newspaper*, 01/2021, <http://baochinhphu.vn/Thoi-su/Nam2021-Tat-ca-nguoi-cao-tuoi-deu-coBHYT/419886.vgp>.
89. Gia Han, "Conference on Aging Population and Health Care Issue in Vietnam," Online Newspaper of General Office for Population and Family Planning, 12/2019, <http://gopfp.gov.vn/tin-chitiet/-/chi-tiet/hoi-thao-gia-hoa-dan-so-va-suckhoe-nguoi-cao-tuoi-nghien-cuu-doc-va-vai-trocong-tac-vien-dan-so-trong-cssk-nguoi-cao-tuoitai-cong-%C4%91ong-9407-2.html>

90. Nguyen Thi Linh Giang, “Implementing the Policy for Old People Currently,” *State Management Review*, 12/2020, <https://www.quanlynhanuoc.vn/2020/12/21/thuchien-chinh-sach-cho-nguoi-cao-tuoi-o-viet-namhien-nay>
91. Lý Đại Hùng (2022), Già hóa dân số tại Việt Nam: Xu hướng và giải pháp-The Aging Population in Vietnam: Trend and Policy, *Kinh tế và Kinh doanh -ĐHQG Hà Nội* - 2022 - no.01 - tr.62-70
92. Bùi Thị Minh Phượng; Nguyễn Thế Điệp; Trần Như Quỳnh; Hoàng Thị Thúy Diệu (2022). Nhận xét mối liên quan giữa chỉ số hóa sinh máu với microalbumin nước tiểu ở bệnh nhân đái tháo đường typ II tại Bệnh viện Đại học Y Thái Bình, *Tạp chí Y học Việt Nam (Tổng hội Y học Việt Nam)* - 2022 - no.2 - tr.214-218.
93. Lam Ngan; Khon vi lay khin tha vong (2022). Nghiên cứu nhận thức và thực hành việc kiểm soát đường máu của bệnh nhân đái tháo đường típ 2 tại Bệnh viện Trung ương 103 Quân đội nhân dân Lào, *Y dược Lâm sàng 108*, 2022 - no. SDB11 - tr.122-127.
94. Lê Quang Minh, Nguyễn Nguyên Trang (2021). Kiểm soát glucose máu và mối liên quan với các yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2, *Tạp chí Nội tiết và Đái tháo đường*, no.49 - tr.25-37.
95. Nguyễn Trung Anh, Nguyễn Ngọc Tâm, Vũ Thị Thanh Huyền (2022). Một số yếu tố liên quan với mắt cơ ở bệnh nhân đái tháo đường cao tuổi, *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, no.04 - tr.43-48.
96. Trương Thị Giang, Đỗ Ánh Dương, Lâm Vĩnh Niên (2022). Khảo sát nồng độ troponin I siêu nhạy trên bệnh nhân đái tháo đường type 2, *Tạp chí Y học Việt Nam (Tổng hội Y học Việt Nam)*, no.CD2 - tr.377-384.
97. Phạm Văn Hùng, Nguyễn Thị Kiều (2022). Đặc điểm albumin niệu và một số yếu tố liên quan của bệnh nhân đái tháo đường típ 2 đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, *Tạp chí Y học Thảm họa và Bông*, no.02 - tr.30-35.
98. Vũ Thanh Bình, Lê Đức Cường (2022). Thực trạng kiểm soát glucose máu và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Đại học Y Thái Bình năm 2019, *Tạp chí Y học Việt Nam (Tổng hội Y học Việt Nam)*, no.1 - tr.207-211.

99. Trần Quốc Bảo (2020), *Bệnh học nội khoa y học cổ truyền và ứng dụng lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học.
100. Phạm Văn Hùng, Đoàn Hữu Thiên, Trần Hồng Trâm (2022). Đặc điểm HbA1c của bệnh nhân đái tháo đường typ 2 tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, *Tạp chí Y học Việt Nam (Tổng hội Y học Việt Nam)*, no.1 - tr.138-142.
101. Nguyễn Thị Thu Cúc, Nguyễn Khoa Diệu Vân, Nguyễn Trần Thủy (2022). Khảo sát thực trạng kiểm soát Glucose máu ở bệnh nhân đái tháo đường Typ 2 có nguy cơ tim mạch cao, *Phẫu thuật Tim mạch và Lồng ngực Việt Nam*, no.39 - tr.66-74.
102. Lê Quang Minh, Nguyễn Nguyên Trang (2022). Kiểm soát glucose máu và mối liên quan với các yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2, *Tạp chí Nội tiết và Đái tháo đường*, no.49 - tr.25-37.
103. Lê Thị Hoa, Nguyễn Văn Giang, Nguyễn Thu Hương (2021). Đánh giá kiến thức, thực hiện điều trị bằng insulin và các yếu tố liên quan ở người bệnh đái tháo đường typ 2 điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên, *Nội tiết và Đái tháo đường*, no.46 - tr.129-138.
104. Goodman and Gilman (2010), *The pharmacological basis of therapeutics*, twelfth edition, McGraw-Hill Companies, Inc
105. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, et al (2015), *Rang and Dale's pharmacology*, eighth edition, Elsevier, UK.
106. Nguyễn Thị Tâm; Phạm Thắng; Vũ Thị Thanh Huyền (2022). Hiệu quả hoạt động thể lực trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 điều trị ngoại trú, *Tạp chí Nghiên cứu y học (Đại học Y Hà Nội)*, no.02 - tr.96-106.
107. Ngô Đức Kỳ (2022). Đặc điểm rối loạn các thành phần lipid máu ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2, *Y học cộng đồng*, no.2 - tr.51-57.
108. Bộ môn YHCT cơ sở, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh (2021), *Lý luận cơ bản Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản đại học quốc gia thành phố Hồ Chí Minh.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1

BỘ Y TẾ

Bệnh Viện Tuệ Tĩnh

Mã bệnh nhân.....

Số phiếu.....

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

**Đề tài: Đánh giá tác dụng hỗ trợ tăng cường miễn dịch của viên nang Linh Lộc
Sơn trên người bệnh đái tháo đường cao tuổi**

I. Hành chính:

1. **Họ tên:**.....
2. **Giới:** Nam Nữ
3. **Tuổi:**.....
4. **Nghề nghiệp:**
5. **Địa chỉ:**.....
6. **Số điện thoại:**.....
7. **Khi cần liên lạc với:**.....
Số điện thoại:.....
8. **Ngày vào viện:**.....
9. **Ngày tham gia nghiên cứu**.....
10. **Ngày kết thúc**.....

II. Khám lâm sàng ban đầu:

11. Tiền sử:

- **Tiền sử bản thân:**.....
- **Tiền sử bệnh tật gia đình:**.....
- **Thói quen sinh hoạt bản thân :**

Anh (chị) có thói quen sinh hoạt nào sau đây không: Có (1) Không (2)

- | | | | |
|---------------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|
| a. Hút thuốc lá | <input type="checkbox"/> | b. Uống rượu bia | <input type="checkbox"/> |
| c. Ăn chất ngọt đường sữa | <input type="checkbox"/> | d. Ăn mặn | <input type="checkbox"/> |
| e. Ít vận động thể dục | <input type="checkbox"/> | | |

12. Khám:

- a) Tuần hoàn:
-
- b) Hô hấp:
-
- c) Tiêu hóa:
-
- d) Thận-Tiết niệu:
-
- đ) Cơ-xương-khớp:
-
- e) Thần kinh:
-
- g) Tâm thần:
-
- Chỉ số HbA1c:
- Khác:

13. Chẩn đoán Y học hiện đại :.....

14. Chẩn đoán Y học cổ truyền :.....

15. Phương pháp điều trị.....

16. Theo dõi triệu chứng lâm sàng nghiên cứu:

Các chỉ số lâm sàng

Chỉ số	D ₀	D ₃₀	Ghi chú
Chiều cao (m)			
Cân nặng (kg)			
BMI			
Mạch (tần số/phút)			
Huyết áp tâm thu(mmHg)			
Huyết áp tâm trương(mmHg)			

Các triệu chứng cơ năng theo YHHD

1: Có triệu chứng, triệu chứng không thay đổi, triệu chứng nặng lên

2: Không có - hết triệu chứng

3: Triệu chứng giảm đi

Triệu chứng	D₀	D₃₀	Ghi chú
Tiểu nhiều lần			
Khát nhiều			
Mệt mỏi			
Mất ngủ			
Tê bì/Giảm cảm giác bàn chân			

Các triệu chứng theo YHCT

1: Có triệu chứng, triệu chứng không thay đổi, triệu chứng nặng lên

2: Không có, giảm triệu chứng.

Triệu chứng	D₀	D₃₀	Ghi chú
Tiểu nhiều			
Lung gối đau mỏi			
Người rét			
Sợ lạnh			
Liệt dương			
Lưỡi nhợt rêu trắng			
Mạch trầm			

17. Theo dõi cận lâm sàng nghiên cứu

Xét nghiệm Máu

Huyết học			D₀	D₃₀
1	Bạch cầu	G/L		
2	BC trung tính	G/L		
3	BC Lympho	G/L		
4	Hồng cầu	T/L		
5	Tiểu cầu	G/L		

Hóa sinh miễn dịch			D ₀	D ₃₀
1	Glucose máu	mmol/l		
2	Ure	mmol/l		
3	Creatinin	μmol/l		
4	ALT	U/L		
5	AST	U/L		
7	TNF-α	pg/ml		
8	Interleukin- 2	pg/ml		

18. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Tác dụng không mong muốn	Có	Không
Nôn, buồn nôn		
Mẩn ngứa		
Đau bụng		
Táo bón, ỉa chảy		
Khác		

Ngày..... tháng..... năm.....

Xác nhận bệnh viện

Nghiên cứu viên

THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ MẮT NGỦ ISI

Đối với rối loạn giấc ngủ sử dụng thang đo ISI được Morin phát triển (2003)[1]. Thang đo gồm 7 câu hỏi.

Biểu hiện Rối loạn giấc	Mức độ (điểm)				
	Không	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Rất nặng
Khó đi vào giấc ngủ	0	1	2	3	4
Khó duy trì giấc ngủ	0	1	2	3	4
Tỉnh dậy quá sớm	0	1	2	3	4
Một số đáp ứng của người bệnh với tình trạng mất ngủ					
Mức độ hài lòng về giấc ngủ	Rất hài lòng	Hài lòng	Khá hài lòng	Không hài lòng	Rất không hài lòng
	0	1	2	3	4
Cho rằng mất ngủ ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống	Không	Một ít	Khá nhiều	Nhiều	Rất nhiều
	0	1	2	3	3
Lo lắng gì về giấc ngủ hiện tại	Không hề lo lắng	Ít lo lắng	Khá lo lắng	Lo lắng nhiều	Rất lo lắng
	0	1	2	3	4
Mất ngủ có ảnh hưởng tới hoạt động hàng ngày	Không ảnh hưởng	Một chút	Khá ảnh hưởng	Ảnh hưởng nhiều	Ảnh hưởng rất nhiều
	0	1	2	3	4

Mỗi câu hỏi được đánh giá theo thang điểm Likert 5 điểm từ 0-4. Cách tính điểm: Tính tổng điểm của tất cả các câu hỏi là từ 0-28 điểm. Dựa vào tổng điểm chia ra các mức độ:

- 0-7: Không mất ngủ.
- 8 -14: Mất ngủ nhẹ.
- 15-21: Mất ngủ trung bình.
- 22-28: Mất ngủ nặng.

1. Morin C. M. (2003). Measuring outcomes in randomized clinical trials of insomnia treatments. *Sleep Medicine Reviews*, 7(3), 263-279.

THANG ĐO MỨC ĐỘ MỆT MỎI (FSS)

Đây là bảng câu hỏi đánh giá tình trạng mệt mỏi dựa theo thang đo FSS (Fatigue Severity Scale) của Lauren B. Krupps [1]. Bao gồm 9 câu hỏi được đánh giá theo thang đo Likert 7 với một số mức độ từ rất không đồng ý đến rất đồng ý. Ứng với mỗi mức độ là 1 điểm.

	Hoàn toàn không đồng ý						Hoàn toàn đồng ý
Động lực của bạn giảm khi mệt mỏi	1	2	3	4	5	6	7
Tập thể dục khiến bạn mệt mỏi	1	2	3	4	5	6	7
Bạn dễ bị mệt mỏi	1	2	3	4	5	6	7
Mệt mỏi cản trở hoạt động thể chất của bạn	1	2	3	4	5	6	7
Mệt mỏi gây ra các vấn đề thường xuyên cho bạn	1	2	3	4	5	6	7
Sự mệt mỏi của bạn ngăn cản duy trì hoạt động thể chất	1	2	3	4	5	6	7
Mệt mỏi cản trở một số nhiệm vụ và trách nhiệm	1	2	3	4	5	6	7
Mệt mỏi là một trong ba triệu chứng khó chịu nhất của bạn	1	2	3	4	5	6	7
Mệt mỏi cản trở công việc gia đình xã hội của bạn	1	2	3	4	5	6	7

Điểm mệt mỏi bằng điểm trung bình cộng số câu trả lời của người bệnh. Kết quả đánh giá

1-3 điểm: Không mệt mỏi.

3,1-5 điểm: Mệt mỏi vừa.

5,1-7 điểm : Rất mệt mỏi

1. Krupp LB, LaRocca NG, MuirNash J, Steinberg AD, “The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus” *Arch Neurol* 1989;46:1121-1123.

BỘ CÂU HỎI UKST

Điểm triệu chứng cơ năng		
Tiêu chuẩn	Mô tả	Điểm
Cảm giác bệnh nhân cảm nhận được ở tay chân là gì ?	Rát bỏng, tê bì, ngứa, nóng ran	2
	Mệt mỏi, chuột rút, đau	1
Vị trí của các triệu chứng ở đâu ?	Bàn chân	2
	Bắp chân	1
	Nơi khác	0
Các triệu chứng có làm bệnh nhân thức giấc buổi tối không ?	Có	1
	Không	0
Các triệu chứng xuất hiện vào thời điểm nào ?	Nặng hơn vào ban đêm	2
	Có cả ngày và đêm	1
	Chỉ ở ban ngày	0
Các triệu chứng thuyên giảm khi nào ?	Đi bộ loanh quanh	2
	Đứng	1
Điểm triệu chứng thực thể (cho điểm từng chân)		
Tiêu chuẩn	Mô tả	Điểm
Phản xạ gân Achilles	Không có	2
	Xuất hiện khi gõ mạnh	1
Nhận cảm rung	Không có hoặc giảm	1
Nhận cảm khi châm kim	Không có hoặc giảm	1
Nhận cảm với nhiệt độ	Giảm	1

Chẩn đoán lâm sàng theo bộ câu hỏi sàng lọc biến chứng thần kinh ngoại biên của Hiệp hội thần kinh Anh (UKST) 2001 khi bệnh nhân có tổng điểm triệu chứng cơ năng và thực thể ≥ 5 điểm [1].

1. Oguejiofor OC, Odenigbo CU, Oguejiofor CB (2010) Evaluation of the effect of duration of diabetes mellitus on peripheral neuropathy using the United Kingdom screening test scoring system, bio-thesiometry and aesthesiometry. s.l. *Niger J Clin Pract*, pp. 13.

BẢNG PHÂN ĐỘ CHỨNG TRẠNG BỆNH TIÊU KHÁT

Chứng trạng	Nhẹ	Trung bình	Nặng
Miệng khô thích uống	Tăng số lần uống nước trong ngày	Tăng 1/2 số lần uống nước trong ngày	Tăng gấp đôi số lần uống nước trong ngày
Ăn nhiều dễ đói	Có cảm giác đói nhanh	Đói không thể chờ được đến bữa ăn	Đói không thể chờ đến bữa ăn, dễ bị hạ đường huyết
Tiểu nhiều	Lượng 2-2,5l/đêm	2.5-3l/đêm	>3l/đêm
Tiểu đêm nhiều	1-2 lần/đêm	3-4 lần/đêm	Trên 4 lần/đêm
Đại tiện không thoải mái	Phân dính	Phân dính, đi không hết	Phân dính, phải đi tiêu 2 lần liên tiếp
Đại tiện táo	Đi tiêu khó phải rặn	Đại tiện khó, phân cứng, 2-3 ngày đi 1 lần	Đại tiện khó, phân cứng, trên 3 ngày đi 1 lần
Đại tiện nhiều lần	Phân không thành khuôn	Phân nát, ngày đi 2-3 lần	Phân nát, ngày đi trên 3 lần
Tâm phiền	Thình thoảng	Phiền táo không yên	Phiền toá không yên, khó ngủ
Ngũ tâm phiền nhiệt	Thủ túc tâm nhiệt	Thủ túc tâm nhiệt, thích ăn mặc mát mẻ	Tay chân thích cảm thứ mát lạnh
Bụng vị trướng	Vị trướng sau ăn	Bụng vị trướng sau ăn	Vị trướng, bụng trướng, ngược phiền tức
Đầu và thân mình nặng nề	Đầu thân không thoải mái	Đầu thân nặng nề, lười hoạt động	Đầu thân nặng nề, thích nằm
Mệt mỏi vô lực	Có thể vận động nhẹ nhàng	Không muốn hoạt động	Không thực hiện các vận động sinh hoạt hàng ngày

Khó thở lười nói	Khó thở sau vận động mạnh	Khó thở sau vận động thông thường hàng ngày	Ngại nói, khó thở khi không hoạt động
Tâm quý	Thỉnh thoảng	Xuất hiện thường xuyên, kéo dài thời gian ngắn	Xuất hiện thường xuyên, kéo dài thời gian dài
Thất miên	Thiếu ngủ, ngủ dễ tỉnh	Khó vào giấc, dễ tỉnh	Mất ngủ trắng đêm
Kiến vong	Có thể nhớ lại hồi ức	Khó nhớ lại hồi ức	Quên nhanh
Lưng, thắt lưng đau	Đau thắt lưng sau khi hoạt động	Thắt lưng đau liên tục	Toàn bộ lưng đau
Lưng gối đau mỗi	Chân mềm yếu khó đứng dậy	Lưng gối đau mỗi liên tục, có thể vận động sinh hoạt hàng ngày	Lưng gối đau mỗi, thích nằm
Tay chân sợ lạnh	Đầu chi không ấm	Đầu chi lạnh, thân mình lạnh	Chi lạnh, sợ lạnh, khó giữ ấm
Đa hãn	Hoạt động ra mồ hôi nhiều	Không hoạt động cũng ra mồ hôi nhiều	Ướt đẫm mồ hôi
Phù thũng	Phù mắt buổi sáng	Phù chi dưới	Tứ chi phù thũng
Ngực sườn đau	Thỉnh thoảng	Đau xuyên ra sau bả vai	Đau xuyên ra sau bả vai kèm khó thở
Chi thể tê bì	Tê bì đầu chi	Tê bì giới hạn ở bàn tay bàn chân	Tê bì từ đầu gối và khuỷu tay trở xuống
Chi thể đau	Đau đầu chi	Đau đầu chi liên tục	Đau đầu chi, khó ngủ

Trích chương 3: Nguyên tắc hướng dẫn nghiên cứu lâm sàng sử dụng trung dược và tân dược điều trị đái tháo đường[1].

1. Trịnh Tiêu Du(2002). *Nguyên tắc hướng dẫn nghiên cứu lâm sàng tân dược và trung dược*, Nhà xuất bản Khoa học và Công nghệ Y tế Trung Quốc.

Hà Nội, ngày 20 tháng 5 năm 2023

DANH SÁCH ĐỐI TƯỢNG THAM GIA NGHIÊN CỨU

STT	Mã Bệnh Nhân	Họ Và Tên	Giới Tính	Tuổi	Ghi Chú
1	200006075	Chu Thị N	Nữ	67	
2	2000076302	Bùi Hữu T	Nam	78	
3	2000062177	Đào Huy Q	Nam	68	
4	2000005526	Trần Thị T	Nữ	70	
5	2000004975	Nguyễn Xuân T	Nam	63	
6	2000005035	Vũ Văn B	Nam	74	
7	2000003030	Ngô Văn P	Nam	68	
8	2000005487	Trần Trọng V	Nam	75	
9	2000004601	Hoàng Thị Minh H	Nữ	71	
10	2000002502	Đặng Văn H	Nam	76	
11	2000002835	Phạm Thị M	Nữ	71	
12	2000005391	Lê Thị B	Nữ	80	
13	2000014549	Trần Văn B	Nam	66	
14	2000006563	Trần Minh H	Nam	64	
15	2000034733	Đoàn Thị H	Nữ	61	
16	2000004294	Hoàng Thị N	Nữ	69	
17	2000018009	Lê Thị L	Nữ	71	
18	2000002170	Nguyễn Thị T	Nữ	76	
19	2000002436	Vũ Huy K	Nam	67	
20	2000004138	Phạm Thị T	Nữ	75	
21	2000009570	Bùi Thị T	Nữ	69	
22	2000023440	Hoàng Xuân P	Nam	61	
23	2000020720	Lê Văn Q	Nam	63	
24	2000005348	Phạm Thị X	Nữ	65	
25	2000003248	Nguyễn L	Nam	79	
26	2000002050	Cao Xuân T	Nam	76	
27	2000003288	Nguyễn Văn B	Nam	69	
28	2000003068	Hoàng Thị L	Nữ	67	
29	2000004409	Nguyễn Khắc K	Nam	77	
30	2000037682	Bạch Thị V	Nữ	67	
31	2000001837	Nguyễn Xuân Đ	Nam	63	
32	2000004258	Phạm Việt T	Nam	62	
33	2000002194	Phạm Thị T	Nữ	85	



34	2000002995	Trần Thị H	Nữ	76	
35	2000003226	Phạm Bá T	Nam	67	
36	2000002984	Bùi Thị L	Nữ	76	
37	2000003102	Lê Thị Kim D	Nữ	63	
38	2000002874	Nguyễn Văn L	Nam	72	
39	2000002893	Nguyễn Thị D	Nữ	68	
40	2000005618	Trần Bình M	Nam	64	
41	2000002826	Chu Thị N	Nữ	79	
42	2000004748	Trần Thị S	Nữ	73	
43	2000001979	Nguyễn Xuân K	Nam	80	
44	2000003239	Mai Thị N	Nữ	75	
45	2000004123	Vũ Quang N	Nam	79	
46	2000004784	Lê Thị B	Nữ	75	
48	2000002217	Nguyễn Thị K	Nữ	81	
49	2000071386	Vũ Văn C	Nam	65	
50	2000002932	Trần Công D	Nam	65	
51	2000002565	Phạm Thị L	Nữ	61	
53	2000037274	Nguyễn Thị Q	Nữ	65	
54	2000072789	Bùi Trung T	Nam	69	
55	2000002339	Nguyễn Văn T	Nam	73	
56	2000004446	Đinh Như T	Nam	82	
52	2000005332	Dương Anh Q	Nữ	77	
57	2000004413	Trần Văn C	Nam	61	
47	2000005725	Ngô Thị D	Nữ	62	
58	2000005422	Trần N	Nam	81	
59	2000004831	Hà Văn B	Nam	68	
60	2000007119	Lê Văn K	Nam	65	

XÁC NHẬN CỦA PHÒNG KHTH

Phạm Văn Tạo

XÁC NHẬN CỦA NGƯỜI HƯỚNG DẪN

Nguyễn Thị Kim Nga

XÁC NHẬN CỦA BỆNH VIỆN



GIÁM ĐỐC
Lê Mạnh Cường

Phụ lục 2

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 sĩ 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: Đánh giá tác dụng hỗ trợ tăng cường miễn dịch của viên nang Linh Lộc Sơn trên người bệnh đái tháo đường cao tuổi. Tôi (hoặc người đại diện trong gia đình) đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này (đồng ý lấy máu/nước tiểu.....để xét nghiệm). Tôi xin tuân thủ các quy định của nghiên cứu.

Hà Nội, ngày tháng năm 20..

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 3

QTSX viên nang Linh Lộc Sơn

Trang 1 / 7

CÔNG TY TNHH BÁCH THẢO DƯỢC		
Mã số: QTSX.03	QUY TRÌNH SẢN XUẤT VIÊN NANG LINH LỘC SƠN <ul style="list-style-type: none">• Dạng bào chế: Viên nang• Cỡ lô: 100.000 viên x 600 mg/viên.• Quy cách đóng gói: lọ 60 viên	Mã sp: TP.03
		Trang: 1 / 7

I. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC

STT	Thành phần	Số lượng			
		1 viên (600mg đã bao gồm vỏ nang)		Lô 100.000 (viên)	
		Số lượng	ĐVT	Số lượng	ĐVT
	<i>Nguyên liệu</i>				
1	Cao khô chiết xuất từ thảo mộc (Nhân sâm 333,3 mg; Nhưng hươu 166,7 mg; Hoài sơn 1666,7 mg; Sâm cau 833,3 mg; Ba kích 1666,7 mg; Hà thủ ô đỏ 1666,7 mg; Sodium benzoate 2,16 mg)	480	mg	48	Kg
	<i>Phụ liệu</i>				
2	Magnesium stearate	10	mg	1,0	Kg
3	Talc	10	mg	1,0	Kg
	Đóng nang				
4	Vỏ nang (hư hao 10%)	100	mg	10	Kg

*Mất đi trong quá trình sản xuất

II. BAO BÌ

TT	Tên vật liệu bao gói	Số lượng					
		Hộp (60 viên)		Lô (100.000 viên)			
		Số lượng Thực	ĐVT	Số lượng thực	Hư hao	Số lượng yêu cầu	ĐVT
1	Chai nhựa 120cc	1	Cái	1666	50	1716	Cái
2	Nắp 36	1	Cái	1666	50	1716	Cái
3	Seal 36	1	Cái	1666	50	1716	Cái
4	Hạt chống ẩm Silicagel	1	g	1,7	0	1,7	Kg
5	Cồn 96			17	0	17	Kg
6	Bộ vỏ hộp	1	Bộ	1666	50	1716	Bộ
7	Tem niêm phong	1	Cái	1666	50	1716	Cái
8	Bộ thùng carton			21	0	21	Bộ

II. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG :

I. Phụ liệu.

STT	Tên	Tiêu chuẩn kỹ thuật
1	Magnesium stearate	TC NSX
2	Talc	TC NSX

II. Vỏ nang

STT	Tên	Tiêu chuẩn kỹ thuật
1	Vỏ nang	TC NSX

III. Bao bì

TT	Tên	Tiêu chuẩn kỹ thuật
1	Chai nhựa 120cc	TC NSX
2	Nắp 36	TC NSX
3	Seal 36	TC NSX
4	Hạt chống ẩm sillicagel	TC NSX

IV. Thành phẩm.

Theo tiêu chuẩn thành phẩm

- Dạng bào chế: viên nang
- Màu sắc: cốm trong nang màu nâu
- Khối lượng trung bình viên: 600 mg ± 7,5 % (đã bao gồm vỏ nang)
- Đạt các chỉ tiêu chất lượng:

TT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Mức chất lượng
1	Nhân sâm	Định tính	Dương tính
2	Ba kích	Định tính	Dương tính
3	Hà thủ ô đỏ	Định tính	Dương tính

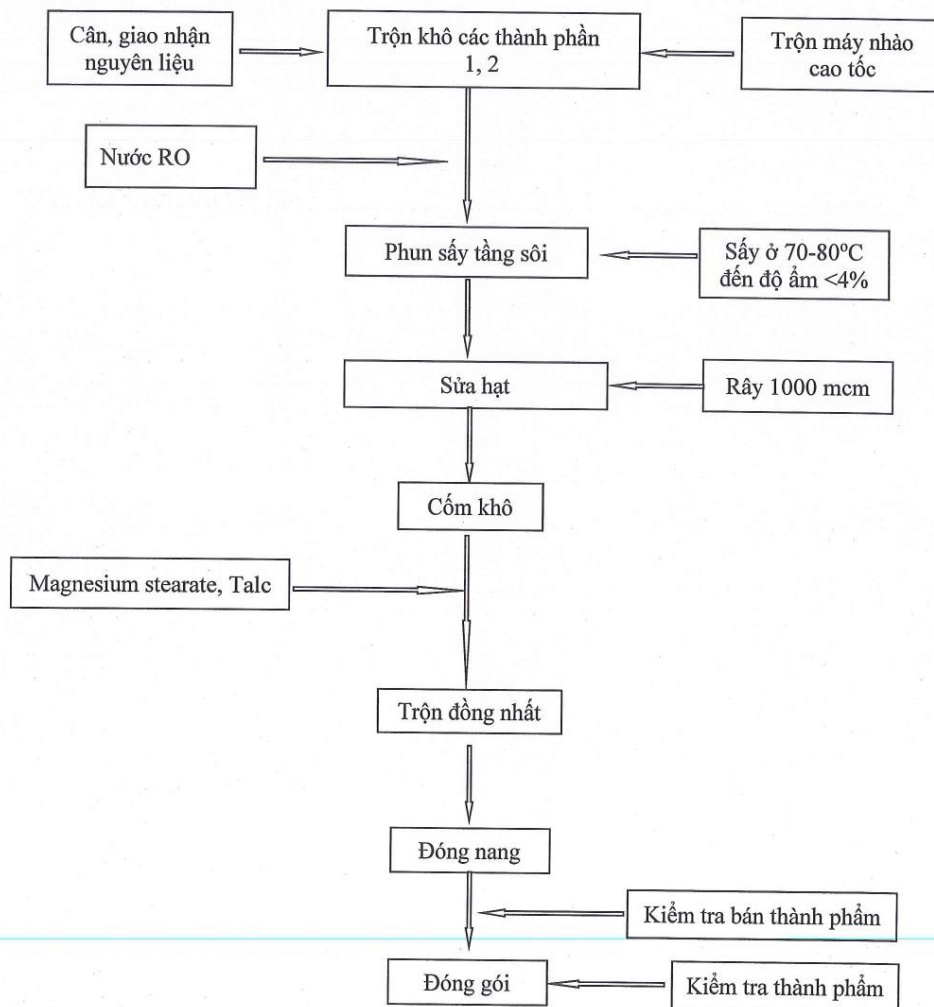
- Đạt chỉ tiêu về giới hạn vi sinh vật:

TT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Mức tối đa
1	Tổng số vi sinh vật hiếu khí	CFU/g	10000
2	<i>Coliform</i>	CFU/g	10
3	<i>Cl. Perfringens</i>	CFU/g	10
4	<i>E.coli</i>	CFU/g	10
5	Tổng số nấm men, nấm mốc	CFU/g	100

V. DANH MỤC THIẾT BỊ CHÍNH :

TT	Tên thiết bị	Công suất	Ghi chú
1	Máy trộn cao tốc	15 - 150kg	
2	Máy xát tạo hạt cốm	10 - 150 kg	
3	Máy phun sấy tầng sôi	10 - 130 kg	
4	Máy trộn đồng nhất lô	10 - 150 kg	
5	Máy đóng nang	30.000-50.000 viên/h	
6	Máy lau nang		
7	Máy đếm viên	15 - 40 lọ/phút	
8	Cân kỹ thuật điện tử 300g		
9	Cân kỹ thuật điện tử 6.000g		
10	Cân điện tử 50kg		

VI. SƠ ĐỒ SẢN XUẤT :



VI. CHI TIẾT SẢN XUẤT:**1. Trộn khô bột hỗn hợp**

Kiểm tra tình trạng phòng, thiết bị trước khi sản xuất

STT	Tên	Số lượng (kg)
1	Cao khô chiết xuất từ thảo mộc	48

2. Phun sấy tầng sôi

Kiểm tra tình trạng phòng và thiết bị trước khi sản xuất.

STT	Tên	Số lượng (kg)
1	Bột khô hỗn hợp	47,6
2	Nước RO	6

- Đưa bột khô hỗn hợp vào máy phun sấy tầng sôi.
- Cắm 1 đầu ống của máy bơm phun dịch vào xô inox đựng tá dược dính, một đầu nối với súng phun dịch.
- Tiến hành phun sấy tầng sôi:
 - + Lắp đầu súng phun.
 - + Thiết bị bơm phun dịch: Tốc độ 30-80 rpm.
 - + Khí nén: 0,3-0,4 Mpa.
 - + Bột khuấy đảo cốm ngay (rũ) từ đầu.
 - + Nhiệt độ gió vào: 70°C - 80°C.
 - + Tiến hành phun sấy tạo hạt.
 - + Hết dịch, sấy khô cốm.
- Nhiệt độ sấy: 70-80 °C .
- Thời gian sấy: đến khi độ ẩm cốm đạt <4%
- Lấy mẫu kiểm tra: độ ẩm cốm.
- Xả cốm vào trong các xô inox.
- Xát hạt, rửa hạt qua rây 1000 µm.

3. Trộn đồng nhất

Kiểm tra tình trạng phòng, thiết bị trước khi sản xuất

STT	Tên	Số lượng	Đơn vị
1	Cóm dự kiến sau phun sấy tầng sôi	-	Kg
3	Magnesium stearate	1,2	Kg
4	Talc	1,2	Kg

- Trộn đồng nhất Cóm sau phun sấy tầng sôi, magnesium stearate, talc trên máy trộn đồng nhất lô:
 - ❖ Cài đặt thông số:
 - + Vận tốc trộn: 15 vòng/phút
 - + Thời gian trộn: 10 phút
- Hết thời gian xả vào túi PE trong các xô.

4. Đóng nang

Kiểm tra tình trạng phòng, thiết bị trước khi sản xuất

- Nhận bán thành phẩm cám
- Dùng máy đóng nang tự động NJP-1250C và máy làm sạch viên kèm theo.
- Khối lượng viên đóng : $600\text{mg} \pm 7,5\%$ (đã bao gồm vỏ nang)
- Lấy mẫu kiểm tra trong quá trình : Hình thức viên ; độ đồng đều khối lượng viên.
- Viên được đưa vào máy làm sạch viên rồi thu vào túi PE, buộc kín, cân ghi nhãn đầy đủ
- Lưu kho bán thành phẩm

5. Đóng gói**5.1. Xử lý bao bì**

Pha cồn 70 ° để vệ sinh chai lọ:

STT	Tên	Khối lượng (kg)
1	Cồn 96 °	17
2	Nước RO	8,68

- Hòa tan 17 kg cồn 96 ° trong 8,68 kg nước RO được cồn 70° .
- Vệ sinh chai nhựa bằng cồn 70°, sấy khô ở nhiệt độ 40-45°C.

5.2. Đóng gói cấp 1

Kiểm tra tình trạng phòng và thiết bị trước khi sản xuất.

- Nhận BTP viên nén. Tiến hành đóng lọ: Quy cách đóng: 60 viên/lọ. Cho túi hút ẩm vào lọ, gắn seal nhiệt, đóng nắp.
- Yêu cầu kiểm tra trong quá trình: Hình thức lọ; độ kín lọ.

5.3. Đóng gói cấp 2

Kiểm tra tình trạng phòng và thiết bị trước khi sản xuất.

- In số lô, ngày sản xuất, hạn dùng lên nhãn, dán nhãn vào lọ.

- In số lô, ngày sản xuất, hạn dùng lên hộp sản phẩm.
- Đóng lọ vào hộp, mỗi lọ có một tờ hướng dẫn sử dụng.
- Gắn tem niêm phong ngoài vỏ hộp.
- Xếp hộp viên nén vào thùng carton, chèn miếng lót lên đáy thùng.
- Đóng 80 Hộp / Thùng, đóng gói chắc chắn.
- Lấy mẫu kiểm nghiệm thành phẩm.

Ngày 11 tháng 03 năm 2021

ĐẠI DIỆN CÔNG TY



GIÁM ĐỐC PHÁP CHẾ
Phùng Văn Thảo

CÔNG TY TNHH BÁCH THẢO DƯỢC		
Mã số: QTBC.03	QUY TRÌNH BẢO CHẾ NGUYÊN LIỆU THÔ CỦA VIÊN NANG LINH LỘC SƠN	Mã sp: TP.03
	<ul style="list-style-type: none"> • Dạng bào chế: cao khô • Cỡ lô: 100.000 viên 	Trang: 1 / 5

I. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC

	Thành phần	1 viên (mg)	Lô (6 mẻ) (kg)	1 mẻ (kg)	Ghi chú
	<i>Nguyên liệu</i>				
1	Nhân sâm	333,3	33,33	5,55	
2	Nhung hươu	166,7	16,67	2,78	
3	Hoài sơn	1666,7	166,67	27,78	
4	Sâm cau	833,3	83,33	13,88	
5	Ba kích	1666,7	166,67	27,78	Đã chế
6	Hà thủ ô đỏ	1666,7	166,67	27,78	Đã chế
	Tổng				
	<i>Phụ liệu</i>				
7	Sodium benzoat	1,08 mg	0,108	18 gam	
8	Cồn 96 độ	63340	633,4	105,55	
	<i>Bao bì</i>				
9	Túi 80*120		22		



II. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**1. Nguyên liệu.**

Theo tiêu chuẩn kiểm tra nguyên liệu

STT	Tên nguyên liệu	Tiêu chuẩn kỹ thuật
1	Nhân sâm	TCCS
2	Nhung hươu	TCCS
3	Hoài sơn	TCCS
4	Sâm cau	TCCS
5	Ba kích	TCCS
6	Hà thủ ô đỏ	TCCS

2. Phụ liệu

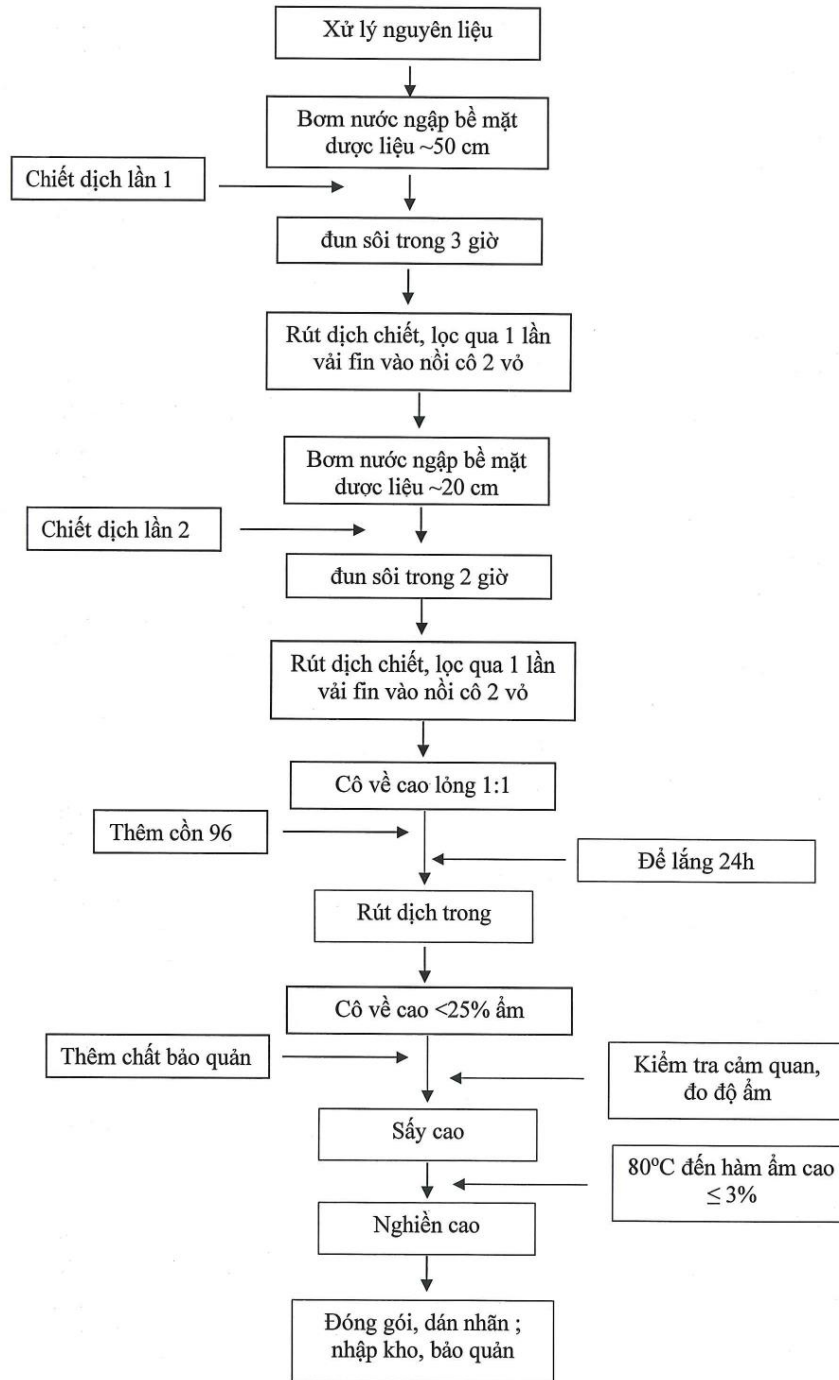
STT	Tên	Tiêu chuẩn kỹ thuật
1	Sodium benzoat	TC NSX
2	Cồn 96 độ	TC NSX

III. DANH MỤC THIẾT BỊ CHÍNH :

TT	Tên thiết bị	Công suất	Ghi chú
1	Nồi nấu cao	1.500 lít	
2	Nồi cô cao	1.500 lít ; 500 lít	
3	Bể rửa	1 mét khối ; 2 mét khối	
4	Thùng inox	40 lít	
5	Cân đồng hồ	20kg ; 100kg	
6	Tủ sấy tĩnh	Tủ 72 khay sấy	
7	Máy nghiền	20kg/h	

020
ÔNG
TN
CH TH
HPH

IV. SƠ ĐỒ SẢN XUẤT :



1880
 17
 17
 17
 17

V. CHI TIẾT SẢN XUẤT

Nấu cao : chia 6 mẻ nấu

Các công đoạn	Chi tiết tiến hành
Rửa	- Loại bỏ tạp chất và Rửa sạch các loại nguyên liệu trừ cỏ xước
Nấu cao	- Thiết bị nấu: Nồi nấu cao 1.500 lít. - Dung môi nấu : Nước sinh hoạt. - Thể tích dung môi: Đổ nước sinh ngập mặt dược liệu 50cm cho lần nấu đầu và ngập 20cm cho lần nấu thứ 2. - Thời gian nấu: 3h giờ cho lần 1 và 2h cho lần 2 (kể từ lúc sôi) - Nhiệt độ nấu: 100°C. - Số lần nấu: 2 lần.
Cô cao	- Thiết bị cô: Nồi cô cao 1.500 Lít ; nồi 500 lít - Nhiệt độ cô: 100°C. - Thời gian cô: Cô cao về độ ẩm <= 25% - Chú ý : hòa Sodium Benzoat vào khoảng 200g nước rồi thêm vào nồi cao ngay trước khi ra cao
Sấy cao	- Nhiệt độ sấy: 80 °C - Thời gian sấy: Sấy đến cao đạt hàm ẩm ≤ 3% - Kiểm tra khối lượng cao khô thu được - Lấy mẫu kiểm tra hàm ẩm cao
Nghiền cao	- Nghiền mịn cao qua rây 400 mcm
Đóng gói	- Thu cao vào túi PE 80*120, đóng túi 2 lần, để nguội cao trước khi buộc miệng túi. - Dán nhãn. Chú ý ghi lượng Sodium benzoat đã thêm vào trong cao ở trên nhãn
Bảo quản	- Lưu kho bán thành phẩm. Bảo quản ở Nhiệt độ 25 °C, độ ẩm < 75%

Ngày 11 tháng 03 năm 2021

ĐẠI DIỆN CÔNG TY



GIÁM ĐỐC PHÁP CHẾ
Phùng Văn Thảo

CÔNG TY TNHH BÁCH THẢO DƯỢC		
Mã số: TCKT.TP.03	TIÊU CHUẨN KỸ THUẬT LINH LỘC SƠN	Trang: 1 / 5

I. PHẠM VI ÁP DỤNG TIÊU CHUẨN

TT	Nội dung	Phạm vi áp dụng
1	Sản phẩm	Linh lộc sơn
2	Số đăng ký/Số công bố	
3	Quy cách đóng gói	60 viên/lọ
4	Địa điểm sản xuất	Công ty TNHH Bách Thảo Dược



CÔNG TY TNHH BÁCH THẢO DƯỢC		
Mã số: TCKT.TP.03	TIÊU CHUẨN KỸ THUẬT LINH LỘC SƠN	Trang: 3 / 5

III. THÀNH PHẦN CẤU TẠO

Nhân sâm	333,3 mg;
Nhung hươu	166,7 mg;
Hoài sơn	1666,7 mg;
Sâm cau	833,3 mg;
Ba kích	1666,7 mg;
Hà thủ ô đỏ	1666,7 mg;

Phụ liệu: magnesium stearate, talc, sodium benzoate, vỏ nang gelatin

IV. YÊU CẦU KỸ THUẬT

1. Trạng thái sản phẩm

- Dạng bào chế: Viên nang cứng, bột trong nang màu nâu xám, toí xốp, mùi dược liệu đặc trưng, không nấm mốc

- Khối lượng trung bình viên: 600mg ± 7,5% (đã bao gồm vỏ nang)

2. Chỉ tiêu chất lượng chủ yếu

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Mức chất lượng
1	Nhân sâm	Định tính	Dương tính
2	Ba kích	Định tính	Dương tính
3	Hà thủ ô đỏ	Định tính	Dương tính

3. Giới hạn về vi sinh vật

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Mức tối đa
1	E.Coli	Cfu/g	KPH
2	Tổng vi sinh vật hiếu khí	Cfu/g	10000
3	Cl.perfringens	Cfu/g	10
4	Coliforms	Cfu/g	10
5	Tổng số bào tử nấm men, nấm mốc	Cfu/g	100

IV. PHƯƠNG PHÁP THỬ

1. Trạng thái sản phẩm: Cảm quan

2. Khối lượng tịnh: Thử theo ĐBVN V, phụ lục 11.3. Cân khối lượng 20 viên nang.

3. Chỉ tiêu chất lượng:

3.1 Hóa chất, thuốc thử

- n-hexan	- methanol	- ether dầu hòa (60°C đến 90°C)
- ethyl acetat	- Acid sulfuric loãng	- anisadehyd
- Dicloromethane	- n- butanol	- acid hydrocloric

CÔNG TY TNHH BÁCH THẢO DƯỢC		
Mã số: TCKT.TP.03	TIÊU CHUẨN KỸ THUẬT LINH LỘC SƠN	Trang: 4 / 5

- Vanilin 2% trong acid Sulfuric
- Toluen
- anhydrid acetic – acid sulfuric (20:1)
- acid formic
- acetone
- kali hydroxyd 10%

3.2. Phương pháp định tính: Sắc ký lớp mỏng

- Tiến hành theo dược điển Việt Nam V (PL 5.4). Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l dung dịch mẫu thử và dung dịch mẫu đối chiếu đã chuẩn bị ở phần trên trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra. Quan sát dưới ánh sáng thường và ánh sáng tử ngoại tại bước sóng 254nm, 365 nm (hoặc hiện màu bằng thuốc thử đặc hiệu), trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết có cùng màu sắc, cùng giá trị R_F với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

3.3. Chuẩn bị mẫu định tính

3.3.1. Định tính Nhân sâm

- Bản mỏng: Silicagel GF₂₅₄
- Dung môi triển khai: *Cloroform – ethyl acetat – methanol – nước = 15 : 40 : 22 : 10*
- Dung dịch thử: Lấy 10g chế phẩm, thêm 100 ml cloroform, đun hồi lưu trên cách thủy 1h, loại bỏ dịch cloroform, làm khô cán chế phẩm. Làm ẩm cán bằng 2ml nước, sau đó thêm 10ml n-butanol bão hòa nước, lắc siêu âm 30 min; gạn lấy dịch chiết butanol, thêm 3 thể tích amoniac đậm đặc, lắc đều rồi để yên cho tách lớp. Gạn lấy lớp trên, bốc hơi đến khô, hòa tan cán trong 1ml methanol được dung dịch chấm sắc ký.
- Dung dịch đối chiếu: Lấy 2g dược liệu, nghiền nhỏ. Thêm 30ml cloroform, tiến hành như dung dịch thử.
- Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai xong, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, phun dung dịch acid sulfuric 10% trong ethanol, sấy bản mỏng ở 105°C cho đến khi hiện rõ vết. Quan sát dưới ánh sáng thường và ánh sáng tử ngoại 366nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết cùng màu và giá trị R_F với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

3.3.2. Định tính Ba kích

- Bản mỏng: Silicagel GF₂₅₄
- Dung môi triển khai: *Ether dầu hòa (30 °c đến 40 °C) – ethyl acetat – acid acetic băng (7,5 : 2,5 : 0,25)*.
- Dung dịch thử: Lấy khoảng 10 g bột chế phẩm, thêm 20 ml nước, lắc để nước thấm đều, để yên 15min, thêm 80 ml methanol, cho vào bình cầu miệng mài, đun sôi hồi lưu trên cách thủy trong 30 min, lọc, làm bay hơi dung môi đến cạn. Thêm vào cán 5 ml nước và 50 ml ether dầu hòa (30°C đến 60 °C), lắc khoảng 3 min đến 5 min, để lắng, gạn lấy phần dịch chiết ether dầu hòa, làm bay hơi hết dung môi. Hòa cán trong 2 ml methanol làm dung dịch chấm sắc ký.
- Dung dịch đối chiếu: Lấy 2g bột dược liệu, làm ẩm bằng 10ml nước, để yên 15min, nghiền dược liệu thành bột ướt trong cối sứ, thêm 50ml methanol, tiến hành tương tự như dung dịch thử.



CÔNG TY TNHH BÁCH THẢO DƯỢC		
Mã số: TCKT.TP.03	TIÊU CHUẨN KỸ THUẬT LINH LỘC SƠN	Trang: 5 / 5

- Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng phơi khô ngoài không khí, phun dung dịch kali hydroxyd 10% trong ethanol. Quan sát dưới ánh sáng thường. Sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và giá trị R_F với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

3.3.3. Định tính Hà thủ ô đỏ

- Bản mỏng: Silicagel GF₂₅₄

- Dung môi triển khai: *Ethyl acetat – methanol – nước = 100 : 17 : 13*

- Dung dịch thử: Lấy 10g bột chế phẩm, thêm 100 ml ethanol 96 %, đun hồi lưu trên cách thủy trong 30 min, để nguội, lọc, để bay hơi dịch lọc đến cạn. Thêm vào cặn 10 ml nước và 1 ml dung dịch acid hydrocloric 10%, đun hồi lưu trong cách thủy 30 min, để nguội sau đó lắc với ether ethylic 2 lần, mỗi lần 20 ml. Gộp dịch chiết ether, để bay hơi tự nhiên còn khoảng 1 ml dùng làm dung dịch chấm sắc ký.

- Dung dịch đối chiếu: Lấy 2g dược liệu, tiến hành tương tự như dung dịch thử.

- Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí ở nhiệt độ phòng. Quan sát các vết dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 366 nm. Sau đó cho bản mỏng tiếp xúc với hơi amoniac. Quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng giá trị R_F và màu sắc với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu.

4. Giới hạn vi sinh vật

Tên chỉ tiêu	Yêu cầu	Phương pháp thử
E.coli	KPH /g	TCVN 7924-2 : 2008
Cl.perfringenes	≤ 10 cfu/g	TCVN 4991 : 2005
Coliform	≤ 10 cfu/g	TCVN 6848 : 2007
Tổng VSV hiếu khí	≤ 10.000 cfu/g	TCVN 4884-1:2015
Tổng bào tử nấm men, nấm mốc	≤ 100 cfu/g	TCVN 8275-2:2010

Ngày 11 tháng 03 năm 2021

ĐẠI DIỆN CÔNG TY

CÔNG TY
TNHH
BÁCH THẢO DƯỢC
THÀNH PHỐ HẢI PHÒNG

GIÁM ĐỐC PHÁP CHẾ
Phùng Văn Thảo