

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM

-----\*\*\*-----



PHẠM ANH TUẤN

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA CAO LỎNG HSN  
TRÊN NGƯỜI BỆNH BỆNH GAN DO RƯỢU**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2024**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM

-----\*\*\*-----



**PHẠM ANH TUẤN**

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA CAO LỎNG HSN  
TRÊN NGƯỜI BỆNH BỆNH GAN DO RƯỢU**

**Chuyên ngành : Y học cổ truyền**

**Mã số : 8720115**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**TS. TRẦN THỊ HỒNG NGÃI**

**HÀ NỘI - 2024**

## LỜI CẢM ƠN

Trong suốt thời gian học tập và nghiên cứu tại Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam, tôi đã nhận được nhiều sự giúp đỡ tạo điều kiện của các tập thể, cá nhân, gia đình, bạn bè. Tôi xin bày tỏ lời cảm ơn sâu sắc tới:

Đảng ủy, Ban Giám đốc, Phòng Đào tạo Sau Đại học, các Bộ môn, khoa phòng và các thầy cô trong Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam. đã quan tâm, tạo điều kiện tốt nhất cho tôi học tập và nghiên cứu để hoàn thành đề tài này.

Với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới TS Trần Thị Hồng Ngải đã trực tiếp chỉ bảo tôi những kinh nghiệm quý báu, luôn tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và thực hiện luận văn này.

Tôi xin chân thành cảm ơn quý Thầy, Cô - những nhà khoa học trong Hội đồng thông qua đề cương và Hội đồng chấm luận văn đã đóng góp cho tôi nhiều ý kiến quý báu và khoa học để tôi hoàn thành luận văn này.

Cuối cùng tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến những người thân trong gia đình cùng những người bạn đã luôn bên tôi, chia sẻ và tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi trong thời gian học tập, nghiên cứu và hoàn thiện luận văn này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn !

*Hà Nội, ngày 15 tháng 01 năm 2025.*

**Phạm Anh Tuấn**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Phạm Anh Tuấn, học viên cao học khóa 15 - Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của TS Trần Thị Hồng Ngãi.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

*Hà Nội, ngày 15 tháng 01 năm 2025*

**Người viết cam đoan**

**Phạm Anh Tuấn**

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ALB	Albumin
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
BGDR	Bệnh gan do rượu
BIL	Bilirubin
BN	Bệnh nhân
CDT	Carbohydrate-deficient transferrin
D <sub>0</sub>	Trước điều trị
D <sub>15</sub>	Sau 15 ngày
D <sub>30</sub>	Sau 30 ngày
D <sub>7</sub>	Sau 7 ngày
GGT	Gamma glutamyl transferase
MCV	Mean Corpuscular Volume
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis (Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu)
NC	Nghiên cứu
YHCT	Y học cổ truyền
YHHĐ	Y học hiện đại

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....</b>	<b>3</b>
1.1. Tổng quan về sinh lý bệnh và những tổn thương gan do rượu.....	3
1.1.1. Cơ sở sinh lý bệnh của tổn thương gan do rượu.....	3
1.1.2. Các tổn thương gan do rượu .....	5
1.2. Tổng quan về Bệnh gan do rượu theo quan điểm Y học hiện đại.....	7
1.2.1. Đại cương.....	7
1.2.2. Lâm sàng.....	8
1.2.3. Cận lâm sàng.....	9
1.2.4. Chẩn đoán bệnh gan do rượu .....	12
1.2.5. Chẩn đoán phân biệt .....	13
1.2.6. Tiên lượng .....	14
1.2.7. Điều trị .....	16
1.3. Tổng quan về Bệnh gan do rượu theo Y học cổ truyền .....	18
1.3.1. Bệnh danh .....	18
1.3.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh .....	19
1.3.3. Các thể lâm sàng .....	22
1.4. Tổng quan về cao lỏng HSN .....	23
1.4.1. Xuất xứ.....	23
1.4.2. Thành phần.....	24
1.4.3. Bào chế và cách sử dụng.....	25
1.4.4. Tác dụng vị thuốc.....	25
1.5. Một số nghiên cứu điều trị Bệnh gan do rượu .....	27
1.5.1. Trên thế giới.....	27
1.5.2. Tại Việt Nam.....	27

<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>29</b>
2.1. Chất liệu nghiên cứu .....	29
2.1.1. Công thức cao lỏng HSN .....	29
2.1.2. Bào chế và cách sử dụng cao lỏng HSN .....	29
2.1.3. Phương tiện và trang thiết bị nghiên cứu.....	30
2.2. Thời gian địa điểm nghiên cứu .....	31
2.3. Đối tượng nghiên cứu .....	31
2.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	31
2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	32
2.3.3. Cỡ mẫu nghiên cứu.....	32
2.4. Phương pháp nghiên cứu .....	32
2.4.1. Thiết kế nghiên cứu .....	32
2.4.2. Trình tự tiến hành.....	32
2.4.3. Các chỉ tiêu theo dõi .....	33
2.5. Phương pháp xử lý số liệu .....	34
2.6. Đạo đức trong nghiên cứu.....	34
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>36</b>
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu .....	36
3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi.....	36
3.1.2. Phân bố bệnh nhân theo giới.....	36
3.1.3. Phân bố bệnh nhân theo thời gian uống rượu.....	37
3.1.4. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu trước điều trị .....	37
3.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu trước điều trị... 38	
3.2. Đánh giá hiệu quả điều trị.....	41
3.2.1. Triệu chứng lâm sàng sau điều trị.....	41
3.2.2. Thay đổi chỉ số Maddrey sau điều trị .....	43
3.2.3. Thay đổi cận lâm sàng sau điều trị .....	43

3.3. Tác dụng không mong muốn .....	46
3.3.1. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng.....	46
3.3.2. Tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng .....	47
<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN .....</b>	<b>49</b>
4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu .....	49
4.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi.....	49
4.1.2. Phân bố bệnh nhân theo giới.....	50
4.1.3. Phân bố bệnh nhân theo thời gian uống rượu .....	51
4.1.4. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu trước điều trị .....	53
4.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu trước điều trị...	54
4.2. Đánh giá hiệu quả điều trị.....	57
4.2.1. Triệu chứng lâm sàng sau điều trị.....	57
4.2.2. Thay đổi chỉ số Maddrey sau điều trị .....	60
4.2.3. Thay đổi cận lâm sàng sau điều trị .....	61
4.3. Tác dụng không mong muốn .....	66
4.3.1. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng.....	66
4.3.2. Tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng .....	66
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>69</b>
<b>KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>70</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	



## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Thang điểm tiên lượng bệnh nhân BGDR.....	15
Bảng 2.1 Công thức cao lỏng HSN.....	29
Bảng 2.2. Thành phần cao lỏng HSN.....	30
Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi.....	36
Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân theo giới .....	36
Bảng 3.3. Phân bố bệnh nhân theo thời gian uống rượu.....	37
Bảng 3.4. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu trước điều trị .....	37
Bảng 3.5. Giá trị AST, ALT, GGT huyết thanh trước điều trị.....	38
Bảng 3.6. Giá trị bilirubin toàn phần và albumin huyết thanh trước điều trị..	39
Bảng 3.7. Đặc điểm tỷ lệ Prothrombin trước điều trị .....	39
Bảng 3.8. Chỉ số Maddrey trước điều trị .....	40
Bảng 3.9. Đặc điểm huyết học của bệnh nhân trước điều trị.....	40
Bảng 3.10. Đặc điểm các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị.....	41
Bảng 3.11. Đặc điểm triệu chứng YHCT sau điều trị.....	42
Bảng 3.12. Điểm Maddrey sau điều trị .....	43
Bảng 3.13. Giá trị AST huyết thanh trước và sau điều trị.....	43
Bảng 3.14. Giá trị ALT huyết thanh trước và sau điều trị.....	44
Bảng 3.15. Giá trị GGT huyết thanh trước và sau điều trị.....	44
Bảng 3.16. Giá trị Bilirubin huyết thanh trước và sau điều trị .....	45
Bảng 3.17. Giá trị albumin huyết thanh trước và sau điều trị.....	45
Bảng 3.18. Giá trị Prothrombin% trước và sau điều trị .....	46
Bảng 3.19. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng .....	46
Bảng 3.20. Số lượng hồng cầu trước và sau điều trị.....	47
Bảng 3.21. Giá trị thể tích hồng cầu trước và sau điều trị .....	47
Bảng 3.22. Giá trị số lượng bạch cầu và tiểu cầu trước và sau điều trị .....	48
Bảng 3.23. Giá trị ure, creatinin trước và sau điều trị.....	48

## DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Giai đoạn 1 chuyển hóa rượu.....	3
Sơ đồ 1.2. Giai đoạn 2,3 quá trình chuyển hóa rượu .....	4
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu .....	35

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Rượu là một loại đồ uống có cồn được sử dụng phổ biến ở trên thế giới và Việt Nam. Theo báo cáo về thực trạng sử dụng rượu trên toàn cầu của Tổ chức Y tế thế giới năm 2019, mức tiêu thụ trung bình rượu trên thế giới là 5,5 lít rượu nguyên chất mỗi năm, ở Việt Nam là 9,34 lít/năm, đặc biệt ở nam giới (15,26 lít/năm) gấp 4 lần so với nữ giới (3,78 lít/năm) [1]. Rượu ảnh hưởng đến nhiều cơ quan trong cơ thể, trong đó có tổn thương gan. Mối liên quan giữa rượu và tổn thương gan được Matthew Baillie mô tả từ năm 1793 [2]. Bệnh gan do rượu (BGDR) là tình trạng tổn thương gan do sử dụng rượu lượng nhiều và thời gian kéo dài, biểu hiện từ mức độ gan nhiễm mỡ đơn thuần đến các dạng tiến triển hơn bao gồm viêm gan do rượu và xơ gan do rượu [3].

Khoảng trên 90% số người nghiện rượu có gan nhiễm mỡ do rượu, khoảng 10 - 35% tiến triển thành viêm gan do rượu, khoảng 10 - 20% tiến triển thành xơ gan do rượu, và khoảng 10% tiến triển thành ung thư biểu mô tế bào gan. Người bệnh bệnh gan do rượu có nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau, có thể biểu hiện rất ít triệu chứng hoặc dấu hiệu hoặc có thể hiệu hiện suy gan. Tại Hoa Kỳ số người bệnh nhập viện vì viêm gan mạn tính do rượu đã tăng lên 0,83% trong tổng số bệnh nhân nhập viện năm 2010. Tỷ lệ tử vong của bệnh gan do rượu ước tính là 5,5 trên 100000 người năm 2012 [3]. Tại Đan Mạch, tỷ lệ người bệnh viêm gan mạn tính do rượu trong giai đoạn 1999 - 2008 đã tăng từ 37 lên 46 trên 1 triệu người mỗi năm ở nam giới và 24 lên 34 trên 1 triệu người mỗi năm ở nữ giới [3]. Tại châu Á, tỷ lệ người bệnh bệnh gan do rượu từ năm 2000 đến 2020 là 4,81%, tỷ lệ mắc ở nam giới cao hơn nữ giới, tỷ lệ mắc tăng đáng kể theo thời gian từ 3,82% năm 2000 - 2010 lên 6,62% năm 2011 - 2020 [4]. Bệnh gan do rượu là một trong những nguyên nhân chính gây ra gánh nặng chung của bệnh gan tại Việt Nam [5].

Theo Y học cổ truyền (YHCT), các triệu chứng của bệnh gan do rượu thuộc phạm vi chứng Hiệp thống, Hoàng đản. Các phương pháp dùng thuốc với nhiều bài thuốc cổ phương, nghiệm phương đã được chứng minh mang lại hiệu quả điều trị. Bài thuốc HSN gồm 6 vị thuốc nam: Ráy gai, Lá sen, Sơn tra, Ngũ vị tử, Cam thảo nam, Trần bì, được Bệnh viện Y học cổ truyền Phạm Ngọc Thạch, Lâm Đồng kế thừa và phát triển từ những bài thuốc nam của cộng đồng dân tộc K'Ho tại huyện Đạ Tẻ, tỉnh Lâm Đồng có tác dụng điều trị hạ men gan, hạ Lipid máu. Bài thuốc đã được nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và hiệu quả điều trị rối loạn chuyển hóa Lipid máu trên thực nghiệm và lâm sàng [6]. Qua thực tế lâm sàng, bài thuốc HSN bước đầu có hiệu quả cải thiện triệu chứng trên người bệnh bệnh gan do rượu. Tuy nhiên để có cơ sở khoa học xác thực, chúng tôi quyết định thực hiện đề tài: **“Đánh giá tác dụng của cao lỏng HSN trên người bệnh bệnh gan do rượu”** với mục tiêu sau:

- 1. Đánh giá tác dụng điều trị của cao lỏng HSN trên người bệnh Bệnh gan do rượu.*
- 2. Nhận xét tác dụng không mong muốn của cao lỏng HSN trong điều trị người bệnh Bệnh gan do rượu.*

## CHƯƠNG 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. Tổng quan về sinh lý bệnh và những tổn thương gan do rượu

##### 1.1.1. Cơ sở sinh lý bệnh của tổn thương gan do rượu

###### 1.1.1.1. Quá trình chuyển hóa rượu trong cơ thể

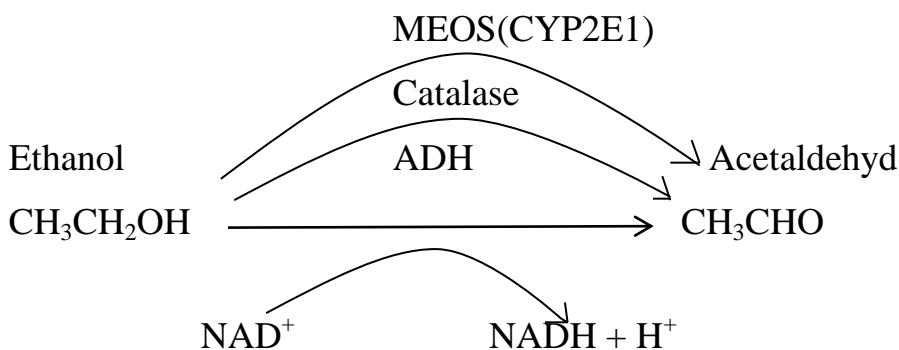
Rượu (ethanol) không được tích lũy trong cơ thể, do đó quá trình oxy hóa bắt buộc xảy ra. Chỉ có khoảng 20% lượng rượu đưa vào cơ thể được hấp thu bởi niêm mạc dạ dày. Phần còn lại được hấp thu ở tá tràng và phần trên của ruột non và sẽ theo tĩnh mạch cửa đến gan. Gan là cơ quan chuyển hóa rượu quan trọng nhất với trên 90% lượng rượu hấp thu sẽ được chuyển hóa. Phần còn lại sẽ được thải ra ngoài qua phổi và thận. Chuyển hóa rượu tại gan theo ba giai đoạn [7].

**Giai đoạn 1:** Chuyển hóa rượu thành Acetaldehyde được thực hiện bởi ba hệ thống men:

(1) Alcoholdehydrogenase (ADH): ADH là con đường chuyển hóa chính. Tuy nhiên ở người uống rượu nhiều thì hệ thống men MEOS có tầm quan trọng hơn ADH.

(2) Hệ thống oxy hóa rượu ở microsome (Microsomal Ethanol Oxidating System – MEOS) trong lưới nguyên sinh chất của tế bào gan.

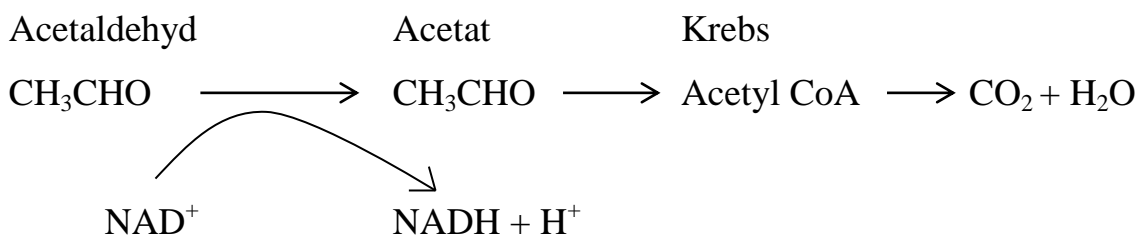
(3) Các men Catalase: tham gia ít hơn trong quá trình chuyển hóa rượu.



**Sơ đồ 1.1. Giai đoạn 1 chuyển hóa rượu**

**Giai đoạn 2:** acetaldehyde hình thành là một chất độc sẽ nhanh chóng được oxy hóa để chuyển thành Acetate nhờ enzyme ALDH (acetaldehyde dehydrogenase). Enzyme này sử dụng  $\text{NAD}^+$  như chất nhận hydro, tạo thành dạng NADH. Vì vậy thay đổi tỉ lệ  $\text{NAD}/\text{NADH}$  làm ảnh hưởng nhiều đến chuyển hóa rượu. Các enzyme NAD và NADH bị ức chế bởi một số thuốc: metronidazole, disulfiram... khi dùng các thuốc này sẽ làm chậm quá trình chuyển hóa rượu và làm nặng thêm ngộ độc rượu.

**Giai đoạn 3:** là giai đoạn đưa acetate vào chu trình Krebs chuyển hóa thành  $\text{CO}_2$  và  $\text{H}_2\text{O}$ . Khả năng chuyển acetyl CoA vào chu trình Krebs phụ thuộc lượng thiamin.



### **Sơ đồ 1.2. Giai đoạn 2,3 quá trình chuyển hóa rượu**

#### **1.1.1.2. Vai trò gây bệnh của rượu**

Rượu vào cơ thể qua miệng đến dạ dày, vào hệ thống tuần hoàn, não, thận, phổi và gan [7]:

- Miệng: Niêm mạc miệng có thể bị kích ứng nếu nồng độ cồn cao. Nghiện rượu nặng có nguy cơ cao ung thư miệng và hầu họng.
- Dạ dày, ruột: rượu làm tăng tiết dịch dạ dày và khi kết hợp với rượu nồng độ cồn cao gây kích ứng niêm mạc dạ dày dẫn đến loét.
- Hệ tuần hoàn: Uống nhiều rượu có thể làm tăng huyết áp và tổn thương cơ tim.
- Não: rượu góp phần gây trầm cảm và bạo lực, làm thay đổi tâm trạng, sự tập trung, và sự phối hợp.
- Thận: Rượu làm tăng số lượng nước tiểu, gây mất nước và cảm giác khát. Mất nước làm xuất hiện triệu chứng mệt mỏi, đau lưng, đau vai gáy, và nhức đầu.

- Phổi: Năm phần trăm cồn đưa vào cơ thể sẽ bị loại bỏ qua nước tiểu, hơi thở, mồ hôi; phần còn lại tới gan.

- Gan: Rượu gây tổn thương gan khi nó được tiêu thụ một cách thường xuyên. Gan nhiễm mỡ do rượu làm cản trở khả năng của gan phân hủy các chất béo trong gan. Khi dừng uống, tình trạng này thường đảo ngược. Bệnh xơ gan do sử dụng rượu nặng làm phá hủy mô gan bình thường và thay thế bằng mô sẹo. Xơ gan giảm lưu lượng máu và chức năng gan.

### ***1.1.2. Các tổn thương gan do rượu***

Tổn thương gan do rượu gồm 3 hình thái:

#### **(1) Gan nhiễm mỡ (fatty liver) [8]:**

Có bốn yếu tố gây bệnh chính: (1) Gia tăng NADH gây ra bởi quá trình oxy hóa rượu, tăng tổng hợp axit béo và triglycerid, và ức chế sự oxy hóa ty thể của các axit béo [9]. (2) Tăng vận chuyển axit béo tự do từ mô mỡ và từ niêm mạc ruột [9]. (3) Ức chế trung gian Ethanol của hoạt động kinase adenosine monophosphate (AMPK) dẫn đến tăng lipogenesis và giảm lipolysis bằng cách ức chế thụ thể peroxisome  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) và kích thích protein điều chỉnh sterol1c(SREBP1c) [10], [11], [12]. (4) Tổn thương ty thể bởi acetaldehyd, dẫn đến giảm quá trình oxy hóa NADH [8].

#### **(2) Viêm gan do rượu (alcoholic hepatitis) [8]:**

Viêm gan nhiễm mỡ có thể phát triển viêm nhu mô và tổn thương tế bào gan, một điều kiện tiên quyết để tiến triển xơ hóa và xơ gan. Các yếu tố khác nhau có thể góp phần vào sự tiến triển của viêm gan do rượu: (1) Tác dụng độc hại do Acetaldehyd gây ra. Nó liên kết với protein và DNA dẫn đến sự thay đổi chức năng, kích hoạt hệ thống miễn dịch. Nó cũng gây tổn thương ty thể và làm suy yếu chức năng glutathion, dẫn đến stress oxy hóa và apoptosis. (2) Các thể hệ oxy phản ứng (ROS) và sự oxy hóa lipid làm hình thành các enzym DNA. Các nguồn chính của ROS bao gồm MEOS, CYP2E1, hệ thống vận chuyển electron ty thể của chuỗi hô hấp. Hơn nữa, uống rượu mãn tính rõ ràng điều chỉnh CYP2E1, mà chuyển hóa ethanol thành

acetaldehyd và song song với việc tạo ra các gốc tự do (ROS) và hydroxyl-ethyl. (3) Các cytokin gây viêm. Các chất chuyển hóa rượu và ROS kích thích các đường truyền tín hiệu, dẫn đến sự tổng hợp cục bộ của các chất trung gian gây viêm như TNF- $\alpha$  và IL-8. Lạm dụng rượu dẫn đến thay đổi hệ vi khuẩn đại tràng và tăng tính thấm ruột, gây ra các phản ứng viêm ở tế bào Kupffer. Hậu quả gây viêm trong viêm gan do rượu hình thành loài oxy phản ứng và tổn thương tế bào gan [8].

### (3) Xơ gan do rượu (Alcoholic cirrhosis) [8]:

Từ viêm gan do rượu có thể tiến triển xơ hóa gan. Trong giai đoạn tiến triển, các dải collagen và xơ hóa bắc cầu phát triển. Tình trạng này dẫn tới phát triển của các nốt sần tái sinh và xơ gan. Các chất chuyển hóa của rượu như acetaldehyd có thể kích hoạt trực tiếp các tế bào gan (HSC), các tế bào sản xuất collagen chính khi gan bị tổn thương. HSC cũng có thể được kích hoạt bởi các tế bào gan bị hủy hoại, các tế bào Kupffer hoạt hóa. Các tế bào này giải phóng các chất trung gian của xơ hóa như các yếu tố tăng trưởng (TGF- $\beta$ ), các cytokin (IL-8 và TNF- $\alpha$ ) và các loài oxy phản ứng [8]. Sử dụng nhiều rượu làm thay đổi hệ vi khuẩn trong lòng ruột. Nội độc tố của vi khuẩn lòng ruột có thể theo hệ tĩnh mạch cửa đến gan. Nội độc tố này sẽ hoạt hóa các tế bào Kuffer giải phóng ra một loạt các cytokin gây viêm như TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8. Các cytokin này gây nên một phản ứng viêm tại gan và phát tín hiệu hóa ứng động, huy động thêm nhiều bạch cầu đa nhân trung tính như tế bào lympho T từ dòng máu đi vào gan. Các cytokin giải phóng từ tế bào Kuffer gây cảm ứng tế bào gan. Tế bào gan lại sản xuất thêm các cytokin viêm nữa. Các tế bào viêm này sẽ giải phóng các gốc oxy tự do hoạt động mạnh, có khả năng tấn công và gây tổn thương tất cả các thành phần của tế bào gan như: màng tế bào, DNA, hệ thống enzym và các protein cấu trúc. Đặc biệt là màng tế bào sẽ bị tổn thương do quá trình peroxid hóa lipid [13]. Rượu



làm thay đổi tính thấm thấu của ruột, tăng sự hấp thụ các chất độc do vi khuẩn trong ruột sinh ra. Để đáp ứng với nội độc tố (mà gan bị suy giảm không còn có thể giải độc nữa), các đại thực bào gan giải phóng các gốc tự do, làm tăng tổn thương oxy hoá [14]. Hoại tử tế bào và sự chết theo chương trình làm giảm số lượng tế bào gan, và sự tái tạo lại sẽ dẫn đến xơ hóa gan. Các tế bào Stellate, những mạch máu trong gan tăng sinh và biến đổi thành myofibroblasts, làm tăng sinh collagen type I. Kết quả là xoang hẹp, hạn chế lưu lượng máu. Xơ hóa làm thu hẹp các tĩnh mạch gan giai đoạn cuối, làm thoái hoá dịch màng gan, do đó góp phần làm tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Sự xơ hóa lan rộng liên quan đến cố gắng tái tạo, dẫn đến hình thành các cục tân tạo ở gan. Quá trình này cuối cùng dẫn đến xơ gan [15].

## **1.2. Tổng quan về Bệnh gan do rượu theo quan điểm Y học hiện đại**

### **1.2.1. Đại cương**

Bệnh gan do rượu (BGDR) là tình trạng tổn thương gan do sử dụng rượu lượng nhiều và thời gian kéo dài. BGDR bao gồm từ mức độ nhẹ gan nhiễm mỡ đơn thuần đến tổn thương nặng hơn là viêm gan, xơ hóa gan và xơ gan thực sự [3], [16], [17].

Yếu tố liên quan đến tăng nguy cơ tổn thương gan do rượu [3]:

- Lượng rượu > 1 đơn vị cồn/ngày (nữ giới), 2 đơn vị cồn/ngày (nam giới).
- Dạng tiêu thụ: uống hàng ngày, uống trong khi ăn, uống rượu say.
- Hút thuốc lá.
- Giới tính: Phụ nữ so với nam giới.
- Di truyền học: *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*, *HSD17B13*.
- Tăng BMI.
- Tình trạng bệnh kèm theo: viêm gan virút mạn, bệnh hemochromatosis, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, viêm gan mạn tính không do rượu.

### 1.2.2. Lâm sàng

BGDR phát triển qua nhiều giai đoạn, bắt đầu là gan nhiễm mỡ, viêm gan do rượu và xơ gan do rượu [3]. Khoảng > 90% số người nghiện rượu có gan nhiễm mỡ do rượu, khoảng 10 - 35% tiến triển thành viêm gan do rượu, khoảng 10 - 20% tiến triển thành xơ gan do rượu và khoảng 10% tiến triển thành ung thư biểu mô tế bào gan. Tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan tiến triển ở khoảng 1 - 2% số người bệnh xơ gan do rượu [18]. Trong hầu hết các trường hợp, bệnh cảnh lâm sàng ít rầm rộ hoặc không có triệu chứng ở giai đoạn sớm và ở giai đoạn còn bù. Bệnh cảnh lâm sàng của BGDR biến đổi từ bệnh không có triệu chứng hoặc lâm sàng nghèo nàn cho đến xơ gan gây tử vong. Do đó, chẩn đoán phụ thuộc nhiều vào các xét nghiệm khác nhau và các kỹ thuật xâm lấn hoặc không xâm lấn.

Bệnh cảnh của BGDR điển hình [17]:

- Hầu hết các người bệnh bị bệnh nhẹ và trung bình thường có biểu hiện của suy dinh dưỡng, chán ăn, buồn nôn, nôn, mệt mỏi, sụt cân, đại tiện lỏng. Sự có mặt của suy dinh dưỡng protein năng lượng là phổ biến. Mức độ nghiêm trọng của suy dinh dưỡng tương quan với mức độ nghiêm trọng của bệnh và hậu quả.

- Đau hạ sườn phải.

- Vàng da, vàng mắt.

- Sốt: sốt thường vừa phải (ít hơn 101 độ F - 38,3<sup>0</sup>C), đôi khi cao tới 39<sup>0</sup>C. Nhưng không nên gán cho sốt là triệu chứng của viêm gan rượu cho đến khi loại trừ các nguyên nhân viêm nhiễm khác.

- Khám: gan to đau hoặc đau, lách to (1/3 trường hợp).

- Nặng hơn có thể có: cổ trướng, phù, chảy máu do rối loạn đông máu, hạ đường huyết, bệnh não gan.

- Các triệu chứng vàng da, cổ trướng và hội chứng não gan có thể giảm dần nếu kiêng rượu. Nếu người bệnh tiếp tục uống rượu và chế độ ăn thiếu hụt dinh dưỡng có thể dẫn đến các đợt cấp lặp đi lặp lại với các biểu hiện của xơ gan mất bù, dẫn tới tử vong.

- Người bệnh mắc BGDR có thể có biểu hiện hội chứng cai rượu: khó chịu, lo lắng, nhức đầu, vã mồ hôi, da ảm, nhịp tim nhanh và run tay, hoang tưởng, ảo giác.

- Các biểu hiện gợi ý nghiện rượu ở người bệnh mắc BGDR: sao mạch ở cổ ngực, lòng bàn tay son, phì đại tuyến mang tai, bệnh lý thần kinh ngoại biên, tích tụ mỡ ở cổ và ngực. Ở nam giới thấy: vú to, hói đầu, teo tinh hoàn... Một số BN giai đoạn đầu có dấu hiệu lạm dụng rượu như: suy nhược cơ thể, suy dinh dưỡng, nhưng thường thì BN hoàn toàn không có triệu chứng và miễn cưỡng thừa nhận uống rượu là nguyên nhân gây ra các biểu hiện bất thường của gan.

- Các dấu hiệu của suy dinh dưỡng rất hay gặp ở người bệnh mắc BGDR như teo cơ, mất lớp mỡ dưới da, giảm chu vi vòng cánh tay, suy mòn, viêm lưỡi. Tình trạng suy dinh dưỡng có liên quan với mức độ bệnh.

- Vàng da, hội chứng não gan, cổ trướng và phù chân cũng có thể gặp ở BN bị bệnh gan giai đoạn cuối.

- Nghi tới BGDR khi người bệnh có tiền sử uống rượu quá mức (> 40-50 g/ngày) và dấu hiệu bất thường về lâm sàng. Tuy nhiên, khi khai thác tiền sử uống rượu thường bị bỏ quên, nên thường phải sử dụng các công cụ sàng lọc sử dụng rượu gián tiếp. Các tiền sử như chảy máu đường tiêu hóa, cổ trướng, vàng da, hoặc tai nạn do hội chứng não gan hoặc say rượu qua khai thác người bệnh hoặc người nhà là thông tin hữu ích cho chẩn đoán.

### **1.2.3. Cận lâm sàng**

#### **1.2.3.1. Sinh hóa máu**

##### **- Enzyme gamma glutamyl transferase (GGT)**

GGT có trong tế bào gan, thận, thành ống mật, ruột, tim, não, tụy, lách...

Khoảng 70 - 80% số người nghiện rượu GGT tăng cao và tỷ lệ thuận với tình trạng lạm dụng rượu. GGT tăng sau khi uống nhiều rượu và trở về bình thường sau 2 - 6 tuần. GGT huyết thanh được sử dụng rộng rãi để sàng lọc lạm dụng rượu [19]. So với AST và ALT thì GGT có độ nhạy cao hơn trong đánh giá mức độ lạm dụng rượu. Tuy nhiên, GGT có ở nhiều cơ quan và cũng tăng khi sử dụng một số thuốc nên độ đặc hiệu không cao.

- **CDT (Carbohydrate-deficient transferrin):** nhạy và đặc hiệu hơn GGT. Nhưng có một tỷ lệ nhất định dương tính giả và âm tính giả. CDT đánh giá mức độ lạm dụng rượu nhưng không phát hiện được tổn thương gan [20].

- **Các transaminase**

AST (Aspartate aminotransferase) hiện diện trong ty thể của tế bào. AST ở cơ tim và cơ vân nhiều hơn ở gan. Ngoài ra, AST còn có ở thận, não, tụy, phổi, bạch cầu và hồng cầu [21]. ALT (alanine aminotransferase) hiện diện chủ yếu ở bào tương của tế bào gan cho nên tăng ALT có độ nhạy và độ đặc hiệu hơn AST trong bệnh lý gan. Bệnh gan tự miễn và bệnh gan do virus chủ yếu tổn thương màng tế bào nên giải phóng nhiều ALT hơn so với AST. Còn BGDR tổn thương nhiều đến hệ thống ty thể, gây tăng cao AST hơn ALT [21]. ALT là một enzym trong dịch nội bào là chủ yếu, trong khi AST lại ở các bào quan. Dưới tác động của rượu, các bào quan thường bị tổn thương hơn là hoại tử cả tế bào nên việc giải phóng AST từ các bào quan có thể làm cho nồng độ AST trong huyết thanh cao hơn ALT ở người bệnh mắc BGDR [22]. AST tăng nhưng thường dưới 500 U/L gặp trong 90% các trường hợp, ALT tăng nhưng thường dưới 200 U/L gặp trong 95% các trường hợp BGDR [23], tỉ lệ AST/ALT thường là  $> 1$ , và có thể  $> 1,5$  ở người bệnh viêm gan do rượu [24].

- **Bilirubin huyết thanh:** Tăng nhẹ. Tăng nồng độ Bilirubin sớm nhanh và đột ngột là yếu tố tiên lượng nặng ở người bệnh BGDR.

- **Amoniac máu ( $\text{NH}_3$ ):** Lạm dụng rượu ở mức độ có hại gây tổn thương gan, chức năng khử độc bị rối loạn làm cho  $\text{NH}_3$  tăng cao.

- **Creatinin huyết thanh:** Thường tăng khi người bệnh BGDR có hội chứng gan thận.

- **Phosphatase kiềm:** Có thể tăng lên đáng kể (hơn 4 lần bình thường), đặc biệt ở những người bị ứ mật nặng và viêm gan do rượu.

- **Protein toàn phần, albumin huyết thanh**

Trong gan người nghiện rượu có tổn thương hệ thống ty lạp thể của tế bào nhu mô gan nên gây giảm tổng hợp albumin. Ngoài ra tình trạng suy kiệt chung cũng ảnh hưởng tới tổng hợp cũng như phân bố albumin.

Nghiên cứu quan sát cho thấy rượu có thể tác động đến tổng hợp albumin. BGDR có mRNA albumin gan cao hơn so với bệnh gan mạn do virus cùng giai đoạn. Uống rượu làm tổn thương niêm mạc miệng và rượu gây rối loạn chức năng gan làm BN chán ăn, giảm lượng đạm đưa vào cơ thể.

- **Thời gian prothrombin huyết thanh:** thường kéo dài.

*1.2.3.2. Xét nghiệm huyết học*

- Trong BGDR có tăng số lượng bạch cầu nhất là bạch cầu đa nhân trung tính tăng cao.

- Do ethanol ức chế tủy xương làm giảm sản xuất tiểu cầu, ethanol còn tác dụng trực tiếp trên lipid tiểu cầu, hệ thống chất truyền tin thứ hai. Tình trạng cường lách ở người bệnh cũng làm giảm tiểu cầu. Đặc biệt là hội chứng gan thận làm cho tiểu lượng dè dặt.

- Ở người có BGDR thường có MCV lớn hơn 95fL, do thiếu hụt dinh dưỡng (chán ăn và nhiễm độc mạn) nên thường thiếu vitamin nhóm B và Folate. Gộp hai chỉ số MCV với GGT huyết thanh có thể phát hiện được 90% các trường hợp lạm dụng rượu. MCV > 95 fl, GGT tăng, AST tăng, IgA là dấu hiệu BGDR giai đoạn sớm.

- BN BGDR nặng biểu hiện hội chứng viêm: tăng protein C phản ứng và Procalcitonin mặc dù có thể có nhiễm trùng kèm theo hoặc không.

*1.2.3.3. Siêu âm*

Gan kích thước lớn hoặc bình thường:

Viêm gan cấp: bờ gan còn đều, độ hồi âm của gan bình thường hoặc giảm do hiện tượng phù nề. Nhu mô gan còn đồng nhất, khoảng quanh cửa có biểu hiện dày ra và gia tăng độ hồi âm. Khoảng quanh cửa “sáng” hẳn lên tạo sự tương phản với độ hồi âm giảm của nhu mô gan xung quanh, hiện tượng phản ứng của khoảng quanh cửa lan ra đến vùng ngoại vi.

Viêm gan mạn tính: kích thước gan lớn, bờ gan không còn đều, mặt dưới gan có biểu hiện lồi, đặc biệt cấu trúc nhu mô thô dạng hạt làm nhu mô gan không đồng nhất về hồi âm, khoảng quanh cửa dày và tăng âm.

Siêu âm còn giúp loại trừ bệnh đường mật ở những người bệnh vàng da và sốt.

#### *1.2.3.4. Sinh thiết làm mô bệnh học*

Sinh thiết gan thường không được khuyến cáo làm thường xuyên ở người bệnh BGDR giai đoạn sớm hoặc giai đoạn xơ gan mà lâm sàng, cận lâm sàng đã rõ ràng. Tuy nhiên sinh thiết gan có thể hữu ích để loại trừ các nguyên nhân gây bệnh gan không do rượu hoặc khi các xét nghiệm không xâm lấn có kết quả chưa rõ ràng. Sinh thiết cần đảm bảo thời gian đông máu, số lượng tiểu cầu trong giới hạn an toàn không gây tai biến chảy máu sau thủ thuật. Đặc điểm mô bệnh học của BGDR gồm: thoái hóa phì đại tế bào gan, thể Mallory-Denk, thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính, ty thể không lồ, tạo mô xơ và gan nhiễm mỡ.

#### *1.2.3.5. Các xét nghiệm khác*

Nếu bất thường gợi ý BGDR, cần sàng lọc kiểm tra các bệnh gan khác nên được thực hiện: viêm gan virus B, C, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô di truyền...

#### **1.2.4. Chẩn đoán bệnh gan do rượu**

Theo hướng dẫn của Hội nghiên cứu bệnh Gan Hoa Kỳ 2010 (AASDL – 2010): chẩn đoán BGDR dựa vào tiền sử sử dụng rượu (thông qua bộ câu hỏi sàng lọc sử dụng rượu của Tổ chức Y Tế thế giới AUDIT), triệu chứng lâm

sàng của bệnh gan và bất thường của enzym gan [23]. Sinh thiết gan giúp chẩn đoán nguyên nhân và xác định giai đoạn tổn thương gan.

- Sàng lọc sử dụng rượu: Bộ câu hỏi đánh giá sử dụng rượu AUDIT gồm 10 câu hỏi: Điểm số AUDIT từ 8 điểm trở lên (đối với nam  $\leq 60$  tuổi), từ 4 điểm trở lên (đối với nam  $> 60$  tuổi, nữ giới) là nghiện rượu và cần đánh giá kỹ hơn về rối loạn các cơ quan do sử dụng rượu.

- Bằng chứng của bệnh gan: dựa vào một số triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm:

+ Gan nhiễm mỡ do rượu: thường không có triệu chứng, khám có thể có gan to, 2/3 trường hợp có xét nghiệm chứng năng gan bình thường.

+ Viêm gan do rượu: dấu hiệu đặc trưng là vàng da và suy gan nhanh chóng sau sử dụng rượu kéo dài và quá mức. AST thường cao gấp 2-6 lần giới hạn bình thường. AST tăng cao nhưng thường dưới 500 U/L, tỷ lệ AST/ALT  $> 1,5$ . Không có bằng chứng mắc bệnh gan nào khác. Tăng bilirubin toàn phần, số lượng bạch cầu đa nhân trung tính tăng và giảm tiểu cầu.

+ Xơ gan do rượu: giai đoạn đầu có thể không có triệu chứng, giai đoạn mất bù, có các biến chứng của tăng áp lực tĩnh mạch cửa làm vỡ tĩnh mạch thực quản gây xuất huyết tiêu hóa, hội chứng não gan cũng như xét nghiệm bất thường như giảm albumin huyết thanh, tăng bilirubin huyết thanh, giảm tiểu cầu, thời gian prothrombin kéo dài.

### ***1.2.5. Chẩn đoán phân biệt***

Người bệnh nghiện rượu có thể có đồng thời các bệnh gan khác hoặc bệnh gan không liên quan đến rượu.

- Một tỷ lệ cao (25 đến 65%) nhiễm viêm gan virus C đã được công nhận ở người nghiện rượu. Những người bệnh này có xu hướng bệnh nghiêm trọng hơn, tỷ lệ dẫn đến ung thư biểu mô tế bào gan cao và tỷ lệ tử vong cao hơn. Sinh thiết gan có thể thấy bạch cầu lympho nhiều hơn bạch cầu trung tính cho thấy sự hiện diện của viêm gan siêu vi mạn tính.

- Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (Nonalcoholic steatohepatitis - NASH) Được xem xét chủ yếu ở những người bệnh phủ nhận lạm dụng rượu nhưng có đặc điểm lâm sàng gợi ý của bệnh gan do rượu (như aminotransferase cao, trong sự vắng mặt của các markers huyết thanh của bệnh viêm gan virus). Gan nhiễm mỡ không phải lúc nào cũng thấy trong bệnh gan do rượu trong khi NASH thường gắn liền với mức độ lớn viêm gan nhiễm mỡ và hạt không bào. Ú mật thường thấy trong bệnh gan do rượu nhưng không thấy trong NASH. Một vài chỉ số đã được đề xuất để phân biệt NASH bệnh gan do rượu kết hợp MCV, BMI và tỷ lệ AST/ALT.

- Hemochromatosis - quá tải sắt trong nhiễm sắc tố sắt mô di truyền có thể góp phần làm nhanh thêm xơ hóa ở những người bệnh bệnh gan do rượu.

#### **1.2.6. Tiên lượng**

Một số thang điểm có thể được sử dụng để đánh giá mức độ nghiêm trọng và tiên lượng ngắn hạn của BGDR [3].

#### **Chỉ số Maddrey (Maddrey discriminant function)**

Maddrey WC và cộng sự đã đưa ra chỉ số Maddrey (hay còn gọi là MDF hoặc DF) để đánh giá tỷ lệ tử vong ở người bệnh viêm gan rượu. Sau đó, được sử dụng để đánh giá nguy cơ tử vong ở người bệnh xơ gan nói chung. Chỉ số Maddrey được nói đến như là yếu tố dự báo nguy cơ tử vong rất tốt hơn hai thập kỷ qua. Thang điểm này được tính toán dựa trên kết quả xét nghiệm trong vòng 24 giờ đầu nhập viện. Công thức tính như sau:

MDF = 4.6 x [PT của bệnh nhân - PT chứng] + bilirubin TP huyết thanh (mg/dl)

PT : thời gian prothrombin. Nồng độ bilirubin (đo bằng đơn vị mg/dl).

MDF  $\geq$  32 điểm thì tiên lượng xấu, tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày là trên 50%, người bệnh có DF <32 có tỷ lệ sống sót 83 - 90%. Ứng dụng trên lâm sàng để chỉ định bắt đầu sử dụng Corticosteroid ở người bệnh viêm gan do rượu nặng. Trong một báo cáo, tỉ lệ tử vong một tháng ở những người bệnh DF  $\geq$ 32 không được điều trị glucocorticoid là 35% trong trường hợp không có bệnh não và khoảng 45% trong trường hợp có bệnh não.



**Bảng 1.1. Thang điểm tiên lượng bệnh nhân BGDR**

Thang điểm	BIL	PT/INR	Cre/ BUN	Tuổi	ALB	WBC	Phân tầng	Sử dụng lâm sàng
MDF	+	+	-	-	-	-	Nặng $\geq 32$	Bắt đầu dùng Corticoid
MELD	+	+	+	-	-	-	Nặng $\geq 21$	Tiên lượng
ABIC	+	+	+	+	-	-	Thấp $< 6,71$	Tiên lượng [25]
GAHS	+	+	+	+	-	+	Tiên lượng xấu $\geq 9$	Bắt đầu dùng Corticoid nếu $\geq 9$ và MDF $\geq 32$ [26]
Lille	+	+	+	+	+	-	$\geq 0,45$ không phản hồi	Ngày 7: Ngừng hoặc tiếp tục corticoid [27]

**- Chỉ số MELD**

Chỉ số MELD đã được phát triển trên dữ liệu của 231 người bệnh xơ gan đã trải qua phẫu thuật TIPS ở 4 trung tâm ở Hoa Kỳ. Chỉ số MELD đã sử dụng dữ liệu này để dự đoán xác suất sống sót của người bệnh trong vòng 3 tháng. Chỉ số MELD được ứng dụng ở nhiều nước trên thế giới để phân loại người bệnh xơ gan trong danh sách chờ ghép gan và đánh giá nguy cơ tử vong ở người bệnh xơ gan nói chung trong thời gian ngắn. Chỉ số MELD còn được dùng để đánh giá tỷ lệ tử vong ở người bệnh bị viêm gan do rượu. Là yếu tố dự báo tỷ lệ tử vong 30 ngày và 90 ngày tốt nhất [3], [28].

Công thức tính số điểm MELD là:

$$\text{MELD} = 9.6 \times \ln(\text{Creatinin huyết thanh}) + 3.8 \times \ln(\text{Bilirubin huyết thanh}) + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 6.4$$

### 1.2.7. Điều trị

#### - **Kiêng rượu bia:**

Tiếp tục sử dụng rượu trong những trường hợp BGDR làm rằng tỉ lệ xuất huyết tiêu hóa do giãn tĩnh mạch, cổ trướng, bệnh não gan, nguy cơ phát triển ung thư biểu mô tế bào gan và tử vong. Tất cả người bệnh được khuyến cáo kiêng hoàn toàn việc sử dụng rượu bia [3].

#### - **Liệu pháp dinh dưỡng:**

Liệu pháp dinh dưỡng đã được nghiên cứu trong nhiều thập kỷ, người bệnh BGDR thường có tình trạng suy dinh dưỡng. Bổ sung dinh dưỡng đường ruột được đồng thuận khuyến nghị. Năng lượng hàng ngày dưới 21,5 kcal/kg/ngày có mối liên quan đến sự tăng tỷ lệ nhiễm trùng và tử vong sau 6 tháng so với những người bệnh có lượng tiêu thụ cao hơn (65,8% so với 31,1% với  $p < 0,0001$ ) [3].

Bổ sung các chất dinh dưỡng, các chất có khả năng chống stress oxi hóa liên quan đến viêm gan mạn tính do rượu: beta-carotene, Vitamin A, C, E và Selen. Hầu hết người bệnh lạm dụng rượu mạn tính và viêm gan mạn tính do rượu đều thiếu kẽm. Nên cân nhắc sử dụng liệu điều trị kẽm ở người bệnh viêm gan mạn tính do rượu vừa và nặng [3].

#### - **Thuốc:**

**Corticoid:** Corticoid là biện pháp can thiệp được nghiên cứu rộng rãi trong viêm gan mạn tính do rượu. Những thử nghiệm đã cho những kết quả không nhất quán. Trong khi nhiều nghiên cứu chứng minh tính hiệu quả của việc điều trị corticoid qua tỷ lệ sống sót ở những người bệnh nặng ( $MDF \geq 32$ ); Nhiều nghiên cứu lại chứng minh sự không hiệu quả và nguy cơ nhiễm trùng ở nhóm người bệnh này, đặc biệt là nguy cơ tử vong cao khi dùng corticoid ở nhóm người bệnh có  $MDF \geq 54$ . Khuyến cáo của AASLD 2019 (Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ) cân nhắc điều trị prednisolone (40

mg/ngày) đường uống trong 28 ngày cải thiện tỷ lệ tử vong ở người bệnh Viêm gan mạn tính do rượu nặng (điểm Maddrey  $\geq 32$ ) và không có chống chỉ định glucocorticoids.

***N-Acetylcystein:*** Một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng tại Pháp sử dụng đồng thời N-Acetylcystein tĩnh mạch và corticosteroid cho kết quả giảm một số biến chứng sớm (nhiễm trùng, hội chứng gan thận) so với nhóm sử dụng corticosteroid đơn thuần. Prednisoline và N-Acetylcystein cải thiện tỷ lệ tử vong trong 1 tháng so với nhóm chứng. Một phân tích tổng hợp của 22 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng cũng chỉ ra việc bổ sung N-Acetylcystein mang lại lợi ích so với nhóm corticosteroid đơn thuần. Sử dụng phối hợp Prednisoline và N-Acetylcystein mang lại những kết quả đầy hứa hẹn, tuy nhiên cần thêm những bằng chứng xác nhận. Theo AASLD 2019: bổ sung N-Acetylcystein tĩnh mạch với prednisolone (40 mg/ngày) có thể cải thiện thời gian sống sau 30 ngày ở người bệnh viêm gan mạn tính do rượu nặng.

***Thuốc kích thích tăng sinh bạch cầu*** (Granulocyte - colony stimulating factor: G-CSF): kích thích tái tạo gan. Một nghiên cứu so sánh hiệu quả của pentoxifylline kết hợp G-CSF so với pentoxifylline đơn thuần trong 5 ngày ở người bệnh viêm gan mạn tính do rượu nặng đã chứng minh giảm có ý nghĩa thống kê điểm tiên lượng và tỷ lệ tử vong sau 90 ngày.

***Pentoxifylline:*** Chất ức chế phosphodiesterase, đồng thời cũng ức chế sản xuất TNF $\alpha$ . Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng cho thấy pentoxifylline giảm tỷ lệ tử vong so với nhóm giả dược. Tuy nhiên theo Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ, Pentoxifylline không còn được khuyến cáo trong điều trị viêm gan mạn tính do rượu.

- **Ghép gan:** Được xem xét ở những người bệnh nặng, yêu cầu phải kiêng rượu 6 tháng trước khi ghép gan.

### 1.3. Tổng quan về Bệnh gan do rượu theo Y học cổ truyền

#### 1.3.1. Bệnh danh

Y học cổ truyền (YHCT) không có bệnh danh “Bệnh gan do rượu”. Các triệu chứng lâm sàng của BGDR do rượu thường gặp trong phạm vi chứng Hiếp thống và Hoàng đản của YHCT.

Hiếp thống chỉ chứng bệnh do mạch lạc không được nuôi dưỡng hoặc mạch lạc bị bế trở dẫn tới một bên hoặc hai bên mạn sườn đau tức, vị trí đau ở hai bên ngực từ dưới hố nách cho tới xương sườn 12. Bệnh danh Hiếp thống được xuất hiện lần đầu tiên trong sách Hoàng đế nội kinh, Tố vấn chương Liệu thích có viết “Tà khí xâm phạm vào kinh túc thiếu dương gây ra hiếp thống”. Về nguyên nhân gây bệnh của Hiếp thống, sách Linh khu, chương Tà khí tàng phủ bệnh hình có viết: “Nếu như đại nộ khí thượng mà không hạ xuống, dẫn đến ứ tắc ở hạ sườn, tổn thương tạng can”. Tôn Tư Mạc trong sách Bị cấp thiên kim yếu phương lại chia tiếp hiếp thống thành 2 thể lớn là can thực nhiệt và can hư hàn. Trương Cảnh Nhạc trong Cảnh Nhạc toàn thư viết “Chứng hiếp thống vốn thuộc hai kinh can tỳ, nguyên nhân là do đường đi của hai kinh này. Tuy nhiên bệnh ở các tạng tâm, phế, tỳ, thận và bàng quang cũng có thể có triệu chứng Hiếp thống [29], [30], [31].

Hoàng đản là do thời khí dịch độc: thấp nhiệt, hàn ôn,... ngoại tà xâm phạm; hoặc do ăn uống không chế tiết, uống rượu vô độ, ngộ độc thức ăn; hoặc lao lực nội thương, dẫn đến dịch độc trệ lưu, hàn thấp trở trệ, thấp nhiệt giao chứng, khí trệ huyết ứ và công năng của tạng can đờm tỳ vị mất điều hòa, đờm mất sơ tiết mà dịch mật tràn lưu, xuất hiện mắt, mắt, da toàn thân phát vàng, tiểu tiện vàng đậm. Y văn cổ đã sớm đề cập đến chứng bệnh này. Tên chứng Hoàng đản đầu tiên có ở sách Nội kinh, thiên Bình nhân khí tượng luận, Tố Vấn viết: “Tiểu tiện sắc vàng, thích nằm... mắt vàng”, đó là bệnh hoàn đản. Trương Trọng Cảnh trong sách Thương Hàn luận cho rằng nguyên

nhân gây ra hoàng đản gồm thấp nhiệt, hàn thấp, huyết ứ và hỏa nhiệt, trong đó nguyên nhân thấp nhiệt và hàn thấp đóng vai trò quan trọng. Sào Nguyên Phương trong sách Chư bệnh nguyên hầu luận chủ chương chia Hoàng đản thành hai thể lớn là âm hoàng và dương hoàng, mô tả các triệu chứng của thể cấp hoàng. Đến Trương Cảnh Nhạc trong Cảnh Nhạc toàn thư, chương hoàng đản bổ sung thêm thể Đản hoàng, cho rằng nguyên nhân gây ra hoàng đản còn do “Đản khí bị hao tổn, đản dịch tiết ra ngoài mà gây bệnh”. Ngô Hựu Khả trong sách Ôn dịch luận, chương Phát hoàng lần đầu miêu tả về chứng hoàng đản trong các bệnh truyền nhiễm “dịch tà vào đến phân lý, nhiệt xâm phạm hạ tiêu làm tiện bí, khí cơ trở trệ mà sinh ra đản chứng, toàn thân và mắt vàng”. Trong lịch sử tên chứng hoàng đản tuy phức tạp, nhưng về lâm sàng các triệu chứng vẫn thuộc hoàng đản trong Nội kinh. Do đó lấy hoàng đản làm tên chứng, là tên chung cho mọi chứng hoàng đản [29].

### **1.3.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh**

#### **1.3.2.1. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh chứng hiệp thống**

Hiệp thống có liên quan chặt chẽ với chức năng của tạng phủ Can đờm. Trong YHCT, đặc tính của tạng Can là điều đạt, đờm có chức năng sơ tiết. Bởi vậy khi Can khí thăng giáng thất thường, đờm dịch sơ tiết bị rối loạn làm cho mạch lộ không thông, can khí uất kết, huyết ứ, thấp nhiệt cản trở kinh mạch dẫn tới bất thông tắc thống, can âm không tư dưỡng được kinh mạch gây ra bất vinh tắc thống.

Bệnh sinh của chứng Hiệp thống bao gồm 5 cơ chế sau:

**(1) Can khí uất kết:** Về ngũ hành, can thuộc hành mộc, chủ sơ tiết, thích điều đạt, ghét gò bó. Do đó nếu tình chí không điều hòa, tức giận bi thương nhiều thì dễ ảnh hưởng đến tạng can, khiến can mất chức năng sơ tiết mà can khí uất kết. Khí trệ khiến lưu hành khí huyết trong kinh mạch ứ trệ gây nên đau.

(2) **Huyết ú:** Ngoại tà xâm phạm ảnh hưởng đến sự lưu hành của khí huyết, hoặc do sang chấn, hoặc do khí trệ thời gian dài đều có thể sinh ra huyết ú. Huyết ú cản trở mạch lạc, bất thông tắc thống mà gây bệnh.

(3) **Thấp nhiệt:** Thấp tà thường được chia thành nội thấp và ngoại thấp. Ngoại thấp do người bệnh ở nơi ẩm ướt lâu ngày, thấp tà xâm phạm. Nội thấp thường do ăn uống không điều độ, ảnh hưởng tới tỳ, tỳ mất vận hóa mà thủy thấp sinh ra. Thấp chứng ú kết lâu ngày thì sinh ra nhiệt hóa hỏa. Thấp nhiệt nội ôn, ú trệ ở kinh can gây ra hiệp thống.

(4) **Uất nhiệt ở đờm:** Ngoại tà xâm phạm đờm phủ hoặc do ăn uống đồ dầu mỡ, cay nóng khiến thấp nhiệt nội sinh. Thấp nhiệt uất kết sinh sởi, cản trở đường mật mà gây ra hiệp thống.

(5) **Can âm hư:** can khí uất kết lâu ngày hóa nhiệt, nhiệt tà hao tổn can âm; hoặc di lao phòng quá độ làm hao tổn thận âm, thận thủy không nuôi dưỡng được can mộc nên can âm hư. Can âm hư không nuôi dưỡng được cân mạch, bất vinh tắc thống mà gây ra hiệp thống [29].

#### 1.3.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh chứng hoàng đản

Nguyên nhân chính của hoàng đản được chia làm hai loại là ngoại cảm và nội thương. Ngoại cảm do dịch độc xâm phạm, do ăn uống không sạch sẽ. Nội thương gây bệnh thường do tỳ vị hư hoặc bị bệnh thời gian dài. Nguyên nhân do ngoại cảm thường gặp các chứng thấp tà ôn dịch; nguyên nhân do nội nhân thường gặp hư chứng hoặc huyết ú.

(1) **Thời tà ôn độc xâm phạm can đờm:** các loại dịch độc xâm phạm cơ thể, từ biểu vào lý, xâm phạm can đờm khiến can đờm mất chức năng sơ tiết, đản dịch tràn ra ngoài, ra da, lên mắt là khiêu của can, xuống dưới đến bàng quang gây ra vàng da, vàng mắt và nước tiểu vàng. Nếu như dịch độc nặng thì bệnh cấp tính, bệnh tình nghiêm trọng, nhiệt độc xâm phạm dinh huyết gây ra cấp hoàng.

(2) **Ăn uống không điều độ, uống rượu nhiều:** người bệnh ngày thường hay ăn đồ ngọt, béo, uống nhiều rượu đều làm cho tỳ vị bị hư tổn, tỳ mất kiện vận dẫn tới thấp trọc nội sinh, ứ kết lâu ngày mà hóa nhiệt. Thấp nhiệt uất kết ở trung tiêu ảnh hưởng đến chức năng sơ tiết đản dịch của can đởm, đản dịch tràn ra ngoài gây ra hoàng đản. Ngoài ra một số trường hợp người bệnh uống các vị thuốc có tính đắng lạnh, ăn đồ lạnh sống làm cho hao tổn tỳ dương, Tỳ dương hư sinh hàn thấp cản trở sự sơ tiết của đản dịch mà gây bệnh.

(3) **Tích tụ:** tích tụ lâu ngày, huyết ứ, hoặc sỏi cản trở đường mật làm dịch tràn ra ngoài mà gây bệnh.

(4) **Khí huyết hư:** nếu như người bệnh vốn tỳ vị hư hoặc thận tinh bất túc không thể sinh ra huyết, khí huyết không thể vinh nhuận, tư dưỡng bì phu cũng gây ra chứng hoàng đản.

Sự chuyển hóa triệu chứng của hoàng đản:

- Dương hoàng phát triển thành cấp hoàng (chứng dương hoàng nặng): do thấp nhiệt tích độc nặng, triệu chứng thường là nặng, hoàng đản tăng nhanh, toàn thân sắc vàng kim, sốt cao, phiền táo, nôn nhiều hoặc xuất huyết, hôn mê co giật... Đó là triệu chứng của nhiệt độc chung đốt can đởm hoặc thấp nhiệt độc nhập vào dinh huyết phận.

- Âm hoàng: dương hoàng chuyển hóa hổ tương: Dương hoàng chuyển thành âm hoàng là do bệnh kéo dài không khỏi, tỳ vị bị tổn thương xuất hiện các triệu chứng của hàn thấp tổn tỳ do thấp từ hàn mà hóa như sợ lạnh, thích ẩm, ăn ít, bụng trướng, đại tiện nát, lưỡi nhợt, sắc vàng tối... hoặc triệu chứng của can tỳ huyết ứ do thấp ứ như sắc mặt tối xám, hạ sườn đau.

Âm hoàng chuyển hóa thành dương hoàng, đã qua giai đoạn thấp từ nhiệt hóa, hoàng đản chuyển thành vàng tươi kèm theo xuất hiện bụng đầy trướng, miệng đắng, đau hạ sườn, lưỡi đỏ, rêu vàng. Đó là các triệu chứng của thấp nhiệt ứ kết bên trong.

Bất luận âm hoàng hay dương hoàng đều có thể do ứ trệ thấp, thủy tràn vào ổ bụng mà gây ra tiêu ít, cổ trướng, một số ít người bệnh do đàm độc hồ kết, diễn biến thành các chứng hậu của ung thư vùng hạ sườn sung to, cứng lồi lõm [29].

### **1.3.3. Các thể lâm sàng**

Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của chứng hiệp thống, hoàng đản theo YHCT có rất nhiều, nhưng theo cơ chế bệnh sinh và triệu chứng lâm sàng thì BGDR có các thể lâm sàng sau:

#### **1.3.3.1. Can khí uất kết**

- *Triệu chứng*: Đau tức mạn sườn, cảm giác đầy chướng, mỗi lần do tức giận hoặc yếu tố tình chí thì đau nặng hơn, tức ngực, đầy bụng, ăn ít, ợ hơi, hay thở dài, rêu lưỡi mỏng, mạch huyền.

- *Pháp*: Sơ can lý khí.

- *Phương*: Sài hồ sơ can thang gia giảm [29].

#### **1.3.3.2. Huyết ứ**

- *Triệu chứng*: Đau hai bên ngực sườn, tính chất đau nhói, đau vị trí cố định, cự án, đau nhiều về đêm, sắc mặt xạm, chất lưỡi tím, mạch trầm sáp.

- *Pháp*: Hóa ứ thông lạc.

- *Phương*: Tuyên phúc hoa thang gia giảm hoặc Huyết phủ trực ứ thang [29].

#### **1.3.3.3. Thấp nhiệt ở kinh can**

- *Triệu chứng*: Đau 2 bên ngực sườn, miệng đắng, đầy bụng, đau vùng mạng sườn lan tới sau lưng, buồn nôn, ghét đồ ăn dầu mỡ, hoặc hoàng đản, nước tiểu vàng sẫm, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng nhờn, mạch huyền hoạt,

- *Pháp*: Thanh nhiệt lợi thấp

- *Phương*: Long đờm tả can thang gia giảm [29].

#### **1.3.3.4. Uất nhiệt ở đờm**

- *Triệu chứng*: bệnh nhân cảm giác đau, nóng rát ở vùng mạng sườn bên



phải hoặc đau quặn, đau dữ dội, đau có thể lan tới vai phải, đầy bụng, buồn nôn, nôn, đại tiện táo hoặc hoàng đản, hoặc kèm theo sốt, lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch huyền hoạt.

- *Pháp*: Thanh nhiệt lợi đờm

- *Phương*: Thanh đờm thang gia giảm [29].

#### 1.3.3.5. Can âm hư

- *Triệu chứng*: Bệnh nhân đau âm ỉ vùng mạng sườn, bị đi bị lại, khi mệt mỏi thì đau nặng hơn, miệng khô, họng khô, tâm phiền, chóng mặt, hoa mắt, chất lưỡi đỏ, ít rêu, mạch tế huyền sắc.

- *Pháp*: Dưỡng âm nhu can

- *Phương*: Nhất quán tiễn gia giảm [29].

### 1.4. Tổng quan về cao lỏng HSN

#### 1.4.1. Xuất xứ

Cộng đồng dân tộc K'Ho tại huyện Đát Tẻ, tỉnh Lâm Đồng đã sử dụng nhiều vị thuốc Nam để điều trị bệnh béo phì, tăng huyết áp, bệnh gan, bệnh thận. Từ năm 1991 đến tháng 2005, thực hiện chương trình nghiên cứu kế thừa các bài thuốc, cây thuốc dân tộc trong điều trị, Bệnh viện Y học cổ truyền Phạm Ngọc Thạch tỉnh Lâm Đồng đã kế thừa và nghiên cứu áp dụng vào điều trị hàng chục bài thuốc hay của đồng bào dân tộc, trong đó có bài thuốc HSN gồm những vị thuốc Nam có sẵn ở địa phương.

Đây là một bài thuốc kế thừa từ kết quả của một nghiên cứu đã có của nhóm nghiên cứu do Bác sĩ Nguyễn Thế Thịnh đã thực hiện đề tài cơ sở năm 1996 “Bước đầu đánh giá tác dụng của bài thuốc HSN trong điều trị bệnh tăng lipid máu”. Bài thuốc có tác dụng Hạ mỡ máu, hạn men gan.

Năm 2019 tác giả Trần Thị Hồng Ngải đã nghiên cứu tính an toàn, hiệu quả điều trị rối loạn chuyển hóa Lipid máu của bài thuốc HSN trên thực nghiệm và lâm sàng cho kết quả: *Xác định được độc tính cấp và chỉ số điều*

*trị dự kiến*:  $LD_{50} = 59,58 (63,11 - 55,76) \text{ml/kg} = 297,9 \text{ g dược liệu/kg}$ ,  $TI = (297,9/2) : 12 = 12,41$ . Mẫu thuốc thử cao lỏng HSN không gây *độc tính bán trường diễn* trên chuột khi cho chuột uống trong 4 tuần liên tục. Cao lỏng HSN có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu có chọn lọc trên mô hình nội sinh và ngoại sinh [32], [34]. Hiệu quả điều trị RLLPM của cao lỏng HSN theo tiêu chuẩn YHHĐ: đạt kết quả tốt 58%, khá là 26%, không hiệu quả là 10% và hiệu quả xấu là 6%. Hiệu quả điều trị của cao lỏng HSN theo thể bệnh của YHCT, nhóm sử dụng cao lỏng HSN cho tỷ lệ người bệnh đạt hiệu quả tốt và khá ở thể bệnh Đàm trọc ứ trệ tốt hơn ở thể bệnh Tỳ thận dương hư và Can thận âm hư [6], [34], [35].

Cao lỏng HSN bào chế từ bài thuốc phối ngũ từ 6 vị thuốc nam được sử dụng tại bệnh viện Y học cổ truyền Bộ Công an.

#### **1.4.2. Thành phần**

Công thức cao lỏng HSN được trình bày theo bảng sau:

STT	Tên vị thuốc	Khối lượng (g)	
1	Ráy gai	<i>Hai mươi gam</i>	20
2	Lá sen	<i>Hai mươi gam</i>	20
3	Son tra	<i>Mười gam</i>	10
4	Ngũ vị tử	<i>Hai mươi gam</i>	20
5	Cam thảo nam	<i>Hai mươi gam</i>	20
6	Trần bì	<i>Mười gam</i>	10

- Nguyên liệu thuốc sử dụng trong bài thuốc được dùng dưới dạng nguyên liệu khô, đạt tiêu chuẩn theo Dược điển Việt Nam V, tiêu chuẩn cơ sở do khoa Dược bệnh viện Tuệ Tĩnh cung cấp. Thuốc được bào chế dưới dạng cao lỏng với tỉ lệ 1:1 tại khoa Dược bệnh viện Tuệ Tĩnh.

### 1.4.3. Bào chế và cách sử dụng

- Các vị thuốc được chọn theo dược điển Việt Nam V, được bào chế thành dạng cao lỏng.

- Nguồn dược liệu:

- Địa điểm bào chế: Khoa Dược - bệnh viện Tuệ Tĩnh, số 2 Trần Phú, Hà Đông, Hà Nội.

- Dạng bào chế: Cao lỏng tỷ lệ 1:1.

- Quy cách đóng gói: Túi 100ml.

- Liều dùng và cách dùng: ngày 01 túi, uống sau ăn.

### 1.4.4. Tác dụng vị thuốc

#### 1.4.4.1. Tác dụng dược lý của vị thuốc theo Y học hiện đại

Dược liệu	Năm	Kết quả nghiên cứu
Ráy gai		Chứa flavonoid, polyphenol, acid hữu cơ, acid amin, đường. Sơ bộ thân rễ chứa những chất cho thấy những vết tương tự với rất nhiều loại acid amin trên sắc ký lớp mỏng. Toàn cây còn có saponin triterpen. Thân rễ chứa tinh bột [36].
Lá sen	2010	Chiết xuất lá sen giàu flavonoid có hiệu quả cải thiện RLCH Lipid và giảm tổn thương tế bào gan [37]
	2015	Thành phần Phenolic và chiết xuất butanolic từ lá sen có tác dụng bảo vệ gan, chống lại tổn thương gan do $H_2O_2^-$ [38]
Sơn tra		Sơn tra Việt Nam chứa 2,76% tanin, 16,4% chất đường, 2,7% acid hữu cơ (tartaric, citric tính theo $H_2SO_4$ và các acid hữu cơ thuộc loại triterpen như acid oleanolic, ursolic và crataegic và acid chlorogenic). Acid chlorogenic và acid ursolic là các thành phần hóa học chính [36].

<b>Dược liệu</b>	<b>Năm</b>	<b>Kết quả nghiên cứu</b>
Ngũ vị tử	2017	Các hợp chất hoạt động của Ngũ vị tử được gắn với 44 protein liên quan đến bệnh viêm gan virus, gan nhiễm mỡ, xơ gan, ung thư gan. Gen CYP2E1, PPAR $\alpha$ và AMPK và con đường liên quan đóng vai trò quan trọng trong tác dụng bảo vệ gan của Ngũ vị tử [39].
Cam thảo nam		Chứa các thành phần như: diterpen, flavonoid và các acid hữu cơ [40].
Trần bì	2023	Flavonoid trong Trần bì có hiệu quả giảm tổn thương gan do thuốc, tổn thương gan do rượu và tổn thương gan không do rượu [41].

#### 1.4.4.2. Tác dụng theo Y học cổ truyền

##### - **Ráy gai (Củ móp)**

+ *Công năng chủ trị*: phù thũng, tê thấp, suy gan, chữa ho, đau họng và di chứng do sốt rét. Bộ đội miền đông Nam Bộ đã dùng rộng rãi để chữa bệnh viêm gan, vàng da, cơ thể suy nhược sau khi bị sốt rét có kết quả tốt.

##### - **Lá sen (Hà diệp)**

+ *Công năng chủ trị*: Thanh thử, lợi thấp, lương huyết, chỉ huyết. Chủ trị: Trúng thử, háo khát, ỉa chảy do thử thấp, huyết li, nôn máu, do máu cam, tiểu tiện ra máu do huyết nhiệt [42].

##### - **Sơn tra**

+ *Công năng chủ trị*: Tiêu thực tích, hành ú, hóa đàm. Chủ trị: ăn không tiêu, đau bụng, đầy trướng, ợ chua, đàm ẩm, bụng kết hòn cục, sản hậu ú huyết, đau bụng [42].

##### - **Ngũ vị tử**

+ *Công năng chủ trị*: Liễm phế chỉ ho, sinh tân chỉ hàn, bổ thận cố tinh, chỉ tả, an thần. Chủ trị: Ho lâu ngày và hư suyễn, mộng tinh, di tinh, hoạt tinh, đái dầm, niệu tan, tiêu chảy kéo dài, tỵ hãn, đạo hãn, tân dịch hao tổn, háo khát, mạch hư, nội nhiệt, tiêu khát, đánh trống ngực và mất ngủ [42].

- ***Cam thảo nam***

+ *Công năng chủ trị*: Bỏ tỳ, sinh tân, nhuận phế, thanh nhiệt giải độc, lợi niệu. Chủ trị: Rong kinh, ban chẩn, phế nhiệt gây ho, viêm họng, tiêu chảy [42].

- ***Trần bì***

+ *Công năng chủ trị*: Lý khí kiện tỳ, hóa đờm ráo thấp. Chủ trị: Bụng đau, đầy trướng, kém ăn, nôn mửa, ỉa lỏng, ho đờm nhiều [42].

Ráy gai có tác dụng hóa đàm, làm chủ vị. Lá sen có tác dụng trừ thấp, Trần bì có tác dụng kiện tỳ, trừ thấp, hóa đàm cùng hỗ trợ cho bài thuốc tăng tác dụng trừ thấp hóa đàm. Ngũ vị tử liễm phế, ích thận, bổ ngũ tạng, Cam thảo nam kiện tỳ, nhuận phế, Sơn tra có tác dụng kiện tỳ, cùng làm tăng chức năng vận hóa tân dịch trong cơ thể khi bổ các tạng phế, tỳ, thận [6]. Bài thuốc HSN bao gồm 6 vị có tác dụng trừ thấp, kiện tỳ, hóa đàm là chính, nhưng cũng hỗ trợ nâng cao chính khí của cơ thể, bổ sung chức năng cho các tạng phế, tỳ và thận [6].

## **1.5. Một số nghiên cứu điều trị Bệnh gan do rượu**

### ***1.5.1. Trên thế giới***

Năm 2012, nghiên cứu của Ding RB và cộng sự đánh giá tác dụng của thuốc YHCT trong điều trị BGDR. 40 nghiên cứu thực nghiệm liên quan đến 34 vị thuốc thảo dược và hoặc hoạt chất của chúng. Kết quả nghiên cứu đã chỉ ra rằng tất cả các thuốc và hoạt chất của chúng có thể có lợi cho BGDR [43].

Năm 2012, Lu KH và cộng sự đã chứng minh tác dụng của 10 vị thuốc đông dược trong điều trị BGDR: Đan sâm, Tam thất, Câu kỷ tử, Sa sàng tử, Tần giao, Cát căn, Cát hoa, Hậu phác, Cát cánh, Hồ lô ba [44].

### ***1.5.2. Tại Việt Nam***

Năm 2013, Phạm Thị Minh Hiền nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Sài hồ sơ can thang trên 60 người bệnh viêm gan do rượu thể can khí uất kết theo YHCT cho kết quả: Cải thiện triệu chứng lâm sàng rõ rệt sau 2 tháng điều trị, bài thuốc Sài hồ sơ can thang có tác dụng cải thiện chức năng gan, cải thiện albumin huyết thanh và tỷ lệ Prothrombin huyết thanh, giảm chỉ số Maddrey trung bình sau điều trị [45].

Năm 2018, Tạ Thị Kim Hoa nghiên cứu tác dụng của bài thuốc “Tiểu sài hồ thang gia vị” trên người bệnh tăng men gan huyết thanh do rượu cho kết quả: Không xác định được độc tính cấp của bài thuốc “Tiểu sài hồ thang gia vị”. Bài thuốc “Tiểu sài hồ thang gia vị” có hiệu quả rõ rệt trên lâm sàng: Sau 1 tháng điều trị, các triệu chứng mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, đau tức hạ sườn phải, rối loạn đại tiện, gan to giảm hoặc hết. Bài thuốc “Tiểu sài hồ thang gia vị” có tác dụng cải thiện chức năng gan trên các chỉ số cận lâm sàng AST, ALT, GGT. Không thấy tác dụng không mong muốn khi điều trị người bệnh trong khoảng thời gian nghiên cứu [46].

## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Chất liệu nghiên cứu

##### 2.1.1. Công thức cao lỏng HSN

Công thức điều chế cho mỗi 100ml chế phẩm cao lỏng HSN được trình bày theo bảng sau:

**Bảng 2.1 Công thức cao lỏng HSN**

STT	Tên vị thuốc	Khối lượng (g)	
1	Ráy gai	Hai mươi gam	20
2	Lá sen	Hai mươi gam	20
3	Son tra	Mười gam	10
4	Ngũ vị tử	Hai mươi gam	20
5	Cam thảo nam	Hai mươi gam	20
6	Trần bì	Mười gam	10

- Nguyên liệu thuốc sử dụng trong bài thuốc được dùng dưới dạng nguyên liệu khô, đạt tiêu chuẩn theo Dược điển Việt Nam V, tiêu chuẩn cơ sở do khoa Dược bệnh viện Tuệ Tĩnh cung cấp. Thuốc được bào chế dưới dạng cao lỏng tại khoa Dược, bệnh viện Tuệ Tĩnh.

##### 2.1.2. Bào chế và cách sử dụng cao lỏng HSN

- Các vị thuốc được chọn theo dược điển Việt Nam V, tiêu chuẩn cơ sở được bào chế thành dạng cao lỏng như sau:

- + Cân thuốc theo tỷ lệ, đưa vào máy sắc – chiết xuất thuốc Đông Y.
- + Điều chỉnh máy để có dung dịch cao lỏng tỷ lệ 100g : 100ml.
- + Đưa dung dịch cao lỏng vào máy đóng túi SAMYAN, cho ra sản phẩm cao lỏng HSN 100ml/túi.

**Bảng 2.2. Thành phần cao lỏng HSN**

STT	Tên vị thuốc	Tên khoa học của vị thuốc	Tiêu chuẩn
1	Ráy gai	<i>Rhizoma Lasiae spinosae</i>	Đạt tiêu chuẩn cơ sở
2	Lá sen	<i>Folium Nelumbinis nuciferae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
3	Son tra	<i>Fructus Mali</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
4	Ngũ vị tử	<i>Fructus Schisandrae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
5	Cam thảo nam	<i>Herba et Radix Scopariae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
6	Trần bì	<i>Pericarpium Citri reticulate perenne</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V

- Nguồn dược liệu:

- Địa điểm bào chế: Khoa Dược - bệnh viện Tuệ Tĩnh , số 2 Trần Phú, Hà Đông , Hà Nội.

- Dạng bào chế: Cao lỏng.

- Quy cách đóng gói: Túi 100ml.

- Liều dùng và cách dùng: ngày 01 túi 100ml, tương đương liều dùng uống 1 thang/ngày/người, uống sau ăn.

### **2.1.3. Phương tiện và trang thiết bị nghiên cứu**

- Bệnh án nghiên cứu (Phụ lục 1).

- Máy xét nghiệm huyết học DXH 600 của hãng Backman Coulter, máy phân tích sinh hóa tự động AU 400 của hãng Backman Coulter, máy xét nghiệm đông máu Thrombolyzen XRC của hãng BE.



## 2.2. Thời gian địa điểm nghiên cứu

- Địa điểm: Bệnh viện Y học cổ truyền Bộ Công an.
- Thời gian: Từ tháng 4/2024 đến tháng 10/2024.

## 2.3. Đối tượng nghiên cứu

Các người bệnh được chẩn đoán xác định Bệnh gan do rượu, điều trị tại Bệnh viện Y học cổ truyền Bộ Công an.

### 2.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- **Tiêu chuẩn lựa chọn theo YHHĐ:**

- Người bệnh từ 30 tuổi, được chẩn đoán Bệnh gan do rượu [23], [45]:
  - + Tiền sử uống rượu.
  - Lượng rượu uống trung bình: Nam: > 40 g/ngày trong  $\geq 10$  năm  
Nữ: >20 g/ngày trong  $\geq 10$  năm
  - Hoặc uống >160 g/ngày  $\geq 5$  năm.
  - + Áp dụng thang điểm AUDIT để phỏng vấn BN xác định tình trạng nghiện rượu.
  - Điểm số AUDIT  $\geq 8$  điểm với nam giới  $\leq 60$  tuổi,  $\geq 4$  điểm với nữ giới và nam giới > 60 tuổi.
  - + Có triệu chứng lâm sàng của BGDR: mệt mỏi, buồn nôn, nôn, đầy chướng bụng, đau tức hạ sườn phải, có thể có gan to...
  - + AST/ALT > 1,5; GGT tăng.
- HBsAg âm tính, anti-HCV âm tính.
- Chỉ số Maddrey < 32 điểm.
- Không sử dụng rượu trong quá trình nghiên cứu.
- Người bệnh đồng ý tình nguyện tham gia nghiên cứu.
- Không áp dụng các phương pháp điều trị khác trong quá trình điều trị.
- **Tiêu chuẩn lựa chọn theo YHCT:**
  - Người bệnh được chẩn đoán Hiếp thống thể Can khí uất kết, huyết ứ, thấp nhiệt ở kinh can, Uất nhiệt ở đờm, Can âm hư.

### 2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- **Tiêu chuẩn loại trừ theo YHHD:**

- Xơ gan do rượu.
- Người bệnh mắc các bệnh lý gan mật khác (viêm gan virus, viêm gan tự miễn, xơ gan, sỏi mật, viêm đường mật...)
- Người bệnh mắc bệnh mạn tính nặng khác: đái tháo đường, suy thận, suy tim....
- Người bệnh không tuân thủ điều trị.

### 2.3.3. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu 30 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh gan do rượu. Chọn mẫu có chủ đích cho đến khi được 30 bệnh nhân nghiên cứu.

## 2.4. Phương pháp nghiên cứu

### 2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp, thử nghiệm lâm sàng, so sánh trước và sau điều trị.

### 2.4.2. Trình tự tiến hành

#### 2.4.2.1. Chọn đối tượng, khám và lượng giá đối tượng nghiên cứu

- Người bệnh được chẩn đoán xác định Bệnh gan do rượu.
- Người bệnh đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn, tiêu chuẩn loại trừ, được thăm khám lâm sàng theo mẫu bệnh án (Phụ lục 1) và được chọn vào nghiên cứu.
- Đánh giá các cận lâm sàng trước khi điều trị ( $D_0$ ).

#### 2.4.2.2. Điều trị

- Người bệnh được điều trị bằng cao lỏng HSN, thuốc đóng túi 100ml; ngày 01 túi, uống sau ăn.
- Liệu trình điều trị 30 ngày (cả thứ 7 và chủ nhật).
- Theo dõi các triệu chứng lâm sàng và tác dụng không mong muốn tại thời điểm trước điều trị ( $D_0$ ), ngày thứ 7 ( $D_7$ ), ngày thứ 15 ( $D_{15}$ ), ngày thứ 30 ( $D_{30}$ ).
- Theo dõi các triệu chứng cận lâm sàng tại thời điểm trước điều trị ( $D_0$ ) và ngày thứ 30 ( $D_{30}$ ).

### 2.4.3. Các chỉ tiêu theo dõi

#### 2.4.3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

- Tuổi: 30 - 39; 40 - 49; 50 - 59; > 60.
- Giới: Nam và nữ:
- Nghề nghiệp: lao động tay chân, lao động trí óc.
- Thời gian uống rượu: < 5 năm, 5 - 10 năm, 11 - 20 năm, > 20 năm.

#### 2.4.3.2. Kết quả điều trị

- *Các chỉ tiêu lâm sàng:* được đánh giá trước điều trị ( $D_0$ ), sau 7 ngày ( $D_7$ ), 15 ngày ( $D_{15}$ ) và sau 30 ngày điều trị ( $D_{30}$ ):

- Triệu chứng cơ năng: mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn và nôn, đau tức hạ sườn phải, rối loạn đại tiện, được đánh giá theo các mức độ: có – không.

- Triệu chứng thực thể: gan to, sốt, hội chứng cai rượu, được đánh giá theo mức độ: có – không

- Triệu chứng YHCT: đau tức mạn sườn, đầy chướng bụng, tức ngực, ăn kém, ợ hơi, buồn nôn, nôn, đại tiện táo, hoàng đản, sốt, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch huyền hoạt: có - không.

- Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng: Dị ứng, mẩn ngứa, đau đầu, chóng mặt, rối loạn tiêu hóa, đầy bụng, ợ hơi.

- *Các chỉ tiêu cận lâm sàng:*

- Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi: Bạch cầu, Hồng cầu, MCV, Tiểu cầu.

- Sinh hóa máu: AST, ALT, GGT, Bilirubin toàn phần, Albumin, Ure, Creatinin.

- Đông máu cơ bản: Tỷ lệ Prothrombin %.

- Chỉ số Maddrey:  $DF = 4.6 \times [PT \text{ bệnh nhân} - PT \text{ chứng}] + \text{Bilirubin TP}$  huyết thanh (mg/dl).

## **2.5. Phương pháp xử lý số liệu**

Số liệu thu được trong nghiên cứu được phân tích, xử lý theo phương pháp thống kê y sinh học, sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

## **2.6. Đạo đức trong nghiên cứu**

- Nghiên cứu được Hội đồng đề cương, hội đồng đạo đức Học viện Y dược học Cổ truyền Việt Nam thông qua và được sự cho phép thực hiện nghiên cứu của bệnh viện Y học cổ truyền Bộ Công an.

- Nghiên cứu này hoàn toàn nhằm mục đích nâng cao hiệu quả điều trị cho người bệnh.

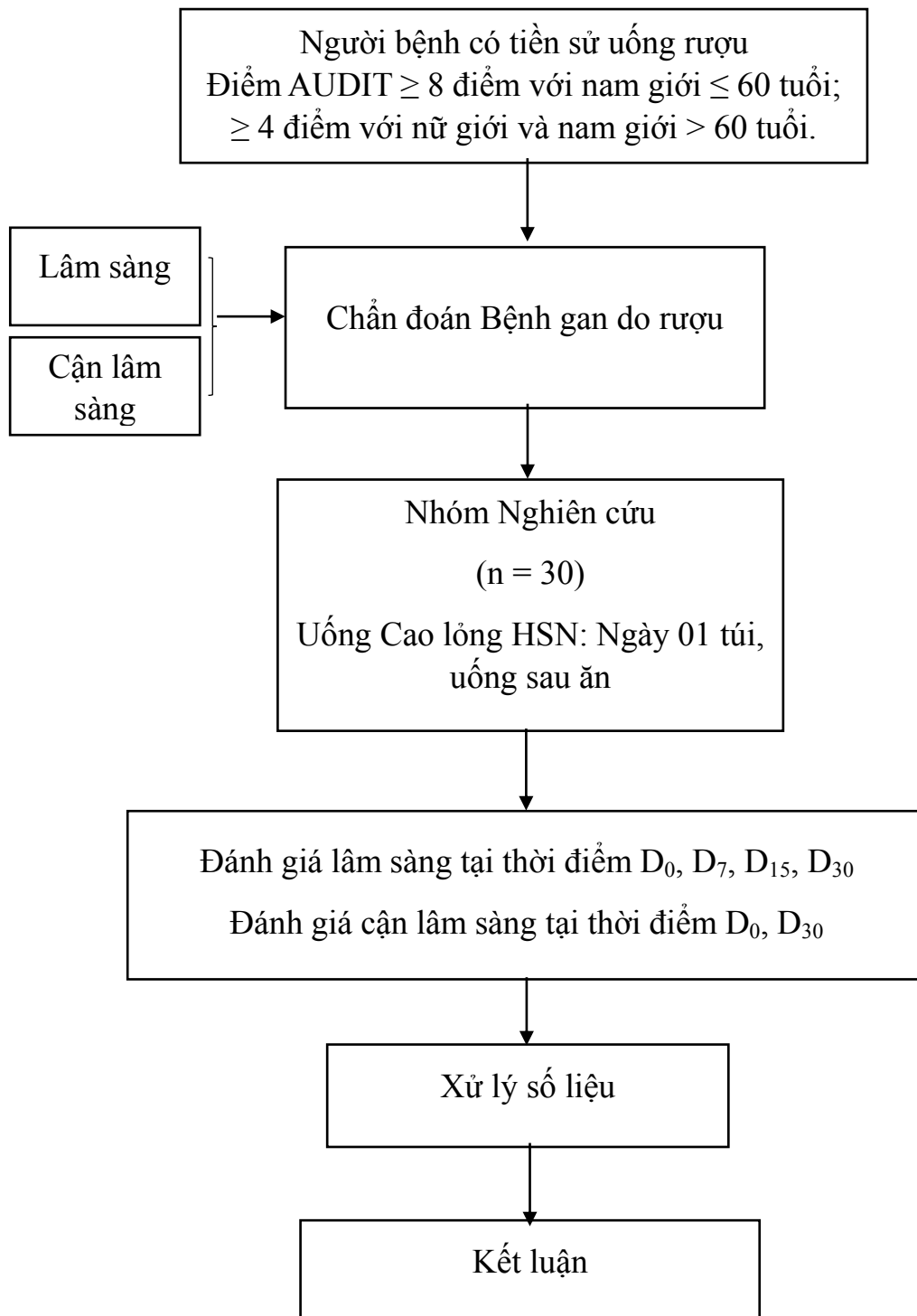
- Người bệnh tự nguyện tham gia sau khi đã được giải thích đầy đủ và ký bản thỏa thuận.

- Khách quan trong thăm khám và đánh giá người bệnh, trung thực trong xử lý số liệu.

- Thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

- Khi đối tượng nghiên cứu có dấu hiệu nặng hơn hoặc tai biến, chúng tôi sẽ thay đổi phác đồ điều trị và người bệnh sẽ được loại khỏi nghiên cứu.

## SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



*Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu*

## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

##### 3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

**Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi**

Nhóm tuổi	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
30 - 39	04	13,3
40 - 49	05	16,7
50 - 59	06	20,0
≥ 60	15	50,0
Tuổi trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	56,13 ± 12,13	
Min;Max	35;76	

Nhận xét: tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $56,13 \pm 12,13$  tuổi, tuổi nhỏ nhất là 35, tuổi lớn nhất là 76. Người bệnh nhóm tuổi từ 60 tuổi chiếm 50% trong nghiên cứu, người bệnh từ 50 - 59 chiếm 20,0%, 40 - 49 chiếm 16,7%, từ 30 - 39 chiếm 13,3%.

##### 3.1.2. Phân bố bệnh nhân theo giới

**Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân theo giới**

Giới tính	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nam giới	30	100
Nữ giới	0	0
Tổng	30	100

Nhận xét: 100% người bệnh trong nghiên cứu là nam giới.

### 3.1.3. Phân bố bệnh nhân theo thời gian uống rượu

**Bảng 3.3. Phân bố bệnh nhân theo thời gian uống rượu**

Thời gian uống rượu	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
< 5 năm	0	0
5 - 10	09	30,0
11 - 20	11	36,7
> 20	10	33,3
Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	16,27 $\pm$ 7,82	

Nhận xét: người bệnh có thời gian uống rượu trung bình là 16,27  $\pm$  7,82. Người bệnh uống rượu > 20 năm chiếm 33,3% trong nghiên cứu, từ 11 - 20 năm chiếm 36,7%, 5 - 10 năm chiếm 30,0% và không có bệnh nhân uống rượu < 5 năm.

### 3.1.4. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu trước điều trị

**Bảng 3.4. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu trước điều trị**

Triệu chứng	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Mệt mỏi	30	100
Chán ăn	24	80,0
Buồn nôn, nôn	17	56,7
Đau tức hạ sườn phải	22	73,3
Rối loạn đại tiện	19	63,3
Gan to	12	40,0
Sốt	08	26,7
Hội chứng cai rượu	05	16,7

Nhận xét: trước can thiệp 100% người bệnh có triệu chứng mệt mỏi, 80% chán ăn, 56,7% buồn nôn, nôn, 73,3% đau hạ sườn phải, 63,3% rối loạn đại tiện, 40% gan to, 26,7% có triệu chứng sốt và 16,7% có hội chứng cai rượu.

### 3.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu trước điều trị

**Bảng 3.5. Giá trị AST, ALT, GGT huyết thanh trước điều trị**

	Chỉ số	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
AST (UI/l)	37 - 100	0	0
	101 - 200	17	56,7
	> 200	13	43,3
	Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	201,98 $\pm$ 64,50	
ALT (UI/l)	40 - 100	22	73,3
	101 - 200	08	26,7
	> 200	0	0
	Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	86,05 $\pm$ 26,29	
GGT (UI/l)	50 - 100	0	0
	101 - 200	01	3,3
	201 - 500	17	56,7
	> 500	12	40
	Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	437,50 $\pm$ 172,46	
Tỷ lệ AST/ALT trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )		2,47 $\pm$ 0,38	

Nhận xét: trước điều trị, giá trị AST trung bình của đối tượng nghiên cứu là 201,98  $\pm$  64,50 U/L, ALT là 86,05  $\pm$  26,29 U/L, GGT là 437,50  $\pm$  172,46 U/L, tỷ lệ AST/ALT trung bình là 2,47  $\pm$  0,38. Tỷ lệ người bệnh có AST từ 101 - 200 UI/L, ALT từ 40 - 100 UI/L và GGT từ 201 - 500UI/L chiếm đa số.



**Bảng 3.6. Giá trị bilirubin toàn phần và albumin huyết thanh trước điều trị**

	Chỉ số	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Bilirubin TP ( $\mu\text{mol/L}$ )	< 17	0	0
	17 - 34	15	50,0
	> 34	15	50,0
	Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	34,06 $\pm$ 7,28	
Albumin (g/L)	< 35	07	23,3
	35 - 50	23	76,7
	> 50	0	0
	Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	38,92 $\pm$ 4,36	

Nhận xét: trước điều trị, bilirubin toàn phần trung bình của đối tượng nghiên cứu là 34,06  $\pm$  7,28  $\mu\text{mol/L}$ , tỷ lệ bilirubin toàn phần từ 17 - 34 và > 34 đều chiếm 50%. Albumin trung bình của đối tượng nghiên cứu là 38,92  $\pm$  4,36 g/L, với 23,3% albumin < 35 và 76,7% albumin 35 - 50 g/L.

**Bảng 3.7. Đặc điểm tỷ lệ Prothrombin trước điều trị**

	Chỉ số	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tỷ lệ Prothrombin (%)	< 50	0	-
	50 - 75	05	16,7
	> 75	25	83,3
	Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	86,74 $\pm$ 9,09	

Nhận xét: trước điều trị, giá trị trung bình của tỷ lệ prothrombin là 86,74  $\pm$  9,09 (%), với 16,7% giá trị từ 50 - 75% và 83,3% trên 75%

**Bảng 3.8. Chỉ số Maddrey trước điều trị**

Chỉ số Maddrey	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
< 10 điểm	22	73,3
10 - 20 điểm	05	16,7
> 20 điểm	03	10,0
Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	7,14 $\pm$ 7,35	
Min; Max	-2,75; 22,84	

Nhận xét: điểm Maddrey trung bình trước điều trị là 7,14,  $\pm$  7,35, giá trị nhỏ nhất là -2,75, giá trị lớn nhất là 22,84 điểm. Tỷ lệ người bệnh có điểm Maddrey < 10 điểm chiếm 73,3%, 16,7% từ 10 - 20 điểm và 10% trên 20 điểm.

**Bảng 3.9. Đặc điểm huyết học của bệnh nhân trước điều trị**

Chỉ số	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
Số lượng HC (T/L)	> 4,0	22	73,3
	3,0 - 4,0	05	16,7
	< 3,0	03	10,0
	Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	4,43 $\pm$ 0,81	
MCV (fL)	> 95	12	40,0
	80 - 95	17	56,7
	< 80	01	3,3
	Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	92,81 $\pm$ 8,97	
Số lượng BC (G/L)	Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	7,10 $\pm$ 1,74	
Số lượng TC (G/L)	Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	199,97 $\pm$ 66,17	

Nhận xét: số lượng hồng cầu trung bình là 4,43  $\pm$  0,81 T/L, MCV trung bình là 92,81  $\pm$  8,97 fL, Số lượng bạch cầu trung bình là 7,10  $\pm$  1,74 G/L, số lượng tiểu cầu trung bình là 199,97  $\pm$  66,17 G/L.

### 3.2. Đánh giá hiệu quả điều trị

#### 3.2.1. Triệu chứng lâm sàng sau điều trị

**Bảng 3.10. Đặc điểm các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị**

Thời gian Triệu chứng	D <sub>0</sub>		D <sub>7</sub>		D <sub>15</sub>		D <sub>30</sub>	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mệt mỏi	30	100	21	70,0*	08	26,7 <sup>Δ</sup>	02	6,7 <sup>#</sup>
Chán ăn	24	80,0	15	50,0*	09	30,0 <sup>Δ</sup>	05	16,7 <sup>#</sup>
Buồn nôn, nôn	17	56,7	11	36,7	02	6,7 <sup>Δ</sup>	0	0 <sup>#</sup>
Đau tức hạ sườn phải	22	73,3	17	56,7	11	36,7 <sup>Δ</sup>	05	16,7 <sup>#</sup>
Rối loạn đại tiện	19	63,3	12	40,0	05	16,7 <sup>Δ</sup>	02	6,7 <sup>#</sup>
Gan to	12	40,0	08	26,7	04	13,3 <sup>Δ</sup>	03	10,0 <sup>#</sup>
Sốt	08	26,7	01	3,3*	0	0 <sup>Δ</sup>	0	0 <sup>#</sup>
Hội chứng cai rượu	05	16,7	03	10,0	03	10,0	0	0
	$p_{D_0-D_7}^* < 0,05, p_{D_0-D_{15}}^{\Delta} < 0,05, p_{D_0-D_{30}}^{\#} < 0,05$							

Nhận xét: Sau 7 ngày, triệu chứng lâm sàng của người bệnh đều cải thiện, trong đó triệu chứng mệt mỏi giảm từ 100% xuống 70%, chán ăn giảm từ 80% xuống 50%, sốt từ 26,7 xuống còn 3,3%, với  $p < 0,05$ . Sau 15 ngày và 30 ngày điều trị, các triệu chứng lâm sàng của người bệnh đều cải thiện rõ rệt, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ người bệnh hội chứng cai có xu hướng giảm, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.11. Đặc điểm triệu chứng YHCT sau điều trị**

Triệu chứng	D <sub>0</sub>		D <sub>30</sub>		p
	n	%	n	%	
Đau tức mạn sườn	22	73,3	05	16,7	< 0,05
Đầy chướng bụng	08	26,7	03	10,0	> 0,05
Tức ngực	03	10,0	0	0	> 0,05
Ăn kém	24	80,0	05	16,7	< 0,05
Ợ hơi	12	40,0	06	20,0	> 0,05
Buồn nôn, nôn	17	56,7	0	0	< 0,05
Đại tiện táo	07	23,3	02	6,7	> 0,05
Hoàng đản	30	100	19	63,3	< 0,05
Sốt	08	26,7	0	0	< 0,05
Chất lưỡi đỏ	20	66,7	18	60,0	> 0,05
Rêu lưỡi vàng	21	70,0	18	60,0	> 0,05
Mạch huyền hoạt	21	70,0	17	56,6	> 0,05

Nhận xét: sau 30 ngày điều trị, tỷ lệ người bệnh có triệu chứng đau tức mạn sườn, ăn kém, buồn nôn, nôn, hoàng đản và sốt theo YHCT cải thiện có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.2.2. Thay đổi chỉ số Maddrey sau điều trị

**Bảng 3.12. Điểm Maddrey sau điều trị**

Chỉ số Maddrey	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Giảm 1 - 5 điểm	06	20,0
Giảm > 5 điểm	23	76,7
Không thay đổi	01	3,3
Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ ) $D_0$	7,14 $\pm$ 7,35	
Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ ) $D_{30}$	-1,75 $\pm$ 3,30	
p	< 0,05	

Nhận xét: sau 30 ngày, điểm Maddrey trung bình giảm từ 7,14  $\pm$  7,35 xuống -1,75  $\pm$  3,30, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Có 3,3% người bệnh không thay đổi điểm Maddrey, 20% người bệnh giảm 1 - 5 điểm và 76,7% người bệnh giảm > 5 điểm.

### 3.2.3. Thay đổi cận lâm sàng sau điều trị

#### 3.2.3.1. Thay đổi chức năng gan

**Bảng 3.13. Giá trị AST huyết thanh trước và sau điều trị**

Thời gian AST (U/L)	$D_0$		$D_{30}$		p
	n	%	n	%	
$\leq 100$	0	0	19	63,3	< 0,05
101 - 200	17	56,7	10	33,4	
> 200	23	43,3	01	3,3	
Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	210,98 $\pm$ 64,50		87,22 $\pm$ 47,66		< 0,05

Nhận xét: sau 30 ngày điều trị, giá trị AST giảm từ 210,98  $\pm$  64,50 U/L xuống còn 87,22  $\pm$  47,66 U/L, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Trước điều trị tỷ lệ người bệnh có AST từ 101 – 200 U/L và > 200 U/L chiếm lần lượt là 56,7% và 43,3%. Sau điều trị, có 63,3% người bệnh có AST  $\leq 100$  U/L, 33,4% 101 - 200 U/L và 3,3% > 200 U/L, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$

**Bảng 3.14. Giá trị ALT huyết thanh trước và sau điều trị**

Thời gian ALT (U/L)	D <sub>0</sub>		D <sub>30</sub>		p
	n	%	n	%	
≤ 100	22	73,3	30	100	< 0,05
101 - 200	08	26,7	0	0	
> 200	0	0	0	0	
Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	86,05 ± 26,29		43,06 ± 12,57		< 0,05

Nhận xét: sau 30 ngày điều trị, giá trị ALT giảm từ 86,05 ± 26,29 U/L xuống còn 43,06 ± 12,57U/L, có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Trước điều trị tỷ lệ người bệnh có AST từ 40-100 chiếm 73,3%, 101-200 chiếm 26,7%. Sau 30 ngày điều trị, 100% người bệnh có ALT ≤ 100 U/L, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05

**Bảng 3.15. Giá trị GGT huyết thanh trước và sau điều trị**

Thời gian GGT (U/L)	D <sub>0</sub>		D <sub>30</sub>		p
	n	%	n	%	
≤ 100	0	0	08	26,6	< 0,05
101 - 200	01	3,3	11	36,7	
201 - 500	17	56,7	11	36,7	
> 500	12	40,0	0	0	
Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	437,50 ± 172,46		181,50 ± 123,07		< 0,05

Nhận xét: sau 30 ngày điều trị, giá trị GGT giảm từ 437,50 ± 172,46 U/L xuống còn 181,50 ± 123,07 U/L, có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Trước điều trị tỷ lệ người bệnh GGT sau điều trị > 200 U/L chiếm 96,7%, sau điều trị tỷ lệ người bệnh có GGT từ 50 - 100 U/L chiếm 26,6%, 101 - 200 U/L chiếm 36,7% và từ 200 -500 U/L chiếm 36,7%, p < 0,05.

**Bảng 3.16. Giá trị Bilirubin huyết thanh trước và sau điều trị**

Thời gian Bilirubin TP ( $\mu\text{mol/L}$ )	$D_0$		$D_{30}$		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
< 17	0	0	11	36,7	< 0,05
17 - 34	15	50,0	19	63,3	
> 34	15	50,0	0	0	
Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	34,06 $\pm$ 7,28		18,28 $\pm$ 4,36		< 0,05

Nhận xét: sau 30 ngày điều trị, giá trị Bilirubin TP giảm từ  $34,06 \pm 7,28$  xuống  $18,28 \pm 4,36 \mu\text{mol/L}$ , có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Trước điều trị, tỷ lệ người bệnh có Bilirubin TP 17 - 34  $\mu\text{mol/L}$  và > 34  $\mu\text{mol/L}$  đều chiếm 50%. Sau điều trị, tỷ lệ người bệnh bilirubin < 17  $\mu\text{mol/L}$  chiếm 36,7%, 17 – 34  $\mu\text{mol/L}$  chiếm 63,3%, sự cải thiện có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.17. Giá trị albumin huyết thanh trước và sau điều trị**

Thời gian Albumin (g/L)	$D_0$		$D_{30}$		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
< 35	07	23,3	01	3,3	> 0,05
35 - 50	23	76,7	29	96,7	
> 50	0	0	0	0	
Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	38,92 $\pm$ 4,36		40,51 $\pm$ 3,62		< 0,05

Nhận xét: sau điều trị, giá trị albumin huyết thanh tăng từ  $38,92 \pm 4,36$  g/L lên  $40,51 \pm 3,62$  g/L,  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.18. Giá trị Prothrombin% trước và sau điều trị**

Thời gian Tỷ lệ Prothrombin (%)	D <sub>0</sub>		D <sub>30</sub>		p
	n	%	n	%	
< 50	0	-	0	-	> 0,05
50 - 75	5	16,7	0	-	
> 75	25	83,3	30	100	
Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	86,74 $\pm$ 9,09		96,96 $\pm$ 2,92		< 0,05

Nhận xét: sau điều trị, tỷ lệ prothrombin tăng từ 86,74  $\pm$  9,09 lên 96,96  $\pm$  2,92%, p < 0,05. Tỷ lệ người bệnh PT > 75% tăng từ 83,3% lên 100%, p > 0,05.

### 3.3. Tác dụng không mong muốn

#### 3.3.1. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

**Bảng 3.19. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng**

Triệu chứng	n	Tỷ lệ %
Dị ứng, mẫn ngứa	0	0
Đau đầu, chóng mặt	0	0
Rối loạn tiêu hóa	0	0
Khác: đầy bụng, ợ mùi thuốc	0	0

Nhận xét: chưa ghi nhận người bệnh có tác dụng không mong muốn trên lâm sàng.



### 3.3.2. Tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng

**Bảng 3.20. Số lượng hồng cầu trước và sau điều trị**

Số lượng HC (T/l)	D <sub>0</sub>		D <sub>30</sub>		p
	n	%	n	%	
> 4,0	22	73,3	24	80,0	> 0,05
3,0 - 4,0	05	16,7	06	20,0	
< 3,0	03	10,0	0	0	
Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	4,43 ± 0,81		4,54 ± 0,75		> 0,05

Nhận xét: sau 30 ngày điều trị, số lượng hồng cầu thay đổi không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.21. Giá trị thể tích hồng cầu trước và sau điều trị**

MCV (fL)	D <sub>0</sub>		D <sub>30</sub>		p
	n	%	n	%	
> 95	12	40,0	12	40,0	> 0,05
80 - 95	17	56,7	17	56,7	
< 80	01	3,3	01	3,3	
Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )	92,81 ± 8,97		91,99 ± 7,65		> 0,05

Nhận xét: sau 30 ngày điều trị, MCV thay đổi không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$

**Bảng 3.22. Giá trị số lượng bạch cầu và tiểu cầu trước và sau điều trị**

<b>Chỉ số</b>	<b>D0 (<math>\bar{X} \pm SD</math>)</b>	<b>D30 (<math>\bar{X} \pm SD</math>)</b>	<b>p</b>
Bạch cầu (G/L)	7,10 ± 1,74	6,88 ± 1,34	> 0,05
Tiểu cầu (G/L)	199,97 ± 66,17	196,10 ± 79,33	> 0,05

Nhận xét: sau 30 ngày điều trị, số lượng bạch cầu, tiểu cầu thay đổi không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.23. Giá trị ure, creatinin trước và sau điều trị**

<b>Chỉ số</b>	<b>D0 (<math>\bar{X} \pm SD</math>)</b>	<b>D30 (<math>\bar{X} \pm SD</math>)</b>	<b>p</b>
Ure (mmol/l)	4,78 ± 1,61	4,97 ± 1,61	> 0,05
Creatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	91,30 ± 14,33	87,79 ± 13,82	> 0,05

Nhận xét: sau 30 ngày điều trị, giá trị ure, creatinin máu thay đổi không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên 30 người bệnh được chẩn đoán bệnh gan do rượu tại bệnh viện Y học cổ truyền Bộ Công An từ tháng 04 năm 2024 đến tháng 10 năm 2024. Người bệnh được điều trị bằng cao lỏng HSN trong thời gian 30 ngày, kết quả thu được:

#### 4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

##### 4.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Kết quả nghiên cứu qua bảng 3.1 cho thấy, tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $56,13 \pm 12,13$  tuổi, tuổi nhỏ nhất là 35, tuổi lớn nhất là 76. Tỷ lệ người bệnh BGDR cao nhất ở nhóm tuổi  $\geq 60$  với 15 trường hợp chiếm 50%, nhóm tuổi 50 - 59 chiếm tỷ lệ thấp hơn với 20,0%, nhóm tuổi 40 - 49 là 16,7%. Tỷ lệ bệnh thấp nhất ở nhóm tuổi 30 - 39 chiếm 13,3%.

Tại Việt Nam, Phạm Thị Minh Hiền (2013) nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Sài hồ sơ can thang trên người bệnh viêm gan do rượu thể can khí uất kết theo YHCT cho kết quả: tuổi trung bình là  $50,55 \pm 5,74$  tuổi, tỷ lệ cao nhất trong nhóm tuổi 50 - 59 với 51,7% [45].

Lê Thị Thu Hiền và cộng sự (2017) nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học ở người bệnh mắc BGDR cho thấy tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $51,41 \pm 9,69$  tuổi, nhóm tuổi 40 - 49 chiếm tỷ lệ cao là 43,4%, nhóm tuổi 50 - 59 chiếm 31,3%, nhóm tuổi  $\geq 60$  là 20,5% [47].

Tạ Thị Kim Hoa (2018) nghiên cứu tác dụng của Tiêu sài hồ thang gia vị trên người bệnh tăng men gan huyết thanh do rượu cho kết quả tuổi trung bình của người bệnh là  $46,39 \pm 11,14$  tuổi thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Tỷ lệ bệnh cao nhất trong nhóm tuổi 40 - 49 là 36,1%, tỷ lệ nhóm tuổi 50 - 59 chiếm 27,8%, thấp nhất trong nhóm tuổi 20 - 29 là 8,3% [46].

Nghiên cứu Ngô Thuỳ Dung (2023) tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $53,89 \pm 9,36$ , tuổi thấp nhất là 32, tuổi cao nhất là 83, tỷ lệ bệnh gan mạn do rượu hay gặp nhất trong độ tuổi 50 - 60 với 50% và chiếm tỷ lệ thấp nhất trong nhóm tuổi dưới 40 [48].

Người bệnh chẩn đoán GBDR trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu ở độ tuổi trung niên và có kết quả phù hợp với nhiều nghiên cứu khác. Người bệnh đang trong độ tuổi lao động tạo ra của cải vật chất cho xã hội, tuy nhiên có thói quen sử dụng rượu nhiều năm, ít quan tâm đến sức khỏe, không khám bệnh thường xuyên và chỉ nhập viện khi đã có các biểu hiện trên lâm sàng hoặc biến chứng. Sự khác biệt về tuổi trung bình và phân bố người bệnh theo nhóm tuổi so với một số nghiên cứu khác có thể do sự khác biệt về địa điểm tiến hành nghiên cứu.

#### ***4.1.2. Phân bố bệnh nhân theo giới***

Người bệnh BGDR trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ 100% là nam giới (bảng 3.2). Nhiều nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam đã chứng minh BGDR phổ biến hơn ở nam giới. Nghiên cứu tổng quan hệ thống của Xu và cộng sự (2022) về đặc điểm dịch tễ của BGDR ở châu Á từ năm 2000 đến năm 2020 cho thấy tỷ lệ mắc bệnh chung là 4,81%, tỷ lệ mắc bệnh ở nam giới là 7,80% cao hơn nữ giới 0,88% [4]. Nghiên cứu của Tang Z và cộng sự (2023) phân tích trên 21 nghiên cứu cho kết quả tỷ lệ mắc BGDR tại Trung Quốc là 4,8%, trong đó nam giới có tỷ lệ mắc là 9,3% cao hơn nữ giới là 2,0% [48]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Phạm Thị Minh Hiền (2013), Lê Thị Thu Hiền (2017), Ngô Thuỳ Dung (2023) người bệnh BGDR đều là nam giới, kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi [45], [47], [48].

Cả nam giới và nữ giới đều có nguy cơ mắc BGDR. Nữ giới dễ bị tổn thương gan do rượu hơn nam giới do sự khác biệt về sinh lý bệnh, bao gồm hấp thu rượu, chuyển hoá lần đầu qua gan và sự khác biệt về hormon [50],

[51]. Nghiên cứu tiên cứu được tiến hành trên 13258 người bệnh tại Đan Mạch cho thấy nguy cơ mắc BGDR và xơ gan tăng cao khi lượng rượu tiêu thụ vượt quá 168g/tuần đối với nam giới và 84g/tuần đối với nữ giới [52]. Nghiên cứu dịch tễ về BGDR đã cho thấy có mối quan hệ trực tiếp giữa lượng rượu tiêu thụ và nguy cơ mắc BGDR [53]. Vì vậy, mặc dù phụ nữ dễ bị tổn thương gan do rượu hơn nam giới, nhưng tỷ lệ mắc BGDR lại thấp hơn nam giới do mức độ tiêu thụ rượu của phụ nữ thấp hơn đáng kể. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với thực trạng ở Việt Nam, đối tượng sử dụng rượu và nhập viện do bệnh gan do rượu đa số là nam giới. Theo điều tra Quốc gia năm 2018, tỷ lệ sử dụng rượu bia ở nhóm nam giới là 86,8%, ở nhóm phụ nữ là 31,6%, có nghĩa là tỷ lệ nam giới đã từng sử dụng rượu bia gấp 2,5 lần tỷ lệ ở phụ nữ [54]. Nguyên nhân tỷ lệ mắc theo giới tính khác biệt so với các nghiên cứu khác có thể do phong tục tập quán khác nhau ở mỗi quốc gia trên thế giới. Tại Việt Nam, phụ nữ ít uống rượu hơn nam giới, nên tỷ lệ mắc BGDR thấp hơn nam giới.

#### ***4.1.3. Phân bố bệnh nhân theo thời gian uống rượu***

Bảng 3.3 cho thấy, người bệnh BGDR có thời gian uống rượu trung bình là  $16,27 \pm 7,82$  năm, trong đó có 36,7% có thời gian uống rượu từ 11 - 20 năm, 33,3% uống rượu > 20 năm, 30% uống từ 5 - 10 năm và không có người bệnh uống rượu < 5 năm.

Nghiên cứu chúng tôi không khác biệt nhiều so với kết quả của Phạm Thị Minh Hiền (2013) với thời gian uống rượu trung bình là  $16,78 \pm 7,19$  năm, tỷ lệ uống rượu từ 11 - 20 năm chiếm tỷ lệ cao với 50%, 28,3% người bệnh có thời gian uống rượu từ 5 - 10 năm và thời gian uống rượu > 20 năm chiếm 21,7% [45]. Nghiên cứu của Tạ Thị Kim Hoa (2018) cho thời gian uống rượu trung bình là  $10,69 \pm 4,82$  năm [46]. Tác giả Ngô Thuỳ Dung (2023) cho tỷ lệ thời gian uống rượu trung bình là  $25,32 \pm 9,04$  năm với tỷ lệ uống rượu > 20 năm chiếm 72,6% khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi [48].

BGDR là tổn thương gan mạn tính do sử dụng rượu, phát triển qua nhiều giai đoạn, bắt đầu là gan nhiễm mỡ, viêm gan do rượu và xơ gan do rượu. Gan nhiễm mỡ xuất hiện ở 90% người bệnh uống > 60g rượu/ngày trong vòng 10 năm. Tiến triển xơ gan nếu sử dụng liên tục > 80g rượu/ngày, sự xơ hoá khoảng cửa và lắng đọng fibronectin xảy ra ở khoảng 40 - 60% người bệnh sử dụng 40 - 80g rượu/ngày trong vòng 25 năm. Chưa có sự thống nhất ngưỡng gây độc cụ thể khi sử dụng rượu nhưng nhiều nghiên cứu cho thấy mức gây độc là 40 - 80g/ngày với nam giới và 20 - 40g/ngày với nữ giới trong vòng 10 - 20 năm [3]. Người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình là  $56,13 \pm 12,13$  tuổi với thời gian uống rượu trung bình  $16,27 \pm 7,82$  năm là phù hợp với sinh lý bệnh của BGDR. Người bệnh có thói quen sử dụng rượu trong thời gian dài, dẫn đến tổn thương tế bào gan, đầu tiên là gan nhiễm mỡ. Rượu gây tổn thương gan nhiễm mỡ thông qua bốn yếu tố gây bệnh chính là gia tăng NADH [9]; tăng vận chuyển axit béo tự do từ mô mỡ và từ niêm mạc ruột [9]; ức chế trung gian Ethanol của hoạt động AMPK [10], [11], [12] và tổn thương ty thể bởi acetaldehyd [8]. Viêm gan nhiễm mỡ có thể phát triển viêm nhu mô và tổn thương tế bào gan, một điều kiện tiên quyết để tiến triển xơ hóa và xơ gan. Thời gian uống rượu của chúng tôi khác biệt so với một số nghiên cứu khác có thể do đặc điểm đối tượng và địa điểm tiến hành nghiên cứu. Người bệnh BGDR trong nghiên cứu của Tạ Thị Kim Hoa (2018) có độ tuổi trung bình thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi với  $46,39 \pm 11,14$  tuổi có thể lý giải cho thời gian uống rượu trung bình thấp hơn [46]. Nghiên cứu Ngô Thùy Dung (2023) có thời gian uống rượu cao hơn, tỷ lệ uống rượu > 20 năm chiếm 72,6% khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi có thể do nghiên cứu được tiến hành tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội, nên tỷ lệ người bệnh đến khám thường đã điều trị tại nhiều cơ sở y tế, mức độ bệnh nặng và thời gian mắc bệnh kéo dài hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [48].

#### ***4.1.4. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu trước điều trị***

Kết quả bảng 3.4 cho thấy triệu chứng lâm sàng ở người bệnh BGDR trong nghiên cứu của chúng tôi. Mệt mỏi, chán ăn, đau tức hạ sườn phải là những triệu chứng thường gặp trong BGDR. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trước can thiệp 100% người bệnh BGDR có triệu chứng mệt mỏi, 80% có triệu chứng chán ăn, 73,3% đau tức hạ sườn phải. Tác giả Phạm Thị Minh Hiền (2013) cũng cho kết quả tỷ lệ người bệnh đều có triệu chứng mệt mỏi (100%), 88,3% chán ăn và 50% đau tức hạ sườn phải [45]. Lê Thị Thu Hiền và cộng sự (2017) nghiên cứu đặc điểm lâm sàng ở người bệnh BGDR cho thấy trong 83 người bệnh có 81,9% có triệu chứng mệt mỏi, 62,7% chán ăn, 25,3% đau hạ sườn phải [47]. Nghiên cứu Tạ Thị Kim Hoa (2018) cho thấy có 80,6% người bệnh có triệu chứng mệt mỏi, 52,8% ăn uống kém [46]. Nghiên cứu của Ngô Thùy Dung (2023) cho thấy có 64,5% người bệnh BGDR có triệu chứng mệt mỏi chán ăn [48]. Như vậy, đặc điểm triệu chứng lâm sàng của BGDR trong nghiên cứu của chúng tôi là phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác.

Bên cạnh đó, trong nghiên cứu có 63,3% người bệnh có biểu hiện rối loạn đại tiện, 56,7% có triệu chứng buồn nôn, nôn. Phạm Thị Minh Hiền (2013) ghi nhận tỷ lệ người bệnh rối loạn đại tiện chiếm 26,7%, buồn nôn, nôn 8,3% thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi [45]; Tạ Thị Kim Hoa (2018) cho thấy có 16,7% người bệnh có triệu chứng buồn nôn, 8,3% có triệu chứng nôn, 5,6% đại tiện lỏng [46], thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Gan to là một triệu chứng thực thể gặp ở khoảng 1/3 người bệnh BGDR. Nghiên cứu của chúng tôi có 40% người bệnh có triệu chứng gan to. Có một tỷ lệ 26,7% người bệnh có biểu hiện sốt và được loại trừ không có các nguyên nhân viêm nhiễm khác và 16,7% người bệnh có hội chứng cai rượu. Nghiên cứu Phạm Thị Minh Hiền (2013) có 26,7% có triệu chứng gan to,

15% có hội chứng cai [45]. Lê Thị Thu Hiền và cộng sự (2017) có 62,7% người bệnh có triệu chứng gan to [47]; Nghiên cứu của Ngô Thuỳ Dung (2023) cho thấy có 41,9% có biểu hiện hội chứng cai rượu [48], kết quả này đều cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi

BGDR được chia thành ba giai đoạn kế tiếp nhau là gan nhiễm mỡ, viêm gan nhiễm mỡ do rượu và xơ gan do rượu. Các giai đoạn tổn thương này thường chồng chéo lên nhau, trong viêm gan do rượu thường thấy có biểu hiện của gan nhiễm mỡ và trong xơ gan có thể thấy biểu hiện của gan nhiễm mỡ và viêm gan do rượu. Trong hầu hết các trường hợp, người bệnh có bệnh cảnh lâm sàng ít râm rộ hoặc không có triệu chứng ở giai đoạn sớm và ở giai đoạn còn bù. Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều có triệu chứng mệt mỏi, chán ăn, đau tức hạ sườn phải, gan to, rối loạn đại tiện là các biểu hiện thường gặp ở người bệnh BGDR.

#### ***4.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu trước điều trị***

Kết quả bảng 3.5 cho thấy trước can thiệp, giá trị AST trung bình của người bệnh BGDR trong nghiên cứu là  $201,98 \pm 64,50$  U/L, với 56,7% có AST từ 101 - 200 U/L, 43,3% AST > 200 UI/L và không có trường hợp nào AST < 100 U/L. Giá trị ALT huyết thanh trung bình của người bệnh trước can thiệp là  $86,05 \pm 26,29$  U/L, có 73,3% người bệnh có ALT từ 40 - 100 U/L, 26,7% ALT từ 101 - 200 U/L, không có trường hợp ALT > 200 U/L. Tỷ lệ AST/ALT trung bình là  $2,47 \pm 0,38$ . Giá trị GGT của người bệnh là  $437,50 \pm 172,46$  U/L, với 3,3% GGT từ 101 - 200U/L, 56,7% GGT từ 201 - 500U/L và 40% GGT > 500U/L.

Kết quả nghiên cứu tương đồng với tác giả Phạm Thị Minh Hiền (2013) cho thấy giá trị AST trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $199,27 \pm 79,79$  U/L; ALT trung bình là  $77,78 \pm 39,90$  U/L; GGT trung bình là  $733,38 \pm 486,92$  U/L. Tỷ lệ người bệnh có AST từ 101 - 200U/L, ALT từ 40 - 100U/L,



GGT > 500 U/L chiếm đa số trong nghiên cứu [45]. Tạ Thị Kim Hoa (2018) giá trị AST trung bình trước điều trị là  $180,66 \pm 22,15$  U/L, ALT là  $80,41 \pm 11,30$  U/L, GGT là  $445,37 \pm 123,21$  U/L [46]. Ngô Thuỳ Dung (2023) giá trị AST trung bình là 198,52 U/L, ALT trung bình là 77,23 U/L GGT trung bình là 697,47 U/L [48].

BGDR thường không có triệu chứng hoặc triệu chứng lâm sàng nghèo nàn cho đến xơ gan gây tử vong. Do đó, chẩn đoán phụ thuộc nhiều vào các xét nghiệm khác nhau và các kỹ thuật xâm lấn hoặc không xâm lấn. Xét nghiệm AST, ALT, GGT huyết thanh có vai trò trong chẩn đoán và theo dõi điều trị người bệnh BGDR. AST hiện diện ở ty thể của tế bào, ALT chủ yếu ở bào tương của tế bào gan. Dưới tác động của rượu, các bào quan thường bị tổn thương hơn là hoại tử cả tế bào nên việc giải phóng AST từ các bào quan có thể làm cho nồng độ AST trong huyết thanh cao hơn ALT ở người bệnh mắc BGDR [22]. GGT có trong tế bào gan và một số cơ quan khác, GGT tăng cao sau khi uống rượu và tỷ lệ thuận với tình trạng lạm dụng rượu. Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị AST, ALT, GGT tăng cao, tỷ lệ  $AST/ALT \geq 2$  phù hợp với đặc điểm lâm sàng của người bệnh BGDR.

Bảng 3.6 cho thấy, giá trị bilirubin toàn phần của đối tượng nghiên cứu là  $34,06 \pm 7,28$   $\mu\text{mol/L}$ . Nhóm người bệnh có bilirubin toàn phần từ 17 - 34  $\mu\text{mol/L}$  và > 34  $\mu\text{mol/L}$  đều chiếm 50%. Trước can thiệp, giá trị albumin máu trung bình của người bệnh là  $38,92 \pm 4,36$  g/L, tỷ lệ albumin từ 35 - 50 g/L là 76,7%, có 23,3% người bệnh có albumin < 35g/L. Phạm Thị Minh Hiền (2013) giá trị trung bình bilirubin toàn phần trước can thiệp là  $41,67 \pm 34,0$   $\mu\text{mol/L}$  với tỷ lệ bilirubin TP > 34  $\mu\text{mol/L}$  chiếm tỷ lệ cao là 46,7%; giá trị albumin trung bình là  $36,52 \pm 4,51$  g/L. Ngô Thuỳ Dung (2023) cho kết quả giá trị trung vị của bilirubin toàn phần là 55,1  $\mu\text{mol/L}$ , albumin là 28,85g/L [48].

Bảng 3.7 cho kết quả, giá trị tỷ lệ prothrombin trung bình của người bệnh là  $86,74 \pm 9,09$  (%), 16,7% có prothrombin từ 50 - 75%, tỷ lệ người bệnh có prothrombin > 75% chiếm 83,3%, không có trường hợp nào có tỷ lệ prothrombin < 50%. Tác giả Phạm Thị Minh Hiền (2013) cho kết quả giá trị trung bình của tỷ lệ prothrombin toàn phần trước can thiệp là  $70,98 \pm 9,52$  (%); Ngô Thuỳ Dung (2023) giá trị tỷ lệ prothrombin (%) là 61,56% thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi [48].

Người bệnh BGDR có chỉ số Maddrey trung bình là  $7,14 \pm 7,35$ , giá trị thấp nhất là -2,75, giá trị cao nhất là 22,84. Có 22 người bệnh chiếm 73,3% có chỉ số Maddrey < 10 điểm, 5 người bệnh có điểm Maddrey từ 10 - 20 chiếm 16,7%, 3 người bệnh chiếm 10% có điểm Maddrey > 20 điểm. Phạm Thị Minh Hiền (2013) có điểm Maddrey trung bình là  $13,82 \pm 5,8$  điểm; Ngô Thuỳ Dung (2023) có điểm Maddrey trung bình là  $38,83 \pm 29,13$  điểm, cao hơn nghiên cứu của chúng tôi [45], [48].

Kết quả bảng 3.9 cho thấy, số lượng hồng cầu trung bình  $4,43 \pm 0,81$  T/L. Tỷ lệ người bệnh có số lượng hồng cầu > 4,0 T/L là 73,3%, từ 3,0 - 4,0 T/L chiếm 16,7%, < 3,0T/L chiếm 10%. Chỉ số MCV trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $92,81 \pm 8,97$  fL. Có 3,3% người bệnh có MCV < 80 fL, 56,7% MCV từ 80 - 95 fL và 40% MCV > 95 fL. Giá trị số lượng bạch cầu trung bình là  $7,10 \pm 1,74$  G/L, tiểu cầu là  $199,97 \pm 66,17$  G/L. Nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Minh Hiền (2013) cho kết quả số lượng hồng cầu trung bình là  $4,08 \pm 0,66$  T/L; giá trị MCV trung bình là  $97,90 \pm 8,42$  fL; số lượng bạch cầu trung bình là  $8,32 \pm 2,14$  G/L; số lượng tiểu cầu trung bình là  $170,62 \pm 75,68$  G/L [45]. Tác giả Ngô Thuỳ Dung (2023) người bệnh BGDR có số lượng Hemoglobin trung bình là 116,23g/L, MCV trung bình là 99,21; giá trị trung bình bạch cầu là 7,53 G/L, tiểu cầu là 129,95 G/L [48].

## 4.2. Đánh giá hiệu quả điều trị

### 4.2.1. Triệu chứng lâm sàng sau điều trị

Bảng 3.10 cho thấy, triệu chứng lâm sàng của người bệnh BGDR cải thiện theo thời gian điều trị. Sau 7 ngày điều trị, tỷ lệ người bệnh có triệu chứng mệt mỏi giảm từ 100% còn 70%, tỷ lệ chán ăn giảm từ 80% còn 50%, sốt giảm từ 26,7% xuống còn 3,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Các triệu chứng buồn nôn, nôn, đau tức hạ sườn phải, rối loạn đại tiện, gan to, hội chứng cai rượu đều cải thiện, tuy nhiên chưa rõ rệt với  $p > 0,05$ .

Sau 15 ngày điều trị, số lượng người bệnh có triệu chứng mệt mỏi giảm còn 26,7%, 30% còn triệu chứng chán ăn, không có người bệnh có triệu chứng sốt ( $p < 0,05$ ). Người bệnh có triệu chứng buồn nôn, nôn cải thiện rõ rệt, với tỷ lệ 56,7% trước điều trị xuống còn 6,7% sau 15 ngày điều trị; tỷ lệ đau tức hạ sườn phải giảm từ 73,3% còn 36,7%; rối loạn đại tiện giảm từ 63,3% còn 16,7%; triệu chứng gan to giảm từ 40% xuống còn 13,3%, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Số người bệnh có hội chứng cai rượu giảm từ 5 trường hợp (16,7%) xuống còn 3 trường hợp (10%), tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Sau 30 ngày điều trị, có 6,7% người bệnh có triệu chứng mệt mỏi, 16,7% có triệu chứng chán ăn, 16,7% đau tức hạ sườn phải, 6,7% có rối loạn đại tiện, 10% còn triệu chứng gan to, không còn người bệnh có triệu chứng buồn nôn, nôn và sốt. Sự cải thiện này là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Năm trường hợp hội chứng cai sau 30 ngày điều trị không còn triệu chứng, tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Như vậy, cao lỏng HSN có tác dụng cải thiện triệu chứng ở người bệnh bệnh gan do rượu.

So sánh với nghiên cứu của Phạm Thị Minh Hiền (2013) bài thuốc Sài hồ sơ can thang có hiệu quả cải thiện triệu chứng ở người bệnh viêm gan mạn do rượu. Sau 1 tháng điều trị, tỷ lệ người bệnh có triệu chứng mệt mỏi giảm

từ 100% còn 61,7%, chán ăn giảm từ 88,3% xuống còn 43,3%, đau tức hạ sườn phải giảm từ 50% xuống còn 28,3%, rối loạn đại tiện giảm từ 26,7% còn 10%. Số người bệnh buồn nôn, nôn giảm từ 8,3% còn 1,7%, gan to từ 26,7% còn 18,3%, hội chứng cai giảm từ 15% còn 8,3%.

Tạ Thị Kim Hoa (2018) sử dụng Tiêu sài hồ thang gia vị trên người bệnh tăng men gan huyết thanh do rượu. Sau 30 ngày điều trị tỷ lệ người bệnh có triệu chứng mệt mỏi giảm từ 80,6% xuống còn 5,6%, ăn uống kém giảm từ 52,8% xuống 2,8%, không còn người bệnh buồn nôn, nôn, đại tiện lỏng [46].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành khảo sát triệu chứng theo YHCT ở 2 thể lâm sàng thường gặp là thể thấp nhiệt ở kinh can và uất nhiệt ở đờm. Bảng 3.11 cho thấy trước điều trị, đa số người bệnh có triệu chứng đau tức mạn sườn (73,3%), ăn kém (80%), chất lưỡi đỏ (66,7%), rêu lưỡi vàng (70%), mạch huyền hoạt (70%), buồn nôn, nôn (56,7%). Một tỷ lệ người bệnh có triệu chứng ợ hơi (40%), đầy chướng bụng (26,7%), sốt (26,7%), đại tiện táo (23,3%). Sau 30 ngày điều trị, triệu chứng đau tức mạn sườn giảm từ 73,3% xuống còn 16,7%, ăn kém giảm từ 80% xuống còn 16,7%, hoàng đản giảm từ 100% xuống còn 66,3%, không còn người bệnh buồn nôn, nôn và sốt, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Các triệu chứng khác có cải thiện, tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Như vậy, cao lỏng HSN có tác dụng cải thiện triệu chứng của người bệnh BGDR. Cao lỏng HSN được bào chế từ bài thuốc phối ngũ từ 6 vị thuốc: Ráy gai, Lá sen, Sơn tra, Ngũ vị tử, Cam thảo nam, Trần bì bào chế dưới dạng cao lỏng với tỷ lệ 1:1. Trong đó, Ráy gai có thành phần dược lý chống oxi hoá, chống viêm, giảm đau theo cơ chế YHHĐ [55]. Chiết xuất lá sen giàu flavonoid có hiệu quả cải thiện RLCH Lipid và giảm tổn thương tế bào gan [37]. Thành phần Phenolic và chiết xuất butanolic từ lá sen có tác dụng bảo vệ gan, chống lại tổn thương gan do  $H_2O_2^-$  [38]. Sơn tra Việt Nam chứa 2,76%

tanin, 16,4% chất đường, 2,7% acid hữu cơ (tartric, citric tính theo H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và các acid hữu cơ thuộc loại triterpen như acid oleanolic, ursolic và crataegic và acid chlorogenic). Acid chlorogenic và acid ursolic là các thành phần hóa học chính trong Sơn tra [36]. Các hợp chất hoạt động của Ngũ vị tử được gắn với 44 protein liên quan đến bệnh viêm gan virus, gan nhiễm mỡ, xơ gan, ung thư gan. Gen CYP2E1, PPAR $\alpha$  và AMPK và con đường liên quan đóng vai trò quan trọng trong tác dụng bảo vệ gan của Ngũ vị tử [39]. Cam thảo nam chứa các thành phần như: diterpen, flavonoid và các acid hữu cơ [40]. Flavonoid trong Trần bì có hiệu quả giảm tổn thương gan do thuốc, tổn thương gan do rượu và tổn thương gan không do rượu [41]. Như vậy, phối hợp các vị thuốc trong cao lỏng HSN có tác dụng giảm tổn thương tế bào gan, cải thiện triệu chứng ở người bệnh BGDR.

Theo YHCT, các triệu chứng lâm sàng của BGDR thường gặp trong phạm vi chứng Hiệp thống và Hoàng đản. Hiệp thống có liên quan chặt chẽ với chức năng của tạng phủ can đờm. Đặc tính của tạng can là điều đạt, đờm có chức năng sơ tiết, khi can khí thăng giáng thất thường, đờm dịch sơ tiết bị rối loạn làm cho mạch lộ không thông, can khí uất kết, huyết ứ, thấp nhiệt cản trở kinh mạch dẫn tới bất thông tắc thống, can âm không tư dưỡng được kinh mạch gây ra bất vinh tắc thống. Nguyên nhân chính của hoàng đản được chia làm hai loại là ngoại cảm và nội thương. Ngoại cảm do dịch độc xâm phạm, do ăn uống không sạch sẽ, thường gặp các chứng thấp tà ôn dịch. Nội thương gây bệnh thường do tỳ vị hư hoặc bị bệnh thời gian dài, thường gặp hư chứng hoặc huyết ứ. Người bệnh BGDR trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu gặp ở hai thể lâm sàng Thấp nhiệt ở kinh can và Uất nhiệt ở đờm. Chúng tôi tiến hành theo dõi một số triệu chứng theo YHCT ở hai thể lâm sàng này để đánh giá hiệu quả cải thiện của cao lỏng HSN. Trong cao lỏng HSN, Ráy gai có tác dụng hóa đàm, làm chủ vị. Lá sen có tác dụng trừ thấp, Trần bì có tác dụng

kiện tỳ, trừ thấp, hóa đàm cùng hỗ trợ cho bài thuốc tăng tác dụng trừ thấp hóa đàm. Ngũ vị tử liễm phế, ích thận, bổ ngũ tạng, Cam thảo nam kiện tỳ, nhuận phế, Sơn tra có tác dụng kiện tỳ, cùng làm tăng chức năng vận hóa tân dịch trong cơ thể khi bổ các tạng phế, tỳ, thận [6]. Phối hợp các vị thuốc giúp bài thuốc HSN có tác dụng trừ thấp, kiện tỳ, hóa đàm là chính, nhưng cũng hỗ trợ nâng cao chính khí của cơ thể, bổ sung chức năng cho các tạng phế, tỳ và thận, các triệu chứng do đó được cải thiện.

#### **4.2.2. Thay đổi chỉ số Maddrey sau điều trị**

Kết quả nghiên cứu qua bảng 3.12 cho thấy, sau 30 ngày điều trị, điểm Maddrey trung bình của đối tượng nghiên cứu giảm từ  $7,14 \pm 7,35$  điểm xuống còn  $-1,75 \pm 3,30$  điểm, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Trong 30 người bệnh, có 6 trường hợp giảm điểm Maddrey từ 1 - 5 điểm chiếm 20%, 23 người bệnh giảm  $> 5$  điểm chiếm 76,7%, có 1 **người bệnh** chiếm (3,3%) không thay đổi điểm Maddrey. Như vậy, cao lỏng HSN có tác dụng cải thiện điểm Maddrey ở người bệnh BGDR. Tác giả Phạm Thị Minh Hiền (2013) sử dụng Sài hồ sơ can thang cho kết quả điểm Maddrey giảm từ  $13,82 \pm 5,8$  xuống  $4,03 \pm 2,88$  điểm, với 68,3% giảm từ 1-5 điểm Maddrey, 26,7% giảm  $> 5$  điểm và 5% không thay đổi điểm Maddrey.

Maddrey WC và cộng sự đã đưa ra chỉ số Maddrey để đánh giá tỷ lệ tử vong ở người bệnh viêm gan rượu, sau đó được sử dụng để đánh giá nguy cơ tử vong ở người bệnh xơ gan nói chung.  $MDF \geq 32$  điểm có giá trị tiên lượng nặng, tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày là trên 50%, bệnh nhân có  $MDF < 32$  có tỷ lệ sống sót 83 - 90%. Khuyến cáo của AASLD 2019 (Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ) cân nhắc điều trị prednisolone (40 mg/ngày) đường uống trong 28 ngày cải thiện tỷ lệ tử vong ở người bệnh Viêm gan mạn tính do rượu nặng (điểm Maddrey  $\geq 32$ ) và không có chống chỉ định glucocorticoid. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn người bệnh BGDR

mức độ nhẹ và vừa với điểm Maddrey  $< 32$  nhằm đánh giá tác dụng điều trị của cao lỏng HSN. Điều này phù hợp với nghiên cứu các chế phẩm thuốc YHCT trong điều trị BGDR. Điểm Maddrey giảm sau điều trị cùng với sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng cho thấy cao lỏng HSN bước đầu có hiệu quả ở người bệnh BGDR.

### **4.2.3. Thay đổi cận lâm sàng sau điều trị**

#### **4.2.3.1. Thay đổi chức năng gan**

Bảng 3.13 cho thấy, trước can thiệp, giá trị AST huyết thanh của người bệnh BGDR là  $210,98 \pm 64,50$  U/L với 56,7% người bệnh có AST từ 101 - 200U/L và 43,3% có AST  $> 200$ U/L. Sau 30 ngày điều trị, giá trị AST huyết thanh trung bình giảm còn  $87,22 \pm 47,66$  U/L, cải thiện có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ người bệnh có AST  $> 200$ U/L giảm còn 3,3%, tỷ lệ AST từ 101 - 200U/L chiếm 33,4% và AST  $\leq 100$  chiếm tới 63,3%. Mao Tổ Quan và cộng sự (2005) nghiên cứu bài thuốc Cát hoa giải tỉnh thang trên 31 người bệnh viêm gan mạn tính do rượu cho kết quả: giá trị AST huyết thanh trung bình trước can thiệp là  $220,25 \pm 27,91$  U/L. Sau 4 tuần điều trị, giá trị AST trung bình giảm xuống  $48,12 \pm 22,15$  U/L cải thiện tốt hơn nghiên cứu của chúng tôi. Lý giải cho kết quả này có thể do trong nghiên cứu của tác giả người bệnh còn điều trị kết hợp với vitamin các nhóm B, C, E; Glutathione; Glucose 5% giúp cải thiện chức năng gan ở người bệnh BGDR. Nghiên cứu của Phạm Thị Minh Hiền (2013) cho kết quả sau 1 tháng điều trị bằng bài thuốc Sài hồ sơ can thang, giá trị AST huyết thanh trung bình giảm từ  $199,27 \pm 79,79$  U/L xuống  $99,66 \pm 40,21$  U/L ( $p < 0,001$ ). Tác giả Tạ Thị Kim Hoa (2018) nghiên cứu tác dụng của Tiểu sài hồ thang gia vị trên người bệnh tăng men gan huyết thanh do rượu sau 30 ngày điều trị giá trị AST huyết thanh trung bình giảm từ  $185,53 \pm 30,95$  U/L xuống  $92,01 \pm 44,06$  U/L, không khác biệt nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi. Như vậy, cao lỏng HSN giúp giảm AST ở người bệnh BGDR sau 1 tháng điều trị.

Kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị ALT huyết thanh trước can thiệp của người bệnh tăng cao, là  $86,05 \pm 26,29$  U/L (Bảng 3.14). Sau 30 ngày điều trị, giá trị ALT trung bình giảm còn  $43,06 \pm 12,57$  U/L, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Sau điều trị, không còn người bệnh có giá trị ALT huyết thanh từ 101 - 200 U/L, 100% người bệnh có  $ALT \leq 100$  U/L. Sự cải thiện ALT sau điều trị là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Kết quả của chúng tôi không khác biệt nhiều so với một số nghiên cứu khác. Mao Tổ Quan và cộng sự (2005) nghiên cứu tác dụng bài thuốc Cát hoa giải tinh thang cho kết quả sau 4 tuần điều trị, giá trị ALT giảm từ  $100,02 \pm 21,01$  U/L xuống  $40,12 \pm 18,05$  U/L [56]. Nghiên cứu của Phạm Thị Minh Hiền (2013) điều trị bằng bài thuốc Sài hồ sơ can thang cho kết quả ALT huyết thanh giảm từ  $77,78 \pm 39,9$  U/L xuống  $52,72 \pm 21,24$  U/L sau 1 tháng điều trị,  $p < 0,001$ . Tạ Thị Kim Hoa (2018) giá trị ALT huyết thanh giảm từ  $76,59 \pm 19,48$  xuống  $57,15 \pm 15,86$  U/L sau 30 ngày điều trị bằng Tiêu sài hồ thang gia vị trên người bệnh tăng men gan huyết thanh do rượu.

Trước can thiệp, người bệnh BGDR trong nghiên cứu của chúng tôi có giá trị GGT huyết thanh tăng cao. Sau 30 ngày điều trị, giá trị GGT huyết thanh trung bình giảm khoảng 2,4 lần, từ  $437,50 \pm 172,46$  xuống  $181,50 \pm 123,07$  U/L ( $p < 0,05$ ). Trước điều trị, có 40% người bệnh có  $GGT > 500$  U/L, 56,7% GGT từ 201 - 500 U/L, 3,3% GGT từ 101 - 200 U/L, không có trường hợp  $GGT \leq 100$  U/L. Sau 30 ngày, không có trường hợp nào có  $GGT > 500$  U/L, còn 36,7% người bệnh có GGT 201 - 500 U/L và 36,7% từ 101 - 200 U/L, có tới 26,6% người bệnh có  $GGT \leq 100$  U/L với  $p < 0,05$ . Nghiên cứu của Mao Tổ Quan và cộng sự (2005) có giá trị GGT trước điều trị thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi ( $168,94 \pm 41,96$  U/L). Sau 4 tuần điều trị giá trị GGT huyết thanh giảm không nhiều xuống còn  $147,51 \pm 32,12$  U/L [56]. Nghiên cứu của Phạm Thị Minh Hiền (2013) giá trị GGT huyết thanh trung



bình giảm khoảng 1,4 lần từ  $733,38 \pm 486,92$  U/L xuống  $519,32 \pm 307,13$  U/L ( $p < 0,001$ ) [45]. Tạ Thị Kim Hoa (2018) GGT giảm khoảng 2 lần từ  $527,11 \pm 147,13$  U/L xuống  $253,49 \pm 137,54$  U/L ( $p < 0,001$ ) [46]. Kết quả giảm GGT là khác nhau ở mỗi nghiên cứu, tuy nhiên kết quả này cũng chỉ ra rằng các chế phẩm thuốc có nguồn gốc YHCT trong đó có cao lỏng HSN có tiềm năng cải thiện chức năng gan ở người bệnh BGDR.

Kết quả qua bảng 3.16 chỉ ra rằng giá trị bilirubin toàn phần trước điều trị là  $34,06 \pm 7,28$   $\mu\text{mol/L}$  với 50% bilirubin từ 17 - 34  $\mu\text{mol/L}$ , 50% bilirubin  $> 34$   $\mu\text{mol/L}$ . Sau 30 ngày điều trị, giá trị bilirubin huyết thanh trung bình giảm còn  $18,28 \pm 4,36$   $\mu\text{mol/L}$  có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ người bệnh có bilirubin toàn phần  $< 17$   $\mu\text{mol/L}$  chiếm 36,7%, từ 17 - 34  $\mu\text{mol/L}$  chiếm 63,3%, không có trường hợp bilirubin  $> 34$   $\mu\text{mol/L}$ . Như vậy, Cao lỏng HSN có hiệu quả cải thiện giá trị bilirubin toàn phần ở người bệnh BGDR. Nghiên cứu của Mao Tổ Quan và cộng sự (2005) cho thấy bài thuốc Cát hoa giải tinh thang có tác dụng giảm giá trị bilirubin toàn phần từ  $79,56 \pm 16,82$  xuống còn  $16,51 \pm 3,12$  [56]. Phạm Thị Minh Hiền (2013) sử dụng Sài hồ sơ can trên người bệnh viêm gan mạn do rượu sau 1 tháng giảm bilirubin toàn phần từ  $40,67 \pm 34,0$  xuống còn  $38,28 \pm 28,66$   $\mu\text{mol/L}$ . Tỷ lệ người bệnh có bilirubin TP  $> 34$   $\mu\text{mol/L}$  giảm từ 46,7% còn 36,7%, số người bệnh có bilirubin toàn phần từ 17 - 34  $\mu\text{mol/L}$  tăng từ 41,7 lên 51,7%, tỷ lệ bilirubin  $< 17$   $\mu\text{mol/L}$  không thay đổi là 11,7%. Ở người bệnh BGDR, bilirubin toàn phần thường tăng cao phản ánh tổn thương mạn tính tế bào ống mật và tế bào nhu mô gan dẫn đến tình trạng ứ mật kéo dài. Tuy nhiên, bilirubin giảm sau 30 ngày điều trị bằng cao lỏng HSN cũng cho thấy khả năng cải thiện chức năng gan ở người bệnh BGDR.

Chỉ số albumin huyết thanh trung bình trước can thiệp là  $38,92 \pm 4,36$  g/L (bảng 3.17). Sau 30 ngày điều trị, giá trị albumin huyết thanh trung bình

tăng có ý nghĩa thống kê là  $40,51 \pm 3,62$  g/L với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ số lượng người bệnh có albumin  $< 35$  g/L giảm, tỷ lệ người bệnh có albumin từ  $35 - 50$  g/L tăng từ  $76,7\%$  lên  $96,7\%$ , tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Nghiên cứu về Sài hồ sơ can thang điều trị người bệnh viêm gan mạn tính do rượu sau 1 tháng điều trị, tỷ lệ người bệnh có albumin từ  $35 - 50$  g/L tăng từ  $63,3\%$  lên  $70\%$ , tỷ lệ người bệnh có albumin  $< 35$ g/L giảm từ  $36,7\%$  còn  $30\%$ , tuy nhiên sự khác biệt này là không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Giá trị Albumin huyết thanh trước và sau điều trị lần lượt là  $36,52 \pm 4,51$  g/L và  $36,91 \pm 3,94$  g/L, không khác biệt với  $p > 0,05$ .

Bảng 3.18 cho thấy người bệnh BGDR sử dụng HSN sau 30 ngày có giá trị xét nghiệm tỷ lệ Prothrombin % tăng từ  $86,74 \pm 9,09$  lên  $96,96 \pm 2,92$  (%) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ người bệnh có PT%  $> 75\%$  chiếm  $100\%$  sau can thiệp. Tác giả Phạm Thị Minh Hiền (2013) điều trị bằng Sài hồ sơ can kết quả cho thấy khả năng cải thiện tỷ lệ prothrombin % sau 1 tháng điều trị, tỷ lệ người bệnh có PT%  $> 75$  tăng từ  $28,3\%$  lên  $36,7\%$ , giá trị PT% trung bình tăng từ  $70,98 \pm 9,52$  lên  $72,40 \pm 8,00$ , có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Sự cải thiện chỉ số albumin và tỷ lệ prothrombin sau điều trị bằng cao lỏng HSN cũng phản ánh sự phục hồi của chức năng gan trên người bệnh BGDR.

Trong BGDR, viêm gan nhiễm mỡ có thể phát triển viêm nhu mô và tổn thương tế bào gan, tiến triển thành xơ hoá và xơ gan. Có nhiều yếu tố có thể góp phần vào sự tiến triển của viêm gan do rượu. Tác dụng độc hại do Acetaldehyd gây ra, nó liên kết với protein và DNA dẫn đến sự thay đổi chức năng, kích hoạt hệ thống miễn dịch. Nó cũng gây tổn thương ty lạp thể và làm suy yếu chức năng glutathion, dẫn đến stress oxy hóa và apoptosis. Các thể hệ oxy phản ứng (ROS) và sự oxy hóa lipid làm hình thành các enzym DNA. Các nguồn chính của ROS bao gồm MEOS, CYP2E1, hệ thống vận chuyển

electron ty thể của chuỗi hô hấp. Hơn nữa, uống rượu mãn tính rõ ràng điều chỉnh CYP2E1, mà chuyển hóa ethanol thành acetaldehyd và song song với việc tạo ra các gốc tự do (ROS) và hydroxyl-ethyl. Các chất chuyển hóa rượu và ROS kích thích các đường truyền tín hiệu, dẫn đến sự tổng hợp cục bộ của các chất trung gian gây viêm như TNF- $\alpha$  và IL-8. Lạm dụng rượu dẫn đến thay đổi hệ vi khuẩn đại tràng và tăng tính thấm ruột, gây ra các phản ứng viêm ở tế bào Kupffer. Hậu quả gây viêm trong viêm gan do rượu hình thành loài oxy phản ứng và tổn thương tế bào gan [8]. Cao lỏng HSN phát triển từ bài thuốc kế thừa từ kết quả của một nghiên cứu đã có của nhóm nghiên cứu do Bác sĩ Nguyễn Thế Thịnh đã thực hiện đề tài cơ sở năm 1996 “Bước đầu đánh giá tác dụng của bài thuốc HSN trong điều trị bệnh tăng lipid máu”. Bài thuốc có tác dụng Hạ mỡ máu, hạn men gan. Trong bài thuốc, chiết xuất trong Ráy gai có thành phần dược lý chống oxi hoá, chống viêm, giảm đau [55]. Chiết xuất hydroalcoholic trong Ráy gai có tác dụng chống viêm trên mô hình gây viêm bằng carrageenin và mô hình phù tai do xylene gây ra ở chuột [57]. Nghiên cứu của Wu C. và cộng sự (2010) cho thấy chiết xuất lá sen giàu flavonoid có hiệu quả giảm tổn thương tế bào gan [37]. Nghiên cứu của Je J. và cộng sự (2015) cho thấy thành phần Phenolic và chiết xuất butanolic từ lá sen có tác dụng bảo vệ gan, chống lại tổn thương gan do  $H_2O_2$  [38]. Nghiên cứu của Hồng M và cộng sự (2017) chỉ ra rằng các hợp chất hoạt động của Ngũ vị tử đóng vai trò quan trọng trong tác dụng bảo vệ gan liên quan bệnh viêm gan virus, gan nhiễm mỡ, xơ gan, ung thư gan [39]. Gao S. và cộng sự (2023) cho thấy flavonoid trong Trần bì có hiệu quả giảm tổn thương gan do thuốc, tổn thương gan do rượu và tổn thương gan không do rượu [41]. Như vậy, cao lỏng HSN có tác dụng giảm giá trị AST, ALT, GGT huyết thanh, giảm bilirubin toàn phần, cải thiện chỉ số albumin và tỷ lệ prothrombin ở người bệnh BGDR.

### **4.3. Tác dụng không mong muốn**

#### ***4.3.1. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng***

Trong quá trình theo dõi 30 người bệnh BGDR trong thời gian 30 ngày, chúng tôi chưa ghi nhận trường hợp nào gặp tác dụng không mong muốn như dị ứng, mẩn ngứa, đau đầu, chóng mặt, rối loạn tiêu hoá, đầy bụng, ợ mùi thuốc, cho thấy cao lỏng HSN có an toàn trên lâm sàng. giả Trần Thị Hồng Ngãi (2019) nghiên cứu tác dụng của cao lỏng HSN trên lâm sàng cho thấy: trong quá trình theo dõi người bệnh trong 30 ngày, có 03 người bệnh sử dụng cao lỏng HSN có biểu hiện tiêu hoá chiếm 6%, 01 người bệnh có biểu hiện mệt mỏi chiếm tỷ lệ 2%. Các triệu chứng ở mức độ nhẹ và tự khỏi sau vài ngày mà không cần điều trị. Một số nghiên cứu về thuốc YHCT cũng cho kết quả an toàn ở người bệnh BGDR như Phạm Thị Minh Hiền (2013) nghiên cứu tác dụng Sài hồ sơ can thang điều trị người bệnh viêm gan mạn do rượu trong 2 tháng chưa ghi nhận tác dụng không mong muốn như dị ứng, mẩn ngứa, đau đầu, chóng mặt, rối loạn tiêu hoá, có 4 trường hợp phản nản về triệu chứng đầy bụng, ợ mùi thuốc sau điều trị. Tạ Thị Kim Hoa (2018) nghiên cứu tác dụng của Tiểu sài hồ thang gia vị trên người bệnh tăng men gan huyết thanh do rượu trong 1 tháng chưa ghi nhận trường hợp nào gặp tác dụng không mong muốn buồn nôn, nôn, đầy chướng bụng, sản ngứa, đại tiện phân lỏng, ăn kém. Cao lỏng HSN cũng như một số chế phẩm thuốc YHCT an toàn trên người bệnh BGDR.

#### ***4.3.2. Tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng***

Bảng 3.20 cho thấy, số lượng hồng cầu trước can thiệp là  $4,43 \pm 0,81$  T/L không khác biệt với sau can thiệp là  $4,54 \pm 0,75$  G/L với  $p < 0,05$ . Trước điều trị, có 10% người bệnh có số lượng hồng cầu  $< 3$ T/L, 16,7% số lượng hồng cầu từ 3-4T/L và 73,3% số lượng hồng cầu  $> 4$ T/L. Sau 30 ngày, không có người bệnh có số lượng hồng cầu  $< 3$ T/L, số lượng hồng cầu từ 3-4T/L và  $> 4$ T/L lần lượt là 20% và 80%. Phân bố người bệnh theo số lượng hồng cầu trước và sau điều trị không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ .

Trước can thiệp, giá trị MCV trung bình là  $92,81 \pm 8,79$  fL. Sau 30 ngày điều trị, giá trị MCV trung bình là  $91,99 \pm 7,65$  fL, không có sự khác biệt với trước điều trị với  $p > 0,05$ .

Số lượng bạch cầu trước điều trị là  $7,10 \pm 1,74$  G/L không khác biệt với sau điều trị là  $6,88 \pm 1,34$  G/L  $p > 0,05$ . Giá trị tiểu cầu trước và sau can thiệp lần lượt là  $199,97 \pm 66,17$  G/L và  $196,20 \pm 79,33$  G/L ( $p > 0,05$ ).

Bảng 3.23 cho thấy, trước điều trị, giá trị ure là  $4,78 \pm 1,61$  mmol/L, creatinin là  $91,30 \pm 14,33$   $\mu\text{mol/l}$ . Sau 30 ngày điều trị, giá trị ure là  $4,97 \pm 1,61$  mmol/L, creatinin là  $87,79 \pm 13,82$   $\mu\text{mol/l}$  không khác biệt so với trước điều trị với  $p > 0,05$ .

Như vậy, cao lỏng HSN không làm biến đổi công thức tế bào máu ngoại vi, chức năng thận sau điều trị. Tác giả Trần Thị Hồng Ngải (2019) đã nghiên cứu tính an toàn của bài thuốc HSN trên thực nghiệm và lâm sàng cho kết quả: Xác định được độc tính cấp và chỉ số điều trị dự kiến:  $LD50 = 59,58$  ( $63,11 - 55,76$ )ml/kg =  $297,9$  g dược liệu/kg,  $TI = (297,9/2) : 12 = 12,41$ . Mẫu thuốc thử cao lỏng HSN không gây độc tính bán trường diễn trên chuột khi cho chuột uống trong 4 tuần liên tục. Nghiên cứu của tác giả cũng cho thấy sau 30 ngày điều trị bằng huyết học, các chỉ số huyết học không có sự thay đổi so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ), các chỉ số hoá sinh đánh giá chức năng thận (ure, creatinin) đều nằm trong giới hạn bình thường.. Đây là những bằng chứng chứng minh tính an toàn của cao lỏng HSN trên thực nghiệm và trên lâm sàng.

Một số nghiên cứu khác về bài thuốc YHCT trên người bệnh BGDR cho kết quả an toàn trên lâm sàng và cận lâm sàng. Nghiên cứu của Phạm Thị Minh Hiền (2013) cho thấy Sài hồ sơ can không ghi nhận tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng ở người bệnh bệnh gan do rượu. Giá trị số lượng hồng cầu trung bình trước can thiệp là  $4,08 \pm 0,66$ , sau can thiệp là  $4,46$

$\pm 0,68$ ,  $p > 0,05$ . Giá trị MCV trung bình trước và sau can thiệp lần lượt là  $97,90 \pm 8,42$  và  $96,88 \pm 7,01$ fL ( $p > 0,05$ ). Trước can thiệp giá trị bạch cầu trung bình là  $8,32 \pm 2,14$  G/L, tiểu cầu là  $170,62 \pm 75,68$  G/L. Sau điều trị số lượng bạch cầu và tiểu cầu thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) với số lượng bạch cầu là  $7,42 \pm 1,27$  G/L và tiểu cầu là  $191,52 \pm 67,70$  G/L. Sài hồ sơ can thang không thay đổi chức năng thận ở người bệnh BGDR, giá trị ure trước can thiệp là  $4,7 \pm 1,27$  mmol/L, creatinin là  $84,7 \pm 11,9$   $\mu$ mol/l, sau can thiệp giá trị ure là  $4,5 \pm 1,18$  mmol/L và creatinin là  $82,1 \pm 14,7$   $\mu$ mol/l với  $p > 0,05$ . Tạ Thị Kim Hoa (2018) chứng minh Sài hồ sơ can thang không thay đổi các chỉ số công thức máu: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố, hematocit, ure, creatinin ở người bệnh tăng men gan huyết thanh do rượu sau 30 ngày điều trị.

Như vậy, qua nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy cao lỏng HSN không gây tác dụng phụ trên lâm sàng cũng như cận lâm sàng ở người bệnh BGDR.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu tác dụng của cao lỏng HSN trên 30 người bệnh Bệnh gan do rượu, chúng tôi có một số kết luận sau:

### 1. Cao lỏng HSN có tác dụng điều trị Bệnh gan do rượu

- Cải thiện triệu chứng lâm sàng: cải thiện rõ rệt triệu chứng mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, nôn, đau tức hạ sườn phải, rối loạn đại tiện, gan to, sốt  $p < 0,05$ .

- Cải thiện chỉ số Maddrey: điểm Maddrey trung bình giảm từ  $7,14 \pm 7,35$  xuống  $-1,75 \pm 3,30$  với  $p < 0,05$ . 20% người bệnh giảm 1 - 5 điểm và 76,7% người bệnh giảm  $> 5$  điểm.

- Cải thiện chứng năng gan:

+ Giảm AST, ALT, GGT: sau 30 ngày điều trị, giá trị AST trung bình giảm từ  $210,98 \pm 64,50$  U/L xuống  $87,22 \pm 47,66$  U/L, ALT giảm từ  $86,05 \pm 26,29$  U/L xuống  $43,06 \pm 12,57$ U/L, GGT giảm từ  $437,50 \pm 172,46$  U/L xuống còn  $181,50 \pm 123,07$  U/L với  $p < 0,05$ .

+ Giảm bilirubin toàn phần: Bilirubin TP giảm từ  $34,06 \pm 7,28$  xuống  $18,28 \pm 4,36$   $\mu\text{mol/L}$   $p < 0,05$

+ Cải thiện albumin: giá trị albumin huyết thanh tăng từ  $38,92 \pm 4,36$  g/L lên  $40,51 \pm 3,62$  g/L,  $p < 0,05$ .

+ Cải thiện tỷ lệ prothrombin: tỷ lệ Prothrombin tăng từ  $86,74 \pm 9,09$  lên  $96,96 \pm 2,92$  (%) với  $p < 0,05$

### 2. Tác dụng không mong muốn của cao lỏng HSN

- Trên lâm sàng: chưa ghi nhận người bệnh có tác dụng không mong muốn trên lâm sàng.

- Cận lâm sàng: không biến đổi số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, chức năng thận ure, creatinin sau điều trị.

## **KIẾN NGHỊ**

Tiếp tục nghiên cứu tác dụng của cao lỏng HSN với cỡ mẫu lớn hơn, tại nhiều trung tâm và trong thời gian dài hơn nhằm đánh giá toàn diện hiệu quả điều trị trên người bệnh bệnh gan do rượu. Nghiên cứu hiệu quả điều trị của cao lỏng HSN trên bệnh lý gan mật khác.

Nghiên cứu hiệu quả điều trị của cao lỏng HSN trên các thể bệnh Hoàng đản, Hiếp thống theo YHCT nhằm đánh giá toàn diện hiệu quả điều trị theo thể bệnh YHCT.



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **World Health Organization** (2021), *Alcohol, total per capita (15+) consumption (in litres of pure alcohol)*.
2. **Borovac N.** (2003), Alcoholic liver disease. *Medicinski Arhiv*, **57(1 Suppl 2)**, trang 103-104.
3. **Crabb D.W., Im G.Y., Szabo G. và cộng sự** (2020), Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **71(1)**, trang 306–333.
4. **Xu H., Xiao P., Zhang F. và cộng sự** (2022), Epidemic characteristics of alcohol-related liver disease in Asia from 2000 to 2020: A systematic review and meta-analysis. *Liver International*, **42(9)**, trang 1991–1998.
5. **Gish R.G., Bui T.D., Nguyen C.T. và cộng sự** (2012), Liver disease in Viet Nam: Screening, surveillance, management and education: A 5-year plan and call to action. *Journal of gastroenterology and hepatology*, **27(2)**, trang 238–247.
6. **Trần Thị Hồng Ngãi** (2019), *Nghiên cứu tính an toàn, kết quả điều trị rối loạn chuyển hóa Lipid máu của bài thuốc HSN trên thực nghiệm và lâm sàng*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Y - Dược học Cổ truyền Việt Nam, Hà Nội.
7. **Olson K.R., Anderson I.B., Benowitz N.L. và cộng sự** (2012), *Poisoning & drug overdose*, McGraw Hill Medical New York, NY, USA.
8. **European Association For The Study Of The Liver** (2012), EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *Journal of hepatology*, **57(2)**, trang 399–420.

9. **Baraona E. và Lieber C.S.** (1998), Alcohol and lipids. *Recent Developments in Alcoholism: The Consequences of Alcoholism Medical Neuropsychiatric Economic Cross-Cultural*, trang 97–134.
10. **You M., Considine R.V., Leone T.C. và cộng sự** (2005), Role of adiponectin in the protective action of dietary saturated fat against alcoholic fatty liver in mice. *Hepatology*, **42(3)**, trang 568–577.
11. **Nakajima T., Kamijo Y., Tanaka N. và cộng sự** (2004), Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  protects against alcohol-induced liver damage. *Hepatology*, **40(4)**, trang 972–980.
12. **Ji C., Chan C., và Kaplowitz N.** (2006), Predominant role of sterol response element binding proteins (SREBP) lipogenic pathways in hepatic steatosis in the murine intragastric ethanol feeding model. *Journal of hepatology*, **45(5)**, trang 717–724.
13. **Kawaratani H., Tsujimoto T., Douhara A. và cộng sự** (2013), The effect of inflammatory cytokines in alcoholic liver disease. *Mediators of inflammation*, **2013**.
14. **Deshpande N., Kandi S., Kumar P.V.B. và cộng sự** (2013), Effect of alcohol consumption on oxidative stress markers and its role in the pathogenesis and progression of liver cirrhosis. *American Journal of Medical and Biological Research*, **1(4)**, trang 99–102.
15. **Celli R. và Zhang X.** (2014), Pathology of alcoholic liver disease. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **2(2)**, trang 103.
16. **Lê Thị Thu Hiền** (2018), *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và chỉ số chống oxy hóa trong máu ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Thái Nguyên, Thái Nguyên.
17. **Lê Quốc Tú** (2020), *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nồng độ một số cytokin huyết tương trên bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính do rượu*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Thái Nguyên, Thái Nguyên.

18. **Stickel F., Datz C., Hampe J. và cộng sự** (2017), Pathophysiology and management of alcoholic liver disease: update 2016. *Gut and liver*, **11(2)**, trang 173.
19. **Cabezas J., Lucey M.R., và Bataller R.** (2016), Biomarkers for monitoring alcohol use. *Clinical liver disease*, **8(3)**, trang 59.
20. **Kapoor A., Kraemer K.L., Smith K.J. và cộng sự** (2009), Cost-effectiveness of screening for unhealthy alcohol use with% carbohydrate deficient transferrin: results from a literature-based decision analytic computer model. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **33(8)**, trang 1440–1449.
21. **Liang R., Liu A., Perumpail R.B. và cộng sự** (2015), Advances in alcoholic liver disease: An update on alcoholic hepatitis. *World journal of gastroenterology*, **21(42)**, trang 11893-11903.
22. **Lala V., Zubair M., và Minter D.** (2023), Liver function tests. *StatPearls*.
23. **O’shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. và cộng sự** (2010), Alcoholic liver disease. *Hepatology*, **51(1)**, trang 307–328.
24. **Torok N.J.** (2015), Update on alcoholic hepatitis. *Biomolecules*, **5(4)**, trang 2978–2986.
25. **Dominguez M., Rincón D., Abrales J.G. và cộng sự** (2008), A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, **103(11)**, trang 2747–2756.
26. **Forrest E., Evans C., Stewart S. và cộng sự** (2005), Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut*, **54(8)**, trang 1174–1179.

27. **Louvet A., Naveau S., Abdelnour M. và cộng sự** (2007), The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*, **45(6)**, trang 1348–1354.
28. **Dunn W., Jamil L.H., Brown L.S. và cộng sự** (2005), MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*, **41(2)**, trang 353–358.
29. **Khoa Y học cổ truyền, Trường Đại học Y Hà Nội** (2016), *Bệnh học nội khoa y học cổ truyền (sách đào tạo sau đại học)*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. trang 111-116,117-127.
30. **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, Hà Nội.
31. **Khoa Y học cổ truyền, Trường Đại học Y Hà Nội** (2011), *Bài giảng Y học cổ truyền tập 2*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 103-109.
32. **Trần Thị Hồng Ngải, Nguyễn Duy Thuần, Nguyễn Thế Thịnh** (2017), Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn chuyển hóa lipid máu trên mô hình nội sinh. *Tạp chí Y Dược cổ truyền Việt Nam*, 10, trang 30–34.
33. **Trần Thị Hồng Ngải và cộng sự** (2018), Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn chuyển hóa Lipid máu trên mô hình ngoại sinh của cao lỏng HSN. *Tạp chí Sinh lý học*, 22, trang 40–48.
34. **Trần Thị Hồng Ngải, Nguyễn Văn Khiêm, Nguyễn Thị Bích Ngọc** (2016), Đánh giá tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của cao lỏng HSN trên lâm sàng tại Bệnh viện Thanh Nhàn. *Tạp chí Y học thực hành*, 1023, trang 50-52.
35. **Trần Thị Hồng Ngải** (2019), Nghiên cứu tính an toàn, kết quả điều trị rối loạn chuyển hóa Lipid máu của bài thuốc HSN trên lâm sàng. *Tạp chí Y Dược cổ truyền Việt Nam*, Số đặc biệt, trang 103–113.
36. **Đỗ Tất Lợi** (2004), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, trang 335-357, 384-385, 757-758, 783-786, 870-871, 872-875.

37. **Wu C.-H., Yang M.-Y., Chan K.-C. và cộng sự** (2010), Improvement in high-fat diet-induced obesity and body fat accumulation by a *Nelumbo nucifera* leaf flavonoid-rich extract in mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **58(11)**, trang 7075–7081.
38. **Je J.-Y. và Lee D.-B.** (2015), *Nelumbo nucifera* leaves protect hydrogen peroxide-induced hepatic damage via antioxidant enzymes and HO-1/Nrf2 activation. *Food & Function*, **6(6)**, trang 1911–1918.
39. **Hong M., Zhang Y., Li S. và cộng sự** (2017), A network pharmacology-based study on the hepatoprotective effect of *Fructus Schisandrae*. *Molecules*, **22(10)**, trang 1617.
40. **Viện dược liệu** (2003), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam - Quyển II*, Nhà xuất bản khoa học kỹ thuật, trang 416-423, 555-558, 617-618, 721-726, 785-787.
41. **Gao S., Chen X., Yu Z. và cộng sự** (2023), Progress of research on the role of active ingredients of *Citri Reticulatae Pericarpium* in liver injury. *Phytomedicine*, 154836.
42. **Bộ Y tế** (2017), *Dược điển Việt Nam V*, Nhà xuất bản Y học, trang 1096-1097, 1136, 1273, 1319, 1357-1359.
43. **Ding R.-B., Tian K., He C.-W. và cộng sự** (2012), Herbal medicines for the prevention of alcoholic liver disease: a review. *Journal of Ethnopharmacology*, **144(3)**, trang 457–465.
44. **Lu K.-H., Liu C.-T., Raghu R. và cộng sự** (2012), Therapeutic potential of Chinese herbal medicines in alcoholic liver disease. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, **2(2)**, trang 115–122.
45. **Phạm Thị Minh Hiền** (2013), *Đánh giá tác dụng của bài thuốc Sài hồ sơ gan thang trên bệnh nhân viêm gan mạn tính do rượu thể nhẹ*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.

46. **Tạ Thị Kim Hoa** (2018), *Đánh giá tác dụng của bài thuốc “Tiểu sài hồ thang gia vị” trên nhân tăng men gan huyết thanh do rượu*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện Y - Dược học Cổ truyền Việt Nam, Hà Nội.
47. **Lê Thị Thu Hiền và cộng sự** (2017), Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 455, trang 58-61.
48. **Ngô Thuỳ Dung** (2023), *Khảo sát giá trị thang điểm ABIC trong tiên lượng bệnh gan mạn do rượu*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại Học Y Hà Nội, Hà Nội.
49. **Tang Z., Ding Y., Zhang W. và cộng sự** (2023), Epidemiological characteristics of alcohol-related liver disease in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, **23**(1), trang 1276.
50. **Huang D.Q., Mathurin P., Cortez-Pinto H. và cộng sự** (2023), Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, **20**(1), trang 37–49.
51. **Anouti A. và Mellinger J.L.** (2023), The changing epidemiology of alcohol-associated liver disease: gender, race, and risk factors. Thieme Medical Publishers, Inc, trang 50–59.
52. **Becker U., Deis A., Sorensen T. và cộng sự** (1996), Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology*, **23**(5), trang 1025–1029.
53. **Han S., Yang Z., Zhang T. và cộng sự** (2021), Epidemiology of alcohol-associated liver disease. *Clinics in liver disease*, **25**(3), trang 483–492.
54. **Lưu Bích Ngọc và Nguyễn Thị Thiêng** (2018), *Tiêu dùng rượu bia ở Việt Nam, một số kết quả điều tra quốc gia*. Nhà xuất bản Đại học kinh tế quốc dân, trang 1-5.

55. **Hossain R., Quispe C., Herrera-Bravo J. và cộng sự** (2021), *Lasia spinosa* chemical composition and therapeutic potential: A literature-based review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021(1)**, 1602437.
56. **毛祖冠, 李生熙, 蒋美珍** (2005), 葛花解醒汤治疗酒精性肝炎临床观察. *中国中医急症*, **14(9)**, 838–839.
- Mao Tổ Quan, Lý Sinh Hy, Giang Mỹ Trân** (2005). Quan sát lâm sàng điều trị viêm gan do rượu bằng thuốc Cát Hoa Giải Tỉnh thang. *Trung Quốc Trung Y Cấp Chứng*, **14(9)**, trang 838–839.
57. **Deb D., Dev S., Das A.K. và cộng sự** (2010), Antinociceptive, anti-inflammatory and anti-diarrheal activities of the hydroalcoholic extract of *Lasia spinosa* Linn. (Araceae) roots. *Latin American Journal of Pharmacy*, **29**, trang 1269-1276.
58. **Bộ Y Tế** (2020), *Tài liệu hướng dẫn sàng lọc và can thiệp giảm tác hại cho người có nguy cơ sức khỏe do uống rượu, bia tại cơ sở chăm sóc sức khỏe ban đầu và tại cộng đồng*, Quyết định số 4946/QĐ-BYT.

## PHỤ LỤC

Phụ lục 1. Mẫu bệnh án nghiên cứu.....	i
Phụ lục 2. Bản thoả thuận tham gia nghiên cứu .....	v
Phụ lục 3. Tiêu chuẩn cơ sở Cao lỏng HSN.....	vi
Phụ lục 4. Các vị thuốc trong cao lỏng HSN .....	xii
Phụ lục 5. Thang điểm AUDIT .....	xv
Phụ lục 6. Chỉ số Maddrey.....	xix
Phụ lục 7. Danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu.....	xx



## PHỤ LỤC 1

### MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Tên luận văn “*Đánh giá tác dụng của cao lỏng HSN trên người bệnh bệnh gan do rượu*”

Bệnh viện YHCT Bộ Công an

Số bệnh án

### BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

#### I. PHẦN HÀNH CHÍNH

1. Họ tên: ..... Tuổi: .... Nam  Nữ
2. Nghề nghiệp: Lao động tay chân  Lao động trí óc
3. Địa chỉ: ..... 4. Số điện thoại: .....
5. Ngày vào viện: Ngày.....tháng.....năm 20...
6. Ngày ra viện: Ngày.....tháng.....năm 20...

#### II. Y HỌC HIỆN ĐẠI

1. Lý do vào viện: .....

#### 2. Triệu chứng cơ năng

Mệt mỏi	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>	Đau tức hạ sườn phải	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>
Chán ăn	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>	Rối loạn đại tiện	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>
Buồn nôn, nôn	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>		

Điểm AUDIT: .....

#### 3. Tiền sử:

- Bản thân:

+ Thời gian uống rượu: < 5 năm  5 – 10 năm  11 – 20 năm  > 20 năm

+ Viêm gan virus B  Viêm gan virus C  Bệnh lý khác .....

- Gia đình: .....

#### 4. Khám bệnh

4.1. Toàn thân .....

4.2. Tuần hoàn .....

4.3. Hô hấp .....

4.4. Tiêu hóa .....

4.5. Các cơ quan khác .....

## 5. Cận lâm sàng

- *Công thức máu:* Bạch cầu, Hồng cầu, MCV, Tiểu cầu.

- *Đông máu cơ bản:* PT%.

- *Sinh hóa máu:* AST, ALT, GGT, Bilirubin toàn phần, Albumin, Ure, Creatin. HBsAg, HCV Ab.

## 6. Chẩn đoán.....

### III. Y HỌC CỔ TRUYỀN

#### 1. Tứ chẩn

1.1. *Vọng chẩn:* .....

1.2. *Vấn chẩn:* .....

1.3. *Vấn chẩn:* .....

1.4. *Thiết chẩn:* .....

#### 2. Chẩn đoán

2.1. *Bát cương:* .....

2.2. *Tạng phủ:* .....

2.3. *Kinh lạc:* .....

2.4. *Bệnh danh:* .....

*Thể bệnh:* .....

### IV. THEO DÕI KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

#### 1. Triệu chứng YHHĐ

Triệu chứng cơ năng	D0	D7	D15	D30
Mệt mỏi				
Chán ăn				
Buồn nôn, nôn				
Đau tức hạ sườn phải				
Rối loạn đại tiện				

Triệu chứng thực thể	D0	D7	D15	D30
Sốt				
Gan to				
Hội chứng cai rượu				

## 2. Triệu chứng YHCT

<b>Triệu chứng</b>	<b>D<sub>0</sub></b>	<b>D<sub>30</sub></b>
Đau tức mạn sườn		
Đầy chướng bụng		
Tức ngực		
Ăn kém		
Ợ hơi		
Buồn nôn, nôn		
Đại tiện táo		
Hoàng đản		
Sốt		
Chất lưỡi đỏ		
Rêu lưỡi vàng		
Mạch huyền hoạt		

## 3. Cận lâm sàng

<b>Cận lâm sàng</b>	<b>D<sub>0</sub></b>	<b>D<sub>30</sub></b>
<b>Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi</b>		
Bạch cầu		
Hồng cầu		
MCV		
Tiểu cầu		
<b>Đông máu cơ bản</b>		
PT%		
<b>Sinh hóa máu</b>		
AST		
ALT		
Tỷ lệ AST/ALT		
GGT		
Bilirubin toàn phần		
Albumin		
Ure		
Creatinin		
Chỉ số Maddrey		

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

<b>Tác dụng không mong muốn</b>	<b>D0</b>	<b>D7</b>	<b>D15</b>	<b>D30</b>
Dị ứng, mẩn ngứa				
Đau đầu, chóng mặt				
Rối loạn tiêu hóa				
Khác: đầy bụng, ợ mùi thuốc				

*Bác sĩ khám bệnh*

## PHỤ LỤC 2

### BẢN THỎA THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

**Đề tài: “Đánh giá tác dụng của cao lỏng HSN trên người bệnh bệnh gan do rượu”**

Tên tôi là:..... Tuổi:..... Giới:.....

Địa chỉ:.....

Là bệnh nhân đang điều trị tại bệnh viện Y học cổ truyền Bộ Công an.

Ngày vào viện:.....

Tôi đã được nghe giải thích về nghiên cứu và các thủ tục đăng ký tham gia vào nghiên cứu. Tôi biết rằng:

Quyền lợi của người tham gia vào nghiên cứu:

1. Được cung cấp đầy đủ về nội dung của nghiên cứu, lợi ích, nghĩa vụ của người tham gia, những nguy cơ, tai biến có thể xảy ra trong quá trình nghiên cứu.
2. Việc tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện, không bị ép buộc và có quyền tự rút khỏi nghiên cứu ở bất kỳ thời điểm nào.
3. Được bảo vệ chăm sóc trong suốt quá trình nghiên cứu.
4. Các thông tin của người tham gia nghiên cứu được bảo mật, số liệu và kết quả nghiên cứu chỉ phục vụ cho mục đích khoa học.

Sau khi nghe giải thích các yếu tố nguy cơ có thể xảy ra, tôi đồng ý tham gia nghiên cứu: **“Đánh giá tác dụng của cao lỏng HSN trên người bệnh bệnh gan do rượu”** và cam kết sẽ tuân thủ các quy trình nghiên cứu. Việc tham gia nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện.

Hà Nội, ngày.....tháng.....năm 202...

Người tham gia nghiên cứu

**PHỤ LỤC 3**  
**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**  
**Độc lập – Tự do – Hạnh phúc**

**TIÊU CHUẨN CƠ SỞ CAO LỎNG HSN**

<b>BỘ Y TẾ</b> <b>Học viện Y dược học</b> <b>cổ truyền Việt Nam</b>	<b>Cao lỏng HSN</b> <b>Túi 100ml</b>	Số TC:
		Có hiệu lực:

Quyết định ban hành số:.....

Ngày...tháng...năm...

**I. YÊU CẦU KỸ THUẬT**

**1.1. Công thức điều chế cho 100ml chế phẩm**

STT	Tên vị thuốc	Khối lượng (g)	
1	Ráy gai	<i>Hai mươi gam</i>	20
2	Lá sen	<i>Hai mươi gam</i>	20
3	Sơn tra	<i>Mười gam</i>	10
4	Ngũ vị tử	<i>Hai mươi gam</i>	20
5	Cam thảo nam	<i>Hai mươi gam</i>	20
6	Trần bì	<i>Mười gam</i>	10

**1.2. Nguyên liệu, phụ liệu:**

Tên vị thuốc	Tên khoa học của vị thuốc	Tiêu chuẩn
Ráy gai	<i>Rhizoma Lasiae spinosae</i>	Đạt tiêu chuẩn cơ sở
Lá sen	<i>Folium Nelumbinis nuciferae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Sơn tra	<i>Fructus Mali</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Ngũ vị tử	<i>Fructus Schisandrae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Cam thảo nam	<i>Herba et Radix Scopariae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Trần bì	<i>Pericarpium Citri reticulate perenne</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V

### **1.3. Yêu cầu chất lượng:**

*1.3.1. Tính chất:* Chất lỏng màu hổ phách, mùi thơm dược liệu, vị chua và hơi đắng.

*1.3.2. Độ trong và độ đồng nhất:* Chế phẩm phải trong, đồng nhất, không được có váng mốc, bã dược liệu hay vật lạ.

*1.3.3. Sai số thể tích:* 100 ml + 10 % (100 – 110 ml).

*1.3.4. Tỷ trọng ở 20°C:* 1,05 – 1,08.

*1.3.5. Định tính:* Chế phẩm phải thể hiện phép thử định tính của Ráy gai, Lá sen, Sơn tra và Ngũ vị tử.

*1.3.6. Độ nhiễm khuẩn:* Đạt mức 4 – ĐĐVN IV.

## **2. PHƯƠNG PHÁP THỬ:**

**2.1. Tính chất:** Bằng cảm quan chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu.

### **2.2. Độ trong và độ đồng nhất:**

Quan sát toàn chai thuốc, không được có váng mốc

Lấy riêng phần trên của chai thuốc, chỉ để lại khoảng 15 ml, chuyển phần còn lại trong chai vào một bát sứ men trắng, nghiêng bát cho thuốc chảy từ từ trên thành bát thành một lớp để quan sát. Quan sát dưới ánh sáng tự nhiên, thuốc phải đồng nhất, không có bã dược liệu và vật lạ. Nếu không đạt phải thử lại lần hai với một chai thuốc khác, lần này nếu không đạt coi như thuốc không đạt tiêu chuẩn.

**2.3. Sai số thể tích:** Thử theo Dược Điển Việt Nam IV – Phụ lục 11.1 Giới hạn cho phép về thể tích, nồng độ, hàm lượng thuốc của các dạng bào chế - Giới hạn cho phép về thể tích – Cao thuốc.

**2.4. Tỷ trọng (ở 20°C):** Thử theo Dược Điển Việt Nam IV – Phụ lục 6.5 Xác định khối lượng riêng và tỷ trọng – Xác định tỷ trọng tương đối của một chất lỏng (Phương pháp dùng tỷ trọng kế).

## 2.5. Định tính:

### 2.5.1. Định tính Ráy gai: Phương pháp sắc ký lớp mỏng:

#### a. Dụng cụ, thuốc thử

- Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>
- n-Butanol, acid acetic, ethanol (PA).
- Dung dịch ninhydrin 2 % trong ethanol (TT).

#### b. Tiến hành:

- Bản mỏng: Silica gel GF được hoạt hoá 100 5°C trong 30 phút

- *Dung môi khai triển:* n-Butanol - acid acetic - nước (6 : 2 : 2)

- *Dung dịch thử:* Lấy 20 ml chế phẩm, chuyển vào bình gạn, chiết bằng n-butanol (TT) 2 lần, mỗi lần dùng 30 ml. Tập trung dịch chiết, cô đến cạn. Hoà lẫn trong 1 ml ethanol (TT) được dung dịch thử.

- *Dung dịch đối chiếu:* Lấy 4 g dược liệu Ráy gai cắt nhỏ, cho vào bình nón 100 ml, thêm 20 ml nước, đun sôi trong 1 giờ (bổ sung nước nếu cần), để nguội, lọc. Chuyển dịch lọc vào bình gạn, chiết bằng n-butanol (TT) 2 lần, mỗi lần dùng 30 ml. Tập trung dịch chiết, cô đến cạn. Hoà lẫn trong 1 ml ethanol (TT) được dung dịch đối chiếu.

- *Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl dung dịch đối chiếu và 20 µl dung dịch thử. Tiến hành triển khai sắc ký theo Dược điển Việt Nam IV – phụ lục 5.4. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô bản mỏng ở nhiệt độ phòng. Phun dung dịch ninhydrin 2 % trong ethanol (TT), để khô và sấy bản mỏng ở 100 ± 5°C cho đến khi hiện rõ vết.

- *Kết quả:* Sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho các vết có cùng màu sắc và có giá trị R tương đương với acsc vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

### 2.5.2. Định tính Lá sen: Phương pháp sắc ký lớp mỏng.

#### a. Dụng cụ, thuốc thử:

- Bản mỏng silica gel GF<sub>254</sub>
- Cloroform, methanol, ammoniac đậm đặc, ethanol (PA).
- Dung dịch thuốc thử Dragendorff (TT), dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)



### b. Tiến hành

- *Bản mỏng*: Silica gel GF đã hoạt hoá ở  $100 \pm 5^\circ\text{C}$  trong 30 phút.  
 - *Dung môi khai triển*: Cloroform – methanol – ammoniac đậm đặc (50 : 9 : 1)  
 - *Dung dịch thử*: Lấy 20 ml chế phẩm, chuyển vào bình gạn, kiềm hoá bằng amonic (TT) đến pH 9 -10, lắc đều, để yên 30 phút. Chiết bằng chloroform (TT) 2 lần, mỗi lần dùng 30 ml. Tập trung dung dịch chiết, bốc hơi trên cách thủy đến cạn. Hoà lẫn trong 1 ml ethanol (TT) được dung dịch thử.

- *Dung dịch đối chiếu*: lấy khoảng 4 g dược liệu Lá sen, cắt nhỏ, cho vào bình nón 100 ml, thêm 20ml nước, đun sôi trong 1 giờ (bổ sung nước nếu cần), để nguội, lọc. Chuyển dịch lọc vào bình gạn, kiềm hoá bằng amonic (TT) đến pH 9 - 10, lắc đều, để yên 30 phút. Chiết bằng chloroform (TT) 2 lần, mỗi lần dùng 30ml. Tập trung dịch chiết, bốc hơi trên cách thủy đến cạn. Hoà lẫn trong 1ml ethanol (TT) được dung dịch đối chiếu.

- *Cách tiến hành*: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20  $\mu\text{l}$  dung dịch đối chiếu và 20  $\mu\text{l}$  dung dịch thử. Tiến hành triển khai sắc ký theo Dược Điển Việt Nam IV - Phụ lục 5.4. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Phun dung dịch thuốc thử Dragendorff (TT), sau đó phun tiếp dung dịch acid sunfuric 10 % (TT).

- *Kết quả*: Sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho các vết có cùng màu sắc và có giá trị  $R_f$  tương đương với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

### **2.5.3. Định tính Sơn tra:** Phương pháp sắc ký lớp mỏng:

#### a. Dụng cụ, thuốc thử:

- Bản mỏng silica gel GF<sub>254</sub>
- Cloroform, cyclohexan, ethyl acetat, aceton, acid formic, acid hydrochloric, ethanol (PA).
- Dung dịch acid hydrochloric, acid phosphomolybdic 5% trong ethanol, acid sunfuric 10% trong ethanol (TT).

### b. Tiến hành

- *Bản mỏng*: Silica gel GF đã hoạt hóa ở  $100 \pm 5^\circ\text{C}$  trong 30 phút.
- *Dung môi khai triển*: Cyclohexan – ethyl acetat – aceton – acid formic (12 : 1 : 2 : 0,2), lấy lớp trên.
- *Dung dịch thử*: lấy 20ml chế phẩm cho vào bình nón nút mài 100 ml, thêm 5ml acid hydrochloric (TT), đun sôi hồi lưu trong 1 giờ, để nguội, lọc lấy tủa, rửa bằng nước cất cho hết phản ứng acid, sấy khô ở  $70^\circ\text{C}$ . Thêm vào tủa 20 ml chloroform (TT), đun trên cách thủy nóng, lọc. Bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến cạn. Hoà lẫn trong 1ml ethanol được dung dịch thử.
- *Dung dịch đối chiếu*: Lấy khoảng 2g dược liệu Sơn tra, cắt nhỏ, cho vào bình nón 100ml, thêm 20 nước, đun sôi trong 1 giờ (bổ sung nước nếu cần), để nguội, lọc. Thêm vào dịch lọc 5ml acid hydrochloric (TT), đun sôi hồi lưu trong 1 giờ, để nguội, lọc lấy tủa, rửa bằng nước cất cho hết phản ứng acid, sấy khô ở  $70^\circ\text{C}$ . Thêm vào tủa 20ml chloroform (TT), đun trên cách thủy nóng, lọc. Bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến cạn. Hoà lẫn trong 1ml ethanol được dung dịch đối chiếu.
- *Cách tiến hành*: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 $\mu\text{l}$  dung dịch đối chiếu và 20 $\mu\text{l}$  dung dịch thử. Tiến hành triển khai sắc ký theo Dược Điển Việt Nam IV - Phụ lục 5.4. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Phun dung dịch acid phosphomolybdic 5 % trong ethanol (TT) sau đó phun tiếp dung dịch acid sulfuric 10 % trong ethanol (TT), để khô và sấy bản mỏng ở  $100 \pm 5^\circ\text{C}$  cho đến khi hiện rõ vết.
- *Kết quả*: Sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có cùng màu sắc và có giá trị  $R_f$  tương đương với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

#### **2.5.1. Định tính Ngũ vị tử:** Phương pháp sắc ký lớp mỏng.

##### a. Dụng cụ, thuốc thử

- Bản mỏng silica gel GF<sub>254</sub>
- Ether dầu hoá ( $30^\circ\text{C}$  đến  $60^\circ\text{C}$ ), ethyl acetat, acid formic, cloroform, ethanol (PA).

### b. Tiến hành

- *Bản mỏng*: Silica gel GF<sub>254</sub> đã hoạt hoá ở ở  $100 \pm 5^{\circ}\text{C}$  trong 30 phút.
- *Dung môi khai triển*: Ether dầu hoá ( $30^{\circ}\text{C}$  đến  $60^{\circ}\text{C}$ ), ethyl acetat - acid formic (15 : 5 : 1).
- *Dung dịch thử*: Lấy 20ml chế phẩm, chuyển vào bình gạn, chiết bằng cloroform (TT) 2 lần, mỗi lần dùng 30ml. Tập trung dịch chiết, bốc hơi trên cách thủy đến cạn. Hoà lẫn trong 1ml ethanol (TT) được dung dịch thử.
- *Dung dịch đối chiếu*: ly khoảng 2g dược liệu Ngũ vị tử, nghiền nhỏ, cho vào bình nón 100ml, thêm 20 nước, đun sôi trong 1 giờ (bổ sung nước nếu cần), để nguội, lọc. Chuyển dịch lọc vào bình gạn, chiết bằng cloroform (TT) 2 lần, mỗi lần dùng 30ml. Tập trung dịch chiết, bốc hơi trên cách thủy đến cạn. Hoà lẫn trong 1ml ethanol (TT) được dung dịch đối chiếu.
- *Cách tiến hành*: chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 $\mu\text{l}$  dung dịch đối chiếu và 20 $\mu\text{l}$  dung dịch thử. Tiến hành triển khai sắc ký theo Dược Điển Việt Nam IV - Phụ lục 5.4. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát bản mỏng dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
- *Kết quả*: Sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho các vết có cùng màu sắc và có giá trị  $R_f$  tương đương với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

**2.6. Độ nhiễm khuẩn:** Thử theo Dược Điển Việt Nam IV - Phụ lục 13.6 – Thử giới hạn nhiễm khuẩn.

### **3. ĐÓNG GÓI, GHI NHÃN, BẢO QUẢN,**

- Đóng gói: Thuốc đóng trong túi 100 ml hàn kín.
- Nhãn: In rõ ràng, đúng qui định.
- Bảo quản: Để nơi khô ráo, thoáng mát.
- Hạn dùng: 6 tháng kể từ ngày sản xuất.

*Hà Nội, ngày... tháng... năm...*

**GIÁM ĐỐC**

**Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam**

## PHỤ LỤC 4

### CÁC VỊ THUỐC TRONG CAO LÔNG HSN

- **Ráy gai (Củ móp)**

+ *Tên khoa học: Rhizoma Lasiae spinosae*

+ *Bộ phận dùng:* rễ củ phơi khô của cây ráy gai *Lasia spinosa* (L.) Thwaites, họ Ráy (Araceae).

+ *Tính vị quy kinh:* vị cay, tính ấm, qui kinh can.

+ *Công năng chủ trị:* phù thũng, tê thấp, suy gan, chữa ho, đau họng và dị chứng do sốt rét. Bộ đội miền đông Nam Bộ đã dùng rộng rãi để chữa bệnh viêm gan, vàng da, cơ thể suy nhược sau khi bị sốt rét có kết quả tốt.

+ *Cách dùng, liều lượng:* khô 4 - 16 gam/ 24 giờ.

- **Lá sen (Hà diệp)**

+ *Tên khoa học: Folium Nelumbinis nuciferae*

+ *Bộ phận dùng:* Lá bánh tẻ đã bỏ cuống, phơi hoặc sấy khô của cây Sen (*Nelumbo nucifera* Gaertn.).

+ *Tính vị, quy kinh:* Vị khổ, lương. Vào ba kinh can, tỳ, vị.

+ *Công năng chủ trị:* Thanh thử, lợi thấp, lương huyết, chỉ huyết. Chủ trị: Trúng thử, hao khật, ỉa chảy do thử thấp, huyết li, nôn máu, do máu cam, tiểu tiện ra máu do huyết nhiệt.

+ *Cách dùng, liều lượng:* Ngày dùng từ 3g đến 9g dược liệu khô, dược liệu tươi dùng từ 15g đến 30g [42].

- **Sơn tra**

+ *Tên khoa học: Fructus Mali*

+ *Bộ phận dùng:* Quả chín đã thái phiến được phơi hay sấy khô của cây Sơn tra (*Malus doumeri* Bois. A. Chev.) họ Hoa hồng (Rosaceae).

+ *Tính vị, quy kinh:* Toan, cam, ôn. Vào các kinh tỳ, vị, can.

+ *Công năng chủ trị*: Tiêu thực tích, hành ú, hóa đàm. Chủ trị: ăn không tiêu, đau bụng, đầy trướng, ợ chua, đàm âm, bụng kết hòn cục, sản hậu ú huyết, đau bụng.

+ *Cách dùng, liều lượng*: Ngày dùng từ 8g đến 20g, dạng thuốc sắc, bột hoặc viên [42].

- ***Ngũ vị tử***

+ *Tên khoa học*: *Fructus Schisandrae*

+ *Bộ phận dùng*: Quả chín phơi hoặc sấy khô của cây Ngũ vị bắc [*Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill], họ Ngũ vị (*Schisandraceae*).

+ *Tính vị, quy kinh*: Toan, hàn, ôn. Quy vào kinh phế, thận.

+ *Công năng chủ trị*: Liễm phế chỉ ho, sinh tân chỉ hàn, bổ thận cố tinh, chỉ tả, an thần. Chủ trị: Ho lâu ngày và hư suyễn, mộng tinh, di tinh, hoạt tinh, đái dầm, niệu tan, tiêu chày kéo dài, tự hãn, đạo hãn, tân dịch hao tổn, háo khát, mạch hư, nội nhiệt, tiêu khát, đánh trống ngực và mất ngủ.

+ *Cách dùng, liều lượng*: Ngày dùng từ 1,5g đến 6g, phối hợp trong các bài thuốc [42].

- ***Cam thảo nam***

+ *Tên khoa học*: *Herba et Radix Scopariae*

+ *Bộ phận dùng*: Toàn cây kể cả rễ dạng tươi hay đã phơi hoặc sấy khô của cây Cam thảo nam (*Scoparia dulcis* L.) họ Hoa mõm chó (*Scrophulariaceae*).

+ *Tính vị, quy kinh*: Cam, vi khổ, hàn. Vào kinh tỳ, vị, phế, can.

+ *Công năng chủ trị*: Bổ tỳ, sinh tân, nhuận phế, thanh nhiệt giải độc, lợi niệu. Chủ trị: Rong kinh, ban chẩn, phế nhiệt gây ho, viêm họng, tiêu chảy.

+ *Cách dùng, liều lượng*: Dùng tươi: Ngày dùng từ 20g đến 40g, dạng dịch ép. Dùng khô: từ 8g đến 12g [42].

- **Trần bì**

+ *Tên khoa học: Pericarpium Citri reticulate perenne*

+ *Bộ phận dùng: Vỏ quả chín đã phơi hoặc sấy khô và để lâu năm của cây Quýt (Citrus reticulata Blanco), họ Cam (Rutaceae).*

+ *Tính vị, quy kinh: Khô, tân. ôn. Vào hai kinh phế, tỳ.*

+ *Công năng chủ trị: Lý khí kiện tỳ, hóa đờm ráo thấp. Chủ trị: Bụng đau, đầy trướng, kém ăn, nôn mửa, ỉa lỏng, ho đờm nhiều.*

+ *Cách dùng, liều lượng: Ngày dùng từ 3 g đến 9 g, dạng thuốc sắc [42].*

## PHỤ LỤC 5

### THANG ĐIỂM AUDIT

Công cụ sàng lọc là **Bộ câu hỏi sàng lọc nguy cơ sức khỏe do uống rượu, bia** được thiết kế sẵn. Bộ câu hỏi được phát triển dựa trên bộ công cụ sàng lọc AUDIT (Alcohol Use Disorder Identification Test - Công cụ xác định rối loạn do sử dụng rượu, bia) của Tổ chức Y Tế thế giới [58].

**Bộ câu hỏi sàng lọc nguy cơ sức khỏe do uống rượu, bia có 10 câu hỏi.**

Mỗi câu có điểm số từ 0 - 4. Tổng điểm 0 - 40 điểm. Bộ câu hỏi được chia thành 3 phần, bao gồm:

- Phần 1: có 3 câu hỏi (câu 1, câu 2, câu 3) thu thập thông tin về tình trạng uống rượu, bia ở mức có hại.

- Phần 2: có 3 câu hỏi (câu 4, câu 5, câu 6) thu thập thông tin về tình trạng lệ thuộc rượu, bia.

- Phần 3: có 4 câu hỏi (câu 7, câu 8, câu 9 và câu 10) thu thập thông tin về việc uống rượu, bia đến mức nguy hại.

Các câu hỏi từ số 1 - 8: khai thác các thông tin của đối tượng liên quan đến uống rượu, bia **trong 12 tháng vừa qua**.

Còn câu hỏi số 9, 10: khai thác thông tin về các vấn đề sức khỏe mà đối tượng đã gặp phải do uống rượu, bia **từ trước đến nay**.

Q1. Trong 12 tháng qua, có bao giờ Anh/chị uống rượu, bia không? Nếu có bao lâu một lần?

(0) Không bao giờ (chuyển đến câu 9 và câu 10)

(1) Hàng tháng hoặc ít hơn

(2) 2 – 4 lần/tháng

(3) 2 – 3 lần/tuần

(4)  $\geq 4$  lần/tuần

Q2. Trong một ngày có uống rượu, bia, Anh/chị thường uống bao nhiêu? (*ĐTV hỏi đối tượng thường uống những loại gì, bao nhiêu và quy đổi ra tổng đơn vị cồn trong một ngày*)

- (0) 1 - 2 đơn vị cồn
- (1) 3 - 4 đơn vị cồn
- (2) 5 - 6 đơn vị cồn
- (3) 7 - 9 đơn vị cồn
- (4)  $\geq 10$  đơn vị cồn

Q3. Có bao giờ trong một lần uống, Anh/chị đã uống hết 5 chai hay 5 lon bia hoặc đã uống hết 6 cốc nhỏ rượu mạnh hoặc 6 ly rượu vang trở lên? Nếu có bao lâu một lần? (*sử dụng Hình minh họa đơn vị cồn để giải thích*)

- (0) Không bao giờ
- (1) Ít hơn hàng tháng
- (2) Hàng tháng
- (3) Hàng tuần
- (4) Hàng ngày hoặc gần như hàng ngày

**(Chuyển tới câu 9 và 10 nếu tổng điểm của câu 2 và 3 là = 0)**

Q4. Trong 12 tháng qua, có bao giờ khi đang uống rượu, bia, Anh/chị nhận thấy không thể tự dừng uống được? Nếu có bao lâu một lần?

- (0) Không bao giờ
- (1) Ít hơn hàng tháng
- (2) Hàng tháng
- (3) Hàng tuần
- (4) Hàng tháng hoặc gần như hàng ngày

Q5. Trong 12 tháng qua, có bao giờ do uống rượu, bia mà Anh/chị không làm được những công việc bình thường vẫn làm không? Nếu có bao lâu một lần?

- (0) Không bao giờ



- (1) Ít hơn hàng tháng
- (2) Hàng tháng
- (3) Hàng tuần
- (4) Hàng tháng hoặc gần như hàng ngày

Q6. Trong 12 tháng qua, có bao giờ sau một lần uống nhiều thì sáng hôm sau khi thức dậy Anh/chị phải uống ngay một cốc rượu, bia trước khi làm những việc khác? Nếu có bao lâu một lần?

- (0) Không bao giờ
- (1) Ít hơn hàng tháng
- (2) Hàng tháng
- (3) Hàng tuần
- (4) Hàng tháng hoặc gần như hàng ngày

Q7. Trong 12 tháng qua, có bao giờ Anh/chị cảm thấy có lỗi hoặc hối hận sau khi uống rượu, bia không? Nếu có bao lâu một lần?

- (0) Không bao giờ
- (1) Ít hơn hàng tháng
- (2) Hàng tháng
- (3) Hàng tuần
- (4) Hàng tháng hoặc gần như hàng ngày

Q8. Trong 12 tháng qua, có bao giờ Anh/chị sau khi uống rượu, bia sáng hôm sau tỉnh dậy không thể nhớ được những gì đã xảy ra đêm hôm trước không? Nếu có bao lâu một lần?

- (0) Không bao giờ
- (1) Ít hơn hàng tháng
- (2) Hàng tháng
- (3) Hàng tuần
- (4) Hàng tháng hoặc gần như hàng ngày

**Q9. Từ trước đến nay, có bao giờ do Anh/chị uống rượu, bia đã làm cho mình hay người khác bị thương không?**

(0) Chưa bao giờ

(2) Có, nhưng không phải trong 12 tháng vừa qua

(4) Có, trong 12 tháng vừa qua

**Q10. Từ trước đến nay, đã có ai thấy lo ngại và đề nghị hay khuyên Anh/chị giảm uống rượu, bia không?**

(0) Chưa bao giờ

(2) Có, nhưng không phải trong 12 tháng vừa qua

(4) Có, trong 12 tháng vừa qua

Số điểm AUDIT của bạn là...

## **PHỤ LỤC 6**

### **CHỈ SỐ MADDREY**

Maddrey WC và cộng sự đã đưa ra chỉ số Maddrey (hay còn gọi là MDF hoặc DF) để đánh giá tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân viêm gan rượu. Sau đó, được sử dụng để đánh giá nguy cơ tử vong ở bệnh nhân xơ gan nói chung. Chỉ số Maddrey được nói đến như là yếu tố dự báo nguy cơ tử vong rất tốt hơn hai thập kỷ qua. Thang điểm này được tính toán dựa trên kết quả xét nghiệm trong vòng 24 giờ đầu nhập viện. Công thức tính như sau:

$$\text{MDF} = 4.6 \times [\text{PT của bệnh nhân} - \text{PT chứng}] + \text{bilirubin TP huyết thanh}$$
  
(mg/dl)

PT : thời gian prothrombin

Nồng độ bilirubin (đo bằng đơn vị mg/dl) [3].



SỞ Y TẾ HÀ NỘI  
TRUNG TÂM KIỂM NGHIỆM

Đ/c: 107/7 Nguyễn Chí Thanh - Hà Nội  
Điện thoại: 04 - 3773 7603  
Fax: 04 - 3773 9664

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc



## PHIẾU KIỂM NGHIỆM

(Kết quả kiểm nghiệm chỉ có giá trị đối với mẫu đem thử)

Số : 07/KNT-16

Mẫu kiểm nghiệm : CAO LÔNG HSN TÚI 100ml  
Số đăng kí : \_\_\_\_\_  
Nơi sản xuất : Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam  
Số kiểm soát : \_\_\_\_\_ Ngày sản xuất: 01/11/2016 Hạn dùng: 01/06/2017  
Nơi gửi mẫu : Viện nghiên cứu Y dược Tuệ Tĩnh  
Yêu cầu kiểm nghiệm : Kiểm tra chất lượng + Thẩm định tiêu chuẩn  
Ngày nhận mẫu : 04/11/2016 Số đăng kí KN: 16/342TG  
Người nhận mẫu : Ngô Đức Thắng  
Tiêu chuẩn thử : Tiêu chuẩn cơ sở

**Tình trạng mẫu khi nhận và khi mở niêm phong để kiểm nghiệm:** Chế phẩm dạng cao lỏng, màu hổ phách, đóng túi 100ml. Nhãn in rõ ràng

TIÊU CHÍ	YÊU CẦU	KẾT QUẢ
1. Tính chất	Chất lỏng màu hổ phách, mùi thơm dược liệu, vị chua và hơi đắng	Đạt
2. Độ trong và độ đồng nhất	Chế phẩm phải trong, đồng nhất, không được có váng mốc, bã dược liệu hay vật lạ	Đạt
3. Sai số thể tích	100ml + 10% ( 100 – 110ml)	Đạt
4. Tỷ trọng ở 20 <sup>0</sup> C	1,05 – 1,08	Đạt ( 1,05)
5. Định tính	Phải thể hiện phép thử định tính của:	
- Phương pháp SKLM	- Ráy gai	Đúng
- Phương pháp SKL<t	- Lá sen	Đúng
- Phương pháp SKLM	- Sơn tra	Đúng
- Phương pháp SKLM	- Ngũ vị tử	Đúng
6. Độ nhiễm khuẩn	Đạt mức 4 – ĐVN IV	Đạt

**Kết luận:** Mẫu CAO LÔNG HSN TÚI 100ml số 07/KNT-16 đạt yêu cầu chất lượng theo tiêu chuẩn cơ sở.

Hà Nội ngày 09 tháng 01 năm 2017



*Nguyễn Thị Thanh Phương*

\* Chỉ tiêu không trong danh mục phép thử được công nhận ISO/IEC:17025

\*\* Chỉ tiêu sử dụng nhà thầu phụ thử nghiệm

Các bản trích sao kết quả này sẽ không có giá trị nếu không có sự đồng ý của lãnh đạo TTKN Hà Nội

Trang 1/1



BỘ Y TẾ  
VIỆN NGHIÊN CỨU  
Y DƯỢC CỔ TRUYỀN TUỆ TỈNH  
Số 2 - Trần Phú - Hà đông - Hà nội  
Điện thoại: 04.33561363 FAX: 0433561363

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập - Tự do - Hạnh Phúc  
----oOo----

Số: 01/12/ 2015- VNC.

## PHIẾU KIỂM NGHIỆM

(Kết quả kiểm nghiệm chỉ có giá trị cho mẫu đơn chất)

Mẫu để kiểm nghiệm: Thân rễ lá Cây Ráy gai.

Nơi thu hái: Lâm Đồng

Ngày lấy mẫu: 23/4/2015.

Hạn dùng.....SDK: .....

Người gửi mẫu: ThS. Trần Thị Hồng Ngã

Yêu cầu kiểm nghiệm: Xây dựng tiêu chuẩn cây Ráy Gai.

Ngày, tháng, năm nhận mẫu: 24/4/2015.

Người nhận mẫu: Th.s Nguyễn Thị Châu Giang

Thử theo: Dược điển Việt Nam IV

Tình trạng mẫu khi nhận và mở niêm phong để kiểm nghiệm: Toàn bộ thân, rễ lá cây Ráy Gai.

CHỈ TIÊU & TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG	KẾT QUẢ	YÊU CẦU
1. Tên khoa học	<i>Lasia spinosa</i> (L.) Thwaites; Họ Ráy (Araceae)	
2. Bộ phận dùng	Thân rễ	
3. Mô tả	<p>Cây thảo có thân rễ và cuống lá đều có gai. Cây cao 0,4 - 0,7 m. Thân rễ nằm ngang, chia nhiều đốt. Lá mọc thẳng từ thân rễ, mép nguyên, lá non hình mũi tên, lá già xẻ lông chim, các thùy hình mác, đầu nhọn, mặt dưới có gai ở gân giữa, cuống lá mập, dài hơn phiến lá, phủ đầy gai, gốc có bẹ.</p> <p>Lá hình mũi tên về sau xẻ lông chim, có khi đa dạng, cuống lá có bẹ.</p> <p>Cụm hoa không phân nhánh, có mo dài bao lại, là một bông mo, có cuống dài hơn hoặc bằng mo, có gai, mo mở ở phần gốc và xoắn lại ở phần trên phần gốc mở ra còn phần trên khép kín. Ra hoa vào mùa hạ. Trục hoa hình trụ, ngắn hơn mo nhiều. Hoa nhiều, tất cả đều lưỡng tính. Bao hoa gồm 4-6 mảnh, bộ nhị gồm 4-6 nhị có chỉ nhị ngắn, bầu 1 ô có chứa 1 noãn treo, bầu hình trứng.</p> <p>Quả mọng, có gai ngắn ở đỉnh. Quả mọng hình trứng vuông, có gai ngắn rậm ở đỉnh. Hạt dẹp.</p>	
4. Bột	Bột màu nâu, nhiều hạt tinh bột. Các hạt tinh bột đơn, hình ovan, hình trứng, hình bầu dục. Tinh thể calci oxalat hình kim, xếp riêng lẻ hoặc tạo thành bó. Các tế bào mô mềm hình bầu dục, thành dày có lỗ rõ rệt. Các tế bào bản màu nâu, hình nhiều cạnh, thành tế bào thành. Có mạch xoắn, dài. Có bó sợi, có sợi dài riêng lẻ	
5. Định tính	<p>Phương pháp sắc ký lớp mỏng Bản mỏng sillicagel G. Dung môi khai triển: Dung dịch chấm sắc ký: Dịch chiết</p>	phụ lục 5.4

Các bản chính sao kết quả này sẽ không có giá trị nếu không có sự đồng ý của Viện nghiên cứu Y Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh

Trang: 1 / 3





BỘ Y TẾ  
VIỆN NGHIÊN CỨU  
Y DƯỢC CỔ TRUYỀN TUỆ TĨNH  
Số 2 - Trần Phú - Hà Đông - Hà Nội  
Điện thoại: 04.33561363 FAX: 0433561363

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập - Tự do - Hạnh Phúc

---oOo---

Số: 01/12/2015- VNC.

	<p>cồn cô đặc thu được cần. Cần hòa tan trong N- Butanol bão hòa hơi nước ta được dịch chấm sắc ký. Hoạt hóa bản mỏng silicagel trong tủ sấy. Hệ dung môi chạy là Cloroform : Methanol =9:1. Dung dịch thử: Lấy 2 g bột dược liệu, thêm 50 ml ethanol 900 , đun hồi lưu cách thủy trong 1h , lọc và bốc hơi hết dịch lọc đến gần khô. Cần sau khi bốc hơi hoàn tan trong 1ml chloroform (TT) được dung dịch thử. Lấy dung dịch thử đem chấm sắc ký, chấm 10µl trên bản mỏng silicagel đã được hoạt hóa. Sau khi triển khai xong lấy bản mỏng ra. Để khô ở nhiệt độ phòng. Xuất hiện các vết. Phun thuốc thử hiện màu H2SO4 10 % trong Ethanol, rồi sấy ở 1050 C, đến khi hiện rõ các vết. Trên sắc ký đồ, dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc, và cùng giá trị Rf với các vết của dung dịch đối chiếu.</p>	
6. Thành phần hóa học	Saponin steroid Tanin pyrogalllic Tinh bột	
7. Độ ẩm	7,00%	phụ lục 9.6, 10g, 1050, 5h
8. Tro toàn phần	11,05 %	Phụ lục 9.8- PL 183- Phương pháp 1
9. Tỷ lệ vụn nát	1,01%	Phụ lục 12.12- PL-240
10. Phương pháp chiết xuất dược liệu	<p><u>Phương pháp chiết lạnh:</u> Nếu không có chỉ dẫn đặc biệt trong chuyên luận riêng, cân chính xác khoảng 4,000 g bột dược liệu có cỡ bột nửa thô cho vào trong bình nón 250 - 300 ml. Thêm chính xác 100,0ml nước, đậy kín, ngâm lạnh, thỉnh thoảng lắc trong 6 giờ đầu, sau đó để yên 18 giờ. Lọc qua phễu lọc khô vào một bình hứng khô thích hợp. Lấy chính xác 20 ml dịch lọc cho vào một cốc thủy tinh đã cân bì trước, cô trong cách thủy đến gần khô. Sấy cần ở 1050C trong 3 giờ, lấy ra để nguội trong bình hút ẩm 30 phút, cân nhanh để xác định khối lượng cần sau khi sấy, tính phần trăm lượng chất chiết được bằng nước theo dược liệu khô.</p> <p><u>Phương pháp chiết nóng:</u> Cân chính xác 2,00g- 4,00 g bột dược liệu có cỡ bột nửa thô cho vào bình nón 100 ml hoặc 250 ml . Thêm chính</p>	Phụ lục 12.10- PL 239 Dược điển Việt Nam IV

Y TẾ  
VIỆN NGHIÊN CỨU  
Y DƯỢC  
CỔ TRUYỀN  
TUỆ TĨNH  
HỌC CỔ

Các bản chính sao kết quả này sẽ không có giá trị nếu không có sự đồng ý của Viện nghiên cứu Y Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh

Trang: 2 / 3



**BỘ Y TẾ**  
**VIỆN NGHIÊN CỨU**  
**Y DƯỢC CỔ TRUYỀN TUỆ TỈNH**  
 Số 2 - Trần Phú - Hà đông - Hà nội  
 Điện thoại: 04.33561363 FAX: 0433561363

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**  
**Độc lập - Tự do - Hạnh Phúc**  
 ----oOo----

Số: 01/12/ 2015- VNC.

	<p>xác 50,0 ml hoặc 100,0 ml nước, đậy kín, cân xác định khối lượng, để yên 1 h, sau đó đun sôi nhẹ dưới hơi lưu 1 h, để nguội lấy bình nón ra, đậy kín, cân để xác định khối lượng, dùng nước để bổ xung vào khối lượng bị giảm, lọc qua phễu lọc khô vào một bình hứng khô thích hợp.</p> <p>Lấy chính xác 25 ml dịch lọc vào cốc thủy tinh đã cân bị trước, cô trong cách thủy đến gần khô, cân thu được sấy ở 1050 C trong 3 h, lấy ra để nguội trong bình hút ẩm 30 phút, cân nhanh để xác định khối lượng cần. Tính % lượng chất chiết được bằng nước theo được liệu khô.</p>	
11. Chế biến	<p>Thân rễ, thu hái vào mùa thu đông, thái lát mỏng, phơi hoặc sấy khô.</p> <p>Khi dùng, ngâm nước phèn và nước gừng, rồi đồ cho mềm, thái mỏng, sao</p>	
12. Bảo quản	Tránh ánh sáng, kín, khô thoáng, tránh mốc.	
13. Tính vị, quy kinh	Vị đắng chát, cay, tính hàn. Vào các kinh can, thận, tỳ vị, bàng quang	
14. Công năng, chủ trị	<p>Phân thanh trừ trọc, khu phong trừ thấp.</p> <p>Tác dụng tiêu viêm giải độc, thanh nhiệt trừ thấp, lợi niệu tiêu thũng, tán ứ. Dùng chữa sốt cao khát nước, ho, viêm họng, lưng gối và khớp xương đau nhức, táo bón, viêm gan, xơ gan cổ trướng, đờn ngã chấn thương, viêm thận, tiểu tiện sền đỏ, tiểu đục, quai bị (viêm tuyến mang tai), mụn ở mặt, lở ngứa ngoài da, sưng vú, .</p>	
15. Cách dùng và liều dùng	<p>Uống trong từ 4-16g, dưới dạng thuốc sắc</p> <p>Dùng ngoài nấu nước rửa, ngâm rượu hoặc nghiền nhỏ bôi, đắp</p>	

**KẾT LUẬN:** Mẫu gửi kiểm nghiệm đã xây dựng được mười năm tiêu chuẩn: tên khoa học, bộ phận dùng, mô tả, bột, định tính, độ ẩm, tro toàn phần, tỉ lệ vụn nát, phương pháp chiết xuất dược liệu, chế biến, bảo quản, tính vị, công năng chủ trị, cách dùng và liều dùng và thành phần hóa học: saponin steroid, tanin pyrocaclic, tinh bột. Các tiêu chuẩn này được áp dụng làm chuẩn để so sánh dược liệu.

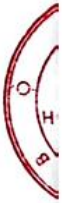


BỘ Y TẾ  
HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM

**TIÊU CHUẨN CƠ SỞ**

**CAO LÔNG HSN  
TÚI 100 ML**

*Số tiêu chuẩn: .....*





CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

**TIÊU CHUẨN CƠ SỞ**

BỘ Y TẾ Học viện y dược học cổ truyền Việt Nam	Cao lỏng HSN Túi 100 ml	Số TC:
		Có hiệu lực từ:

Quyết định ban hành số:

ngày.....tháng .....năm.....

**1. YÊU CẦU KỸ THUẬT****1.1. Công thức điều chế cho 100 ml chế phẩm:**

Ráy gai	Hai mươi gam	20 g
Lá sen	Hai mươi gam	20 g
Sơn tra	Hai mươi gam	20 g
Ngũ vị tử	Hai mươi gam	20 g
Cam thảo nam	Hai mươi gam	20 g
Trần bì	Mười gam	10 g

**1.2. Nguyên liệu, phụ liệu:**

Ráy gai	Rhizoma Lasiae spinosae	Đạt tiêu chuẩn cơ sở
Lá sen	Folium Nelumbinis nuciferae	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN IV
Sơn tra	Fructus Mali	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN IV
Ngũ vị tử	Fructus Schisandrae	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN IV
Cam thảo nam	Herba et Radix Scopariae	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN IV
Trần bì	Pericarpium Citri reticulatae perenne	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN IV

TRUNG TÂM KIỂM NGHIỆM HÀ NỘI

**ĐÃ THẨM ĐỊNH**

**1.3. Yêu cầu chất lượng:**

- 1.3.1 *Tính chất*: Chất lỏng màu hồ phách, mùi thơm dược liệu, vị chua và hơi đắng.
- 1.3.2 *Độ trong và độ đồng nhất*: Chế phẩm phải trong, đồng nhất, không được có váng mốc, bã dược liệu hay vật lạ.
- 1.3.3 *Sai số thể tích*: 100 ml + 10 % (100 - 110 ml).
- 1.3.4 *Tỷ trọng ở 20 °C*: 1,05 - 1,08.
- 1.3.5 *Định tính*: Chế phẩm phải thể hiện phép thử định tính của Ráy gai, Lá sen, Sơn tra và Ngũ vị tử.
- 1.3.6 *Độ nhiễm khuẩn*: Đạt mức 4 - ĐDVN IV.

**2. PHƯƠNG PHÁP THỬ:**

2.1. *Tính chất*: Bằng cảm quan chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu.

**2.2. Độ trong và độ đồng nhất:**

Quan sát toàn chai thuốc, không được có váng mốc

Lấy riêng phần trên của chai thuốc, chỉ để lại khoảng 15 ml, chuyển phần còn lại trong chai vào một bát sứ men trắng, nghiêng bát cho thuốc chảy từ từ trên thành bát thành một lớp dễ quan sát. Quan sát dưới ánh sáng tự nhiên, thuốc phải đồng nhất, không có bã dược liệu và vật lạ. Nếu không đạt phải thử lại lần hai với một chai thuốc khác, lần này nếu không đạt coi như thuốc không đạt tiêu chuẩn.

- 2.3. *Sai số thể tích*: Thử theo Dược Điển Việt Nam IV - Phụ lục 11.1 Giới hạn cho phép về thể tích, nồng độ, hàm lượng thuốc của các dạng bào chế - Giới hạn cho phép về thể tích - Cao thuốc.
- 2.4. *Tỷ trọng (ở 20 °C)*: Thử theo Dược Điển Việt Nam IV - Phụ lục 6.5 Xác định khối lượng riêng và tỷ trọng - Xác định tỷ trọng tương đối của một chất lỏng (Phương pháp dùng tỷ trọng kế).

**2.5. Định tính:**

2.5.1. *Định tính Ráy gai*: Phương pháp sắc ký lớp mỏng:

**a. Dung cụ, thuốc thử**

- Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.
- n-Butanol, acid acetic, ethanol (PA).
- Dung dịch ninhydrin 2 % trong ethanol (TT).

**b. Tiến hành**

- *Bản mỏng*: Silica gel GF<sub>254</sub> được hoạt hóa 100 ± 5 °C trong 30 phút.
- *Dung môi khai triển*: n-Butanol - acid acetic - nước (6 : 2 : 2).

TRUNG TÂM KIỂM NGHIỆM HÀ NỘI  
**ĐÃ THẨM ĐỊNH**

*[Chữ ký]*

- *Dung dịch thử*: Lấy 20 ml chế phẩm, chuyển vào bình gạn, chiết bằng n-butanol (TT) 2 lần, mỗi lần dùng 30 ml. Tập trung dịch chiết, cô đến cạn. Hòa cồn trong 1 ml ethanol (TT) được dung dịch thử.
  - *Dung dịch đối chiếu*: Lấy 4 g dược liệu Ráy gai cắt nhỏ, cho vào bình nón 100 ml, thêm 20 ml nước, đun sôi trong 1 giờ (bổ sung nước nếu cần), để nguội, lọc. Chuyển dịch lọc vào bình gạn, chiết bằng n-butanol (TT) 2 lần, mỗi lần dùng 30 ml. Tập trung dịch chiết, cô đến cạn. Hòa cồn trong 1 ml ethanol (TT) được dung dịch đối chiếu.
  - *Cách tiến hành*: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 $\mu$ l dung dịch đối chiếu và 20 $\mu$ l dung dịch thử. Tiến hành triển khai sắc ký theo Dược điển Việt Nam IV - Phụ lục 5.4. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô bản mỏng ở nhiệt độ phòng. Phun dung dịch ninhydrin 2 % trong ethanol (TT), để khô và sấy bản mỏng ở  $100 \pm 5$  °C cho đến khi hiện rõ vết.
  - *Kết quả*: Sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho các vết có cùng màu sắc và có giá trị  $R_f$  tương đương với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
- 2.5.2. Định tính Lá sen:** Phương pháp sắc ký lớp mỏng.
- a. *Dung cụ, thuốc thử*:
- Bản mỏng silica gel GF<sub>254</sub>.
  - Cloroform, methanol, amoniac đậm đặc, ethanol (PA).
  - Dung dịch thuốc thử Dragendorff (TT), dung dịch acid sulfuric 10 % (TT).
- b. *Tiến hành*
- *Bản mỏng*: Silica gel GF<sub>254</sub> đã hoạt hóa ở  $100 \pm 5$  °C trong 30 phút.
  - *Dung môi khai triển*: Cloroform - methanol - amoniac đậm đặc (50 : 9 : 1).
  - *Dung dịch thử*: Lấy 20 ml chế phẩm, chuyển vào bình gạn, kiềm hóa bằng amoniac (TT) đến pH 9 - 10, lắc đều, để yên 30 phút. Chiết bằng cloroform (TT) 2 lần, mỗi lần dùng 30 ml. Tập trung dịch chiết, bốc hơi trên cách thủy đến cạn. Hòa cồn trong 1 ml ethanol (TT) được dung dịch thử.
  - *Dung dịch đối chiếu*: Lấy khoảng 4 g dược liệu Lá sen, cắt nhỏ, cho vào bình nón 100 ml, thêm 20 ml nước, đun sôi trong 1 giờ (bổ sung nước nếu cần), để nguội, lọc. Chuyển dịch lọc vào bình gạn, kiềm hóa bằng amoniac (TT) đến pH 9 - 10, lắc đều, để yên 30 phút. Chiết bằng cloroform (TT) 2 lần, mỗi lần dùng 30 ml. Tập trung dịch chiết, bốc hơi trên cách thủy đến cạn. Hòa cồn trong 1 ml ethanol (TT) được dung dịch đối chiếu.

TRUNG TÂM KIỂM NGHIỆM HÀ NỘI  
ĐÃ THẨM ĐỊNH

*[Chữ ký]*



- *Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20  $\mu$ l dung dịch đối chiếu và 20  $\mu$ l dung dịch thử. Tiến hành triển khai sắc ký theo Dược Điển Việt Nam IV - Phụ lục 5.4. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Phun dung dịch thuốc thử Dragendorff (TT), sau đó phun tiếp dung dịch acid sulfuric 10 % (TT).
- *Kết quả:* Sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho các vết có cùng màu sắc và có giá trị  $R_f$  tương đương với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

### 2.5.3. Định tính Sơn tra: Phương pháp sắc ký lớp mỏng.

#### a. Dụng cụ, thuốc thử:

- Bản mỏng silica gel GF<sub>254</sub>.
- Cloroform, cyclohexan, ethyl acetat, aceton, acid formic, acid hydrochloric, ethanol (PA).
- Dung dịch acid hydrochloric, acid phosphomolybdic 5 % trong ethanol, acid sulfuric 10 % trong ethanol (TT).

#### b. Tiến hành:

- *Bản mỏng:* Silica gel GF<sub>254</sub> đã hoạt hóa ở  $100 \pm 5$  °C trong 30 phút.
- *Dung môi khai triển:* Cyclohexan - ethyl acetat - aceton - acid formic (12 : 1 : 2 : 0,2), lấy lớp trên.
- *Dung dịch thử:* Lấy 20 ml chế phẩm cho vào bình nón nút mài 100 ml, thêm 5 ml acid hydrochloric (TT), đun sôi hồi lưu trong 1 giờ, để nguội, lọc lấy tủa, rửa bằng nước cất cho hết phản ứng acid, sấy khô ở 70 °C. Thêm vào tủa 20 ml cloroform (TT), đun trên cách thủy nóng, lọc. Bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến cạn. Hòa lẫn trong 1 ml ethanol (TT) được dung dịch thử.
- *Dung dịch đối chiếu:* Lấy khoảng 2 g dược liệu Sơn tra, cắt nhỏ, cho vào bình nón 100 ml, thêm 20 nước, đun sôi trong 1 giờ (bỏ sung nước nếu cần), để nguội, lọc. Thêm vào dịch lọc 5 ml acid hydrochloric (TT), đun sôi hồi lưu trong 1 giờ, để nguội, lọc lấy tủa, rửa bằng nước cất cho hết phản ứng acid, sấy khô ở 70 °C. Thêm vào tủa 20 ml cloroform (TT), đun trên cách thủy nóng, lọc. Bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến cạn. Hòa lẫn trong 1 ml ethanol (TT) được dung dịch đối chiếu.
- *Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20  $\mu$ l dung dịch đối chiếu và 20  $\mu$ l dung dịch thử. Tiến hành triển khai sắc ký theo Dược Điển Việt Nam IV - Phụ lục 5.4. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Phun dung dịch acid phosphomolybdic 5 % trong ethanol (TT) sau đó phun tiếp dung

TRUNG TÂM KIỂM NGHIỆM HÀ NỘI

**ĐÃ THẨM ĐỊNH**

*Alba*



dịch acid sulfuric 10 % trong ethanol (TT), để khô và sấy bản mỏng ở  $100 \pm 5$  °C cho đến khi hiện rõ vết.

- *Kết quả:* Sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có cùng màu sắc và có giá trị  $R_f$  tương đương với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

**2.5.1. Định tính Ngũ vị tử:** Phương pháp sắc ký lớp mỏng.

a. Dụng cụ, thuốc thử:

- Bản mỏng silica gel GF<sub>254</sub>.
- Ether dầu hỏa (30 °C đến 60 °C), ethyl acetat, acid formic, cloroform, ethanol (PA).

b. Tiến hành

- *Bản mỏng:* Silica gel GF<sub>254</sub> đã hoạt hóa ở  $100 \pm 5$  °C trong 30 phút.
- *Dung môi khai triển:* Ether dầu hỏa (30 °C đến 60 °C) - ethyl acetat - acid formic (15 : 5 : 1).
- *Dung dịch thử:* Lấy 20 ml chế phẩm, chuyển vào bình gạn, chiết bằng cloroform (TT) 2 lần, mỗi lần dùng 30 ml. Tập trung dịch chiết, bốc hơi trên cách thủy đến cạn. Hòa lẫn trong 1 ml ethanol (TT) được dung dịch thử.
- *Dung dịch đối chiếu:* Lấy khoảng 2 g dược liệu Ngũ vị tử, nghiền nhỏ, cho vào bình nón 100 ml, thêm 20 nước, đun sôi trong 1 giờ (bổ sung nước nếu cần), để nguội, lọc. Chuyển dịch lọc vào bình gạn, chiết bằng cloroform (TT) 2 lần, mỗi lần dùng 30 ml. Tập trung dịch chiết, bốc hơi trên cách thủy đến cạn. Hòa lẫn trong 1 ml ethanol (TT) được dung dịch đối chiếu.
- *Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl dung dịch đối chiếu và 20 µl dung dịch thử. Tiến hành triển khai sắc ký theo Dược Điển Việt Nam IV - Phụ lục 5.4. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát bản mỏng dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
- *Kết quả:* Sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho các vết có cùng màu sắc và có giá trị  $R_f$  tương đương với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

**2.6. Độ nhiễm khuẩn:** Thử theo Dược điển Việt Nam IV - Phụ lục 13.6 - Thử giới hạn nhiễm khuẩn.

TRUNG TÂM KIỂM NGHIỆM HÀ NỘI  
ĐÃ THẨM ĐỊNH

*[Signature]*

3. ĐÓNG GÓI, GHI NHÃN, BẢO QUẢN.

- Đóng gói: Thuốc đóng trong túi 100 ml hàn kín.
- Nhãn: In rõ ràng, đúng qui định.
- Bảo quản: Để nơi khô ráo, thoáng mát.
- Hạn dùng: 6 tháng kể từ ngày sản xuất.

TRUNG TÂM KIỂM NGHIỆM HÀ NỘI  
ĐÃ THẨM ĐỊNH

09/01/2017



GIÁM ĐỐC

*Nguyễn Thị Thanh Phương*

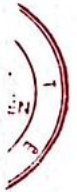
Hà Nội, ngày... tháng... năm... 2016

KI GIÁM ĐỐC



PHÓ GIÁM ĐỐC

*Phạm Quốc Bình*





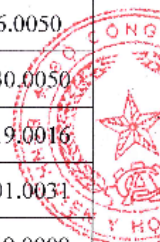
### DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU

**Đề tài:** "Đánh giá tác dụng của cao lỏng HSN trên người bệnh bệnh gan do rượu".

**Địa điểm nghiên cứu:** Bệnh viện Y học cổ truyền - Bộ Công an.

**Học viên:** Phạm Anh Tuấn – Lớp Cao học khóa 15 – Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.

STT	Họ Tên	Năm sinh	Giới	Địa chỉ	Ngày vào viện	Mã số vào viện
1.	Nguyễn Đức T.	1974	Nam	Thanh Xuân - Hà Nội	20/08/2024	240820.0009
2.	Hoàng Minh T.	1950	Nam	Cầu Giấy - Hà Nội	05/08/2024	240805.0082
3.	Ngô Công L.	1955	Nam	Nam Từ Liêm - Hà Nội	09/08/2024	240809.0020
4.	Nguyễn Xuân S.	1948	Nam	Thanh Xuân - Hà Nội	11/07/2024	240711.0001
5.	Nguyễn Đoàn T.	1953	Nam	Sơn Dương - Tuyên Quang	15/07/2024	40715.0012
6.	Nguyễn Việt S.	1979	Nam	Nam Từ Liêm - Hà Nội	26/08/2024	240826.0050
7.	Nguyễn Đăng T.	1965	Nam	Thanh Xuân - Hà Nội	30/07/2024	240730.0050
8.	Nguyễn Hưng N.	1962	Nam	Hà Đông - Hà Nội	19/07/2024	240719.0016
9.	Lê Quyết Th.	1971	Nam	Nghĩa Lộ - Yên Bái	17/07/2024	240701.0031
10.	Âu Xuân H.	1959	Nam	Hoàn Kiếm - Hà Nội	19/07/2024	240719.0009
11.	Bùi Quang D.	1964	Nam	Thanh Xuân - Hà Nội	05/07/2024	240705.0022
12.	Lê Đức A.	1984	Nam	Hà Đông - Hà Nội	15/07/2024	240715.0011
13.	Nguyễn Công Q.	1962	Nam	Thanh Xuân - Hà Nội	26/07/2024	240726.0015
14.	Nguyễn Ngọc H.	1963	Nam	Nam Từ Liêm - Hà Nội	28/06/2024	240618.0024
15.	Nguyễn Văn Ch.	1971	Nam	Hà Đông - Hà Nội	27/06/2024	240627.0012
16.	Nguyễn Văn S.	1988	Nam	Ninh Giang - Hải Dương	19/06/2024	240619.0037
17.	Đặng Việt Q.	1967	Nam	Thanh Trì - Hà Nội	11/07/2024	240611.0014
18.	Nguyễn Hữu Tr.	1957	Nam	Nam Từ Liêm - Hà Nội	11/06/2024	240611.0026
19.	Nguyễn Quang T.	1979	Nam	Kim Thành - Hải Dương	05/09/2024	240905.0051
20.	Lưu Chí Th.	1970	Nam	Hoàn Kiếm - Hà Nội	09/05/2024	240509.0025
21.	Hoàng Văn X.	1975	Nam	Chương Mỹ - Hà Nội	04/07/2024	240704.0024
22.	Đỗ Văn D.	1964	Nam	Văn Giang - Hưng Yên	14/05/2024	240514.0006



9/8



23.	Nguyễn Trung K.	1983	Nam	Hà Đông – Hà Nội	06/06/2024	240606.0011
24.	Trịnh Bá Q.	1953	Nam	Thanh Xuân – Hà Nội	01/07/2024	240701.0084
25.	Bạch Văn Ng.	1956	Nam	Nam Từ Liêm – Hà Nội	02/07/2024	240702.0038
26.	Nguyễn Phúc H.	1953	Nam	Đống Đa – Hà Nội	02/07/2024	240702.0037
27.	Nguyễn Mạnh T.	1989	Nam	Cầu Giấy – Hà Nội	10/07/2024	240710.0031
28.	Trần Ngọc M.	1986	Nam	Hà Đông – Hà Nội	11/07/2024	240711.0034
29.	Lê T.	1987	Nam	Hà Đông – Hà Nội	05/08/2024	240805.0075
30.	Đỗ Văn V.	1960	Nam	Văn Lâm – Hưng Yên	19/07/2024	240719.0010

Hà Nội, ngày 18...tháng 11...năm 2024

Xác nhận của Phòng Kế hoạch tổng hợp

LÃNH ĐẠO BỆNH VIỆN



PHÓ GIÁM ĐỐC  
Đại tá Lê Thị Thủy

T.S.Đ. Trương Thị Huyền

