

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y - DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGÔ THỊ QUỲNH TRANG

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG ĐÔNG MÁU VÀ CHỐNG XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH CỦA VIÊN NANG MANTRA 3PROTECT VASCULAR ACTIVE TRÊN THỰC NGHIỆM**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI, NĂM 2024**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y - DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



**NGÔ THỊ QUỲNH TRANG**

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG ĐÔNG MÁU VÀ CHỐNG XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH CỦA VIÊN NANG MANTRA 3PROTECT VASCULAR ACTIVE TRÊN THỰC NGHIỆM**

**Chuyên ngành: Y học cổ truyền**

**Mã số: 8720115**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

- 1. TS.BS. Trần Thanh Tùng**
- 2. TS.BSCKII. Phạm Thủy Phương**

**HÀ NỘI, NĂM 2024**

## LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình thực hiện luận văn này, tôi đã nhận được rất nhiều sự giúp đỡ, động viên quý báu từ các Thầy Cô giáo, các đồng nghiệp, gia đình và bạn bè.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới Thầy TS.BS. Trần Thanh Tùng - Phó Trưởng bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội và Cô TS.BSCKII. Phạm Thủy Phương - Giảng viên bộ môn Lão khoa – Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam đã luôn tận tình hướng dẫn trực tiếp, luôn theo sát và giúp đỡ, cho tôi nhiều ý kiến quý báu, sát thực trong quá trình học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.

Tôi cũng xin trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc, Thầy, Cô giáo của Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam đã giảng dạy, dìu dắt, giúp đỡ, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt thời gian học tập và công tác, hỗ trợ tôi trong quá trình hoàn thành luận văn này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban giám Đốc – Trường Đại học Y Hà Nội, các Thầy Cô giáo và cán bộ Bộ môn Dược lý, đã luôn tạo mọi điều kiện thuận lợi và giúp đỡ tôi trong thời gian học tập tại trường và hoàn thành luận văn này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn các bạn đồng nghiệp đã động viên, khuyến khích tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Cuối cùng, tôi xin ghi nhớ công ơn sinh thành, nuôi dưỡng và tình yêu thương của Cha Mẹ cùng sự ủng hộ, động viên, thương yêu chăm sóc, khích lệ của Chồng, con, anh chị em trong gia đình và bạn bè, những người đã luôn ở bên tôi, là chỗ dựa vững chắc để tôi yên tâm học tập và hoàn thành luận văn.

**Tôi xin trân trọng cảm ơn!**

**Tác giả luận văn**

**Ngô Thị Quỳnh Trang**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Ngô Thị Quỳnh Trang, Học viên lớp cao học khóa 15 hệ tập trung tại Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, tôi xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy TS.BS. Trần Thanh Tùng và Cô TS.BSCKII. Phạm Thủy Phương.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố.

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.

**Tác giả luận văn**

**Ngô Thị Quỳnh Trang**

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Tiếng việt	Tiếng Anh
ALT		Alanin aminotransferase
aPTT	Thời gian Thromboplastin tùng phân hoạt hóa	Activated partial thromboplastin time
AST		Aspartat aminotransferase
ĐMC	Động mạch chủ	
HDL		High density lipoprotein (Lipoprotein tỉ trọng cao)
INR		International Normalized Ratio
LDL		Low density lipoprotein (Lipoprotein tỉ trọng thấp)
M3PV		Mantra 3Protect VasculerActive
PT	Thời gian Prothrombin	Prothrombin time
PT%	Tỷ lệ Prothrombin	
WHO	Tổ chức Y tế thế giới	World Health Organization
XVĐM	Xơ vữa động mạch	
YHCT	Y học cổ truyền	
YHĐ	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 xơ vữa động mạch và huyết khối theo Y học hiện đại ...	3
1.1.1. Xơ vữa động mạch theo Y học hiện đại.....	3
1.1.2. Huyết khối theo Y học hiện đại .....	6
1.2. Tổng quan về xơ vữa động mạch và huyết khối theo Y học cổ truyền .	9
1.2.1. Xơ vữa động mạch theo Y học cổ truyền .....	9
1.2.2. Huyết khối theo Y học cổ truyền .....	12
1.3. Một số nghiên cứu điều trị xơ vữa động mạch và huyết khối bằng Y học cổ truyền .....	13
1.3.1. Trên thế giới .....	13
1.3.2. Tại Việt Nam.....	14
1.4. Một số mô hình chống xơ vữa mạch và chống đông trên thực nghiệm .....	15
1.4.1. Một số mô hình chống xơ vữa mạch trên thực nghiệm .....	15
1.4.2. Một số mô hình chống đông trên thực nghiệm .....	16
1.5. Tổng quan sản phẩm nghiên cứu .....	17
1.5.1. Viên nang M3PV.....	17
1.5.2. Thành phần viên nang M3PV .....	17
<b>Chương 2. ĐỐI TƯỢNG, VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>23</b>
2.1. Đối tượng và phương tiện nghiên cứu .....	23
2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu.....	23
2.1.2. Hóa chất và thiết bị nghiên cứu .....	24
2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu .....	25
2.2.1. Địa điểm nghiên cứu .....	25

2.2.2. Thời gian nghiên cứu .....	26
2.3. Động vật nghiên cứu .....	26
2.3.1. Dùng trong nghiên cứu tác dụng chống đông máu của viên nang M3PV trên thực nghiệm.....	26
2.3.2. Dùng trong nghiên cứu tác dụng chống xơ vữa động mạch của viên nang M3PV trên thực nghiệm .....	26
2.4. Phương pháp nghiên cứu.....	26
2.4.1. Đánh giá tác dụng chống đông máu của viên nang M3PV trên thực nghiệm.....	26
2.4.2. Đánh giá tác dụng chống xơ vữa động mạch của viên nang M3PV trên thực nghiệm.....	28
2.5. Sơ đồ nghiên cứu.....	31
2.6. Xử lý và phân tích số liệu .....	32
2.7. Vấn đề đạo đức của nghiên cứu .....	32
<b>Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>33</b>
3.1. Đánh giá tác dụng chống đông máu của viên nang M3PV trên thực nghiệm.....	33
3.1.1. Ảnh hưởng của M3PV đến tình trạng đông máu của chuột nhắt được gây đông máu bằng lipopolysaccharid.....	33
3.1.2. Ảnh hưởng của M3PV đến mức độ hủy hoại tế bào gan chuột được gây đông máu bằng lipopolysaccharid.....	36
3.1.3. Ảnh hưởng của M3PV đến chức năng thận của chuột được gây đông máu bằng lipopolysaccharid.....	36
3.2. Đánh giá tác dụng chống xơ vữa động mạch của viên nang M3PV trên thực nghiệm.....	37
3.2.1. Sự thay đổi trọng lượng thận trong quá trình nghiên cứu .....	37
3.2.2. Ảnh hưởng của mẫu thử trên các chỉ số lipid máu .....	38
3.2.3. Ảnh hưởng của M3PV lên mức độ tổn thương và chức năng gan	43

3.2.4. Ảnh hưởng của mẫu thử trên hình ảnh đại thể và mô bệnh học ...	48
<b>Chương 4. BÀN LUẬN .....</b>	<b>64</b>
4.1. Bàn luận về tác dụng chống đông máu của viên nang M3PV .....	64
4.1.1. Ảnh hưởng của viên nang M3PV đến số lượng tiểu cầu .....	64
4.1.2. Ảnh hưởng của viên nang M3PV đến nồng độ fibrinogen.....	65
4.1.3. Ảnh hưởng của viên nang M3PV đến thời gian prothrombin, tỷ lệ prothrombin và prothrombin-INR.....	66
4.1.4. Ảnh hưởng của viên nang M3PV đến thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT) và aPTT <sub>bệnh-chứng</sub> .....	67
4.1.5. Ảnh hưởng của viên nang M3PV đến mức độ hủy hoại tế bào gan chuột nhắt trắng gây đông máu bằng lipopolysaccharid.....	68
4.1.6. Ảnh hưởng của viên nang M3PV đến chức năng thận của chuột nhắt trắng gây đông máu bằng lipopolysaccharid.....	69
4.2. Bàn luận tác dụng chống xơ vữa động mạch của viên nang M3PV ....	70
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>77</b>
<b>KHUYẾN NGHỊ.....</b>	<b>79</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	



## DANH MỤC BẢNG BIỂU

Bảng 2.1. Thành phần viên nang M3PV .....	24
Bảng 3.1. Ảnh hưởng của M3PV đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột nhắt trắng .....	33
Bảng 3.2. Ảnh hưởng của M3PV đến nồng độ fibrinogen trong máu chuột nhắt trắng .....	34
Bảng 3.3. Ảnh hưởng của M3PV đến thời gian prothrombin trong máu chuột nhắt trắng .....	34
Bảng 3.4. Ảnh hưởng của M3PV đến thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa.....	35
Bảng 3.5. Ảnh hưởng của M3PV đến hoạt độ AST và ALT trong máu chuột nhắt trắng .....	36
Bảng 3.6. Ảnh hưởng của M3PV đến nồng độ ure và creatinin trong máu chuột nhắt trắng.....	36
Bảng 3.7. Sự thay đổi cân nặng thỏ sau 4, 8 tuần và 10 tuần .....	37
Bảng 3.8. Ảnh hưởng của M3PV lên nồng độ cholesterol toàn phần trong máu thỏ.....	38
Bảng 3.9. Ảnh hưởng của M3PV lên nồng độ triglycerid .....	39
Bảng 3.10. Ảnh hưởng của M3PV lên nồng độ LDL- cholesterol .....	40
Bảng 3.11. Ảnh hưởng của M3PV lên nồng độ HDL-cholesterol.....	42
Bảng 3.12. Ảnh hưởng của M3PV đến hoạt độ AST trong máu thỏ.....	43
Bảng 3.13. Ảnh hưởng của M3PV đến hoạt độ ALT trong máu thỏ.....	44
Bảng 3.14. Ảnh hưởng của M3PV đến chức năng gan.....	45
Bảng 3.15. Ảnh hưởng của M3PV đến nồng độ các chỉ số oxy hóa trong máu thỏ.....	46
Bảng 3.16. Ảnh hưởng của M3PV đến diện tích tổn thương trên đại thể động mạch.....	49

## DANH MỤC HÌNH, ẢNH

Hình 1.1. Sơ đồ hình thành huyết khối .....	6
Hình 2.1. Viên nang M3PV .....	23
Ảnh 3.1: Hình ảnh đại thể động mạch chủ ở các lô nghiên cứu.....	50
Ảnh 3.2: Hình thái vi thể ĐMC thỏ lô chứng sinh học (thỏ số 5) .....	53
Ảnh 3.3: Hình thái vi thể ĐMC thỏ lô chứng sinh học (thỏ số 6) .....	53
Ảnh 3.4: Hình thái vi thể ĐMC thỏ lô mô hình (thỏ số 10) .....	54
Ảnh 3.5: Hình thái vi thể ĐMC thỏ lô mô hình (thỏ số 16) .....	54
Ảnh 3.6: Hình thái vi thể ĐMC thỏ lô uống atorvastatin (thỏ số 17).....	55
Ảnh 3.7. Hình thái vi thể ĐMC thỏ lô uống atorvastatin (thỏ số 19).....	55
Ảnh 3.8. Hình thái vi thể ĐMC thỏ lô uống M3PV liều thấp (thỏ số 41)....	56
Ảnh 3.9. Hình thái vi thể ĐMC thỏ lô uống M3PV liều thấp (thỏ số 44).....	56
Ảnh 3.10. Hình thái vi thể ĐMC thỏ lô uống M3PV liều cao (thỏ số 51).....	57
Ảnh 3.11. Hình thái vi thể ĐMC thỏ lô uống M3PV liều cao (thỏ số 40).....	57
Ảnh 3.12: Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng sinh học (Thỏ số 8) .....	58
Ảnh 3.13: Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng sinh học (Thỏ số 1) .....	59
Ảnh 3.14: Hình thái vi thể gan thỏ lô mô hình (thỏ số 10).....	59
Ảnh 3.15: Hình thái vi thể gan thỏ lô mô hình (thỏ số 13).....	60
Ảnh 3.16: Hình thái vi thể gan thỏ lô uống atorvastatin (thỏ số 17) .....	60
Ảnh 3.17: Hình thái vi thể gan thỏ lô uống atorvastatin (thỏ số 19) .....	61
Ảnh 3.18: Hình thái vi thể gan thỏ lô uống M3PV liều thấp (thỏ số 41) .....	61
Ảnh 3.19: Hình thái vi thể gan thỏ lô uống M3PV liều thấp (thỏ số 47) .....	62
Ảnh 3.20: Hình thái vi thể gan thỏ lô uống M3PV liều cao (thỏ số 51).....	62
Ảnh 3.21: Hình thái vi thể gan thỏ lô uống M3PV liều cao (thỏ số 52).....	63

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Đông máu (huyết khối) là hiện tượng máu đông tại thành động mạch hay các tĩnh mạch nằm sâu bên trong cơ thể. Huyết khối có thể xảy ra ở người có tổn thương tim mạch; người ít vận động, béo phì, hút thuốc lá, uống rượu bia, bị chấn thương hoặc phẫu thuật, phụ nữ mang thai, bệnh nhân ung thư, suy tim,...[1]. Những bệnh liên quan đến đông máu như nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não hoặc đột quỵ là nguyên nhân chính gây tử vong đột ngột, có xu hướng ngày càng tăng. Năm 2003, theo thống kê của viện tim mạch quốc gia Việt Nam, tỉ lệ ca vào viện vì nhồi máu cơ tim cấp là 4,2%, năm 2007 là 9,1% [1], ở bệnh viện Chợ Rẫy, năm 2010 có 7421 ca nhập viện vì đau thắt ngực, 1538 ca nhập viện vì hội chứng vành cấp, 267 trường hợp tử vong [2].

Xơ vữa động mạch là sự phối hợp các hiện tượng thay đổi cấu trúc nội mạc của các động mạch lớn và vừa, bao gồm sự tích tụ cục bộ các chất lipid, các phức bộ glucid, máu và các sản phẩm của máu, mô xơ và cặn lắng acid làm cho lòng mạch hẹp lại và kém đàn hồi. Xơ vữa động mạch gây ra 2 biến chứng nguy hiểm là nhồi máu cơ tim và tai biến mạch máu não. Trên toàn thế giới bệnh lý tim mạch đã vượt xa các bệnh nhiễm khuẩn nói chung và cũng là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong. Tại Hoa Kỳ, khoảng 610.000 người chết vì bệnh tim mỗi năm. Đó là cứ 4 trường hợp tử vong thì có 1 người. Bệnh mạch vành là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở thế giới phương Tây, giết chết hơn 370.000 người mỗi năm. Trung bình có khoảng 735.000 người Mỹ bị đau tim mỗi năm. Trong số này, 525.000 có cuộc tấn công ban đầu và 210.000 có cuộc tấn công lặp lại. Người ta đã báo cáo rằng 75% trường hợp nhồi máu cơ tim cấp tính xảy ra do vỡ mảng bám và tỷ lệ vỡ mảng cao nhất được quan sát thấy ở nam giới trên 45 tuổi; trong khi đó, ở phụ nữ, tỷ lệ mắc bệnh tăng lên sau 50 tuổi. Tỷ lệ xơ vữa động mạch ở nam giới cao hơn so với

nữ giới là do chức năng bảo vệ của hormon sinh dục nữ nhưng bị mất đi sau khi mãn kinh [3],[4],[5].

Các thuốc điều trị đông máu và chống xơ vữa động mạch gây nhiều tác dụng phụ. Do đó, xu hướng hiện nay trên thế giới và ở Việt Nam sử dụng chế phẩm có nguồn gốc từ thiên nhiên ngày càng được quan tâm. Cùng với Y học hiện đại, Y học cổ truyền đóng góp không nhỏ vào điều trị, phòng bệnh và phục hồi chức năng hiệu quả từ các bài thuốc cổ phương [6]. Nghiên cứu và chiết xuất sản phẩm có nguồn gốc từ thảo dược, góp phần vào công cuộc chống đông máu và chống xơ vữa động mạch đang là một vấn đề quan tâm ngày nay. Viên nang Mantra 3Protect VascularActive (M3PV) có thành phần được chiết xuất từ thảo dược (Frankincense, Ginkgo biloba, Curcuma) và các vitamin (C, E, D3,...) có tác dụng chống đông máu, chống xơ vữa mạch. Để có thêm bằng chứng khoa học về các tác dụng trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Nghiên cứu tác dụng chống đông máu và chống xơ vữa động mạch của viên nang Mantra 3Protect VascularActive trên thực nghiệm”**, với hai mục tiêu:

*1. Đánh giá tác dụng chống đông máu của viên nang Mantra 3Protect VascularActive trên mô hình gây đông máu thực nghiệm bằng lipopolisacharid trên chuột nhắt trắng.*

*2. Đánh giá tác dụng chống xơ vữa động mạch của viên nang Mantra 3Protect VascularActive trên mô hình gây xơ vữa động mạch bằng cholesterol trên thỏ.*

# Chương 1

## TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. Tổng quan về xơ vữa động mạch và huyết khối theo Y học hiện đại

#### 1.1.1. Xơ vữa động mạch theo Y học hiện đại

##### 1.1.1.1. Khái niệm

Theo WHO định nghĩa: "Xơ vữa động mạch (XVĐM) là phối hợp các hiện tượng thay đổi cấu trúc nội mạc của động mạch lớn và vừa, bao gồm tích tụ cục bộ các chất lipid, các phức bộ glucid, máu và sản phẩm của máu, mô xơ và cặn lắng acid, hiện tượng này kèm theo sự thay đổi ở lớp trung mạc". Nói chung XVĐM là hiện tượng xơ hoá thành động mạch bao gồm các động mạch trung bình và lớn, biểu hiện chủ yếu là lắng đọng mỡ vào các màng tế bào tại lớp bao trong thành động mạch gọi là mảng xơ vữa [7],[8].

Một số giả thuyết đã được đưa ra để giải thích cho quá trình xơ vữa động mạch như "Giả thuyết tạo mảng", "Giả thuyết lipid", nhưng giả thuyết được chấp nhận nhiều nhất là "Giả thuyết đáp ứng với tổn thương". Theo giả thuyết này, các tác nhân gây tổn thương làm rối loạn chức năng tế bào nội mạc khởi phát chuỗi các đáp ứng của cơ thể và tạo ra xơ vữa [9]. Theo một số chuyên gia "Sự phát triển XVĐM thường là chậm (tiệm tiến) trong nhiều năm; khởi đầu từ rất trẻ (khoảng 20 tuổi hoặc sớm hơn) và là quá trình thuận nghịch nhưng nếu tích lớn hơn tan, sự tích tụ cứ tiến triển mãi mỗi năm một ít, đến một ngưỡng của lượng và gặp điều kiện thuận lợi thì không còn im lặng nữa mà biểu hiện rõ qua triệu chứng lâm sàng" [7],[10]. Tổn thương đầu tiên của XVĐM là vệt mỡ. Vệt mỡ bao gồm các đại thực bào có chứa cholesterol (còn gọi là tế bào bọt) và các tế bào lympho T, nằm ở lớp áo trong của động mạch. Vệt mỡ là hậu quả của quá trình đáp ứng viêm. Các đại thực bào hiện diện bên trong vệt mỡ thu nhận lipid và trở thành tế bào bọt [11].

Tổn thương tiến triển hơn các vết mờ là các mảng xơ. Mảng xơ bao gồm mũ xơ (mô liên kết dày đặc) nằm bên trên một lõi trong đó có các tế bào bọt, mảnh vỡ của tế bào hoại tử, tế bào lympho T và tế bào cơ trơn. Mảng xơ vữa biến chứng là dạng tiến triển nhất của tổn thương XVĐM. Mảng xơ vữa này có thể chiếm một phần lòng của động mạch, làm lòng mạch máu hẹp lại với bề mặt nội mạc của nắp xơ bong tróc dễ vỡ và có thể gây ra huyết khối làm tắc nghẽn động mạch [9].

#### *1.1.1.2. Các quan niệm hiện nay về cơ chế bệnh sinh của xơ vữa động mạch*

- Vai trò của tế bào nội mô mạch máu: Thay đổi về lưu lượng dòng chảy tạo nên các áp lực cắt (shear stress) lên thành động mạch, làm lỏng lẻo sự liên kết của tế bào nội mô mạch máu và gây ra sự dày lên của các glycocalyx, tạo điều kiện cho sự lắng đọng của các LDL và sự xâm nhập của các bạch cầu vào lớp dưới nội mạc [12].

- Vai trò của LDL và sản phẩm oxy hóa trong xơ vữa động mạch: Sau quá trình thay đổi do tác động cơ học ở lớp tế bào nội mô mạch máu, các sản phẩm của quá trình oxy hóa LDL tác động đến thành mạch tại chỗ, gây độc các tế bào nội mô, dẫn đến phản ứng viêm, tăng lắng đọng các lipoprotein, tăng hoạt tính của methyltransferases, giảm nitric oxid thúc đẩy quá trình XVĐM tiến triển [12],[13].

- Vai trò của các đại thực bào chuyển dạng từ các bạch cầu đơn nhân: Các tế bào nội mạc, cảm nhận sự hiện diện của sản phẩm trung gian của quá trình oxy hóa LDL, tiết ra các monocyte chemoattractant protein 1 thu hút các bạch cầu đơn nhân vào nội trung mạc, kích thích tạo thành đại thực bào hấp thụ các sản phẩm trung gian của quá trình oxy hóa LDL [4],[14].

- Vai trò của cơ trơn thành mạch và tiến triển xơ vữa động mạch: Khi có tổn thương mạch máu, các tế bào cơ trơn thành mạch có thể co lại và sản xuất chất trung gian gây viêm, dẫn đến sự gia tăng và xâm nhập tế bào cơ trơn.

- Vai trò của các oxysterol trong xơ vữa động mạch: Các oxysterol hình thành trong quá trình oxy hóa LDL sau khi thâm nhập vào nội trung mạc. Oxysterol có thể gây độc tế bào thành mạch qua quá trình viêm, gây chết theo chương trình và tích tụ phospholipid. Oxysterol còn ảnh hưởng đến đàn hồi thành mạch, yếu tố quan trọng gây ra XVĐM [4],[12].

#### 1.1.1.3. Điều trị

\* Nguyên tắc chung

- Điều trị các yếu tố nguy cơ chính: rối loạn lipid máu, nghiện thuốc lá, đái tháo đường, tăng huyết áp...

- Điều trị các biến chứng của XVĐM bằng cách ngăn ngừa nguyên phát hay thứ phát.

- Điều trị các tổn thương mạch máu trong từng bệnh lý mạch máu cụ thể [15],[16].

\* Ngăn ngừa các yếu tố nguy cơ

Thay đổi lối sống và điều chỉnh các yếu tố nguy cơ là một nội dung quan trọng trong điều trị bệnh lý XVĐM nói chung [4],[14],[17]:

- Giảm cân nặng và giảm vòng eo.

- Bỏ thuốc lá.

- Kiểm soát huyết áp mục tiêu: Tăng huyết áp khi có XVĐM não thường dùng các thuốc chẹn kênh calci, ức chế enzym chuyển.

- Kiểm soát tốt đường huyết khi có đái tháo đường.

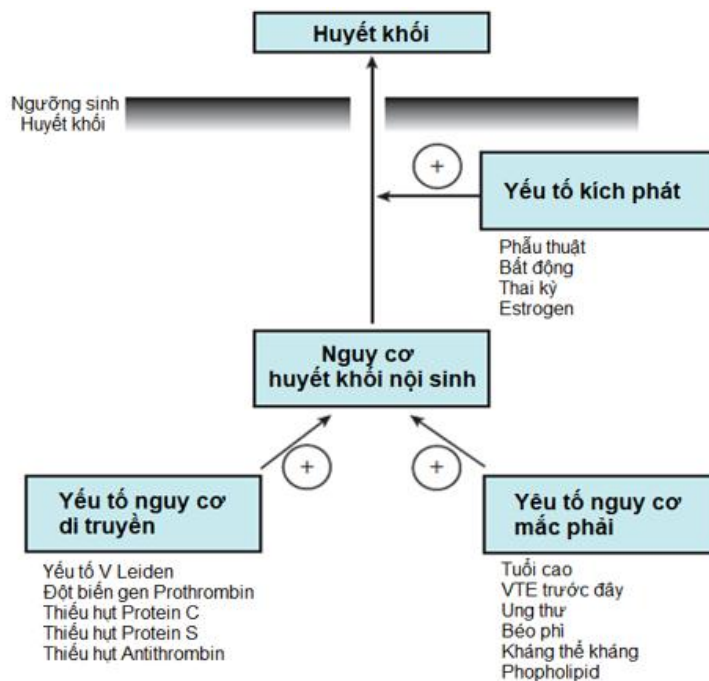
\* Thuốc điều trị

Các thuốc chính được sử dụng để điều trị XVĐM cảnh và XVĐM nói chung là các thuốc hạ lipid máu và chống ngưng tập tiểu cầu [18],[19], ngoài ra còn có các thuốc giãn mạch. Bên cạnh đó, cơ chế gây XVĐM được cho là liên quan đến các gốc tự do từ quá trình oxy hóa LDL, vì vậy vấn đề sử dụng các thuốc có tác dụng chống oxy hóa trong dự phòng và điều trị XVĐM đang ngày được quan tâm [4].

- Thuốc hạ lipoprotein máu;
  - Thuốc chống ngưng kết tiểu cầu;
  - Các thuốc giãn mạch;
  - Các thuốc chống oxy hóa trong điều trị xơ vữa động mạch.
- \* Điều trị can thiệp
- Chỉ định khi hẹp động mạch trên 70%, đặc biệt khi hẹp động mạch có triệu chứng.
  - Mục tiêu của phẫu thuật là lấy bỏ mảng xơ vữa nhằm giảm nguy cơ tai biến.
  - Điều trị hẹp động mạch bằng can thiệp nội mạch.
  - Chỉ định cho nhồi máu não đến sớm do tắc động mạch cảnh.

### 1.1.2. Huyết khối theo Y học hiện đại

#### 1.1.2.1. Định nghĩa



**Hình 1.1. Sơ đồ hình thành huyết khối**

Huyết khối là quá trình các tế bào máu tập trung đến các mạch máu bị rách và làm ngừng chảy máu khi bạn bị thương, ví dụ như bạn vô tình làm



mình chảy máu, lúc này quá trình đông máu sẽ được kích hoạt. Các tiểu cầu được triệu tập đến vùng tổn thương để tạo ra nút chặn ban đầu.

Các yếu tố đông máu trong máu gây ra một phản ứng dây chuyền nhanh chóng, dẫn đến hình thành các sợi fibrin giữ các tiểu cầu với nhau. Nhiều tiểu cầu phóng thích các chất hóa học để thu hút các tiểu cầu khác tạo thành một cục máu đông bền hơn và ngăn chặn tình trạng chảy máu.

Các protein trong cơ thể giúp xác định thời điểm dừng lại quá trình tạo cục máu đông khi nó đủ lớn. Khi vết thương được chữa lành, các sợi sẽ tự hòa tan và những tiểu cầu quay trở lại mô máu bình thường [20].

#### *1.1.2.2. Cơ chế hình thành huyết khối*

Huyết khối hay cục máu đông được định nghĩa là một quá trình bệnh lý do sự phát động và lan rộng bất hợp lý của các phản ứng đông cầm máu trong cơ thể dẫn đến hình thành cục máu đông trong lòng mạch máu. Tùy theo kích thước của huyết khối, đường kính mạch máu mà huyết khối có thể gây tắc mạch hoàn toàn hay bán tắc hoặc nghẽn mạch... [20].

##### *a. Các giai đoạn hình thành huyết khối:*

Quá trình hình thành cục máu đông (huyết khối) chính là quá trình đông máu với trên 30 yếu tố tham gia vào quá trình này, trải qua các giai đoạn:

- Giai đoạn thành mạch.
- Giai đoạn huyết tương.
- Giai đoạn huyết khối đông [20].

##### *b. Phân loại huyết khối*

Xét về cấu trúc, huyết khối thường có hai loại là huyết khối trắng và đỏ, cũng có thể gặp loại hỗn hợp. Huyết khối trắng hình thành khi tế bào nội mạc mạch máu bị tổn thương, tiểu cầu kết dính và ngưng tập, thành phần chủ yếu là tiểu cầu; thường gặp ở động mạch như mạch vành, mạch não,...

Huyết khối đỏ hình thành khi dòng máu chảy chậm với thành phần chính là sợi fibrin bao bọc hồng cầu, thường gặp ở tĩnh mạch.

Ngoài ra, huyết khối còn được phân thành huyết khối động mạch, tĩnh mạch và vi mạch.

Huyết khối động mạch có thành phần chủ yếu là tiểu cầu. Tổn thương thành mạch và sự tăng hoạt hóa tiểu cầu là yếu tố chính gây huyết khối. Thường gặp ở người bệnh tim mạch như tăng huyết áp, mỡ máu, đái tháo đường... [20].

### *1.1.2.3. Những yếu tố gây nên huyết khối tắc mạch*

#### *a. Bất thường thành mạch*

Cấu trúc thành mạch bình thường gồm 3 lớp: ngoại mạc, trung mạch và nội mạch. Trong đó, lớp nội mạc tiếp xúc trực tiếp với dòng máu lưu thông trong mạch. Bình thường, lớp nội mạc sẽ tổng hợp và bài tiết ra những chất ức chế hoạt hóa tiểu cầu và làm giãn mạch. Khi có sự không toàn vẹn của nội mạc sẽ khiến tắc mạch bởi mất các đặc tính chống tắc mạch và sự bộc lộ các thành phần hoạt hoá tiểu cầu ở dưới nội mạc. Thường gặp ở những người bệnh xơ vữa động mạch vành, tăng huyết áp,... [20].

#### *b. Bất thường dòng chảy của máu*

Khi dòng chảy của máu tăng, độ dịch chuyển cao hoặc dòng chảy của máu giảm, độ dịch chuyển giảm hoặc độ nhớt của máu tăng đều sẽ kích hoạt tiểu cầu dẫn đến hình thành huyết khối gây tắc mạch [20].

#### *c. Bất thường các thành phần máu*

Tất cả những bất thường về tiểu cầu, yếu tố đông máu, các chất ức chế đông máu cũng như những yếu tố tham gia hệ thống tiêu sợi huyết đơn độc hoặc kết hợp đều có thể dẫn tới huyết khối (cục máu đông) [20].

### *1.1.2.4. Dấu hiệu của huyết khối*

- Sưng nề một chân.
- Đổi màu da.

- Khó thở.
- Đau ở một chân hoặc tay.
- Đau dữ dội ở ngực [20].

## **1.2. Tổng quan về xơ vữa động mạch và huyết khối theo Y học cổ truyền**

### **1.2.1. Xơ vữa động mạch theo Y học cổ truyền**

#### *1.2.1.1. Quan niệm về xơ vữa động mạch hiện nay theo y học cổ truyền*

Theo y học cổ truyền, các triệu chứng mô tả bệnh XVĐM thuộc phạm trù chứng tâm thống, tâm quý, kiện vong, huyết vũng... [21]. Biện chứng lâm sàng căn cứ vào biểu hiện cụ thể của bệnh trong các phạm trù tâm thống, tâm quý, huyết vũng, trúng phong, kiện vong... Nhân tố quan trọng nhất gây XVĐM là chứng rối loạn chuyển hóa lipid máu. Các mảng xơ làm giảm tính đàn hồi thành mạch, chít hẹp lòng mạch làm giảm và ngưng trệ lưu thông máu. Cho nên, cơ chế bệnh sinh của nó có liên quan chặt chẽ đến nhân tố đàm trọc và huyết ứ [21],[22].

#### *1.2.1.2. Nguyên nhân và biện chứng luận trị của xơ vữa động mạch theo YHCT a. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh liên quan mật thiết đến khí trệ huyết ứ và đàm trọc.*

\* Cơ thể già yếu:

- Bệnh thường gặp ở người già, khi qua tuổi 50 thì thận khí dần suy. Thận dương hư suy nên không thúc đẩy được dương khí của ngũ tạng. Thận âm hao tổn nên không nuôi dưỡng được phần âm của ngũ tạng. Thận tinh bất túc làm não tủy hư nhược cũng gây nên hoa mắt, chóng mặt, hay quên. Tâm dương không hưng phấn làm khí huyết vận hành không thông gây nên tắc mạch não và đau tức ngực. Tâm âm bất túc làm tâm không được nuôi dưỡng gây nên tâm quý.

- Tỳ dương hư nhược làm đàm trọc nội sinh gây nên hồi hộp, trống ngực, đau tức ngực, hoa mắt, chóng mặt.

- Can âm bất túc làm can dương thượng cang, can phong nội động gây nên hoa mắt, chóng mặt, có thể gây chứng trúng phong [23].

\* Ăn uống không điều độ: Thích ăn đồ béo ngọt, nghiện rượu lâu ngày làm tổn thương tỳ vị. Chức năng vận hóa của tỳ vị bị rối loạn làm tụ thấp thành đàm gây trở trệ trong mạch, rối loạn vận chuyển dương khí ở phần ngực gây nên đau tức ngực (hung tê). Nếu đàm trọc ứ trệ làm thanh dương không thăng, trọc âm không giáng thì có thể gây nên hoa mắt, chóng mặt. Nếu đàm trệ tâm mạch làm tâm không được nuôi dưỡng gây nên hồi hộp, trống ngực. Tỳ là hậu thiên chi bản nên khi tỳ vị bị tổn thương sẽ làm rối loạn nguồn hóa sinh khí huyết làm tâm không được nuôi dưỡng đầy đủ gây nên hồi hộp, trống ngực; não không được nuôi dưỡng đầy đủ gây nên hoa mắt, chóng mặt [21].

\* Rối loạn tình chí: Lao động trí óc nhiều dễ gây tổn thương tâm, lo lắng nhiều dễ gây tổn thương thận. Khí huyết hao hư làm tâm thần không được nuôi dưỡng gây nên hồi hộp, trống ngực (tâm quý), đau đầu và chóng mặt (huyễn vựng), hay quên (kiện vong). Tỳ hư khí kết, tụ tân thành đàm; cấu giận thương can làm can khí uất kết, khí uất hóa hỏa hun đốt tân dịch thành đàm; khí trệ huyết ứ, đàm trệ huyết mạch gây nên đau tức ngực (hung tý), hồi hộp, trống ngực, đau đầu và chóng mặt [22],[23].

#### *b. Biện chứng luận trị*

\* Biện chứng về hư thực:

- XVĐM là bệnh thuộc bản hư và tiêu thực. Bản hư chủ yếu là can, thận, tâm, tỳ hư; tiêu thực chủ yếu là đàm trọc, huyết ứ.

- Do vị trí võa xơ khác nhau nên ảnh hưởng đến các cơ quan cũng khác nhau cho nên biện chứng tạng phủ hư cũng có sự khác biệt. Võa xơ động mạch não sẽ thấy biểu hiện của can, thận hư; võa xơ động mạch vành thì chủ yếu là tâm hư, ngoài ra có quan hệ mật thiết đến tỳ và thận. Trong tiêu thực thì bất kể là thể nào cũng đều liên quan đến đàm trọc và huyết ứ.

\* Nguyên tắc điều trị: Căn cứ vào đặc điểm bệnh XVĐM thì nguyên tắc điều trị là tư bổ can thận, dưỡng tâm kiện tỳ, hoạt huyết hóa ú [21],[22].

### 1.2.1.3. Các thể lâm sàng của xơ vữa mạch và điều trị theo y học cổ truyền

Theo PGS.TS.Trần Quốc Bảo (2012) chia bệnh này ra làm 5 thể:

#### a. Tâm tỳ lưỡng hư

- Lâm sàng: hồi hộp, trống ngực, mất ngủ, đau đầu, chóng mặt, vận động làm bệnh nặng lên, hay quên, sắc mặt không tươi, mệt mỏi, tiếng nói nhỏ, thở yếu, ăn kém, bụng đầy, chất lưỡi nhợt, có ấn răng, mạch tế nhược.

- Pháp trị: kiện tỳ dưỡng tâm, bổ ích khí huyết.

- Bài thuốc: Quy tỳ thang. Sắc uống, ngày 01 thang [21].

#### b. Tỳ thận dương hư

- Lâm sàng: đau tức ngực, hồi hộp trống ngực, hụt hơi, mệt, ngại nói, sắc mặt trắng bệch, đau lưng, sợ lạnh, chân và tay lạnh, ăn kém, đại tiện phân lỏng, chất lưỡi nhợt, mạch trầm trì tế hoặc kết đại.

- Pháp trị: ôn bổ tỳ thận, thông lạc ninh tâm.

- Bài thuốc: Lý trung thang phối hợp với Hữu quy ẩm. Sắc uống, ngày 01 thang [21],[24].

#### c. Can thận âm hư

- Lâm sàng: chóng mặt, ù tai, mất ngủ, hồi hộp, hay quên, tức ngực hoặc đau nhói, dễ cáu gắt, lòng bàn chân và tay nóng, đau lưng, môi gỏi, di tinh, ra mồ hôi trộm, chất lưỡi hồng khô, mạch tế sắc.

- Pháp trị: tư bổ can thận, dưỡng âm an thần.

- Bài thuốc: Nhất quán tiên phối hợp với Tả quy hoàn. Sắc uống, ngày 01 thang [21],[25].

#### d. Đàm trọc trở trệ

- Lâm sàng: hồi hộp, mất ngủ, đau đầu, chóng mặt, đau tức ngực, hay quên, người bệu trệ, chân tay cảm giác nặng nề, ăn kém, đầy bụng, rêu lưỡi trắng nhờn, mạch huyền hoạt.

- Pháp trị: lý khí khứ đàm, kiện tỳ hòa vị.

- Bài thuốc: Đạo xích tán. Các vị thuốc tán bột, mỗi lần uống 10g với nước sắc trúc diệp, uống khi thuốc còn ấm và sau khi ăn [21],[24].

*e. Khí trệ huyết ứ*

- Lâm sàng: đau tức ngực, đau đầu, chóng mặt, hồi hộp trống ngực, hay quên, mất ngủ, mệt mỏi, hụt hơi, chất lưỡi tím hoặc có ban ứ huyết, mạch huyền sắc hoặc kết đại.

- Pháp trị: hoạt huyết hóa ứ, lý khí thông lạc.

- Bài thuốc: Huyết phủ trục ứ thang. Sắc uống, ngày 01 thang [21],[25].

**1.2.2. Huyết khối theo Y học cổ truyền [26]**

Trong Hoàng đế Nội kinh, thuật ngữ “huyết khối” không xuất hiện rõ ràng, nhưng các khái niệm “huyết ứ”, “máu xấu”, “máu ứ”, “máu không thông” và “mạch không thông” đã lần lượt được giới thiệu, nguyên nhân, sinh bệnh học, triệu chứng cũng như các nguyên tắc và phương pháp điều trị cũng đã được thảo luận.

- Nguyên nhân: Theo Hoàng đế Nội kinh, sự hình thành chứng ứ máu chủ yếu xuất phát từ bốn khía cạnh, cụ thể là sáu tác động bên ngoài, chấn thương do ngã và vật lộn, lao động và cảm xúc, ăn uống không kiểm soát.

- Triệu chứng: Các triệu chứng của hội chứng huyết ứ được đề cập trong Hoàng đế Nội kinh bao gồm đau, ngất xỉu, mặt đen, sốt, kinh nguyệt không đều, co thắt, bụng đầy và căng, mạch sáp, thở khò khè, khát nước, tê và xuất huyết, v.v.

- Nguyên tắc điều trị: trong Hoàng đế Nội kinh điều trị hội chứng ứ máu chủ yếu bao gồm loại bỏ máu xấu, điều hòa khí huyết và làm ấm dương khí.

- Trị ứ huyết: theo Hoàng đế Nội kinh trị chứng ứ huyết gồm 4 phương pháp:

+ Trị liệu cắt huyết: dùng châm cứu hoặc đá cắt huyết để loại bỏ huyết ứ trong cơ thể, trước tiên loại bỏ các nguyên nhân gây bệnh, sau đó bù đắp sự thiếu hụt và tiêu đi theo sự thiếu hụt kinh mạch và thực tế của cơ thể.

+ Liệu pháp xoa bóp: lưu thông kinh lạc giúp phục hồi lưu thông máu bằng các phương pháp xoa bóp, để làm giảm tình trạng máu ứ tụ lại.

+ Liệu pháp cứu ngải: Ứ máu do ngưng tụ lạnh có thể dùng phương pháp cứu ngải để hỗ trợ dương khí và tiêu trừ ngoại tà, làm ấm huyết dương, để huyết ứ phân tán, lưu thông máu.

+ Bài thuốc: dùng các bài thuốc uống trong có thể loại bỏ ứ máu và khai kinh, nuôi dưỡng thận và có lợi cho tinh chất, và giúp lưu thông máu; các bài thuốc đắp ngoài, làm khăn nóng đắp ngoài vào chỗ bị tê liệt, làm ấm dương, tiêu hàn, thông kinh, chữa tê liệt.

### **1.3. Một số nghiên cứu điều trị xơ vữa động mạch và huyết khối bằng Y học cổ truyền**

#### ***1.3.1. Trên thế giới***

- Năm 2013, Nghiên cứu của Zhong XN và cộng sự cho thấy viên Não tâm thông có tác dụng làm giảm tổn thương XVĐM, giảm LDL, giảm biểu hiện gen iNOS mRNA ( $P < 0,001$ ) và giảm nồng độ NO thành mạch ( $P < 0,001$ ) trên thỏ [27].

- Năm 2015, Nghiên cứu của Dương Lập Vân, điều trị 75 bệnh nhân nhồi máu não bằng thuốc y học cổ truyền kết hợp với y học hiện đại. Kết quả nhóm bệnh nhân sử dụng thuốc y học cổ truyền kết hợp đạt loại tốt (89%) so với nhóm bệnh nhân chỉ sử dụng đơn thuần y học hiện đại (67%) [28].

- Năm 2017, Nghiên cứu của Fu WJ và cộng sự cho thấy Viên hoàn An cung ngư hoàng (Angong Niuhuang) có tác dụng làm giảm độ dày thành động mạch chủ, giảm LDL, giảm MDA huyết tương, giảm CRP [29].

- Năm 2018, Nguyễn Thị Giang cùng cs, Xây dựng mô hình và bước đầu đánh giá tác dụng chống huyết khối của cao giàu saponin tam thất hoang trên chuột thí nghiệm [30].

### **1.3.2. Tại Việt Nam**

- Năm 2017, Phạm Thanh Tùng, Trương Việt Bình, Nguyễn Trọng Thông, Phạm Thị Vân Anh nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của viên nang Vinatan (thành phần chính là cao chiết Giảo cổ lam) trên mô hình gây rối loạn lipid máu trên mô hình ngoại sinh ở chuột cống trắng cho thấy ở liều 0,2 g/kg/24h và liều 0,6 g/kg/24h trên chuột cống trắng đều có tác dụng hạn chế rối loạn lipid máu gây ra bởi hỗn hợp dầu cholesterol + acid cholic + propylthiouracil, biểu hiện qua sự giảm có ý nghĩa thống kê nồng độ LDL - C ( $\downarrow 30,3\%$  và  $\downarrow 32,51\%$ ), làm tăng nồng độ HDL -C với  $p < 0,05$  so với lô mô hình [18].

- Năm 2017, Lê Thị Tâm, “Nghiên cứu tác dụng chống ngưng tập tiểu cầu của các phân đoạn dịch chiết sâm vũ điệp (*Panax bipinnatifidus* Seem.) và tam thất hoang (*Panax stipuleanatus* H.T. Tsai et K. M. Feng) in vitro” và Nguyễn Thị Tuyết Trinh (2017), “Nghiên cứu tác dụng chống đông máu của các phân đoạn dịch chiết sâm vũ điệp (*Panax bipinnatifidus* Seem.) và tam thất hoang (*Panax stipuleanatus* H.T. Tsai et K. M. Feng) in vitro”, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ Đại học, Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội – Nghiên cứu tác dụng chống đông và chống kết tập tiểu cầu in vitro của các phân đoạn dịch chiết tam thất hoang cho thấy duy nhất chỉ có phân đoạn butanol có tác dụng chống đông (theo cón đường nội sinh và ngoại sinh) và chống kết tập tiểu cầu [31],[32].

- Năm 2018, Nguyễn Lê Thanh Tuyên cùng cs, Khảo sát độc tính cấp và tác động chống đông máu của huyết giác (*Dracaena cambodiana* Pierre ex Gagnep., Dracaenaceae), kết quả cho thấy cao thử liều 100 và 200 mg/kg cho uống liên tục 7 ngày làm tăng thời gian chảy máu và thể hiện tác động phòng



ngừa thuyên tắc phổi gây bởi collagen 600 mg/kg và epinephrin 0,05 mg/kg trên chuột nhắt [33]

- Năm 2019, Lê Thị Minh Phương đã nghiên cứu tác dụng chống oxy hóa và xơ vữa động mạch của viên nang mềm Ích trí vương trên thực nghiệm và lâm sàng. Kết quả nghiên cứu thực nghiệm cho thấy viên nang mềm Ích trí vương có tác dụng chống oxy hóa và xơ vữa động mạch ở cả 2 liều thử đều tăng TAS huyết tương ( $p < 0,05$ ), giảm mức tăng SOD trung bình hồng cầu ( $p < 0,05$ ). Viên nang mềm Ích trí vương 180 mg/kg/24h hạn chế mức tăng nồng độ MDA so với trước nghiên cứu ( $p > 0,05$ ). Viên nang mềm Ích trí vương có tác dụng chống xơ vữa động mạch qua giảm mức độ xơ vữa động mạch trên đại thể và vi thể, cải thiện các chỉ số lipid máu so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ) [34].

#### **1.4. Một số mô hình chống xơ vữa mạch và chống đông trên thực nghiệm**

##### ***1.4.1. Một số mô hình chống xơ vữa mạch trên thực nghiệm***

Nhiều mô hình động vật đã được phát triển để nghiên cứu về xơ vữa động mạch. Các mô hình khác nhau có những ưu và nhược điểm riêng. Các tiêu chí chung cho một mô hình động vật thích hợp bao gồm kích thước động vật, sự tiện lợi trong chăm sóc và làm thực nghiệm, hồ sơ di truyền đã biết, sự tương đồng với con người và chi phí nghiên cứu. Mô hình trên động vật nhỏ như chuột và thỏ, thường cung cấp thông tin có giá trị về căn nguyên và sinh lý bệnh của xơ vữa động mạch, tiến hành thuận tiện, dễ chăm sóc, do đó thường được sử dụng. Các mô hình động vật lớn như lợn và linh trưởng có những điểm tương đồng đáng tin cậy hơn với bệnh ở người, tuy nhiên chi phí nghiên cứu lớn, điều kiện chăm sóc khó khăn..., thường chỉ tiến hành trong những điều kiện nhất định do đòi hỏi của nghiên cứu cụ thể [35]. Tại Việt Nam, mô hình gây xơ vữa mạch trên thỏ tăng lipid máu được một số tác giả sử dụng [34],[36]. Mô hình gây xơ vữa mạch trên chuột cống trắng ăn thức ăn nhiều dầu mỡ chấy trong thời gian dài có nhiều điểm tương đồng với bệnh

sinh về xơ vữa mạch trên người, là mô hình tương đối cập nhật được các tác giả sử dụng trong các công bố trong thời gian gần đây [37].

#### **1.4.2. Một số mô hình chống đông trên thực nghiệm**

##### *1.4.2.1. Mô hình gây đông máu bệnh lý bằng lipopolysaccharid trên chuột cống*

Trước khi gây mô hình, chuột được uống nước cất và thuốc tương ứng. Tiêm Lipopolysaccharid tĩnh mạch đuôi, liều 3 mg/kg thể trọng với thể tích 0,5 mL/100g trọng lượng chuột để gây đông máu. Chuột được lấy máu tại các thời điểm trước tiêm Lipopolysaccharid 4h, 8h sau tiêm Lipopolysaccharid. Tất cả các mẫu được hòa loãng (tỷ lệ 1:9) với 4% natricitrat [38].

##### *1.4.2.2. Mô hình gây đông máu bệnh lý trên thỏ bằng thrombin của Margaretten – MC Kay (1964)*

Tiêm tĩnh mạch rìa tai thỏ 1 lần dung dịch Thrombin, liều 15UI (tiêm chậm trong vòng 3 phút) sau đó cho thỏ uống thuốc chống đông.

Thể tích cho uống ở tất cả các lô là 5ml/kg/24h, chia đều 2 lần vào 8h sáng và 14h chiều. Cho thỏ uống liên tục trong 1 tuần. Tại các thời điểm trước khi tiêm thrombin (T0), sau tiêm 24h (T1), 72h (T2), 5 ngày (T3), 7 ngày (T4). Thỏ được lấy máu tĩnh mạch để xét nghiệm các chỉ tiêu đông máu [39].

##### *1.4.2.3. Mô hình gây huyết khối đuôi chuột bằng k-Carrageenan*

Mô hình này dựa trên cơ sở tăng đông máu, tổn thương nội mô và sự thay đổi lưu lượng máu bình thường. Việc thắt nút đơn giản để thay đổi lưu lượng máu ở chuột đã cải thiện đáng kể tần suất và dấu hiệu huyết khối sau khi tiêm K-carrageenan vào tĩnh mạch. Đặc biệt, tiêm 1mg/kg K- carrageenan kết hợp với 10 phút thắt ở đuôi làm tăng tần suất huyết khối lên gần như 100% ở chuột cống [40].

##### *1.4.2.4. Mô hình huyết khối tĩnh mạch sâu ở khỉ đầu chó*

Nghiên cứu này thiết lập một mô hình mới về huyết khối tĩnh mạch bằng cách ức chế hệ thống protein C kết hợp với ứ đọng tĩnh mạch và tổn

thương tĩnh mạch tinh vi. Các con vật được quan sát trong khoảng thời gian 6 giờ vào ngày đầu tiên và sau đó trong khoảng thời gian từ 11 đến 15 ngày [41].

#### 1.4.2.5. Mô hình gây huyết khối động mạch cảnh bằng clorua sắt

Trên thực tế có rất nhiều mô hình huyết khối khác nhau đã được phát triển trên chuột. Trong số đó, tổn thương mạch do clorua sắt ( $\text{FeCl}_3$ ) là một mô hình huyết khối tắc, được sử dụng rộng rãi báo cáo sự hoạt hóa và kết tập tiểu cầu trong bối cảnh hệ thống mạch kín vô trùng.

Mô hình này dựa trên tổn thương tế bào nội mô do oxy hóa khử, đơn giản và nhạy cảm với cả thuốc chống đông máu và thuốc chống tiểu cầu [42].

### 1.5. Tổng quan sản phẩm nghiên cứu

#### 1.5.1. Viên nang M3PV

- Viên nang Mantra 3Protect VascularActive (M3PV) gồm: Frankincense powder, Ginkgo biloba extract, Curcuma extract, Vitamin C, Vitamin E, Zinc, Pepper extract, Selenium, Vitamin D<sub>3</sub>.

- Sản phẩm của Công ty MantraPharm OHG (Đức)

- Công dụng:

+ Hỗ trợ tăng tính bền mạch máu, chống oxy hóa

+ Giảm nguy cơ tai biến tim mạch, đột quỵ

+ Tăng cường khả năng miễn dịch và giúp cơ thể khỏe mạnh

- Đối tượng sử dụng

+ Người trưởng thành muốn giảm nguy cơ tai biến đột quỵ và xơ vữa động mạch.

+ Người sau tai biến, đột quỵ

+ Người muốn chủ động phòng ngừa các bệnh liên quan đến tim mạch

#### 1.5.2. Thành phần viên nang M3PV

##### 1.5.2.1. Frankincense

- Nguồn gốc: chiết xuất từ Nhũ hương (*Boswellia carterii* Birdw.), thuộc họ Trám (Burseraceae) [43].

- Thành phần hóa học: có >300 hợp chất, bao gồm triterpenoid, diterpenoid và tinh dầu. Diterpenoid loại cembrane, các diterpenoid này được phát hiện có nhiều hoạt động sinh học, bao gồm hoạt động chống viêm, bảo vệ gan và chống khối u [44].

- Tính vị, quy kinh: Tân khô, ôn mùi thơm. Vào kinh tâm, can, tỳ.

- Công năng, chủ trị: Hoạt huyết, khử ứ, chỉ thống, tiêu sưng, sinh cơ. Chủ trị: Khí huyết ngưng trệ gây kinh bế, hành kinh đau bụng, huyết ứ sau sinh đau bụng, ung nhọt, ỉn chắn (mày đay) do phong hàn.

- Cách dùng, liều lượng: Ngày dùng từ 3 g đến 6 g, thường phối hợp với các vị thuốc khác. Dùng ngoài với lượng bột mịn thích hợp đắp vào vết thương [43].

#### 1.5.2.2. *Ginkgo biloba*

- Nguồn gốc: chiết xuất từ cây Bạch quả (*Ginkgo biloba* L.), họ Bạch quả (Ginkgoaceae) theo phương pháp thích hợp để chế phẩm có hàm lượng flavonol glycosid và terpen lacton ổn định [43],[45].

- Thành phần hóa học:

+ Nhân bạch quả chứa 5,3% protein, 1,5% chất béo, 68% tinh bột, 1,57% tro, 6% đường.

+ Vỏ quả chứa ginkgolic axit, bilobol và ginnol.

+ Lá bạch quả chứa hai hoạt chất: các hợp chất flavonoic và các tecpen [43].

- Tác dụng: bạch quả khí ôn, vị ngọt, hơi đắng. Tính chất thu sáp, bạch quả ăn chín thời ôn mà ích khí, ích phổi, tiêu đờm, trừ đờm hen, dẹp đờm ho khỏi chứng hư tiểu tiện, hết đờm bạch đới [43].

- Ứng dụng lâm sàng:

+ Chữa cảm lạnh, ho có đờm, có khi thở suyễn, cổ có tiếng khò khè.

+ Chữa đi đái luôn, tiểu tiện quá nhiều, tiểu tiện trắng đục.

+ Y học hiện đại dùng dạng cao chứa 24% heterosit flavonoic và 6% hợp chất tecpenic mang tên ginkogink hay ginkor dưới dạng ống để uống 5ml

hay viên nang. Dùng chữa kém trí nhớ, hay gất bần của người có tuổi, hay ngủ gà ngủ gật, do tác dụng trên vi tuần hoàn [43].

#### 1.5.2.3. *Curcuma*

- Nguồn gốc: chiết xuất từ thân rễ đã phơi khô hay đồ chín rồi phơi hoặc sấy khô của cây Nghệ vàng (*Curcuma longa* L.), họ Gừng (Zingiberaceae) [43].

- Thành phần hóa học:

+ Chất màu curcumin 0,3%

+ Tinh dầu 1-5% màu vàng nhạt, thơm.

+ Ngoài ra còn tinh bột, canxi oxalat, chất béo [43].

- Tác dụng dược lý:

+ Chất curcumen có tác dụng phá cholesterol trong máu (cholesterolitique).

+ Chất curcumin có tính chất co bóp túi mật.

+ Nghệ có khả năng giải độc của gan đối với santonin.

+ Curcumin I có tác dụng ngăn cản sự phát triển của vi trùng lao *Mycobacterium tuberculosis* ở nồng độ 25  $\gamma$ /ml, ngoài ra curcumin I còn có hiệu lực đối với *Salmonella paratyphi* ở nồng độ 200  $\gamma$ /ml, với *Staphylococcus aureus* ở nồng độ 50  $\gamma$ /ml, nấm Trychophyton gypcum ở nồng độ 25  $\gamma$ /ml [43].

- Ứng dụng lâm sàng:

+ Chữa thổ huyết máu cam.

+ Nghệ thường dùng trong bệnh đau dạ dày, vàng da, phụ nữ sinh nở xong đau bụng [43].

#### 1.5.2.4. *Vitamin C*

- Tên thường gọi: vitamin C; acid ascorbic [45].

- Tên khoa học:  $\gamma$  – lacton của acid 2,3 – dehydro – L – gulonic.

- Tác dụng dược lý: Chức năng chủ yếu của Vitamin C là sản xuất collagen, một protein chính của cơ thể. Đặc biệt, Vitamin C giúp nối kết một phần của phân tử amino acid prolin để hình thành hydroxyprolin, tạo ra một cấu trúc collagen ổn định. Collagen là một protein rất quan trọng trong việc liên kết các cấu trúc cơ thể với nhau (mô liên kết, sụn khớp, dây chằng, vv..) [46].

Vitamin C còn có chức năng miễn dịch, tham gia sản xuất một số chất dẫn truyền thần kinh và hormon, tổng hợp carnitin, hấp thụ và sử dụng các yếu tố dinh dưỡng khác [47].

- Công dụng [46],[47]:

- + Phòng và điều trị bệnh thiếu hụt vitamin C;
- + Kìm hãm sự lão hóa của tế bào;
- + Kích thích sự bảo vệ các mô;
- + Kích thích nhanh sự liền sẹo;
- + Tăng cường khả năng chống nhiễm khuẩn
- + Chống lại chứng thiếu máu...

#### 1.5.2.5. Vitamin E

- Tên khoa học: Alpha tocopherol

Vitamin E là một thuật ngữ chung để chỉ một số các hợp chất thiên nhiên và tổng hợp. Nhóm chất quan trọng nhất là tocopherol, trong đó alpha tocopherol có hoạt tính mạnh nhất, được phân bố rộng rãi trong tự nhiên và chủ yếu được sử dụng trong điều trị; các chất khác của nhóm tocopherol gồm beta, gamma và delta tocopherol, nhưng những chất này không dùng trong điều trị. Nhóm hợp chất khác có hoạt tính vitamin E là các tocotrienol [48].

- Công thức phân tử:  $C_{29}H_{50}O_2$

- Tác dụng dược lý: Do tính chất chống oxy hóa của vitamin E, đã có nhiều công trình nghiên cứu dùng vitamin E để làm giảm nhẹ chứng mất trí nhớ của bệnh Alzheimer sớm hoặc do lão hóa, bệnh thoái hóa hoàng điểm

liên quan đến tuổi tác, ung thư, xơ cứng động mạch, bệnh mạch vành, đục thủy tinh thể... In vitro, vitamin E còn có tác dụng ngăn chống tan hồng cầu do các chất oxy hóa và làm tăng đáp ứng miễn dịch ở người cao tuổi khỏe mạnh, làm giảm kết tụ tiểu cầu [48].

- Công dụng: Điều trị và phòng thiếu vitamin E (chủ yếu là do bệnh lý: Trẻ em bị xơ nang tuyến tụy hoặc kém hấp thu mỡ do teo đường dẫn mật hoặc thiếu betalipoprotein huyết, trẻ sơ sinh thiếu tháng rất nhẹ cân khi đẻ hoặc do chế độ ăn thiếu vitamin E) [48].

#### 1.5.2.6. Kẽm

Kẽm (Zinc) là một chất dinh dưỡng thiết yếu, hoạt động như một thành phần của các enzym khác nhau trong việc duy trì tính toàn vẹn cấu trúc của protein và điều hòa biểu hiện gen. Cơ thể chỉ cần một lượng nhỏ kẽm nhưng lại cần thiết cho gần 100 enzym để thực hiện các phản ứng hóa học quan trọng [49].

- Tác dụng dược lý:

+ Vai trò của nó trong việc truyền tín hiệu của các tế bào miễn dịch,

+ Tác động của kẽm lên chức năng tế bào miễn dịch

+ Cạnh tranh kẽm giữa vật chủ và mầm bệnh, được gọi là 'miễn dịch dinh dưỡng' [50].

- Công dụng: Điều trị và phòng thiếu kẽm

#### 1.5.2.7. Tiêu

- Nguồn gốc: Hồ tiêu (*Piperaceae*), Họ: Piperaceae [43].

- Thành phần hóa học: trong hồ tiêu có tinh dầu và hai alcaloid. Ngoài ra còn một số chất khác như xenlulose, muối khoáng, phenolic, alkaloid, flavonoid, carotenoid, terpenoid, v.v [43],[51].

- Tác dụng dược lý: Dùng liều nhỏ tăng dịch vị, dịch tụy, hồ tiêu kích thích tiêu hóa, làm ăn ngon cơm, nhưng liều lớn, kích thích niêm mạc dạ dày, gây sung huyết và viêm cục bộ, gây sốt, viêm đường tiểu tiện, đi đái ra máu.

Hồ tiêu còn có tác dụng sát trùng, diệt ký sinh trùng, gây hắt hơi. Mùi hồ tiêu đuổi các sâu bọ [43],[51].

- Ứng dụng lâm sàng: được sử dụng theo truyền thống để điều trị các bệnh khác nhau bao gồm; ho, cảm lạnh, các bệnh về họng khó thở, sốt từng cơn, kiết lỵ, đau bụng, giun sán. Ngoài ra, hạt tiêu còn được sử dụng bổ kích thích tiêu hóa, chữa đi lỏng, ăn vào nôn ra [43],[51].

#### 1.5.2.8. *Selenium*

- Tên khoa học: Selenium

- Tác dụng dược lý: Phòng ngừa sự phát triển của yếu tố gây viêm tuyến giáp, giảm lượng cholesterol trong máu, chống oxy hoá, giúp bảo vệ cơ thể trước sự tấn công của gốc tự do.

- Công dụng: Tăng cường hệ miễn dịch, tăng khả năng chống oxy hoá cho cơ thể, giảm cholesterol máu.

#### 1.5.2.9. *Vitamin D<sub>3</sub>*

- Tên khoa học: cholecalciferol

- Tác dụng dược lý: các sản phẩm gen do vitamin D<sub>3</sub> điều chỉnh phối hợp chặt chẽ sự hấp thu canxi và photphat ở ruột, chuyển hóa xương, tái hấp thu canxi và photphat ở thận và chức năng tuyến cận giáp để ngăn ngừa hoặc làm chậm sự phát triển của bệnh cường tuyến cận giáp thứ phát, giữ photphat và vôi hóa mô mềm, đồng thời cũng ức chế hoặc làm suy giảm sự kích hoạt hệ thống renin-angiotensin, viêm toàn thân và protein niệu, ba tác nhân quan trọng gây tổn thương thận và tim mạch cũng như tăng tỷ lệ tử vong [52].

- Công dụng: Vitamin D<sub>3</sub> có thể tăng cường sự hấp thụ canxi ở ruột non, hỗ trợ tăng cường mật độ xương và tăng trưởng cơ bắp; bảo vệ cơ thể khỏi nhiễm trùng đường hô hấp cấp tính và viêm phổi; giảm huyết áp, giảm nguy cơ đột quỵ và đau tim [52].



## Chương 2

# ĐỐI TƯỢNG, VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng và phương tiện nghiên cứu

#### 2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu



*Hình 2.1. Viên nang M3PV*

- Tên sản phẩm: **Mantra 3Protect VascularActive (MantraPharm)**
- Dạng bào chế: Viên nang
- Liều dùng và đường dùng dự kiến trên lâm sàng: Uống 2 viên nang/24h (tương đương 1800 mg/24h), trong hoặc ngay sau ăn. Liều dùng cho nghiên cứu thực nghiệm trên chuột nhắt trắng được tính theo liều dùng trên người nhân với hệ số tương ứng là 12, tương đương là: 0,48 viên/kg/ngày (432mg/kg/24h). Liều dùng cho nghiên cứu thực nghiệm trên thỏ được tính theo liều dùng trên người nhân với hệ số tương ứng là 3 tương đương là: 0,12 viên/kg/ngày (216 mg/kg/24h) [53].
- Thành phần: bột Frankincense, tinh chất nghệ, ginkgo biloba, vitamin C, vitamin E, kẽm, tiêu, selenium, vitamin D<sub>3</sub>.

**Bảng 2.1. Thành phần viên nang M3PV**

<b>Thành phần</b>	<b>Hàm lượng 1 viên</b>	<b>Tác dụng chính</b>
Frankincense	400 mg	Chống viêm; Giảm xơ vữa mạch; Chống ung thư; Giảm phù nề
Ginkgo biloba	50 mg	Chống oxy hóa; Tăng cường tuần hoàn, giãn mạch; Giảm kết dính tiểu cầu
Curcuma	50 mg	Chống oxy hóa; Chống viêm; Kháng khuẩn; Chống ung thư
Vitamin C	25 mg	Duy trì chức năng thành mạch (↑ collagen) và chức năng hệ miễn dịch
Vitamin E	10 mg	Chống oxy hóa
Kẽm	2,5 mg	Duy trì chức năng hệ miễn dịch; Chống oxy hóa
Tiêu	1,05 mg	Chống oxy hóa; Chống viêm; Kháng khuẩn
Selenium	20 mcg	Duy trì chức năng hệ miễn dịch; Chống oxy hóa
Vitamin D <sub>3</sub>	5 mcg	Duy trì chức năng hệ miễn dịch

### **2.1.2. Hóa chất và thiết bị nghiên cứu**

#### **2.1.2.1. Dùng trong nghiên cứu tác dụng chống đông máu của viên nang M3PV trên thực nghiệm**

- Thuốc chứng dương: Rivaroxaban 20 mg, viên nén, biệt dược Xarelto<sup>®</sup> (Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Đức).

- Lipopolysaccharides from *Escherichia coli* O55:B5 L2880-100MG (Sigma-Aldrich, Mỹ).

- Thromborel<sup>®</sup> S bao gồm thromboplastin và calci (Siemens, Đức), được nhập khẩu bởi Công ty TNHH Sysmex Việt Nam.

- Dade<sup>®</sup> Actin<sup>®</sup> FSL Activated PTT Reagent (bao gồm phospholipid) (Siemens, Đức), được nhập khẩu bởi Công ty TNHH Sysmex Việt Nam.

- Dung dịch calci clorid 0,025 mol/L (Siemens, Đức), được nhập khẩu bởi Công ty TNHH Sysmex Việt Nam.

- Dung dịch xét nghiệm máu của hãng Horiba Medical, định lượng trên máy phân tích huyết học ABX Micros 60 ES của hãng Horiba Medical (Pháp).

- Kit định lượng các enzym và chất chuyển hóa trong máu: ALT (alanin aminotransferase); AST (aspartat aminotransferase); ure; và creatinin của hãng Erba, định lượng trên máy sinh hóa bán tự động Erba của Ấn Độ.

- Máy xét nghiệm đông máu bán tự động Sysmex CA-50 (Nhật Bản).

- Máy sinh hóa bán tự động Erba của Ấn Độ.

*2.1.2.2. Dùng trong nghiên cứu chống xơ vữa động mạch của viên nang M3PV trên thực nghiệm*

- Thuốc chứng dương: Atorvastatin 10 mg, viên nén, biệt dược Lipistad 10 (STADA Việt Nam).

- Cholesterol tinh khiết (Merck, Đức).

- Dầu lạc (Công ty Trường An, Việt Nam).

- Kit định lượng các enzyme và chất chuyển hóa trong máu: Total cholesterol, Triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, ALT (alanine aminotransferase), AST (aspartate aminotransferase) của hãng Hospitex Diagnostics (Italy).

- Các hoá chất xét nghiệm khác và làm tiêu bản mô bệnh học.

- Cân phân tích, chính xác đến 0,01g.

- Bộ dụng cụ mổ mổ.

- Máy Screen Master của hãng Hospitex Diagnostics (Italy).

## **2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu**

### **2.2.1. Địa điểm nghiên cứu**

Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội.

### **2.2.2. Thời gian nghiên cứu**

Từ tháng 01/2024 đến tháng 7/2024.

## **2.3. Động vật nghiên cứu**

### **2.3.1. Dùng trong nghiên cứu tác dụng chống đông máu của viên nang M3PV trên thực nghiệm**

Chuột nhắt trắng (n = 50 con), chủng *Swiss*, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 30 – 35 g. Động vật thí nghiệm được nuôi 5 – 7 ngày trước khi tiến hành nghiên cứu tại bộ môn Dược lý, Trường đại học Y Hà Nội để thích nghi với môi trường và điều kiện chăn nuôi của phòng thí nghiệm. Trước và trong suốt quá trình nghiên cứu, chuột được nuôi bằng thức ăn chuẩn và uống nước tự do.

### **2.3.2. Dùng trong nghiên cứu tác dụng chống xơ vữa động mạch của viên nang M3PV trên thực nghiệm**

Thỏ trắng (n = 50 con), chủng *New Zealand White*, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 1,8 – 2,5 kg. Động vật thí nghiệm được nuôi 7 ngày trước khi tiến hành nghiên cứu để thích nghi với môi trường và điều kiện chăn nuôi của phòng thí nghiệm. Trước và trong suốt quá trình nghiên cứu, động vật thí nghiệm được nuôi bằng thức ăn chuẩn và uống nước tự do.

## **2.4. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.4.1. Đánh giá tác dụng chống đông máu của viên nang M3PV trên thực nghiệm**

Tác dụng chống đông máu của M3PV được nghiên cứu trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid ở chuột nhắt trắng. Tình trạng đông máu ở chuột được gây ra bằng cách tiêm tĩnh mạch (TM) đuôi chuột dung dịch lipopolysaccharid với liều 4 mg/kg, tiêm chậm [54],[55],[56].

Chuột nhắt được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con, như sau:

<b>Lô nghiên cứu (n = 10)</b>	<b>Thuốc/M3PV</b>
Lô 1: Chứng sinh học	Uống nước cất + tiêm TM đuôi chuột nước muối sinh lý
Lô 2: Mô hình	Uống nước cất + tiêm TM đuôi chuột lipopolysaccharid 4 mg/kg
Lô 3: Chứng dương (rivaroxaban)	Uống rivaroxaban liều 10 mg/kg/24h trong 7 ngày + tiêm TM đuôi chuột lipopolysaccharid
Lô 4: M3PV liều thấp	Uống M3PV liều 432 mg/kg/ngày ( <i>liều tương đương liều dùng trên người, tính theo hệ số 12</i> ) + tiêm TM đuôi chuột lipopolysaccharid
Lô 5: M3PV liều cao	Uống M3PV liều 1.296 mg/kg/24h ( <i>liều gấp ba lần liều dùng trên người, tính theo hệ số 12</i> ) + tiêm TM đuôi chuột lipopolysaccharid

Chuột nhắt trắng được uống M3PV liên tục trong 7 ngày trước khi gây tình trạng đông máu bằng tiêm lipopolysaccharid. Tại ngày thứ 7, 1 giờ sau khi uống nước cất/ M3PV lần cuối, chuột nhắt lô 1 được tiêm TM đuôi nước muối sinh lý. Chuột nhắt lô 2, 3, 4, 5 được tiêm TM đuôi dung dịch lipopolysaccharid với liều 4 mg/kg, tiêm chậm trong 3 phút để gây đông máu.

Tại thời điểm 4 giờ sau khi tiêm lipopolysaccharid, chuột ở tất cả các lô nghiên cứu được lấy máu vào để đánh giá các chỉ số nghiên cứu, bao gồm:

- Số lượng tiểu cầu;
- Thời gian prothrombin - PT, tỷ lệ prothrombin (PT%), PT-INR;
- Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa - aPTT, aPTT <sub>bệnh-chứng</sub>;
- Nồng độ fibrinogen;
- Hoạt độ AST, ALT: Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan;
- Nồng độ ure và creatinin huyết thanh: Đánh giá chức năng thận.

Các chỉ số nghiên cứu được so sánh giữa các lô.

#### **2.4.2. Đánh giá tác dụng chống xơ vữa động mạch của viên nang M3PV trên thực nghiệm**

Tác dụng chống xơ vữa động mạch của **M3PV** được nghiên cứu trên mô hình gây xơ vữa động mạch (XVĐM) bằng hỗn hợp dầu cholesterol ở thỏ trắng [57],[58],[59].

##### *2.4.2.1. Chuẩn bị hỗn hợp dầu cholesterol*

Mỗi lần cân 100 g cholesterol tinh khiết; Đun nóng cách thủy 100 ml dầu lạc, rồi cho cholesterol vào, khuấy đều cho tan hết và để nguội; Cho thêm dầu lạc vào thành vừa đủ 320 ml dầu cholesterol.

##### *2.4.2.2. Gây mô hình xơ vữa động mạch và thử tác dụng M3PV*

Thỏ được chia thành 5 lô, mỗi lô 7 con, các lô được uống thuốc trong 10 tuần như sau:

- Lô 1 (lô chứng sinh học) (n = 7): hàng ngày thỏ chỉ uống dung môi pha thuốc với cùng thể tích nhóm uống thuốc. Uống với thể tích 1 ml/kg thể trọng

- Lô 2 (lô mô hình) (n = 7): hàng ngày thỏ được uống hỗn hợp dầu cholesterol 1,6 mL/kg, sau đó 2 giờ cho uống dung môi pha thuốc. Uống với thể tích 1 ml/kg thể trọng.

- Lô 3 (lô uống atorvastatin) (n = 7): hàng ngày thỏ được uống hỗn hợp dầu cholesterol 1,6 mL/kg, sau đó 2 giờ uống atorvastatin liều 2,4 mg/kg. Uống với thể tích 1 ml/kg thể trọng.

- Lô 4 (*M3PV* liều thấp) (n = 7): hàng ngày thỏ được uống hỗn hợp dầu cholesterol 1,6 mL/kg thỏ, sau đó 2 giờ uống uống *M3PV* liều 216 mg/kg/24h (*liều tương đương liều dùng trên người, tính theo hệ số 3*). Uống với thể tích 1ml/kg thể trọng.

- Lô 5 (*M3PV* liều cao) (n = 7): hàng ngày thỏ được uống hỗn hợp dầu cholesterol 1,6 mL/kg thỏ, sau đó 2 giờ uống *M3PV* liều 648 mg/kg/24h (*liều gấp ba lần liều dùng trên người, tính theo hệ số 3*). Uống với thể tích 1mL/kg

thể trọng.

Tiến hành cân kiểm tra trọng lượng thỏ ở tất cả các lô tại thời điểm trước, sau 4 tuần, sau 8 tuần và sau 10 tuần tiến hành nghiên cứu. Thỏ ở tất cả các lô phải được nhịn đói qua đêm trước khi lấy máu tại các thời điểm: trước nghiên cứu, ngày thứ 29 (sau 4 tuần), ngày thứ 57 (sau 8 tuần) và thời điểm kết thúc nghiên cứu (sau 10 tuần). Định lượng các chỉ số: Cholesterol toàn phần (TC), triglyceride (TG), HDL-cholesterol trong máu ngoại vi, LDL-cholesterol, AST, ALT, Bilirubin toàn phần, Albumin trong máu ngoại. LDL-C được tính theo công thức Friedewald:  $LDL-C = TC - (HDL-C) - (TG/2,2)$  (mmol/L) [60].

- Các chỉ số oxy hóa: Tại thời điểm sau 10 tuần uống thuốc, định lượng các chỉ số oxy hóa trong máu: SOD, MDA, TNF- $\alpha$ , NOS, CRP, GSH, LDH.

- Chỉ số hình thái: Tại thời điểm sau 10 tuần uống thuốc, giết ngẫu nhiên 70% số động vật ở tất cả các lô để xét nghiệm.

+ Đánh giá đại thể động mạch chủ: mỗi động mạch lấy đoạn quai động mạch chủ và động mạch chủ ngực, cắt 1 đoạn dài 8 cm (Nhuộm Sudan III đánh giá đại thể, diện tích tổn thương của lòng động mạch), tính % diện tích mảng xơ vữa [61],[62].

+ Đánh giá đại thể gan.

+ Đánh giá vi thể của động mạch chủ (đoạn ngay trước khi đổ vào động mạch vành).

+ Đánh giá vi thể gan: tình trạng nhiễm mỡ của gan thỏ.

Đánh giá tổn thương vi thể của động mạch chủ của thỏ theo Jianglin Fan và cộng sự (2015) có thể xác định như sau (nhuộm HE) [57].

<b>Mức độ</b>	<b>Hình ảnh vi thể</b>	<b>Điểm</b>
Bình thường	Bình thường	0
Độ 1	(Ban đầu) Tổn thương giàu tế bào bọt đại thực bào rải rác được phủ bởi một vài tế bào cơ trên bề mặt.	1
Độ 2	Một mảng xơ vừa chứa một lõi lipid ở giữa	2
Độ 3	Một mảng xơ có chứa một lõi hoại tử lớn ở trung tâm, được bao phủ bởi một lớp xơ mỏng	3
Độ 4	Tổn thương sâu cho thấy vôi hóa được xác định bởi các đường đứt nét	4

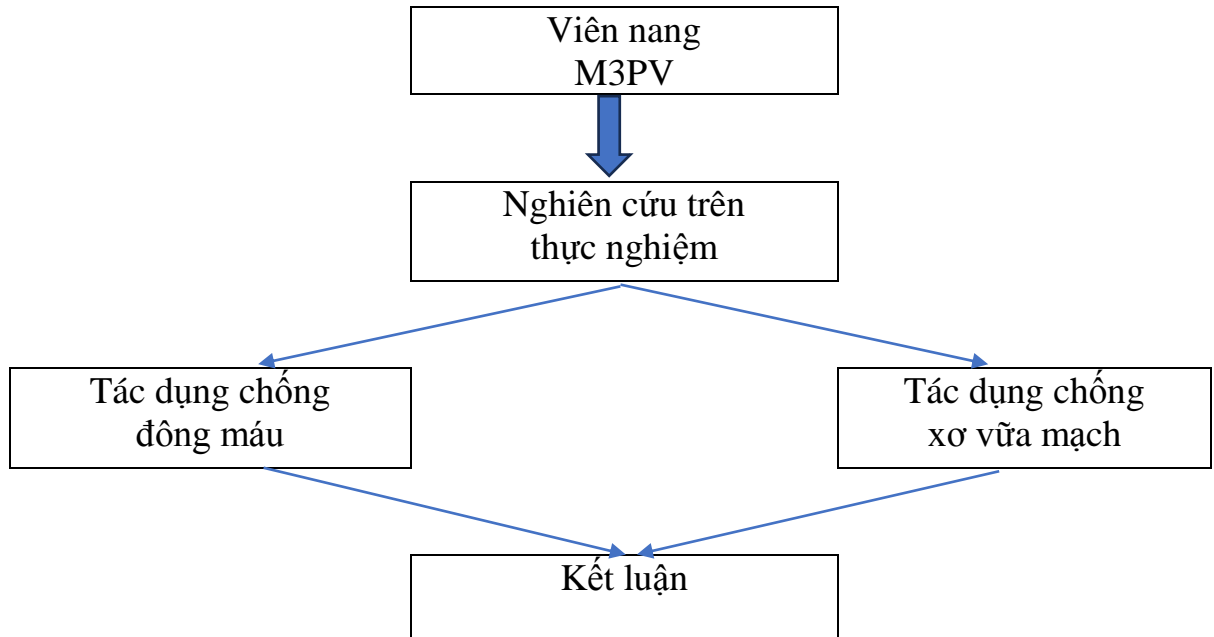
Đánh giá tổn thương vi thể gan theo phương pháp của Jun Fen Fu và cộng sự (2009) [63]:

<b>Tổn thương</b>	<b>Hình ảnh vi thể</b>	<b>Điểm</b>
Mức độ nhiễm mỡ	Không nhiễm mỡ	0
	Dưới 30%	1
	30 – 50%	2
	51 – 75%	3
	> 75%	4
Mức độ viêm	Không có tế bào viêm	0
	Có nhiều tế bào viêm đơn nhân tụ tập thành đám	1
	Thâm nhiễm lan tỏa tế bào viêm đơn nhân	2
	Có thêm các đám tế bào viêm đa nhân và thâm nhiễm tế bào đơn nhân	3
	Thâm nhiễm lan tỏa tế bào viêm đa nhân ở vùng nhu mô hoặc tiêu thụ	4



Mức độ phồng của tế bào	Không	0
	Nhẹ	1
	Nặng	2
Xơ hóa quanh xoang (xơ hóa khoảng Disse)	Không có	0
	0 – 33%	1
	34 – 66%	2
	> 66%	3
Xơ hóa toàn thể	Giai đoạn 1: không có	
	Giai đoạn 2: Xơ hóa trung tâm hoặc ngoại vi hoặc xơ hóa khoảng cửa	
	Giai đoạn 3: xơ hóa bắc cầu (trung tâm đến trung tâm/trung tâm đến khoảng cửa)	
	Giai đoạn 4: Xơ gan	

**2.5. Sơ đồ nghiên cứu**



## 2.6. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng các thuật toán thống kê phù hợp trên phần mềm Microsoft Excel (2020) và SPSS 22.0. Kết quả được biểu diễn dưới dạng  $\bar{X} \pm SD$ . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## 2.7. Vấn đề đạo đức của nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên chuột nhắt trắng và thỏ chủng *New Zealand White*, số lượng động vật sử dụng trong các mô hình thí nghiệm được hạn chế ở mức tối thiểu, đủ để thu được kết quả đảm bảo độ tin cậy và đủ xử lý thống kê.

Những chuột và thỏ chết trong quá trình làm thí nghiệm (nếu có) và số chuột và thỏ sau khi thí nghiệm hoàn thành đều được xử lý theo đúng quy định [64].

Việc lựa chọn động vật thí nghiệm, điều kiện nuôi, chăm sóc và sử dụng động vật đều tuân thủ chặt chẽ theo “Hướng dẫn nội dung cơ bản thẩm định kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng thuốc tân dược, thuốc cổ truyền, vắc xin và sinh phẩm y tế” của Bộ Y tế [64].

### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đánh giá tác dụng chống đông máu của viên nang M3PV trên thực nghiệm

#### 3.1.1. Ảnh hưởng của M3PV đến tình trạng đông máu của chuột nhắt được gây đông máu bằng lipopolysaccharid

*Bảng 3.1. Ảnh hưởng của M3PV đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột nhắt trắng*

Lô nghiên cứu	Tiểu cầu (G/L)	P so với mô hình
<b>Lô 1:</b> Chứng sinh học	1155,50 ± 235,97	p < 0,05
<b>Lô 2:</b> Mô hình	813,25 ± 200,68 **	
<b>Lô 3:</b> Rivaroxaban 10 mg/kg/24h	1082,00 ± 257,73	p < 0,05
<b>Lô 4:</b> M3PV 432mg/kg/24h	844,38 ± 135,63 **	
<b>Lô 5:</b> M3PV 1296mg/kg/24h	1116,25 ± 179,73	p < 0,05

\*\* , p < 0,01: khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng sinh học.

Nhận xét:

- Số lượng tiểu cầu trong máu chuột ở lô mô hình giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học (p < 0,01);

- Rivaroxaban liều 10 mg/kg/24h làm tăng rõ rệt số lượng tiểu cầu ở chuột so với lô mô hình (p < 0,05);

- M3PV liều 432mg/kg/24h không làm thay đổi số lượng tiểu cầu của chuột so với lô mô hình. Ngược lại, chỉ số này ở lô uống M3PV 1296mg/kg/24h cao hơn rõ rệt so với lô mô hình (p < 0,05) và tương đương với lô chứng (p > 0,05).

**Bảng 3.2. Ảnh hưởng của M3PV đến nồng độ fibrinogen trong máu chuột nhắt trắng**

Lô nghiên cứu	Fibrinogen (g/L)	p so với mô hình
Lô 1: Chứng sinh học	2,20 ± 0,67	p > 0,05
Lô 2: Mô hình	2,08 ± 0,56	p > 0,05
Lô 3: Rivaroxaban 10 mg/kg/24h	1,93 ± 0,50	p > 0,05
Lô 4: M3PV 432mg/kg/24h	2,13 ± 0,59	p > 0,05
Lô 5: M3PV 1296mg/kg/24h	1,98 ± 0,64	p > 0,05

Nhận xét: Nồng độ fibrinogen trong máu chuột ở lô mô hình, lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg/24h, và M3PV cả hai liều đều không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng sinh học (p > 0,05).

**Bảng 3.3. Ảnh hưởng của M3PV đến thời gian prothrombin trong máu chuột nhắt trắng**

Lô nghiên cứu	PT (giây)	PT%	PT-INR
Lô 1: Chứng sinh học	10,47 ± 2,83	118 ± 33,82	0,90 ± 0,24
Lô 2: Mô hình	10,73 ± 2,38	114,06 ± 31,01	0,92 ± 0,17
Lô 3: Rivaroxaban 10 mg/kg/24h	13,67 ± 1,12 ** ##	68,78 ± 17,25 ** ##	1,20 ± 0,10 ** ##
Lô 4: M3PV 432mg/kg/24h	12,25 ± 1,22	90,59 ± 18,73	1,06 ± 0,10
Lô 5: M3PV 1296mg/kg/24h	13,25 ± 1,51 ** ##	75,20 ± 20,00 ** ##	1,14 ± 0,11 ** ##

\*\* , p < 0,01: khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng sinh học.

## , p < 0,01: khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô mô hình.

Nhận xét:

- Chuột ở lô mô hình có thời gian prothrombin PT, PT-INR và tỷ lệ prothrombin PT% tương đương với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ );
- Rivaroxaban liều 10 mg/kg/24h kéo dài thời gian PT, tăng PT-INR và làm giảm PT% ở chuột so với lô chứng sinh học và lô mô hình ( $p < 0,05$ );
- M3PV liều 432mg/kg/24h có xu hướng kéo dài PT, tăng PT-INR và giảm PT% so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ );
- Trong khi đó, M3PV liều 1296mg/kg/24h kéo dài thời PT, tăng PT-INR và giảm PT% rõ rệt so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.4. Ảnh hưởng của M3PV đến thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa**

Lô nghiên cứu	aPTT (giây)	aPTT <sub>bệnh-chứng</sub>
Lô 1: Chứng sinh học	51,28 ± 16,62	1,90 ± 0,62
Lô 2: Mô hình	77,68 ± 22,82 *	2,88 ± 0,85 *
Lô 3: Rivaroxaban 10 mg/kg/24h	55,68 ± 16,25 #	2,06 ± 0,60 #
Lô 4: M3PV 432mg/kg/24h	58,15 ± 12,61	2,15 ± 0,47
Lô 5: M3PV 1296mg/kg/24h	90,00 ± 13,63 **	3,33 ± 0,50 **

\*,  $p < 0,05$ : khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng sinh học

\*\* ,  $p < 0,01$ : khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng sinh học.

# ,  $p < 0,05$ : khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô mô hình.

Nhận xét:

- Chuột ở lô mô hình có thời gian aPTT và aPTT<sub>bệnh-chứng</sub> kéo dài có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ( $p < 0,05$ );
- Rivaroxaban liều 10 mg/kg/24h không làm thay đổi thời gian aPTT và aPTT<sub>bệnh-chứng</sub> so với lô mô hình ( $p > 0,05$ );
- Chuột uống M3PV liều 432mg/kg/24h có thời gian aPTT và aPTT<sub>bệnh-chứng</sub> tương đương lô mô hình ( $p > 0,05$ ). Ngược lại, M3PV liều 1296mg/kg/24h kéo dài aPTT và tăng aPTT<sub>bệnh-chứng</sub> có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ).

### 3.1.2. Ảnh hưởng của M3PV đến mức độ hủy hoại tế bào gan chuột được gây đông máu bằng lipopolysaccharid

**Bảng 3.5. Ảnh hưởng của M3PV đến hoạt độ AST và ALT trong máu chuột nhắt trắng**

Lô nghiên cứu	AST (U/l)	ALT (U/l)
Lô 1: Chứng sinh học	147,63 ± 20,49	51,88 ± 10,51
Lô 2: Mô hình	162,75 ± 25,67	65,88 ± 10,26 *
Lô 3: Rivaroxaban 10 mg/kg/24h	154,25 ± 27,93	56,00 ± 10,23
Lô 4: M3PV 432mg/kg/24h	163,50 ± 25,56	58,50 ± 9,40
Lô 5: M3PV 1296mg/kg/24h	158,13 ± 25,52	57,63 ± 9,36

\*,  $p < 0,05$ : khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng sinh học

Nhận xét:

- Chuột ở lô mô hình có hoạt độ AST trong máu chuột nhắt tương đương với lô chứng sinh học, trong khi hoạt độ ALT lại cao hơn có ý nghĩa thống kê sơ với chuột chứng sinh học ( $p < 0,05$ );

- Hoạt độ AST và ALT của chuột các lô uống rivaroxaban 10 mg/kg/24h, và M3PV cả 2 liều đều không thay đổi so với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.3. Ảnh hưởng của M3PV đến chức năng thận của chuột được gây đông máu bằng lipopolysaccharid

**Bảng 3.6. Ảnh hưởng của M3PV đến nồng độ ure và creatinin trong máu chuột nhắt trắng**

Lô nghiên cứu	Ure (mg/dl)	Creatinin (mg/dl)
Lô 1: Chứng sinh học	13,01 ± 3,51	65,63 ± 7,80
Lô 2: Mô hình	11,94 ± 2,98	66,13 ± 7,34
Lô 3: Rivaroxaban 10 mg/kg/24h	9,95 ± 2,67	66,63 ± 7,27
Lô 4: M3PV 432mg/kg/24h	10,88 ± 2,10	66,63 ± 6,80
Lô 5: M3PV 1296mg/kg/24h	10,49 ± 3,29	62,00 ± 6,61

Nhận xét: Nồng độ ure và creatinin trong máu chuột ở lô mô hình, lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg/24h, và M3PV cả hai liều đều không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ ).

### 3.2. Đánh giá tác dụng chống xơ vữa động mạch của viên nang M3PV trên thực nghiệm

#### 3.2.1. Sự thay đổi trọng lượng thỏ trong quá trình nghiên cứu

**Bảng 3.7. Sự thay đổi cân nặng thỏ sau 4, 8 tuần và 10 tuần**

Lô nghiên cứu (n = 7)	Trước NC	Sau 4 tuần	Sau 8 tuần	Sau 10 tuần
	% thay đổi trọng lượng so với trước nghiên cứu			
<b>Lô 1</b> Chứng sinh học	1,93 ± 0,08	2,00 ± 0,15 ( ↑ 3,6%)	1,89 ± 0,17 ( ↓ 2,1%)	1,99 ± 0,11 ( ↑ 3,1%)
<b>Lô 2</b> Mô hình	1,91 ± 0,12	2,01 ± 0,13 ( ↑ 5,2%)	1,96 ± 0,19 ( ↑ 2,6%)	1,94 ± 0,13 ( ↑ 4,2%)
<b>Lô 3</b> Atorvastatin 2,4 mg/kg	1,94 ± 0,10	2,06 ± 0,16 ( ↑ 6,2%)	1,94 ± 0,25 ( ↑ 0%)	1,97 ± 0,17 ( ↑ 1,5%)
<b>Lô 4</b> M3PV 216 mg/kg/24h	1,93 ± 0,10	2,03 ± 0,14 <sup>a</sup> ( ↑ 5,1%)	1,94 ± 0,14 ( ↑ 0,5%)	1,97 ± 0,15 ( ↑ 2,1%)
<b>Lô 5</b> M3PV 648 mg/kg/24h	1,91 ± 0,07	2,17 ± 0,08 <sup>#,b</sup> ( ↑ 13,6%)	2,01 ± 0,13 ( ↑ 5,2%)	2,04 ± 0,10 ( ↑ 6,8%)

<sup>a</sup>:  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>  $< 0,01$ , <sup>c</sup>  $< 0,001$  so với trước nghiên cứu

<sup>#</sup>:  $p < 0,05$ ; <sup>##</sup>  $< 0,01$ , <sup>###</sup>  $< 0,001$  so với mô hình

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.7 cho thấy, trong thời gian 10 tuần nghiên cứu, thỏ ở tất cả các lô đều có xu hướng gia tăng trọng lượng theo thời gian, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.2. Ảnh hưởng của mẫu thử trên các chỉ số lipid máu

**Bảng 3.8. Ảnh hưởng của M3PV lên nồng độ cholesterol toàn phần trong máu thỏ**

Lô nghiên cứu (n=7)	Nồng độ cholesterol toàn phần ( $\bar{X} \pm SD$ , mmol/L)			
	Trước nghiên cứu	Sau 4 tuần	Sau 8 tuần	Sau 10 tuần
<b>Lô 1</b> Chứng sinh học	2,77 ± 0,54	3,67 ± 0,64	3,70 ± 0,59	3,64 ± 0,40
<b>Lô 2</b> Mô hình	2,67 ± 0,41	34,26 ± 4,59 <sup>c***</sup>	38,60 ± 8,79 <sup>c***</sup>	45,35 ± 8,63 <sup>c***</sup>
<b>Lô 3</b> Atorvastatin 2,4 mg/kg	2,87 ± 0,45	25,35 ± 6,39 <sup>#</sup>	27,80 ± 5,36 <sup>#</sup>	32,52 ± 6,73 <sup>##</sup>
<b>Lô 4</b> M3PV 216 mg/kg/24h	2,83 ± 0,37	37,30 ± 6,63 $p_{4-3} < 0,01$	36,29 ± 7,99 $p_{4-3} < 0,05$	35,79 ± 6,42 <sup>#</sup> $p_{4-3} < 0,05$
<b>Lô 5</b> M3PV 648 mg/kg/24h	2,91 ± 0,65	26,64 ± 5,95 <sup>#</sup> $p_{4-3} > 0,05$	42,90 ± 8,10 $p_{4-3} < 0,01$	42,44 ± 7,00 $p_{4-3} < 0,05$

<sup>#</sup>:  $p < 0,05$ ; <sup>##</sup>  $< 0,01$ , <sup>###</sup>  $< 0,001$  so với mô hình

<sup>\*</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>\*\*</sup>  $< 0,01$  <sup>\*\*\*</sup>  $< 0,001$  so với chứng sinh học

<sup>a</sup>:  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>  $< 0,01$ , <sup>c</sup>  $< 0,001$  so với trước nghiên cứu

Nhận xét: Từ số liệu ở bảng 3.8 cho thấy sau 10 tuần nghiên cứu:

Nồng độ cholesterol toàn phần trong máu thỏ ở lô mô hình tăng cao rõ rệt so với lô chứng sinh học ở thời điểm sau 4 tuần, 8 tuần và sau 10 tuần nghiên cứu ( $p < 0,001$ ).



Lô uống atorvastatin liều 2,4mg/kg/24h làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần so với lô mô hình ở thời điểm sau 4 tuần, 8 tuần ( $p < 0,05$ ) và làm giảm rõ rệt so với lô mô hình ở thời điểm sau 10 tuần nghiên cứu ( $p < 0,001$ ).

Lô uống M3PV liều 216 mg/kg/24h làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần so với lô mô hình sau 10 tuần nghiên cứu, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Lô uống M3PV liều 648 mg/kg/24h có xu hướng là giảm nồng độ cholesterol toàn phần so với lô mô hình sau 10 tuần nghiên cứu, tuy nhiên, sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.9. Ảnh hưởng của M3PV lên nồng độ triglycerid**

<b>Lô nghiên cứu</b> (n=7)	<b>Nồng độ triglycerid</b> ( $\bar{X} \pm SD$ , mmol/L)			
	<b>Trước nghiên cứu</b>	<b>Sau 4 tuần</b>	<b>Sau 8 tuần</b>	<b>Sau 10 tuần</b>
<b>Lô 1</b> Chứng sinh học	<b>1,09 ± 0,11</b>	<b>1,35 ± 0,35</b>	<b>1,25 ± 0,51</b>	<b>1,35 ± 0,32</b>
<b>Lô 2</b> Mô hình	<b>1,05 ± 0,16</b>	<b>2,04 ± 0,67<sup>a,*</sup></b>	<b>3,52 ± 0,82<sup>c***</sup></b>	<b>4,77 ± 1,07<sup>c***</sup></b>
<b>Lô 3</b> Atorvastatin 2,4 mg/kg	<b>1,01 ± 0,10</b>	<b>1,99 ± 0,48</b>	<b>2,91 ± 0,84</b>	<b>2,65 ± 0,7<sup>###</sup></b>
<b>Lô 4</b> M3PV liều 216 mg/kg/24h	<b>0,98 ± 0,17</b>	<b>2,59 ± 0,68</b> $p_{4-3} > 0,05$	<b>2,72 ± 0,33<sup>#</sup></b> $p_{4-3} > 0,05$	<b>3,01 ± 0,55<sup>##</sup></b> $p_{4-3} > 0,05$
<b>Lô 5</b> M3PV 648 mg/kg/24h	<b>1,05 ± 0,35</b>	<b>2,37 ± 0,64</b> $p_{4-3} > 0,05$	<b>3,95 ± 1,02</b> $p_{4-3} > 0,05$ $p_{5-4} < 0,05$	<b>3,90 ± 1,11</b> $p_{4-3} < 0,05$ $p_{5-4} > 0,05$

<sup>#</sup>:  $p < 0,05$ ; <sup>##</sup>  $< 0,01$ , <sup>###</sup>  $< 0,001$  so với mô hình;

<sup>\*</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>\*\*</sup>  $< 0,01$  <sup>\*\*\*</sup>  $< 0,001$  so với chứng sinh học

<sup>a</sup>:  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>  $< 0,01$ , <sup>c</sup>  $< 0,001$  so với trước nghiên cứu

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.9 cho thấy:

Nồng độ triglycerid trong máu ở lô mô hình tăng cao rõ rệt so với lô chứng sinh học ở thời điểm sau 4 tuần ( $p < 0,05$ ) và sau 8 tuần, 10 tuần nghiên cứu ( $p < 0,001$ ).

Lô uống atorvastatin liều 2,4 mg/kg/24h làm giảm rõ rệt nồng độ triglycerid so với lô mô hình ở thời điểm sau 10 tuần nghiên cứu, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

Lô uống M3PV liều 216 mg/kg/24h làm giảm nồng độ triglycerid so với lô mô hình ở thời điểm sau 10 tuần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Tác dụng này tương đương atorvastatin liều 2,4mg/kg/24h.

Lô uống M3PV 648 mg/kg/24h có xu hướng làm giảm nồng độ triglycerid so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.10. Ảnh hưởng của M3PV lên nồng độ LDL- cholesterol**

Lô nghiên cứu (n=7)	Nồng độ LDL-cholesterol ( $\bar{X} \pm SD$ , mmol/L)			
	Trước nghiên cứu	Sau 4 tuần	Sau 8 tuần	Sau 10 tuần
<b>Lô 1</b> Chứng sinh học	<b>1,69 ± 0,41</b>	<b>2,38 ± 0,62</b>	<b>2,36 ± 0,56</b>	<b>2,42 ± 0,47</b>
<b>Lô 2</b> Mô hình	<b>1,62 ± 0,40</b>	<b>31,82 ± 4,53<sup>C,***</sup></b>	<b>35,67 ± 8,56<sup>C,***</sup></b>	<b>41,69 ± 8,55<sup>c***</sup></b>
<b>Lô 3</b> Atorvastatin 2,4 mg/kg	<b>1,88 ± 0,45</b>	<b>23,19 ± 6,08<sup>#</sup></b>	<b>24,65 ± 5,51<sup>#</sup></b>	<b>29,30 ± 6,67<sup>#</sup></b>
<b>Lô 4</b> M3PV liều 216 mg/kg/24h	<b>1,80 ± 0,35</b>	<b>34,74 ± 6,69</b> $p_{4-3} < 0,01$	<b>33,33 ± 8,15</b> $p_{4-3} < 0,05$	<b>32,15 ± 6,08<sup>#</sup></b> $p_{4-3} > 0,05$
<b>Lô 5</b> M3PV 648 mg/kg/24h	<b>1,83 ± 0,54</b>	<b>24,07 ± 5,94<sup>#</sup></b> $p_{4-3} > 0,05$ $p_{5-4} < 0,01$	<b>39,14 ± 7,65</b> $p_{4-3} < 0,01$ $p_{5-4} > 0,05$	<b>38,47 ± 6,94</b> $p_{4-3} < 0,05$

<sup>#</sup>:  $p < 0,05$ ; <sup>##</sup>  $< 0,01$ , <sup>###</sup>  $< 0,001$  so với mô hình

<sup>\*</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>\*\*</sup>  $< 0,01$  <sup>\*\*\*</sup>  $< 0,001$  so với chứng sinh học

<sup>a</sup>:  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>  $< 0,01$ , <sup>c</sup>  $< 0,001$  so với trước nghiên cứu

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.10 cho thấy:

Nồng độ LDL-cholesterol trong máu thỏ ở lô mô hình tăng cao rõ rệt so với lô chứng sinh học ở thời điểm sau 4 tuần, 8 tuần và sau 10 tuần nghiên cứu ( $p < 0,001$ ).

Lô uống atorvastatin liều 2,4 mg/kg/24h làm giảm nồng độ LDL – cholesterol so với lô mô hình từ thời điểm sau 4 tuần, sau 8 tuần và 10 tuần, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Lô uống M3PV liều 216 mg/kg/24h làm giảm nồng độ LDL-cholesterol so với lô mô hình ở thời điểm sau 10 tuần nghiên cứu, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Tại thời điểm sau 10 tuần nghiên cứu, tác dụng làm giảm LDL-Cholesterol của của M3PV là không có sự khác biệt so với atorvastatin.

Lô uống M3PV 648 mg/kg/24h có xu hướng làm giảm nồng độ LDL-cholesterol so với lô mô hình ở thời điểm sau 10 tuần nghiên cứu, tuy nhiên, sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.11. Ảnh hưởng của M3PV lên nồng độ HDL-cholesterol**

<b>Lô nghiên cứu</b> (n=7)	<b>Nồng độ HDL-cholesterol (<math>\bar{X} \pm SD</math>, mmol/L)</b>			
	<i>Trước nghiên cứu</i>	<i>Sau 4 tuần</i>	<i>Sau 8 tuần</i>	<i>Sau 10 tuần</i>
<b>Lô 1</b> Chứng sinh học	<b>0,58 ± 0,16</b>	<b>0,67 ± 0,18</b>	<b>0,77 ± 0,20</b>	<b>0,61 ± 0,13</b>
<b>Lô 2</b> Mô hình	<b>0,57 ± 0,16</b>	<b>1,51 ± 0,47<sup>b***</sup></b>	<b>1,33 ± 0,40<sup>b**</sup></b>	<b>1,49 ± 0,36<sup>c***</sup></b>
<b>Lô 3</b> Atorvastatin 2,4 mg/kg	<b>0,53 ± 0,11</b>	<b>1,25 ± 0,39</b>	<b>1,83 ± 0,54</b>	<b>2,01 ± 0,45<sup>#</sup></b>
<b>Lô 4</b> M3PV 216 mg/kg/24h	<b>0,58 ± 0,18</b>	<b>1,39 ± 0,41</b> <i>p<sub>4-3</sub> &gt; 0,05</i>	<b>1,73 ± 0,52</b> <i>p<sub>4-3</sub> &gt; 0,05</i>	<b>2,72 ± 0,75<sup>#</sup></b> <i>p<sub>4-3</sub> &gt; 0,05</i>
<b>Lô 5</b> M3PV 648 mg/kg/24h	<b>0,61 ± 0,14</b>	<b>1,49 ± 0,35</b> <i>p<sub>4-3</sub> &gt; 0,05</i>	<b>1,97 ± 0,53<sup>#</sup></b> <i>p<sub>4-3</sub> &gt; 0,05</i> <i>p<sub>5-4</sub> &gt; 0,05</i>	<b>2,19 ± 0,68<sup>#</sup></b> <i>p<sub>4-3</sub> &gt; 0,05</i> <i>p<sub>5-4</sub> &gt; 0,05</i>

<sup>#</sup>: *p* < 0,05; <sup>##</sup> < 0,01, <sup>###</sup> < 0,001 so với mô hình

\* *p* < 0,05; \*\* < 0,01 \*\*\* < 0,001 so với chứng sinh học

<sup>a</sup>: *p* < 0,05; <sup>b</sup> < 0,01, <sup>c</sup> < 0,001 so với trước nghiên cứu

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.11 cho thấy:

Nồng độ HDL-cholesterol trong máu thỏ ở lô mô hình tăng cao rõ rệt so với lô chứng sinh học ở các thời điểm sau của nghiên cứu (*p* < 0,01; *p* < 0,001).

Ở thời điểm sau 10 tuần, lô uống atorvastatin liều 2,4 mg/kg/24h làm tăng nồng độ HDL-cholesterol so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (*p* < 0,05).

Ở thời điểm sau 10 tuần, M3PV ở cả 2 mức liều làm tăng nồng độ HDL-cholesterol so với lô mô hình, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê (*p* < 0,05).

Không có sự khác biệt về mức độ tác dụng của M3PV và atorvastatin.

### 3.2.3. Ảnh hưởng của M3PV lên mức độ tổn thương và chức năng gan

**Bảng 3.12. Ảnh hưởng của M3PV đến hoạt độ AST trong máu thỏ**

Lô nghiên cứu (n=7)	Hoạt độ AST (UI/L)			
	Trước NC	Sau 4 tuần	Sau 8 tuần	Sau 10 tuần
<b>Lô 1</b> Chứng sinh học	48,57 ± 9,18	42,57 ± 9,73	40,43 ± 5,88	39,29 ± 8,14
<i>p trước-sau</i>		> 0,05	> 0,05	> 0,05
<b>Lô 2</b> Mô hình	48,86 ± 8,86	64,86 ± 15,13**	110,57 ± 24,49***	145,86 ± 24,31***
<i>p trước-sau</i>		> 0,05	< 0,001	< 0,001
<b>Lô 3</b> Atorvastatin 10mg/kg	50,00 ± 10,03	75,00 ± 9,71	77,14 ± 23,33 <sup>#</sup>	86,29 ± 22,72 <sup>###</sup>
<i>p trước-sau</i>		< 0,001	< 0,05	< 0,01
<b>Lô 4</b> M3PV liều 216 mg/kg/24h	49,57 ± 13,96	41,00 ± 8,64 <sup>###</sup>	75,57 ± 18,23 <sup>#</sup>	124,00 ± 20,24
<i>p trước-sau</i>		> 0,05	< 0,05	< 0,001
<b>Lô 5</b> M3PV 648 mg/kg/24h	46,29 ± 11,01	42,00 ± 9,71 <sup>###</sup>	81,86 ± 12,17 <sup>#</sup>	116,57 ± 12,17 <sup>#</sup>
<i>p trước-sau</i>		> 0,05	< 0,01	< 0,01
<i>p so lô 4</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
<i>p so lô 3</i>	> 0,05	< 0,001	> 0,05	< 0,05

<sup>#</sup>:  $p < 0,05$ ; <sup>###</sup>:  $p < 0,01$ , <sup>####</sup>:  $p < 0,001$  so với mô hình

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  \*\*\*  $p < 0,001$  so với chứng sinh học

Nhận xét: Bảng 3.12 cho thấy, sau 10 tuần nghiên cứu:

Các lô uống hỗn hợp dầu cholesterol, hoạt độ enzym AST đều tăng so với trước nghiên cứu và so với lô chứng sinh học. Ở lô mô hình, hoạt độ AST ở cả thời điểm sau 10 tuần tăng cao so với trước nghiên cứu và so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

Atorvastatin liều 2,4 mg/kg/24h làm tăng hoạt độ AST trong máu ở thời điểm 8 tuần và 10 tuần so với trước nghiên cứu ( $p < 0,001$ ). Atorvastatin làm giảm hoạt độ AST sau 8 tuần và 10 tuần so với lô mô hình ( $p < 0,05$  và  $p < 0,001$ ).

M3PV ở 2 mức liều đều làm tăng có ý nghĩa thống kê hoạt độ AST so với trước nghiên cứu ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$ ).

Lô uống M3PV liều cao có hoạt độ AST thấp hơn rõ rệt so với so với lô mô hình sau 4 tuần, 8 tuần và 10 tuần nghiên cứu ( $p < 0,01$  và  $p < 0,05$ ).

Lô uống M3PV liều thấp hoạt độ AST có xu hướng thấp hơn so với lô mô hình, sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê sau 10 tuần nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.13. Ảnh hưởng của M3PV đến hoạt độ ALT trong máu thỏ**

Lô nghiên cứu (n=7)	Hoạt độ ALT (UI/L)			
	Trước NC	Sau 4 tuần	Sau 8 tuần	Sau 10 tuần
<b>Lô 1</b> Chứng sinh học	42,43 ± 7,44	54,00 ± 11,40	52,71 ± 12,23	53,14 ± 13,92
<i>p trước-sau</i>		> 0,05	> 0,05	> 0,05
<b>Lô 2</b> Mô hình	41,14 ± 8,09	65,14 ± 15,94	120,29 ± 20,07 <sup>c***</sup>	108,43 ± 32,89 <sup>c**</sup>
<i>p trước-sau</i>		< 0,05	< 0,001	< 0,001
<b>Lô 3:</b> Atorvastatin 10mg/kg	44,57 ± 10,44	89,00 ± 13,72 <sup>#</sup>	105,29 ± 21,27	103,43 ± 28,70
<i>p trước-sau</i>		< 0,01	< 0,001	< 0,01
<b>Lô 4</b> M3PV 216 mg/kg/24h	45,43 ± 10,13	62,14 ± 13,31	94,14 ± 18,15 <sup>#</sup>	112,72 ± 20,42
<i>p trước-sau</i>		< 0,05	< 0,001	< 0,001
<b>Lô 5</b> M3PV 648 mg/kg/24h	44,29 ± 12,38	42,00 ± 9,71 <sup>###</sup>	110,29 ± 18,63	124,71 ± 20,97
<i>p trước-sau</i>		> 0,05	< 0,001	< 0,001
<i>p so lô 4</i>	> 0,05	< 0,001	> 0,05	> 0,05
<i>p so lô 3</i>	> 0,05	< 0,001	> 0,05	> 0,05

<sup>#</sup>:  $p < 0,05$ ; <sup>##</sup>  $< 0,01$ , <sup>###</sup>  $< 0,001$  so với mô hình

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $< 0,01$  \*\*\*  $< 0,001$  so với chứng sinh học

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.13 cho thấy:

Lô mô hình có hoạt độ ALT trong máu tăng có ý nghĩa thống kê ở thời điểm sau 8 và 10 tuần so với trước nghiên cứu và so với lô chứng sinh học ( $p < 0,001$ ).

Các lô uống atorvastatin liều 2,4 mg/kg/24h và M3PV cả 2 mức liều đều làm tăng hoạt độ ALT trong máu ở thời điểm sau 4 tuần; 8 tuần và 10 tuần so với trước nghiên cứu ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ). Không có sự khác biệt về hoạt độ ALT giữa các nhóm và lô mô hình sau 10 tuần nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.14. Ảnh hưởng của M3PV đến chức năng gan**

Lô nghiên cứu (n = 7)	Lô 1 Chứng sinh học	Lô 2 Mô hình	Lô 3 Atorvastatin 10mg/kg	Lô 4 M3PV liều 216 mg/kg/24h	Lô 5 M3PV 648 mg/kg/24h
<b>Albumin (g/dl)</b>					
<i>Trước NC</i>	3,61 ± 0,37	3,49 ± 0,30	3,46 ± 0,40	3,66 ± 0,29	3,31 ± 0,38
<i>Sau 4 tuần</i>	3,31 ± 0,12	3,30 ± 0,17	3,37 ± 0,19	3,44 ± 0,24	3,20 ± 0,22
<i>Sau 8 tuần</i>	3,26 ± 0,30	3,03 ± 0,33	3,03 ± 0,34	2,99 ± 0,21	3,16 ± 0,15
<i>Sau 10 tuần</i>	3,39 ± 0,36	3,34 ± 0,24	3,30 ± 0,29	3,33 ± 0,31	3,26 ± 0,27
<b>Bilirubin toàn phần (µmol/L)</b>					
<i>Trước NC</i>	10,74 ± 0,60	10,31 ± 0,86	10,44 ± 0,57	10,29 ± 0,43	10,20 ± 0,66
<i>Sau 4 tuần</i>	10,19 ± 0,83	11,57 ± 1,63	10,29 ± 0,56	12,03 ± 1,79	11,36 ± 2,24
<i>Sau 8 tuần</i>	10,50 ± 0,89	15,50 ± 3,06 <sup>b,**</sup>	11,46 ± 1,77 <sup>#</sup>	12,24 ± 2,29 <sup>a</sup>	14,66 ± 3,49 <sup>a</sup>
<i>Sau 10 tuần</i>	10,94 ± 1,07	16,06 ± 2,81 <sup>b,**</sup>	14,53 ± 1,79 <sup>b</sup>	16,80 ± 2,84 <sup>b</sup>	16,46 ± 3,45 <sup>b</sup>

<sup>#</sup>:  $p < 0,05$ ; <sup>##</sup>:  $p < 0,01$ , <sup>###</sup>:  $p < 0,001$  so với mô hình

<sup>\*</sup>:  $p < 0,05$ ; <sup>\*\*</sup>:  $p < 0,01$  <sup>\*\*\*</sup>:  $p < 0,001$  so với chứng sinh học

<sup>a</sup>:  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>:  $p < 0,01$ , <sup>c</sup>:  $p < 0,001$  so với trước nghiên cứu

Nhận xét: Từ số liệu ở bảng 3.14 cho thấy, sau 8 tuần và 10 tuần nghiên cứu:

Xét nghiệm đánh giá chức năng gan nồng độ albumin trong máu thử ở tất cả các lô nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các lô nghiên cứu sau khi uống mẫu ( $p > 0,05$ ).

Xét nghiệm đánh giá chức năng gan nồng độ bilirubin toàn phần trong máu thử cho thấy sau 8 tuần và 10 tuần nghiên cứu nồng độ bilirubin toàn phần tăng có ý nghĩa thống kê ở tất cả các lô uống hỗn hợp dầu cholesterol ( $p < 0,05$  và  $p < 0,01$ ).

**Bảng 3.15. Ảnh hưởng của M3PV đến nồng độ các chỉ số oxy hóa trong máu thỏ**

<b>Lô nghiên cứu</b> (n=7)	<b>Lô 1</b> Chứng sinh học	<b>Lô 2</b> Mô hình	<b>Lô 3</b> Atorvastatin 2,4 mg/kg	<b>Lô 4</b> M3PV 216 mg/kg/24h	<b>Lô 5</b> M3PV 648 mg/kg/24h
<b>LDH</b> (U/L)	162,86 ± 47,69	254,71 ± 77,83*	168,00 ± 43,82 <sup>#</sup>	127,71 ± 19,00 <sup>##</sup> <i>p</i> <sub>4-3</sub> < 0,05	93,14 ± 14,09 <sup>###</sup> <i>p</i> <sub>4-3</sub> < 0,01
<b>CRP</b> (mg/L)	0,101 ± 0,06	0,439 ± 0,133***	0,244 ± 0,07 <sup>##</sup>	0,567 ± 0,159 <i>p</i> <sub>4-3</sub> < 0,01	0,441 ± 0,129 <i>p</i> <sub>4-3</sub> < 0,01
<b>TNFalpha</b> (pg/mL)	21,54 ± 3,36	34,65 ± 9,72**	24,63 ± 4,71 <sup>#</sup>	30,32 ± 6,45 <i>p</i> <sub>4-3</sub> > 0,05	26,42 ± 7,62 <i>p</i> <sub>4-3</sub> > 0,05
<b>NOS</b> (ng/mL)	0,258 ± 0,081	0,178 ± 0,057	0,375 ± 0,121 <sup>##</sup>	0,530 ± 0,110 <sup>###</sup> <i>p</i> <sub>4-3</sub> > 0,05	0,478 ± 0,126 <sup>###</sup> <i>p</i> <sub>4-3</sub> > 0,05
<b>SOD</b> (ng/mL)	65,36 ± 6,65	49,64 ± 11,43**	146,16 ± 35,44 <sup>###</sup>	51,03 ± 11,95 <i>p</i> <sub>4-3</sub> < 0,001	73,42 ± 16,36 <sup>###</sup> <i>P</i> <sub>5-3</sub> < 0,001
<b>GSH</b> (µg/ml)	178,13 ± 33,99	91,00 ± 16,27***	145,73 ± 33,46 <sup>##</sup>	173,13 ± 31,31 <sup>###</sup> <i>p</i> <sub>4-3</sub> > 0,05	143,84 ± 27,68 <sup>###</sup> <i>p</i> <sub>5-3</sub> > 0,05 <i>p</i> <sub>5-4</sub> > 0,05
<b>MDA</b> (nmol/ml)	9,81 ± 2,49	23,31 ± 5,47***	15,61 ± 4,54 <sup>#</sup>	14,22 ± 3,90 <sup>##</sup> <i>p</i> <sub>4-3</sub> > 0,05	15,28 ± 3,79 <sup>##</sup> <i>p</i> <sub>5-3</sub> > 0,05 <i>p</i> <sub>5-4</sub> > 0,05

<sup>#</sup>: *p* < 0,05; <sup>##</sup> < 0,01, <sup>###</sup> < 0,001 so với mô hình

\* *p* < 0,05; \*\* < 0,01 \*\*\* < 0,001 so với chứng sinh học

<sup>a</sup>: *p* < 0,05; <sup>b</sup> < 0,01, <sup>c</sup> < 0,001 so với trước nghiên cứu



Nhận xét: Số liệu ở bảng 3.15 cho thấy sau 10 tuần nghiên cứu: Xét nghiệm đánh giá nồng độ các chỉ số oxy hóa trong máu thử cho thấy:

Ở lô mô hình, nồng độ LDH, TNF-alpha, CRP, MDA tăng và nồng độ SOD, GSH và NOS giảm, sự thay đổi là có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ).

Atorvastatin làm giảm nồng độ LDH, TNF-alpha, MDA đồng thời làm tăng SOD, GSH và NOS có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,01$  và  $p < 0,001$ ). M3PV liều thấp làm giảm nồng độ LDH, MDA đồng thời làm tăng nồng độ NOS, GSH có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê. ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ). Liều thấp có xu hướng làm tăng SOD so với lô mô hình, sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ )

M3PV liều cao làm giảm nồng độ LDH, MDA đồng thời làm tăng SOD, GSH và NOS có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,01$  và  $p < 0,001$ ).

Lô uống M3PV ở cả 2 mức liều có xu hướng làm giảm nồng độ CRP, TNF alpha trong máu so với lô mô hình, sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.4. Ảnh hưởng của mẫu thử trên hình ảnh đại thể và mô bệnh học

#### 3.2.4.1. Trên quan sát đại thể và vi thể động mạch chủ

<b>Lô nghiên cứu</b>	<b>Đánh giá đại thể động mạch chủ</b>
<i>Chứng sinh học</i>	Lòng động mạch chủ nhẵn, không có mảng xơ vữa Động mạch bình thường.
<i>Mô hình</i>	Động mạch chủ dày lên, lòng mạch không nhẵn, thấy rõ mảng xơ vữa.  Cung động mạch chủ chỗ đổ vào động mạch vành có mảng xơ vữa lớn, các vùng còn lại trên thành động mạch rải rác có các mảnh xơ vữa
<i>Atorvastatin liều 2,4 mg/kg</i>	Đoạn động mạch chủ chỗ đổ vào động mạch vành có mảng xơ vữa nhỏ, lòng mạch tương đối nhẵn, rải rác ít có mảng xơ vữa đoạn động mạch chủ ngực.
<i>M3PV liều 216 mg/kg/24h</i>	Cung động mạch có mảng xơ vữa nhỏ, rải rác nhiều mảng xơ vữa trên động mạch chủ ngực, lòng mạch kém trơn nhẵn
<i>M3PV liều 648 mg/kg/24h</i>	Lòng mạch không nhẵn, cung động mạch chủ dày, rải rác nhiều mảng xơ vữa.

**Bảng 3.16. Ảnh hưởng của M3PV đến diện tích tổn thương trên đại thể động mạch**

Lô nghiên cứu	<i>n</i>	Diện tích động mạch ( $cm^2$ )	Diện tích tổn thương ( $cm^2$ )	(%) tổn thương đại thể
<b>Lô 1</b> Chứng sinh học	5	7,12 ± 1,16	1,33 ± 0,50	18,94 ± 6,77
<b>Lô 2</b> Mô hình	5	6,55 ± 0,51	3,96 ± 1,42	60,11 ± 19,84**
<b>Lô 3</b> Atorvastatin 2,4 mg/kg	5	6,82 ± 1,32	0,20 ± 0,12	2,87 ± 1,58###
<b>Lô 4</b> M3PV 216 mg/kg/24h	5	7,19 ± 0,59	1,30 ± 0,67	18,23 ± 9,72##
<b>Lô 5</b> M3PV 648 mg/kg/24h	5	8,10 ± 0,60	1,60 ± 1,27	20,34 ± 10,25##

#:  $p < 0,05$ ; ##  $< 0,01$ , ###  $< 0,001$  so với mô hình

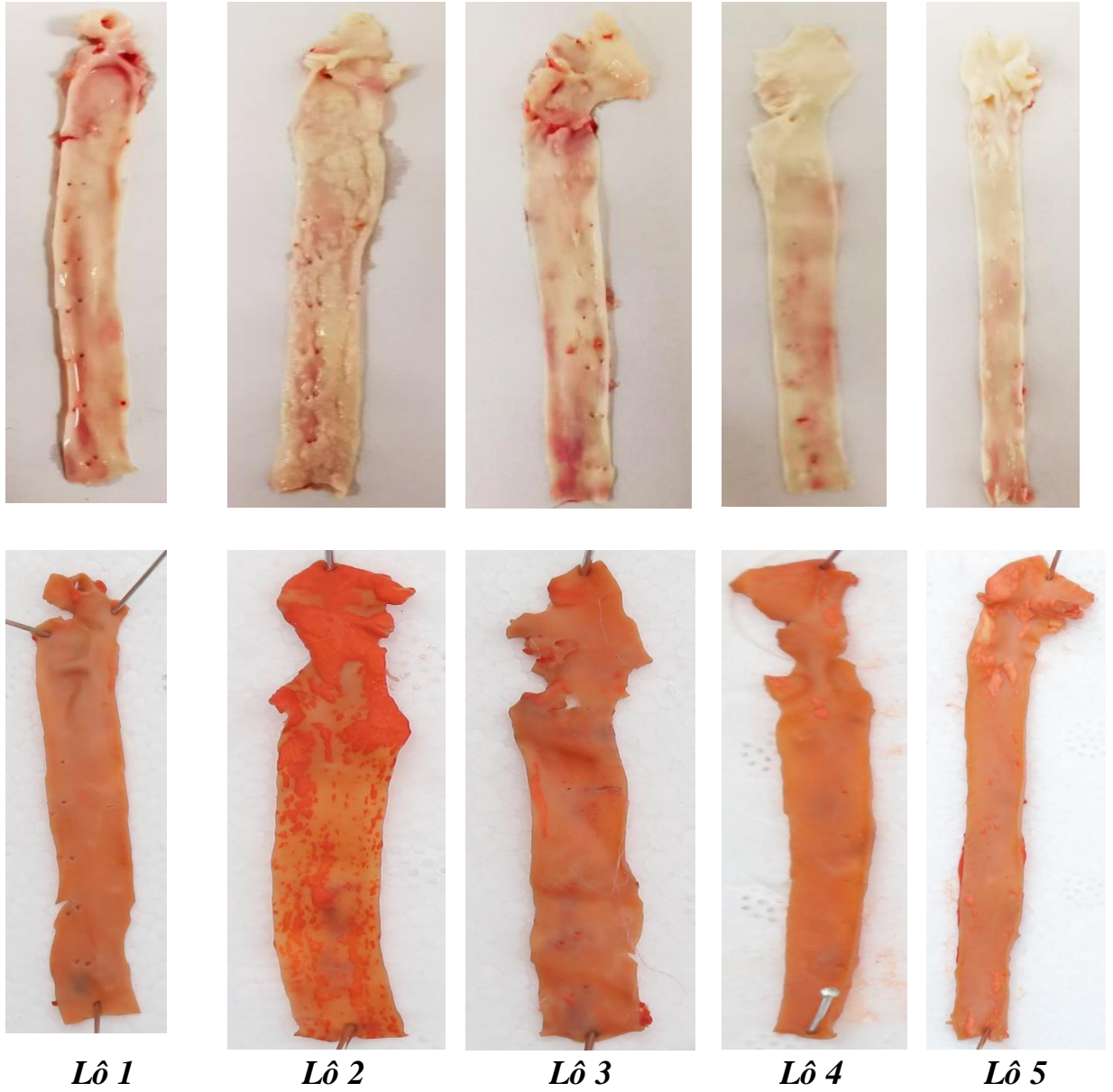
\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $< 0,01$  \*\*\*  $< 0,001$  so với chứng sinh học

<sup>a</sup>:  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>  $< 0,01$ , <sup>c</sup>  $< 0,001$  so với trước nghiên cứu

Nhận xét: Số liệu ở bảng 3.16 cho thấy sau 10 tuần nghiên cứu:

Lô mô hình có % diện tích tổn thương trên đại thể tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ( $p < 0,01$ ).

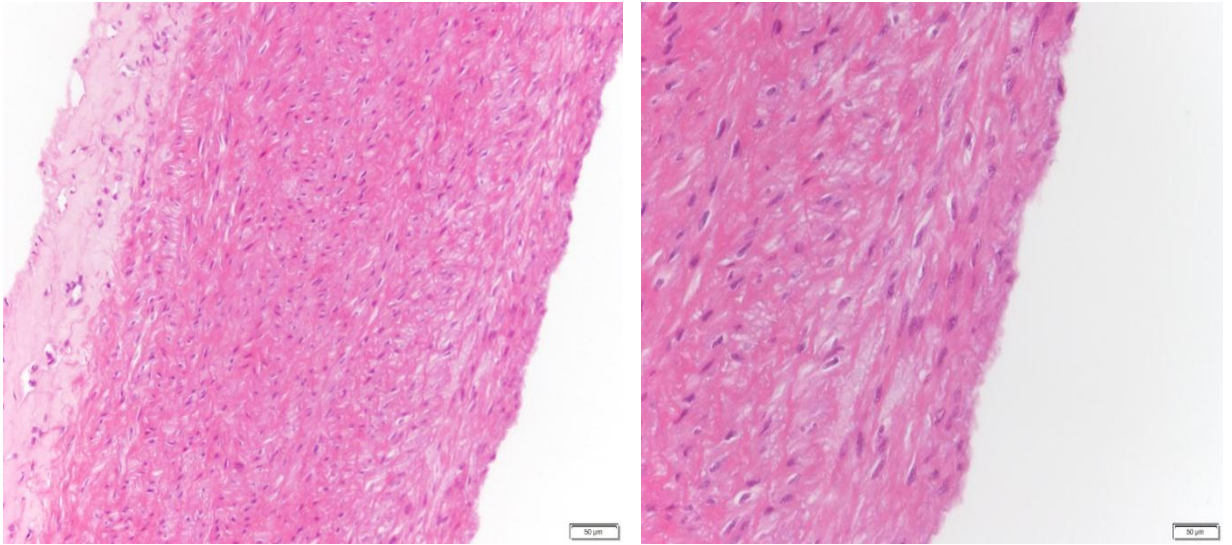
Ở các lô uống atorvastatin và 2 lô uống M3PV làm giảm % diện tích tổn thương trên đại thể có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,01$ ).



*Ảnh 3.1: Hình ảnh đại thể động mạch chủ ở các lô nghiên cứu*

Lô nghiên cứu	Đánh giá vi thể động mạch chủ	Đánh giá mức độ trên 5 mẫu bệnh phẩm	
<i>Chứng sinh học</i>	5/5 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh động mạch bình thường	0	
<i>Mô hình</i>	4/5 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh tổn thương nội mạc ĐM do cholesterol. Xơ vữa động mạch độ 2. Mảnh xơ vữa chứa lõi lipid ở giữa, phần còn lại giàu đại thực bào bọt.	8	Tổng: 9
	1/5 mẫu có động mạch chủ chỗ đổ vào động mạch vành có mảng xơ vữa lớn, bên trong mảng xơ vữa gồm chủ yếu là đại thực bào bọt. Xơ vữa động mạch độ 1.	1	
<i>Atorvastatin</i> 2,4 mg/kg	1/5 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh Động mạch bình thường.	0	Tổng: 5
	3/5 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh tổn thương nội mạc ĐM do cholesterol, cung động mạch chủ có mảng xơ vữa nhỏ, chủ yếu là đại thực bào bọt. Xơ vữa động mạch độ 1.	3	
	1/5 mẫu có cung động mạch chủ có mảng xơ vữa lớn, các vùng còn lại trên thành động mạch rải rác có các mảnh xơ vữa chứa lõi lipid ở giữa, phần còn lại giàu đại thực bào bọt. Xơ vữa động mạch độ 2.	2	

<i>M3PV liều 216 mg/kg/24h</i>	1/5 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh Động mạch bình thường	0	Tổng: 5
	3/5 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh tổn thương nội mạc ĐM do cholesterol, cung động mạch chủ có mảng xơ vữa nhỏ, thành động mạch thâm nhiễm nhiều đại thực bào bọt. Vùng thân động mạch chủ rải rác nhiều mảnh xơ vữa mỏng.	3	
	Xơ vữa động mạch độ 1.  1/5 mẫu có cung động mạch chủ có mảng xơ vữa nhỏ, mỏng, một số điểm trong mảng xơ vữa chứa lõi lipid ở giữa, phần còn lại chủ yếu giàu đại thực bào bọt. Xơ vữa động mạch độ 2.	2	
<i>M3PV liều 648 mg/kg/24h</i>	4/5 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh tổn thương nội mạc ĐM do cholesterol, cung động mạch chủ có mảng xơ vữa nhỏ, chủ yếu là đại thực bào bọt. Xơ vữa động mạch độ 1.	4	Tổng: 6
	1/5 mẫu có cung động mạch chủ có mảng xơ vữa lớn, các vùng còn lại trên thành động mạch rải rác có các mảnh xơ vữa chứa lõi lipid ở giữa, phần còn lại giàu đại thực bào bọt. Xơ vữa động mạch độ 2.	2	

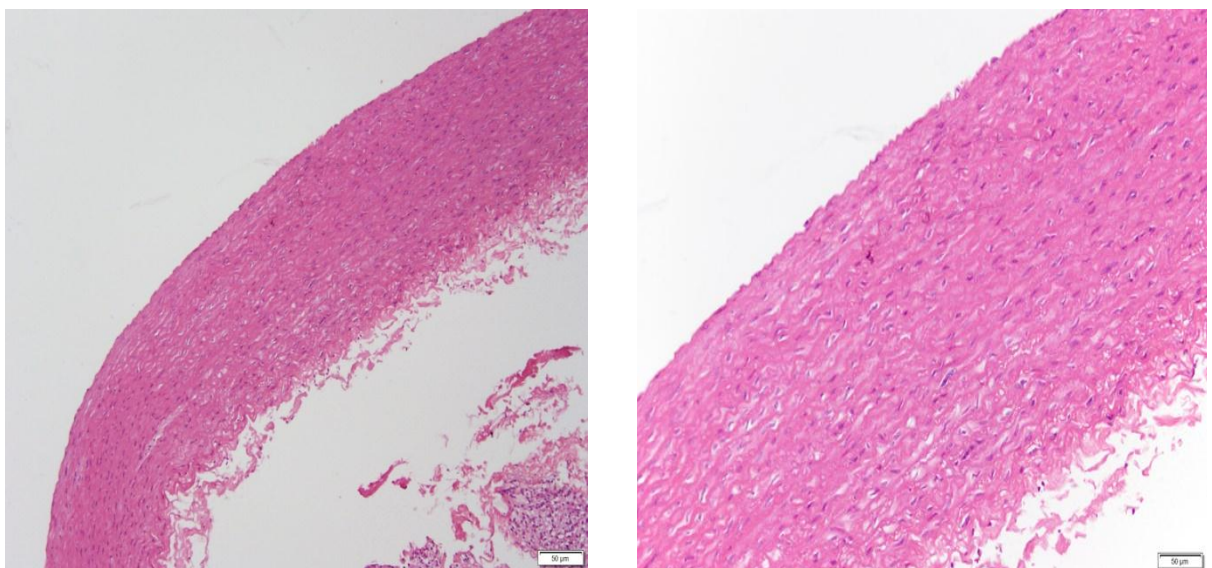


**Ảnh 3.2: Hình thái vi thể ĐMC tử cung chứng sinh học (thử số 5)**

*(HE × 200 và HE X 400)*

**ĐMC bình thường**

*(HE x 200, 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 200 lần và 400 lần)*



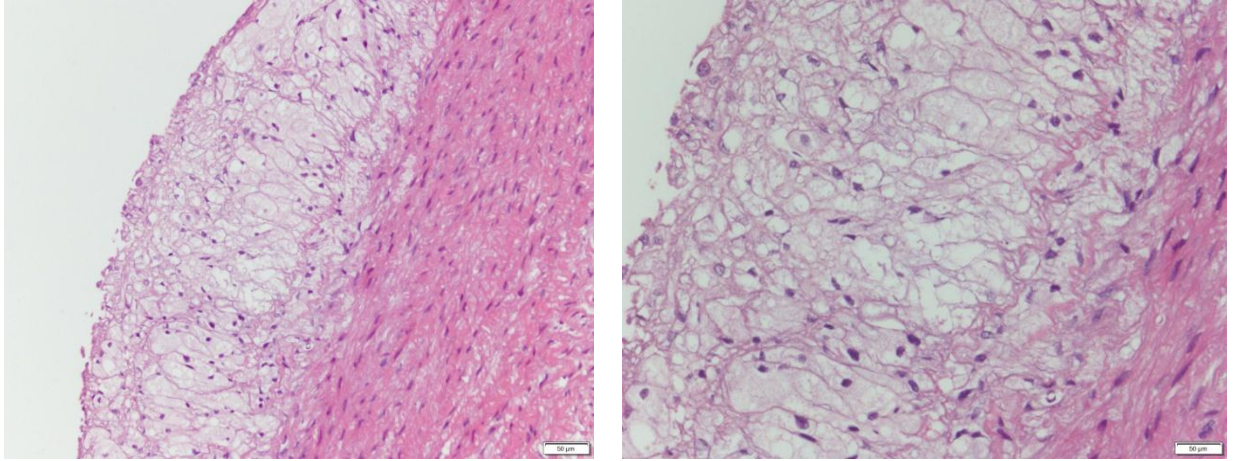
**Ảnh 3.3: Hình thái vi thể ĐMC tử cung chứng sinh học (thử số 6)**

*(HE × 200 và HE X 400)*

**ĐMC bình thường**

*(HE x 200, 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 200 lần và 400 lần)*



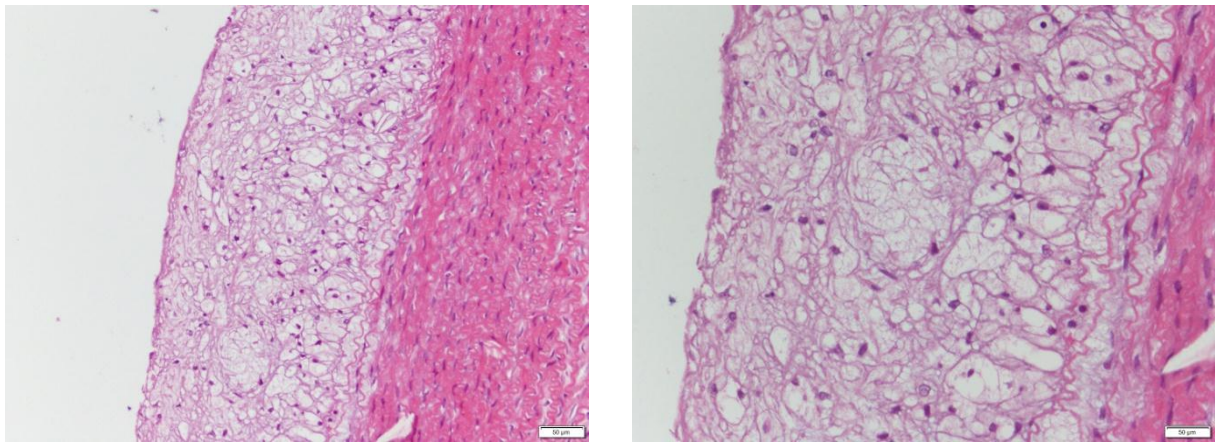


**Ảnh 3.4: Hình thái vi thể ĐMC thỏ lô mô hình (thỏ số 10)**

*(HE×200 và HEx400)*

**Hình ảnh xơ vữa động mạch chủ độ 2**

*(HE x 200,400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 200 lần và 400 lần)*



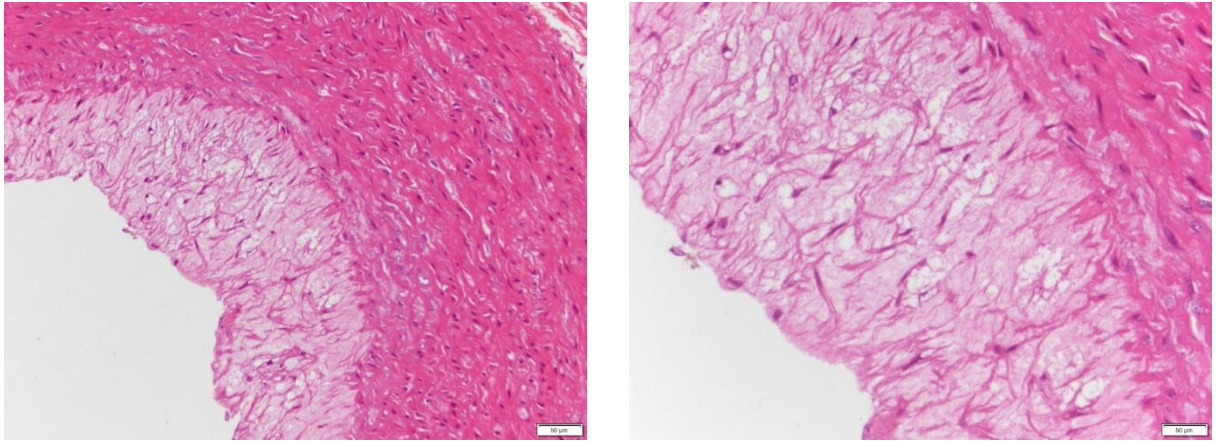
**Ảnh 3.5: Hình thái vi thể ĐMC thỏ lô mô hình (thỏ số 16)**

*(HE×200 và HE X 400)*

**Hình ảnh xơ vữa động mạch chủ độ 2**

*(HE x 200,400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 200 lần và 400 lần)*



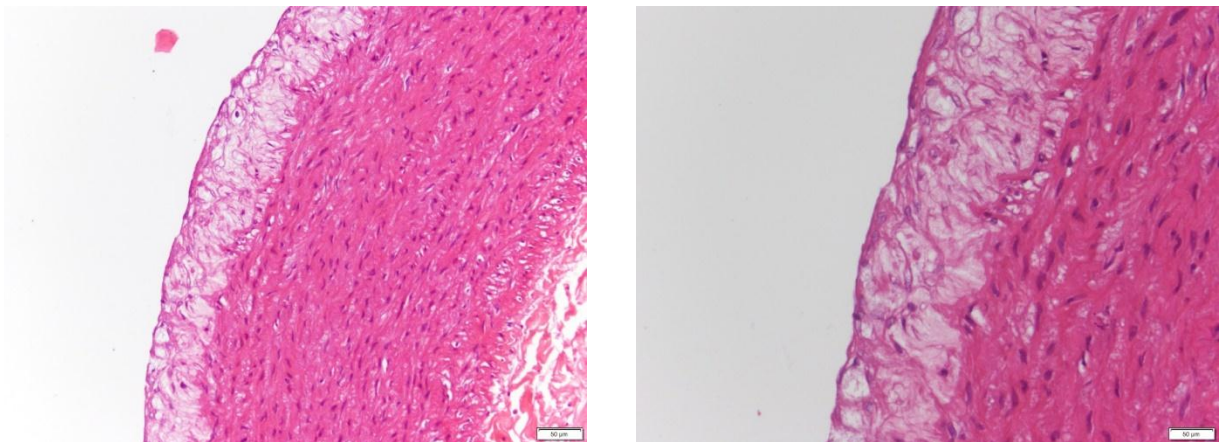


**Ảnh 3.6: Hình thái vi thể ĐMC thỏ lô uống atorvastatin (thỏ số 17)**

*(HE x 200 và HE X 400)*

**Hình ảnh xơ vữa động mạch chủ độ 1**

*(HE x 200,400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 200 lần và 400 lần)*

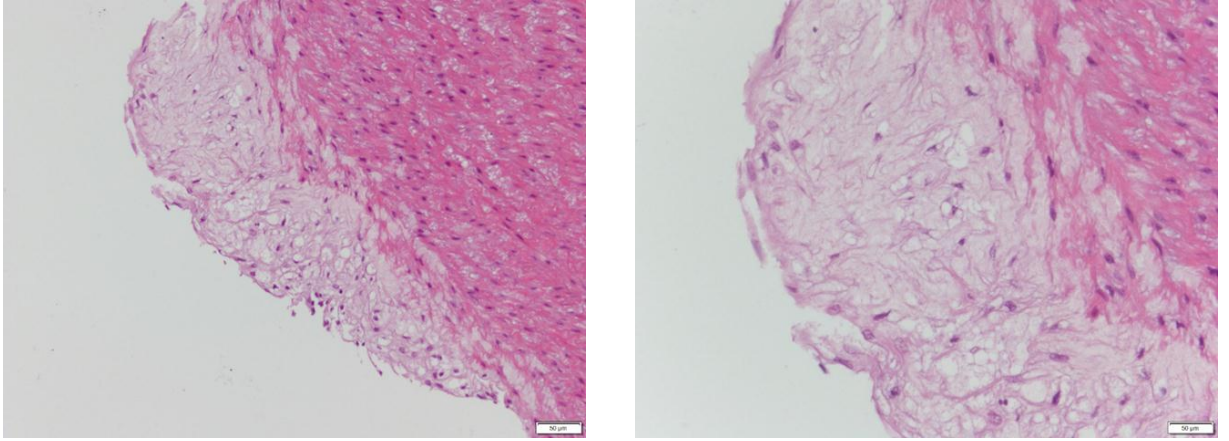


**Ảnh 3.7. Hình thái vi thể ĐMC thỏ lô uống atorvastatin (thỏ số 19)**

*(HE x 200 và HE X 400)*

**Hình ảnh xơ vữa động mạch chủ độ 1**

*(HE x 200,400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 200 lần và 400 lần)*

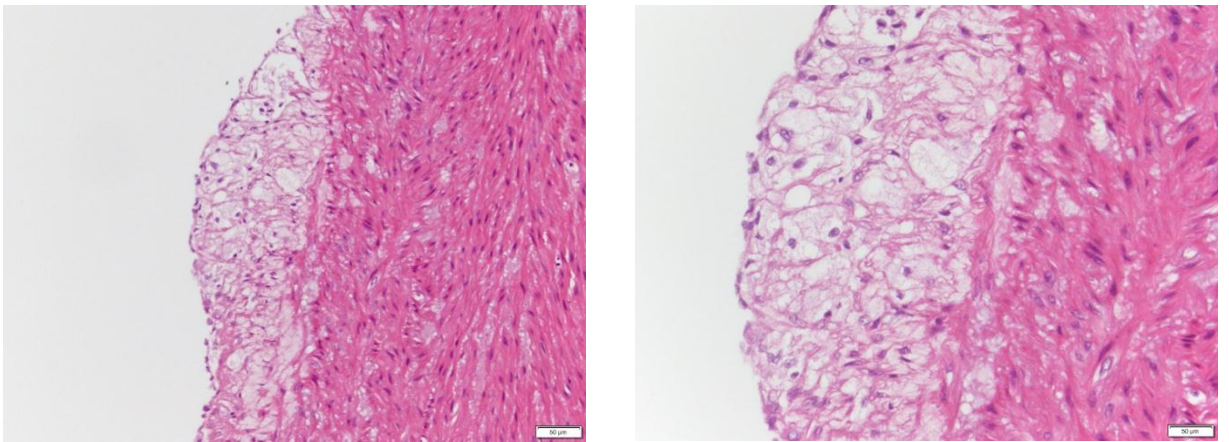


**Ảnh 3.8. Hình thái vi thể ĐMC thỏ lô uống M3PV liều thấp (thỏ số 41)**

*(HE×200 và HE X 400)*

**Hình ảnh xơ vữa động mạch chủ độ 2**

*(HE x 200,400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 200 lần và 400 lần)*



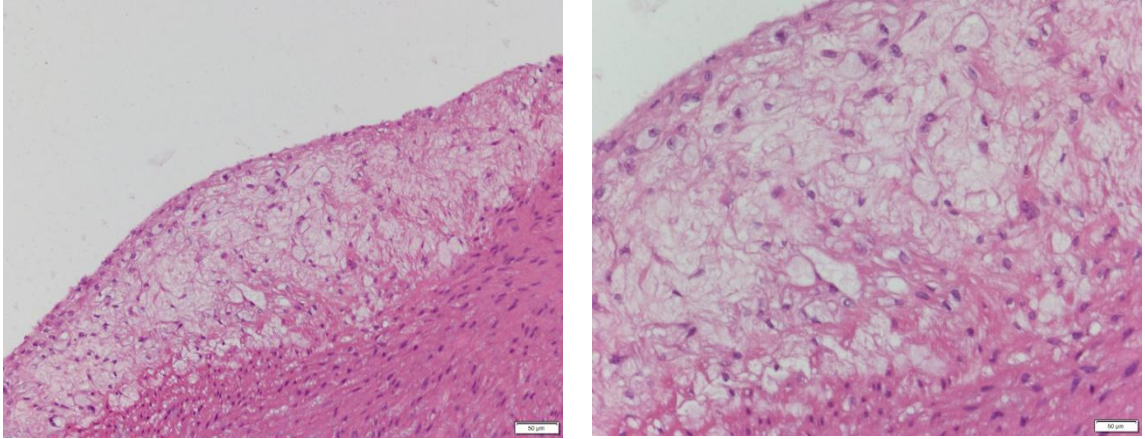
**Ảnh 3.9. Hình thái vi thể ĐMC thỏ lô uống M3PV liều thấp (thỏ số 44)**

*(HE×200 và HE X 400)*

**Hình ảnh xơ vữa động mạch chủ độ 1**

*(HE x 200,400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 200 lần và 400 lần)*



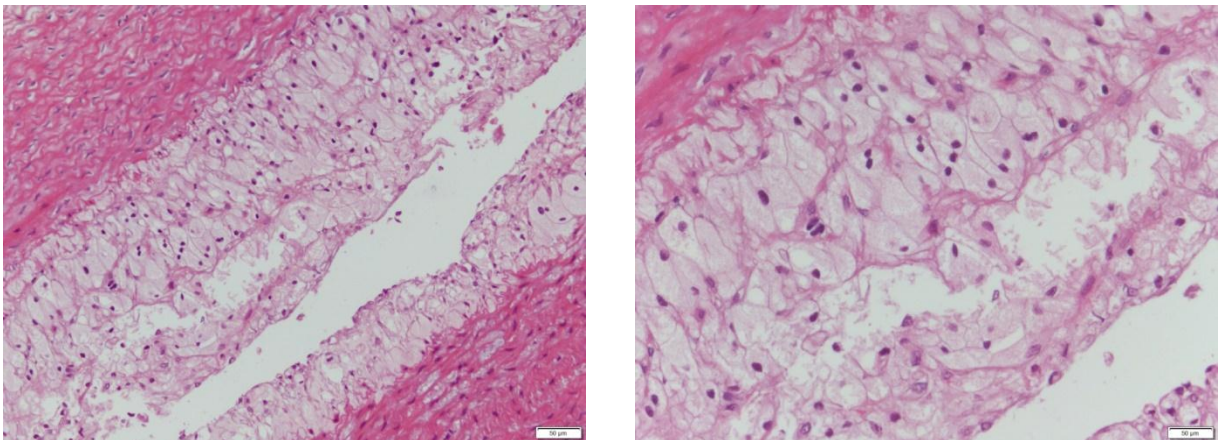


**Ảnh 3.10. Hình thái vi thể ĐMC thỏ lô uống M3PV liều cao (thỏ số 51)**

(HE x 200 và HE X 400)

**Hình ảnh xơ vữa động mạch chủ độ 1**

(HE x 200,400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 200 lần và 400 lần)



**Ảnh 3.11. Hình thái vi thể ĐMC thỏ lô uống M3PV liều cao (thỏ số 40)**

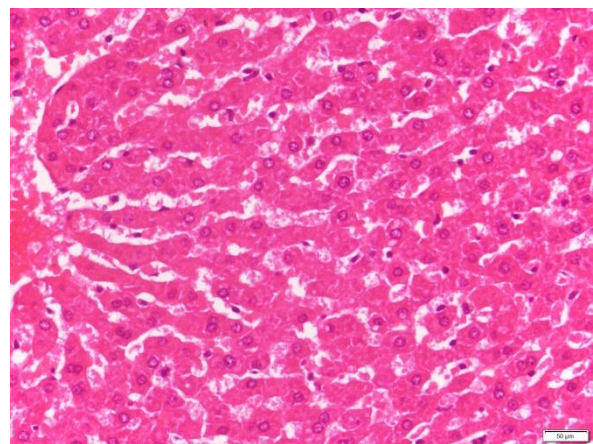
(HE x 200 và HE X 400)

**Hình ảnh xơ vữa động mạch chủ độ 2 có mảng xơ vữa dày**

(HE x 200,400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 200 lần và 400 lần)

3.2.4.2. Trên quan sát đại thể và giải phẫu bệnh vi thể gan

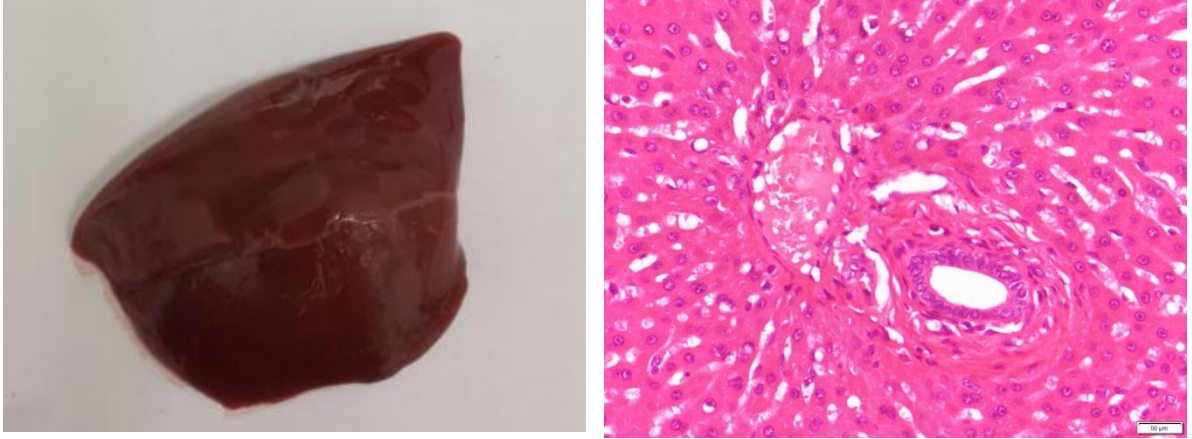
Lô	Đại thể	Vi thể	Điểm tổn thương
Lô 1	Bình thường (màu hồng, bề mặt nhẵn)	2/5 mẫu gan bình thường 3/5 mẫu gan thoái hóa nhẹ	22
Lô 2	Gan mất độ chắc, bạc màu	3/5 mẫu gan thoái hóa vừa 2/5 mẫu gan thoái hóa nặng	42
Lô 3	Gan mất độ chắc, bạc màu	1/5 mẫu gan bình thường 3/5 mẫu gan thoái hóa nhẹ 1/5 mẫu gan thoái hóa vừa	28
Lô 4	Gan mất độ chắc, bạc màu	2/5 mẫu gan thoái hóa nặng 2/5 mẫu gan thoái hóa vừa 1/5 mẫu gan thoái hóa nhẹ	25
Lô 5	Gan mất độ chắc, bạc màu	1/5 mẫu gan thoái hóa nặng 4/5 mẫu gan thoái hóa nhẹ	25



**Ảnh 3.12: Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng sinh học (Thỏ số 8)**

**(HE × 400) Gan bình thường**

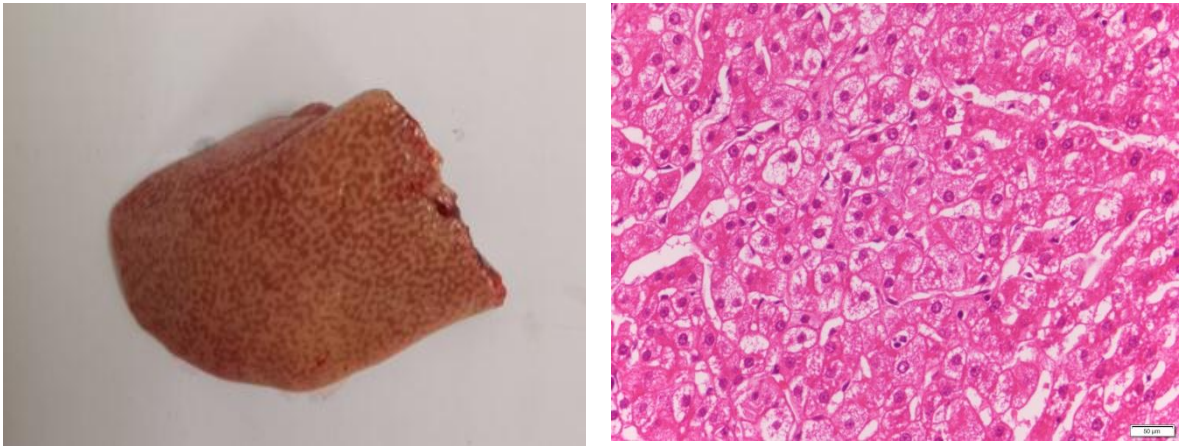
(HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần)



***Ảnh 3.13: Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng sinh học (Thỏ số 1)***

***(HE × 400) Gan bình thường***

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

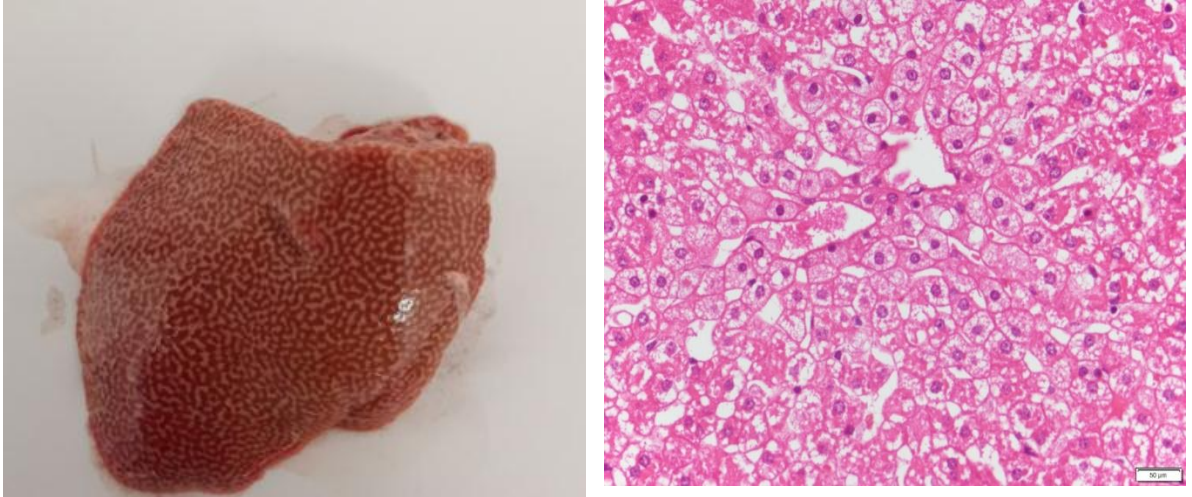


***Ảnh 3.14: Hình thái vi thể gan thỏ lô mô hình (thỏ số 10)***

***(HE × 400) Eosin, độ phóng đại 400 lần)***

**Gan nhiễm mỡ nặng**

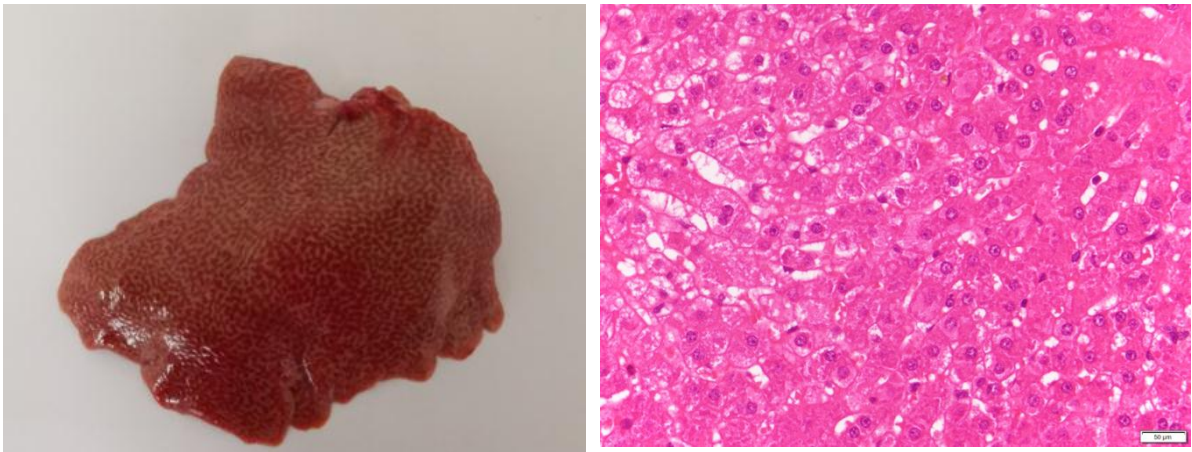




**Ảnh 3.15: Hình thái vi thể gan thỏ lô mô hình (thỏ số 13)**

*(HE × 400) Eosin, độ phóng đại 400 lần*

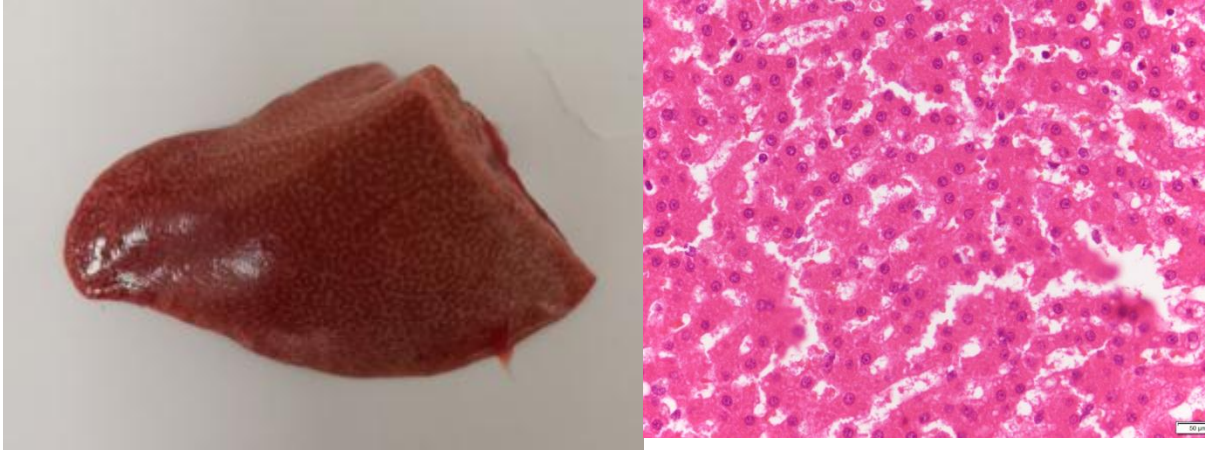
**Gan nhiễm mỡ mức độ vừa**



**Ảnh 3.16: Hình thái vi thể gan thỏ lô uống atorvastatin (thỏ số 17)**

*(HE × 400) Eosin, độ phóng đại 400 lần*

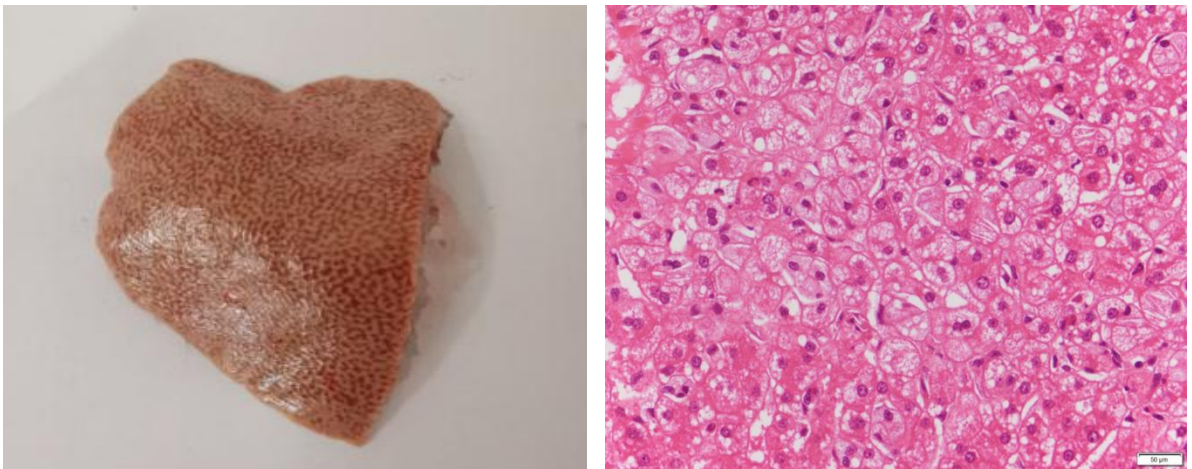
**Gan nhiễm mỡ mức độ nhẹ**



**Ảnh 3.17: Hình thái vi thể gan thỏ lô uống atorvastatin (thỏ số 19)**

*(HE × 400) Eosin, độ phóng đại 400 lần)*

**Gan nhiễm mỡ mức độ nhẹ**

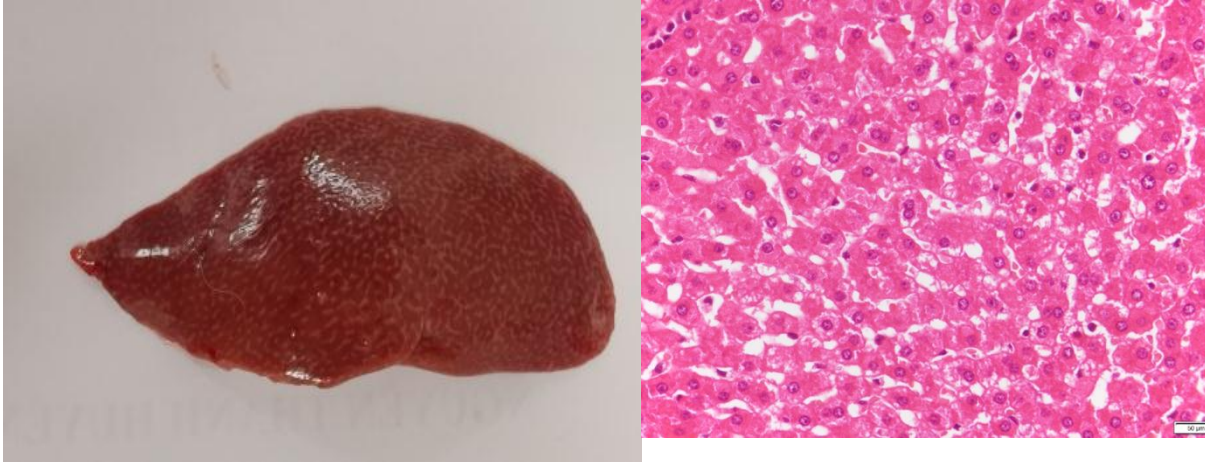


**Ảnh 3.18: Hình thái vi thể gan thỏ lô uống M3PV liều thấp (thỏ số 41)**

*(HE × 400) Eosin, độ phóng đại 400 lần)*

**Gan nhiễm mỡ vừa**

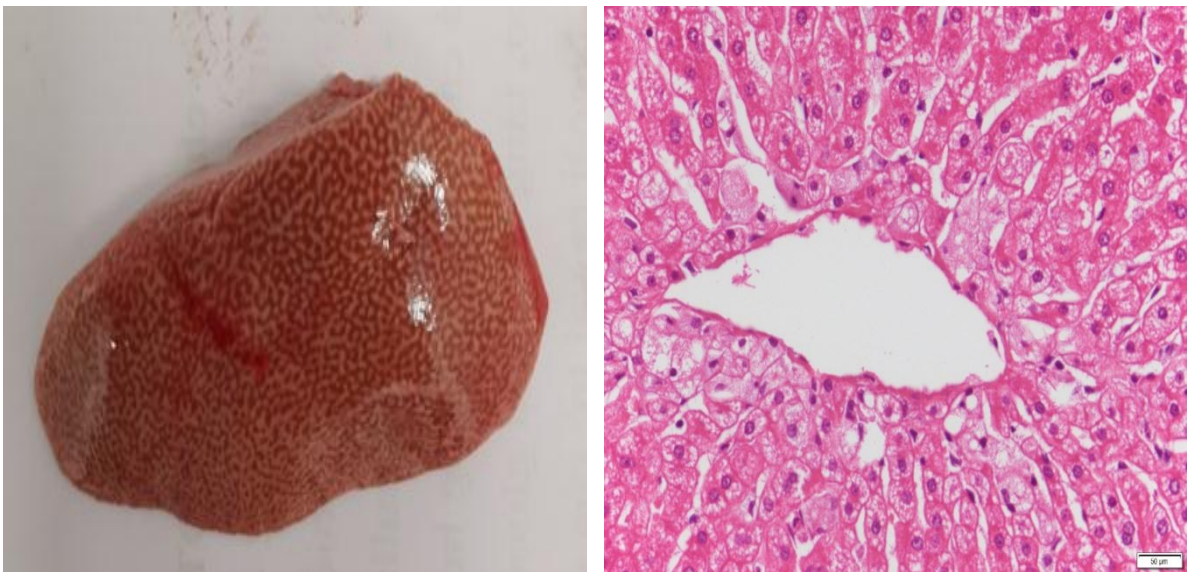




**Ảnh 3.19: Hình thái vi thể gan thỏ lô uống M3PV liều thấp (thỏ số 47)**

*(HE × 400) Eosin, độ phóng đại 400 lần*

**Gan nhiễm mỡ nhẹ**

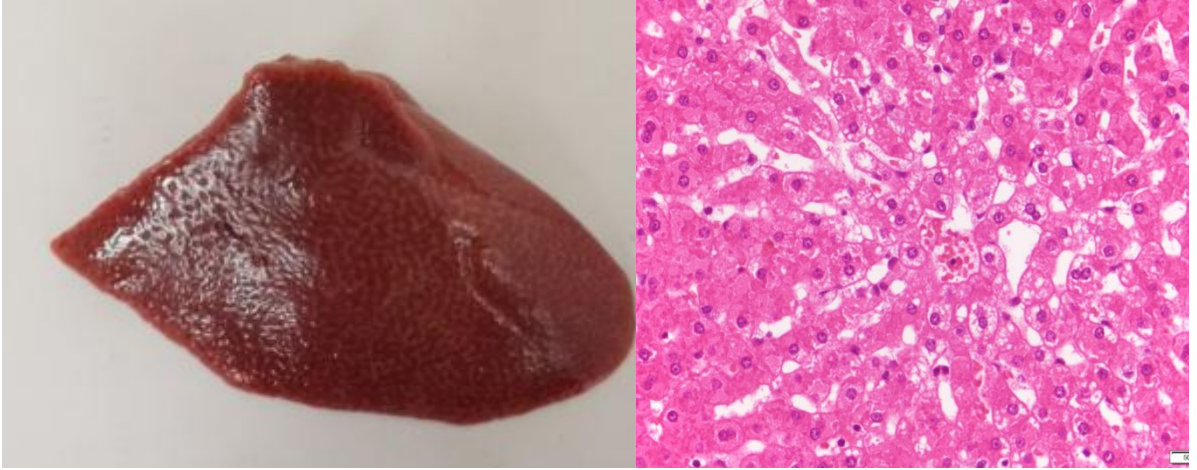


**Ảnh 3.20: Hình thái vi thể gan thỏ lô uống M3PV liều cao (thỏ số 51)**

*(HE × 400) Eosin, độ phóng đại 400 lần*

**Gan nhiễm mỡ mức độ vừa**





***Ảnh 3.21: Hình thái vi thể gan thỏ lô uống M3PV liều cao (thỏ số 52)***

*(HE × 400) Eosin, độ phóng đại 400 lần*

**Gan nhiễm mỡ nhẹ, có nhiều tế bào viêm đơn nhân**

## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Bàn luận về tác dụng chống đông máu của viên nang M3PV

##### 4.1.1. Ảnh hưởng của viên nang M3PV đến số lượng tiểu cầu

Kết quả nghiên cứu qua bảng 3.1 cho thấy: số lượng tiểu cầu của chuột lô mô hình giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Số lượng tiểu cầu ở lô uống uống rivaroxaban liều 10 mg/kg là  $1082,00 \pm 257,73$  G/L, tăng rõ rệt so với lô mô hình có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , kết quả không có sự khác biệt so với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ ). Lô uống viên nang M3PV liều 432 mg/kg/24h có số lượng tiểu cầu là  $844,38 \pm 135,63$  G/L, không có sự khác biệt so với lô mô hình với  $p > 0,05$ . Số lượng tiểu cầu của chuột lô uống viên nang M3PV liều 1296 mg/kg/24h là  $1116,25 \pm 179,73$  G/L, tăng so với lô mô hình ( $813,25 \pm 200,68$  G/L), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . So sánh số lượng tiểu cầu của chuột lô uống viên nang M3PV liều 1296 mg/kg/24h và lô chứng sinh học là không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ .

Như vậy, viên nang M3PV liều 432 mg/kg/24h không có tác dụng làm tăng số lượng tiểu cầu so với lô mô hình; viên nang M3PV liều 1296 mg/kg/24h có tác dụng tăng số lượng tiểu cầu trên mô hình chuột nhất trắng gây đông máu bằng lipopolysaccharid.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với một số tác giả: Đào Xuân Tinh (2022) nghiên cứu tác dụng chống đông máu của Trân châu ngư hoàng hoàn trên thực nghiệm cho kết quả: Số lượng tiểu cầu của chuột ở lô uống Trân châu ngư hoàng hoàn liều 0,12 viên/kg/ngày là  $328,10 \pm 94,61$  G/L có xu hướng tăng so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Lô uống Trân châu ngư hoàng hoàn liều 0,36

viên/kg/ngày có số lượng tiểu cầu là  $407,40 \pm 89,83$  G/L tăng so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  [65]. Nghiên cứu của Đặng Công Thái và cộng sự (2022) đánh giá tác dụng chống đông của viên hoàn Huyết phủ trực ứ hoàn trên thực nghiệm cho thấy: số lượng tiểu cầu của chuột ở lô uống Huyết phủ trực ứ hoàn liều 0,72 viên/kg/ngày tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ) [66]. Như vậy, một số chế phẩm như Trân châu ngư hoàng hoàn, Huyết phủ trực ứ hoàn hay viên nang M3PV trong nghiên cứu của chúng tôi đều cho kết quả có tác dụng chống đông trên thực nghiệm thông qua tác dụng tăng số lượng tiểu cầu trên mô hình chuột nhất trắng gây đông máu bằng lipopolysaccharid.

Các biflavone trong Ginkgo biloba là chất ức chế thrombin của con người, một loại protease serine chính điều chỉnh chuỗi đông máu và các quá trình huyết khối [67].

#### ***4.1.2. Ảnh hưởng của viên nang M3PV đến nồng độ fibrinogen***

Bảng 3.2 cho kết quả: Nồng độ fibrinogen trong máu chuột ở lô mô hình, lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày, và M3PV cả hai liều (432 mg/kg/24h và 1296 mg/kg/24h) đều không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ ).

Một số nghiên cứu thực nghiệm trên thế giới cũng chỉ ra rằng, một số vị thuốc trong thành phần viên nang M3PV có tác dụng chống đông máu thông qua tác động đến nồng độ fibrinogen như Ginkgo biloba. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, tác dụng này chưa thực sự rõ ràng.

Nghiên cứu của Đào Xuân Tinh (2022) cho thấy nồng độ fibrinogen của chuột ở lô uống Trân châu ngư hoàng hoàn liều 0,12 viên/kg/ngày là  $1,233 \pm 0,273$  g/L có xu hướng tăng so với lô mô hình ( $1,196 \pm 0,294$  g/L), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Nồng độ fibrinogen của chuột ở lô uống Trân châu ngư hoàng hoàn liều 0,36 viên/kg/ngày là  $1,476 \pm 0,280$  g/L tăng so với lô mô hình, sự khác biệt có ý

nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  [65]. Nghiên cứu của Đặng Công Thái và cộng sự (2022) cho thấy nồng độ fibrinogen của chuột ở lô uống Huyết phủ trực ú hoàn liều 0,72 viên/kg/ngày tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ) [66].

#### ***4.1.3. Ảnh hưởng của viên nang M3PV đến thời gian prothrombin, tỷ lệ prothrombin và prothrombin-INR***

Kết quả nghiên cứu qua bảng 3.3 chỉ ra rằng: Thời gian prothrombin, tỷ lệ prothrombin và prothrombin-INR của chuột lô mô hình không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ ). Ở lô rivaroxaban liều 10 mg/kg thời gian prothrombin là  $13,67 \pm 1,12$  giây, PT%  $68,78 \pm 17,25$  và INR là  $1,20 \pm 0,10$ ; rivaroxaban liều 10 mg/kg làm kéo dài PT, tăng PT-INR và giảm PT% so với lô chứng sinh học và lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Ở lô uống viên nang M3PV liều 432 mg/kg/24h thời gian PT là  $12,25 \pm 1,22$  giây, PT% là  $90,59 \pm 18,73$ , INR là  $1,06 \pm 0,10$ , khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ). Lô uống viên nang M3PV liều 1296 mg/kg/24h có thời gian PT là  $13,25 \pm 1,51$  giây, PT%  $75,20 \pm 20,00$  và INR là  $1,14 \pm 0,11$ . Viên nang M3PV liều 1296 mg/kg/24h làm kéo dài PT, giảm PT% và tăng PT-INR so với lô chứng sinh học và lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Như vậy, viên nang M3PV liều 432 mg/kg/24h không có tác dụng chống đông máu; viên nang M3PV liều 1296 mg/kg/24h có tác dụng kéo dài thời gian PT, giảm PT% và tăng PT-INR rõ rệt so với lô mô hình.

Kết quả nghiên cứu cho thấy viên nang M3PV có tác dụng chống đông máu thể hiện qua kết quả kéo dài PT, giảm tỷ lệ PT và tăng PT-INR có ý nghĩa ở liều 1296 mg/kg/24h. Lý giải cho kết quả này có thể do tác dụng chống đông máu của một số vị thuốc trong viên nang M3PV.

Một số nghiên cứu tại Việt Nam cũng cho thấy tác dụng chống đông máu trên thực nghiệm của chế phẩm có nguồn gốc YHCT. Nghiên cứu của tác

giả Đào Xuân Tinh (2022) cho thấy lô sử dụng Trân châu ngư hoàng hoàn 0,12 viên/kg/ngày có thời gian PT là  $9,96 \pm 1,11$  giây, PT% là  $145,83 \pm 38,33$ , PT INR là  $0,86 \pm 0,10$  không khác biệt so với nhóm chứng sinh học. Lô sử dụng Trân châu ngư hoàng hoàn 0,36 viên/kg/ngày có thời gian PT là  $11,30 \pm 1,59$  giây, PT% là  $113,75 \pm 36,94$ , PT-INR là  $0,97 \pm 0,14$ . Trân châu ngư hoàng hoàn 0,36 viên/kg/ngày làm kéo dài thời gian PT, giảm PT% và tăng PT-INR rõ rệt so với lô mô hình, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  [65].

Đặng Công Thái và cộng sự (2022) cho thấy lô uống Huyết phủ trực ứ hoàn 0,72 viên/kg/ngày có thời gian PT là  $20,77 \pm 3,12$  giây, PT% là  $40,77 \pm 7,08$ , PT-INR là  $1,79 \pm 0,27$ . Huyết phủ trực ứ hoàn liều 0,72 viên/kg/ngày kéo dài PT, tăng PT-INR và giảm PT% so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) [66].

#### ***4.1.4. Ảnh hưởng của viên nang M3PV đến thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT) và aPTT<sub>bệnh-chứng</sub>***

Bảng 3.4 cho thấy aPTT<sub>s</sub> và aPTT<sub>bệnh-chứng</sub> của chuột lô mô hình tăng cao hơn so với lô chứng sinh học, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg và viên nang M3PV liều 432 mg/kg/24h tương đương lô mô hình ( $p > 0,05$ ). Ngược lại, lô uống M3PV liều 1296 mg/kg/24h kéo dài aPTT và tăng aPTT<sub>bệnh-chứng</sub> có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ).

Nghiên cứu của tác giả Đào Xuân Tinh (2022) cho thấy lô uống Trân châu ngư hoàng hoàn liều 0,12 viên/kg/ngày có thời gian aPTTs kéo dài và aPTT<sub>bệnh-chứng</sub> tăng so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Lô uống Trân châu ngư hoàng hoàn liều 0,36 viên/kg/ngày có aPTTs là  $30,36 \pm 4,78$ , aPTT<sub>bệnh-chứng</sub> là  $1,13 \pm 0,18$  tăng cao hơn so với lô mô hình, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  [74]. Nghiên cứu của Đặng Công Thái và cộng sự (2022) cho kết quả Huyết phủ trực ứ hoàn liều 0,72 viên/kg/ngày kéo dài aPTT và tăng aPTT<sub>bệnh-chứng</sub> có ý nghĩa

thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ). Cụ thể, lô chứng sinh học có thời gian aPTTs là  $25,63 \pm 3,61$ , aPTTbệnh-chứng là  $0,95 \pm 0,14$ ; lô uống Huyết phủ trực ứ hoàn liều  $0,72$  viên/kg/ngày có aPTTs là  $34,88 \pm 5,02$  và aPTTbệnh-chứng là  $1,29 \pm 0,19$  [66].

Các nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh một số vị thuốc trong viên nang M3PV có tác dụng kéo dài thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa. Keun Ho Ryu cùng cs (2009) chứng minh tác dụng chống tiểu cầu và chống huyết khối của sự kết hợp *Ginkgo biloba* và cilostazol không đi kèm với thời gian chảy máu tăng lên hoặc kéo dài PT và aPTT, các tác dụng phụ thường gặp của thuốc chống huyết khối trên mô hình *in vitro* [68].

#### ***4.1.5. Ảnh hưởng của viên nang M3PV đến mức độ hủy hoại tế bào gan chuột nhất trắng gây đông máu bằng lipopolysaccharid***

Kết quả nghiên cứu qua bảng 3.5 cho thấy hoạt độ AST trong máu chuột nhất trắng ở lô uống rivaroxaban liều  $10$  mg/kg/24h là  $154,25 \pm 27,93$  UI/L. Viên nang M3PV liều  $432$  mg/kg/24h có hoạt độ AST là  $163,50 \pm 25,56$  và viên nang M3PV liều  $1296$  mg/kg/24h là  $158,13 \pm 25,52$  UI/L đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và lô mô hình ( $p > 0,05$ ). Kết quả hoạt độ ALT trong máu chuột trong lô mô hình là  $65,88 \pm 10,26$  UI/L cao hơn có ý nghĩa thống kê với lô chứng sinh học ( $p < 0,05$ ); lô uống rivaroxaban liều  $10$  mg/kg/24h là  $56,00 \pm 10,23$  và 2 lô uống viên nang M3PV (liều  $432$  mg/kg/24h và  $1296$  mg/kg/24h) đều không thay đổi so với lô chứng sinh học ( $p > 0,05$ ).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp tiêm lipopolysaccharid tĩnh mạch đuôi chuột để gây mô hình đông máu. lipopolysaccharide là một nội độc tố nằm trong lớp màng ngoài của vách vi khuẩn Gram âm, thường được xem là yếu tố chính chịu trách nhiệm trong quá trình gây nên sốc nhiễm khuẩn. Những nghiên cứu trước đây đã chứng minh rằng, sự phát triển của suy đa tạng trong đông máu rải rác trong lòng mạch

(DIC) phụ thuộc vào sự ổn định của đông máu cũng như con đường tiêu sợi huyết. Bên cạnh sự ổn định cục máu đông fibrin, các chất trung gian gây viêm có vai trò quan trọng trong việc kích hoạt hệ thống đông máu trong nhiễm khuẩn huyết dẫn đến DIC [20].  $TNF\alpha$ ,  $IFN\gamma$ ,  $IL-1\beta$  là những chất trung gian gây viêm chính, gây tổn thương tế bào nội mô, tăng tính thấm thành mạch, giãn mạch, rối loạn quá trình đông máu, xu hướng tăng đông, nặng là đông máu rải rác trong lòng mạch, vi huyết khối, suy đa tạng. Gan đóng vai trò quan trọng chống đỡ của vật chủ, rối loạn chức năng gan góp phần khởi động quá trình tiến triển của nhiễm khuẩn. Tổ chức lưới nội mô đóng vai trò làm sạch vi khuẩn và các sản phẩm của vi khuẩn đi từ hệ tiêu hóa vào tĩnh mạch cửa. Rối loạn chức năng gan làm giảm việc loại bỏ những nội độc tố của vi khuẩn, ngăn ngừa phản ứng cytokin thích hợp tại chỗ và cho phép những sản phẩm viêm vào trực tiếp hệ tuần hoàn. Nghiên cứu tác giả Đào Xuân Tinh (2022) cho thấy hoạt độ AST và ALT trong máu chuột ở lô uống Trâu trâu ngẫu nhiên hoàn toàn không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử với  $p > 0,05$  [65].

#### ***4.1.6. Ảnh hưởng của viên nang M3PV đến chức năng thận của chuột nhắt trắng gây đông máu bằng lipopolysaccharid***

Bảng 3.6 cho thấy nồng độ ure và creatinin trong máu chuột nhắt trắng ở lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg/24h và viên nang M3PV cả hai mức liều đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và lô mô hình ( $p > 0,05$ ). Như vậy, chức năng lọc của cầu thận của chuột không bị ảnh hưởng khi uống viên nang M3PV cả hai mức liều 432 mg/kg/24h và 1296 mg/kg/24h.

Nghiên cứu của tác giả Đào Xuân Tinh (2022) cho thấy nồng độ creatinin trong máu chuột ở lô uống Trâu trâu ngẫu nhiên hoàn toàn không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử với  $p > 0,05$  [65]. Như vậy, giống như một số chế

phẩm có nguồn gốc YHCT có tác dụng chống đông máu khác, viên nang M3PV không làm thay đổi chức năng lọc của cầu thận trên mô hình gây đông máu thực nghiệm.

#### **4.2. Bàn luận tác dụng chống xơ vữa động mạch của viên nang M3PV**

Để đánh giá tác dụng chống xơ vữa động mạch của viên nang M3PV, nghiên cứu này theo dõi và đánh giá trên các chỉ tiêu bao gồm cân nặng, các chỉ số lipid máu, các chỉ số đánh giá chức năng gan, hình ảnh mô bệnh học của động mạch chủ, hình ảnh mô bệnh học gan thỏ thực nghiệm sau 10 tuần.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi dùng Atorvastatin làm thuốc tham chiếu, do Atorvastatin thuộc nhóm statin, nhóm thuốc được coi là có tác dụng điều chỉnh RLLPM hiệu quả, có khả năng dung nạp tốt và được sử dụng rộng rãi, có tác dụng cải thiện chức năng nội mạc mạch, ổn định mảng XVDM, chống viêm, chống huyết khối, chống oxy hóa, tăng mật độ xương, có tác dụng tốt với các thành phần lipid máu: giảm LDL-C và TG, tăng HDL-C [69].

Lô mô hình sau 10 tuần cho thỏ uống hỗn hợp dầu cholesterol trong thời gian dài đã làm tăng rõ cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol. Điều này thể hiện tình trạng rối loạn lipid máu. Cùng với sự gia tăng lipid máu, đặc biệt các thành phần mỡ xấu, quá trình peroxy hóa lipid tăng cao. Việc tiêu thụ nhiều chất béo không lành mạnh dẫn đến cơ chế bệnh sinh của rối loạn lipid máu, một yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch và tim mạch bệnh. Chế độ ăn nhiều mỡ cháy làm gia tăng các cholesterol xấu trong máu và tính dễ bị tổn thương của nó đối với quá trình oxy hóa. Quá trình oxy hóa lipid hoạt động như một sự khởi đầu của rối loạn chức năng biểu mô dẫn đến sự phát triển của mảng xơ vữa và xơ vữa động mạch.

Chúng tôi dùng M3PV liều 216 mg/kg/24h (*liều tương đương liều dùng trên người, tính theo hệ số 3*) và liều 648 mg/kg/24h (*liều gấp ba lần liều dùng trên người, tính theo hệ số 3*) trong 10 tuần liên tục để đánh giá tác dụng



điều trị rối loạn lipid máu, được so sánh với thuốc atorvastatin liều 2,4 mg/kg/24h trên thỏ.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, atorvastatin liều 2,4 mg/kg/24h có tác dụng cải thiện các chỉ số lipid máu chung: cholestrol toàn phần, triglycerid, LDL- Cholessterol, HDL-Cholessterol. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của một số tác giả cũng sử dụng atorvastatin làm thuốc chứng dương trong mô hình điều chỉnh rối loạn chuyển hóa lipid máu trên thỏ [34].

#### ***Thay đổi cân nặng thỏ***

Cân nặng là một trong các chỉ số bị ảnh hưởng khi có RLCH lipid [3]. Kết quả bảng 3.7 cho thấy cân nặng trung bình ban đầu của các lô tương đương nhau ( $p > 0,05$ ). Sau 4 tuần, cân nặng thỏ trung bình của các lô đều tăng cao so với ban đầu ( $p < 0,05$ ). Sau 10 tuần, cân nặng thỏ trung bình của các lô 3, 4 và 5 giảm đáng kể so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Điều này có thể do ở các lô điều trị, thuốc đã tác động lên các RLCH lipid vì vậy khiến cân nặng của thỏ thay đổi.

#### ***Thay đổi nồng độ các chỉ số lipid máu***

Khi chuyển hóa lipid bị rối loạn, các thành phần lipid máu tăng cao dẫn đến tăng quá trình oxy hóa sinh ra các gốc tự do thúc đẩy sự hình thành XVĐM [3]. Vì vậy theo dõi ảnh hưởng của thuốc lên các chỉ số lipid máu là chỉ tiêu nghiên cứu quan trọng trong đánh giá tác dụng chống XVĐM của thuốc.

#### ***Thay đổi nồng độ cholesterol toàn phần máu***

Cholesterol toàn phần trong máu bao gồm các cholesterol ở dạng tự do hoặc ở dạng este hóa [70]. Theo kết quả bảng 3.8, tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu nồng độ trung bình cholesterol toàn phần máu các lô thỏ tương đương nhau ( $p > 0,05$ ). Sau 4, 8 và 10 tuần các chỉ số này không thay đổi ở lô 1 ( $p > 0,05$ ), và tăng rõ rệt ở các lô còn lại ( $p < 0,05$ ). Trong đó cholesterol

toàn phần tăng cao nhất ở lô 2, mức độ tăng giảm dần ở lô 5, lô 4 và lô 3 ( $p < 0,05$ ). Sau 10 tuần, mức tăng cholesterol toàn phần máu của lô 3 ( $32,52 \pm 6,73$  mmol/L) và lô 4 ( $35,79 \pm 6,42$  mmol/L) tương đương nhau và thấp hơn lô 2 ( $45,35 \pm 8,63$  mmol/L) ( $p < 0,05$ ). Mức tăng của lô 5 ( $42,44 \pm 7,00$  mmol/L) tương đương lô 2 ( $p > 0,05$ ) và cao hơn so với lô 3 và lô 4 ( $p < 0,05$ ). Kết quả này cho thấy viên nang M3PV liều 216 mg/kg/24h có tác dụng hạ cholesterol toàn phần tương đương atorvastatin 2,4 mg/kg/24h. Viên nang M3PV liều 648 mg/kg/24h chưa thấy có tác dụng lên cholesterol toàn phần máu.

#### *Thay đổi nồng độ triglycerid máu*

Triglycerid là một trong các thành phần quan trọng của lipid máu, trong cơ thể triglycerid được sử dụng trong cơ thể chủ yếu như nguồn năng lượng tương tự vai trò của glucid [70]. Theo kết quả bảng 3.9, tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu nồng độ trung bình triglycerid máu các lô thử tương đương nhau ( $p > 0,05$ ). Sau 10 tuần các chỉ số này không thay đổi ở lô 1 ( $p > 0,05$ ) và tăng rõ rệt ở các lô còn lại ( $p > 0,05$ ). Sau 10 tuần, mức tăng của lô 2 cao hơn rõ rệt so với lô 1 ( $p < 0,05$ ). Lô 3 (uống atorvastatin liều 2,4 mg/kg/24h) và lô 4 (uống M3PV liều 216 mg/kg/24h) làm giảm nồng độ triglycerid so với lô mô hình ở thời điểm sau 10 tuần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ), 2 lô này cho kết quả tác dụng tương đương nhau; trong khi đó lô 5 (uống M3PV 648 mg/kg/24h) xu hướng làm giảm nồng độ triglycerid so với lô mô hình là không đáng kể ( $p > 0,05$ ). Kết quả này cho thấy viên nang M3PV liều 216 mg/kg/24h có tác dụng hạ triglycerid máu tương đương atorvastatin 2,4 mg/kg/24h. Viên nang M3PV liều 648 mg/kg/24h chưa thấy có tác dụng lên triglycerid máu.

#### *Thay đổi nồng độ LDL máu*

LDL do gan tổng hợp, mang nhiều cholesterol đến các tổ chức [80]. LDL tăng trong XVĐM và có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của xơ vữa động mạch [3]. Theo kết quả bảng 3.10, tại thời điểm ban đầu, nồng

độ trung bình LDL máu các lô thử tương đương nhau ( $p > 0,05$ ). Sau 10 tuần các chỉ số này không thay đổi ở lô 1 ( $p > 0,05$ ), và tăng rõ rệt ở các lô còn lại ( $p < 0,05$ ). Sau 10 tuần (bảng 3.10) LDL tăng cao nhất ở lô 2 ( $41,69 \pm 8,55$  mmol/L), mức độ tăng giảm dần ở lô 5 ( $38,47 \pm 6,94$  mmol/L), lô 4 ( $32,15 \pm 6,08$  mmol/L) và lô 3 ( $29,30 \pm 6,67$  mmol/L) ( $p < 0,05$ ). Trong đó mức tăng LDL của lô 2 tương đương lô 5 ( $p > 0,05$ ) và cao hơn các lô còn lại ( $p < 0,05$ ). Mức tăng LDL của lô 3 và lô 4 tương đương nhau ( $p > 0,05$ ). Kết quả này cho thấy viên nang M3PV liều 216 mg/kg/24h có tác dụng hạ LDL tương đương atorvastatin 2,4 mg/kg/24h, chưa thấy tác dụng của viên nang M3PV liều 648 mg/kg/24h lên nồng độ LDL máu thỏ.

#### *Thay đổi nồng độ HDL-cholesterol máu*

HDL có vai trò mang cholesterol dư thừa từ các tổ chức về gan, là loại lipoprotein có vai trò bảo vệ chống xơ vữa động mạch [70]. Theo kết quả bảng 3.11, tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu nồng độ trung bình HDL máu các lô thử tương đương nhau ( $p > 0,05$ ). Sau 10 tuần các chỉ số này không thay đổi ở lô 1 ( $p > 0,05$ ), và tăng ở các lô còn lại ( $p < 0,05$ ). Sau 10 tuần (bảng 3.12), HDL tăng so với thời điểm ban đầu cao nhất ở lô 4 ( $2,72 \pm 0,75$  mmol/L), mức độ tăng giảm dần ở lô 5 ( $2,19 \pm 0,68$  mmol/L), lô 3 ( $2,01 \pm 0,45$  mmol/L) và lô 2 ( $1,49 \pm 0,36$  mmol/L) ( $p < 0,05$ ). Điều này là do nghiên cứu thực hiện trên mô hình gây XVĐM bằng chế độ ăn giàu cholesterol nên các chỉ số cholesterol toàn phần, LDL và HDL đều tăng. Để đánh giá rõ hơn ảnh hưởng của viên nang M3PV lên HDL máu, nghiên cứu so sánh tỉ lệ HDL/LDL của các lô thì chỉ số này của lô 3 là 0,06, lô 4 là 0,08 và lô 5 là 0,05 đều cao hơn so với tỉ lệ này của lô 2 (0,03). Kết quả này cho thấy atorvastatin 2,4 mg/kg/24h và viên nang M3PV ở cả 2 mức liều có xu hướng tăng HDL so với lô mô hình.

Các kết quả trên cho thấy viên nang M3PV liều 216 mg/ngày có tác dụng giảm cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL máu và tăng HDL máu trên

thỏ thực nghiệm so với lô mô hình, tác dụng tương đương atorvastatin 2,4 mg/kg/24h và tốt hơn viên nang M3PV liều 648 mg/kg/24h.

***Ảnh hưởng của M3PV lên mức độ tổn thương và chức năng gan***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 10 tuần uống M3PV ở 2 mức liều 216 mg/kg/24h và 648 mg/kg/24h trong thời gian 10 tuần cho thấy:

M3PV ở cả 2 mức liều 216 mg/kg/24h và 648 mg/kg/24h làm tăng hoạt độ enzym AST, ALT trong máu thỏ so với lô mô hình. M3PV liều 216 mg/kg/ngày làm tăng nồng độ AST cao hơn so với M3PV liều 648 mg/kg/24h (bảng 3.12).

Điều đó cho thấy M3PV không ảnh hưởng tới chức năng gan và không gây tổn thương tế bào gan. Đặc điểm giải phẫu bệnh gan ở tất cả các lô nghiên cứu cũng cho hình ảnh phù hợp với kết quả xét nghiệm hóa sinh, cụ thể gan ở cả lô chứng và 2 lô trị uống M3PV đều thấy có hình ảnh gan bình thường hoặc thoái hóa nhẹ (Ảnh 3.12; 3.13; 3.14; 3.15; 3.16; 3.17; 3.18; 3.19; 3.20; 3.21). Như vậy, M3PV uống liên tục trong thời gian 10 tuần không làm ảnh hưởng đến cấu trúc và chức năng của các tế bào gan.

***Mức độ xơ vữa trên hình ảnh giải phẫu bệnh quai động mạch chủ***

Quá trình XVĐM thường xuất hiện đầu tiên ở động mạch cảnh và động mạch chủ [3]. Trong nghiên cứu này để đánh giá tác dụng chống xơ vữa động mạch của các lô điều trị, sau 10 tuần mỗi lô lấy ngẫu nhiên 5 thỏ để đánh giá mức độ XVĐM qua hình ảnh đại thể và vi thể động mạch chủ.

***Mức độ xơ vữa của động mạch chủ trên đại thể***

Mức độ XVĐM trên đại thể của các nhóm sau 10 tuần, mỗi động mạch lấy đoạn quai động mạch chủ và động mạch chủ ngực, cắt 1 đoạn dài 8 cm (Nhuộm Sudan III đánh giá đại thể, diện tích tổn thương của lòng động mạch), tính % diện tích mảng xơ vữa [61],[62]. Sau 10 tuần, ảnh 3.1 và bảng 3.16 cho thấy tất cả các mẫu bệnh phẩm ở lô chứng sinh học lòng động mạch nhẵn, không có mảng xơ vữa, động mạch bình thường. Lô mô hình có % diện

tích tổn thương trên đại thể tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ( $p < 0,01$ ); Ở các lô uống atorvastatin và 2 lô uống M3PV làm giảm % diện tích tổn thương trên đại thể có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ( $p < 0,01$ ). Như vậy mức độ XVĐM trên đại thể của lô viên nang M3PV 216 mg/kg/24h tương đương với lô atorvastatin 2,4 mg/kg/24h, giảm hơn lô viên nang M3PV 648 mg/kg/24h và lô mô hình.

*Mức độ xơ vữa của động mạch chủ trên vi thể*

Mức độ XVĐM chủ trên vi thể của các nhóm sau 10 tuần theo phân loại tổn thương mô bệnh học của XVĐM theo Jianglin Fan và cộng sự (2015) thành 5 mức độ theo mức độ XVĐM từ nhẹ đến nặng từ độ 0 đến độ 4 [57]. Sau 10 tuần, lô 1: ở tất cả các mẫu bệnh phẩm động mạch chủ đều có cấu trúc bình thường (ảnh 3.2, ảnh 3.3); ở lô 2 (ảnh 3.4 và 3.5), 1/5 số mẫu có XVĐM độ 1, 4/5 số mẫu có XVĐM độ 2; ở lô 3 (ảnh 3.6 và 3.7), 1/5 số mẫu động mạch có cấu trúc bình thường, 3/5 số mẫu có XVĐM độ 1 và 1/5 số mẫu có XVĐM độ 2; lô 4, 1/5 số mẫu động mạch có cấu trúc bình thường, 3/5 số mẫu có XVĐM độ 1 (ảnh 3.9) và 1/5 số mẫu có XVĐM độ 2 (ảnh 3.8); lô 5, 4/5 số mẫu có XVĐM độ 1 (ảnh 3.10) và 1/5 số mẫu có XVĐM độ 2 (ảnh 3.11). Như vậy mức độ XVĐM trên vi thể của lô viên nang M3PV 216 mg/kg/24h tương đương lô atorvastatin 2,4 mg/kg/24h và giảm hơn lô viên nang M3PV 648 mg/kg/24h và lô mô hình.

Kết quả đánh giá giải phẫu bệnh quai động mạch chủ thử nghiệm cho thấy viên nang M3PV liều 216 mg/kg/24h và 648 mg/kg/24h có tác dụng giảm XVĐM so với lô mô hình trên thử nghiệm. Tác dụng giảm XVĐM của viên nang M3PV liều 216 mg/kg/24h tương đương atorvastatin liều 5 mg/kg/24h và tốt hơn viên nang M3PV liều 648 mg/kg/24h. Tác dụng này có thể là do trong các thành phần của viên nang M3PV có chứa các hoạt chất có tác dụng bảo vệ thành mạch, chống oxy hóa, chống XVĐM như frankincense,

ginkgo biloba, curcuma, vitamin E, zinc, pepper extract, selenium [44],[47], [51].

Các kết quả trên cho thấy Viên nang M3PV liều 216 mg/kg/24h và 648 mg/kg/24h có tác dụng giảm XVĐM so với lô mô hình trên thử thực nghiệm. Tác dụng giảm XVĐM của viên nang M3PV liều 216 mg/kg/24h tương đương atorvastatin liều 2,4 mg/kg/24h và tốt hơn viên nang M3PV liều 648 mg/kg/24h thông qua giảm mức tăng cholesterol TP.

Các kết quả nghiên cứu trên mô hình gây XVĐM trên thỏ bằng chế độ ăn giàu cholesterol trong 10 tuần cho thấy viên nang M3PV liều 216 mg/kg/24h có tác dụng chống XVĐM thông qua giảm cholesterol, LDL máu, tăng HDL máu, giảm tổn thương XVĐM trên hình ảnh đại thể và vi thể quai động mạch chủ; có tác dụng chống oxy hóa qua giảm nồng độ LDH, MDA đồng thời làm tăng SOD, GSH và NOS. Các tác dụng này của viên nang M3PV 216 mg/kg/24h tương đương atorvastatin 2,4 mg/kg/24h và tốt hơn viên nang M3PV 648 mg/kg/24h. Kết quả nghiên cứu này góp phần làm rõ cơ chế tác dụng của viên nang M3PV trong điều trị các bệnh lý do XVĐM.

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, sau khi gây vữa xơ mạch trên thỏ, thuốc được cho thỏ uống để đánh giá tác dụng điều trị, làm hồi phục lại tình trạng vữa xơ trên thành mạch thỏ. Kết quả nghiên cứu cho thấy thuốc nghiên cứu thể hiện tác dụng làm giảm lipid máu, giảm rối loạn mỡ máu và kết quả làm giảm nhiễm mỡ gan, đặc biệt làm giảm tổn thương vữa xơ động mạch trên mô hình thỏ gây vữa xơ động mạch bằng chế độ ăn giàu cholesterol. Tác dụng của viên nang M3PV được đánh giá cùng thuốc tham chiếu atorvastatin 2,4 mg/kg/24h. Đây là thuốc thuộc nhóm statin, có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu và chống xơ vữa mạch tốt. Kết quả nghiên cứu cho thấy viên nang liều 216 mg/kg/24h, tương đương với thuốc tham chiếu atorvastatin 2,4 mg/kg/24h, hứa hẹn là một chế phẩm tốt giúp hỗ trợ điều trị rối loạn lipid máu, chống xơ vữa mạch.

## KẾT LUẬN

### 1. Tác dụng chống đông máu của viên nang M3PV trên thực nghiệm

Tác dụng chống đông máu trên mô hình chuột nhắt trắng gây đông máu bằng lipopolysaccharid của mẫu thuốc thử M3PV dạng viên nang cứng kết quả cho thấy:

- M3PV uống liều 432 mg/kg/24h có xu hướng chống đông trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid trên chuột nhắt trắng thông qua làm tăng rõ rệt số lượng tiểu cầu và có xu hướng kéo dài thời gian PT;

- M3PV uống liều 1296 mg/kg/24h thể hiện rõ tác dụng chống đông trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid trên chuột nhắt trắng thông qua làm tăng rõ rệt số lượng tiểu cầu, đồng thời kéo dài thời gian PT và aPTT.

- M3PV cả hai liều 432 mg/kg/24h và 1296 mg/kg/24h không gây hủy hoại tế bào gan và không làm ảnh hưởng đến chức năng thận trên chuột được gây đông máu bằng lipopolysaccharid.

### 2. Tác dụng chống xơ vữa động mạch của viên nang M3PV trên thực nghiệm

Kết quả nghiên cứu tác dụng chống xơ vữa động mạch của M3PV ở 2 mức liều 216 mg/kg/24h và 648 mg/kg/24h trong thời gian 10 tuần cho thấy:

#### 2.1. Tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu:

- M3PV liều 216 mg/kg/24h (liều tương liều dự kiến trên lâm sàng) có tác dụng làm giảm nồng độ TC, TG, LDL-C và làm tăng nồng độ HDL-C so với lô mô hình. Mức độ tác dụng của M3PV liều 216 mg/kg/24h không khác biệt so với atorvastatin.

- M3PV liều 648 mg/kg/24h có tác dụng làm tăng nồng độ HDL-C so với lô mô hình. M3PV liều 648 mg/kg/24h có xu hướng làm giảm nồng độ TC, TG và LDL-C trong máu thỏ.

## **2.2. Tác dụng giảm xơ vữa mạch máu:**

M3PV ở cả 2 mức liều 216 mg/kg/24h và 648 mg/kg/24h có tác dụng làm giảm sự hình thành mảng xơ vữa trên động mạch chủ của thỏ trên kết quả đại thể và giải phẫu bệnh vi thể so với lô mô hình (làm giảm % diện tích tổn thương trên đại thể, giảm mức độ tổn thương trên vi thể).

## **2.3. Tác dụng trên gan:**

- M3PV ở cả 2 mức liều 216 mg/kg/24h và 648 mg/kg/24h làm tăng hoạt độ enzym AST, ALT, tăng bilirubin toàn phần trong máu thỏ so với lô mô hình. Không làm ảnh hưởng đến nồng độ albumin sau 10 tuần nghiên cứu.

- M3PV liều 216 mg/kg/ngày làm tăng nồng độ AST cao hơn so với M3PV liều 648 mg/kg/24h.

## **2.4. Tác dụng trên các chỉ số oxy hóa:**

- M3PV liều 216 mg/kg/ngày làm giảm nồng độ LDH, MDA đồng thời làm tăng nồng độ NOS, GSH có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê.

- M3PV liều 648 mg/kg/24h làm giảm nồng độ LDH đồng thời làm tăng SOD, GSH và NOS có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình.

- Lô uống M3PV ở cả 2 mức liều 216 mg/kg/24h và 648 mg/kg/24h có xu hướng làm giảm nồng độ CRP trong máu so với lô mô hình.



## **KHUYẾN NGHỊ**

Nghiên cứu thực nghiệm cho thấy viên nang M3PV có tác dụng chống đông máu (2 mức liều 432 mg/kg/24h và 1296 mg/kg/24h) và vừa xơ động mạch trên thực nghiệm (2 mức liều là 216 mg/kg/24h và 648 mg/kg/24h). Chúng tôi có kiến nghị như sau: Đánh giá độc tính trên thực nghiệm, sau đó tiến hành các thử nghiệm lâm sàng để chứng minh hiệu quả của sản phẩm, cũng như có thể phát triển thành chế phẩm thuốc trong điều trị các bệnh lý liên quan đến chống đông và chống xơ vữa động mạch.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trường Đại học Y Hà Nội (2012), *Bệnh học Nội khoa*, tập 1, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr.185
2. Nguyễn Thị Hồng Huệ (2013), “Nghiên cứu giá trị NT-PRO-BNP trong nhồi máu cơ tim cấp không ST chênh lên”, *Tạp chí Y dược lâm sàng*, (108), tr.21
3. Hội Tim mạch Việt Nam (2010). *Khuyến cáo 2010 về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa*, Nhà xuất bản Y học
4. Pahwa R, Jialal I. (2021). *Atherosclerosis*. Stat Pearls Publishing
5. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al (2017). Heart disease and stroke statistics. *The American Heart Association*, 135:1–459
6. Nguyễn Văn Thông (2008). *Đột quỵ não, trong “Cấp cứu, điều trị, dự phòng”*, Nhà xuất bản Y học, 7-10.
7. Huỳnh Văn Minh (2014), "*Vữa xơ động mạch*", *Giáo trình sau đại học, Tim mạch học, Trường Đại học Y-Dược Huế*, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 202-214.
8. Sah R (2006), "Subclinical atherogenesis", *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*, 2th Edition, pp. 240-243
9. Anwaruddin S, Topol EJ (2008), "Inflammation Status – Textbook of Interventional Cardiology (Vol 5)", *Saunders Elsevier, Philadelphia*, pp.3-22
10. Lee T, et al. (2011), "Impact of coronary plaque morphology assessed by optical coherence tomography on cardiac troponin elevation in patients with elective stent implantation", *Circ. Cardiovasc. Intervention*, 4, pp. 378-386

- 11 Stary HC (2000), "Natural History and Histological Classification of Atherosclerotic Lesions – An Update", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20, pp.1177 – 1178.
- 12 Szterk A., Zmysłowski A. (2017). Current knowledge on the mechanism of atherosclerosis and pro-atherosclerotic properties of oxysterols. *Lipids in Health and Disease*, vol. 16, pp. 188.
- 13 Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al (2013). ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 129: S49-S73, 2014.
- 14 Perez-Martinez P, Katsiki N, Mikhailidis DP (2020). The Role of n-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease: Back to the Future. *Angiology*, 71(1):10-16.
- 15 Esper RJ, Nordaby RA (2019). Cardiovascular events, diabetes and guidelines: the virtue of simplicity. *Cardiovasc Diabetol*, 18(1):42.
- 16 Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al (2014). ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 63:2899– 2934.
- 17 Nguyễn Trọng Thông (2011). *Thuốc điều trị rối loạn lipoprotein máu*, *Dược lý học*, tập 2, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, tr.176-185.
- 18 Phạm Thanh Tùng, Trọng Việt Bình, Nguyễn Trọng Thông, Phạm Thị Vân Anh (2017). Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của viên nang Vinatan trên mô hình gây rối loạn lipid máu ngoại sinh. *Tạp chí Dược học*, 489, tr.42-44

- 19 Võ Văn Chi (2021). *Từ điển Cây thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học. tr.265- 266, 991-992, 1032-1033.
- 20 Bộ môn Huyết học – Truyền máu (2006). *Bài giảng Huyết học – Truyền máu sau đại học*. Nhà xuất bản y học. Hà Nội, tr.247
- 21 Trần Quốc Bảo (2012). *Xơ vữa động mạch. Bài giảng Nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, tr.136 - 148.
- 22 Trường Đại học Y Hà Nội - Khoa y học cổ truyền (2012). *Xơ vữa động mạch*. Bệnh học nội khoa y học cổ truyền, Nhà xuất bản Y học.
- 23 Lương y Nguyễn Thiên Quyển (1998). *Chẩn đoán phân biệt chứng hậu trong Đông y*, Nhà xuất bản Mũi Cà Mau, Hội Y học cổ truyền Hà Nội, tr, 201-215.
- 24 Hoàng Bảo Châu (1997), *Đàm thấp, Nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, tr.326-343.
- 25 Tuệ Tĩnh (1999), “Đàm ẩm”, Tuệ Tĩnh toàn tập, Nhà xuất bản Y học
- 26 孙广仁,郑洪新主编.中医基础理论[M].北京:中国中医药出版社,2012:78,258,209.
- Tôn Quảng Nhân, Trịnh Hồng Tân, biên tập. *Lý thuyết cơ bản về Y học cổ truyền Trung Quốc [M]. Bắc Kinh: Nhà xuất bản Y học cổ truyền Trung Quốc, 2012:78,258,209.*
- 27 Zhong XN, Wang HH, Hu XQ et al. (2013). Effects of Naoxintong on atherosclerosis and inducible nitric oxide synthase expression in atherosclerotic rabbit". *Chin Med J (Engl)*, 126(6), pp. 1166 – 1170.
- 28 Dương Lập Vân (2015). Nghiên cứu hiệu quả điều trị 75 bệnh nhân nhồi máu não trên lâm sàng bằng Y học hiện đại và Y học cổ truyền. *Tạp chí thuốc Đông y và Con người, tỉnh Liêu Ninh, Trung Quốc, 2015 (1), 248-249.*

- 29 Fu WJ, Lei T, Nie H et al (2017). Anti-atherosclerosis and cardio-protective effects of the Angong Niuhuang Pill on a high fat and vitamin D3 induced rodent model of atherosclerosis. *Journal of Ethnopharmacology*, 195(4), pp. 118-126.
- 30 Nguyễn Thị Giang cùng cs (2018), Xây dựng mô hình và bước đầu đánh giá tác dụng chống huyết khối của cao giàu saponin tam thất hoang trên chuột thí nghiệm, *Tạp chí dược học*, số 6, tr.9-15
- 31 Lê Thị Tâm (2017), “Nghiên cứu tác dụng chống ngưng tập tiểu cầu của các phân đoạn dịch chiết sâm vũ điệp (*Panax bipinnatifidus* Seem.) và tam thất hoang (*Panax stipuleanatus* H.T. Tsai et K. M. Feng) in vitro”, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ Đại học, Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội.
- 32 Nguyễn Thị Tuyết Trinh (2017), “Nghiên cứu tác dụng chống đông máu của các phân đoạn dịch chiết sâm vũ điệp (*Panax bipinnatifidus* Seem.) và tam thất hoang (*Panax stipuleanatus* H.T. Tsai et K. M. Feng) in vitro”, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ Đại học, Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội.
- 33 Nguyễn Lê Thanh Tuyền, Đoàn Trí Hạnh Dung, Ngô Thị Ngọc Yến, Trần Thị Vân Anh, Đỗ Thị Hồng Tươi (2018), Khảo sát độc tính cấp và tác động chống đông máu của huyết giác (*Dracaena cambodiana* Pierre ex Gagnep., Dracaenaceae), *Tạp chí Dược học* – 6/2018, số 506 năm 58, tr 50-53.
- 34 Lê Thị Minh Phương (2019). *Nghiên cứu tác dụng chống oxy hóa và xơ vữa động mạch của viên nang mềm Ích trí vương trên thực nghiệm và lâm sàng*. Luận án tiến sĩ, Viện Y học cổ truyền Quân đội.
- 35 Phạm Tử Dương Nguyễn Thế Khánh (2005). *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, tr 40, 101, 108, 118 - 140.

- 36 Nguyễn Thị Thúy, Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Duy Như (2015). Giáng chỉ tiêu khát linh điều trị rối loạn lipid máu trên động vật đái tháo đường týp 2 thực nghiệm. *Tạp chí Dược học*, 473, tr.48- 52
- 37 Phạm Thanh Tùng, Trương Việt Bình, Nguyễn Trọng Thông, Phạm Thị Vân Anh (2017). Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của viên nang Vinatan trên mô hình gây rối loạn lipid máu ngoại sinh. *Tạp chí Dược học*, 489, tr.42-44.
- 38 Phạm Thanh Tùng (2019). *Nghiên cứu tính an toàn và tác dụng của viên nang cứng Vinatan trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu trên thực nghiệm và lâm sàng*. Luận văn Tiến sĩ, Trường HVYDCT Việt Nam.
- 39 Yu PX, Zhou QJ, Zhu WW, et al (2013). Effects of quercetin on LPS-induced disseminated intravascular coagulation (DIC) in rabbits. *Thromb Res*; 131(6): e270-273.
- 40 Wienen W, Stassen JM, Priepke H, Ries UJ, Huel N (2007). Antithrombotic and anticoagulant effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran, and its oral prodrug, dabigatran etexilate, in a rabbit model of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*, 5(6):1237-1242.
- 41 Hagimori, M, Kamiya, S, Yamaguchi, Y, Arakawa, M. Improving frequency of thrombosis by altering blood flow in the carrageenan-induced rat tail thrombosis model. *Pharmacol Res*. 2009; 60 (4):320–323.
- 42 Wakefield, T. W., Wroblewski, S. K., Sarpa, M. S., et al (1991). Deep venous thrombosis in the baboon: an experimental model. *Journal of vascular surgery*, 14(5), 588–598. <https://doi.org/10.1067/mva.1991.32030>.

- 43 Li, W., Nieman, M., & Sen Gupta, A. (2016). Ferric Chloride-induced Murine Thrombosis Models. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (115), 54479. <https://doi.org/10.3791/54479>.
- 44 Xu, L. L., Chen, Z. C., He, M. L., et al (2024). Characteristic cembrane-type diterpenoids with nitric oxide inhibitory activity from the gum resin of *Boswellia carterii* Birdw. *Fitoterapia*, 176, 106000.
- 45 Đỗ Tất Lợi (2009), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 227-230, 370-372, 435-436, 774-775.
- 46 Bộ Y tế (2017), *Dược điển Việt Nam V*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
- 47 Trần Đức Hậu (2007), *Hóa Dược*, Bộ Y Tế, NXB Y Học, Tập 1, tr. 245- 249.
- 48 Arrigoni Oreste, and De Tullio Mario C (2002), "Ascorbic acid: much more than just an antioxidant". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- General Subjects*, Vol 1569(1-3), p 1-9.
- 49 Bộ Y tế (2022), *Dược thư quốc gia Việt Nam, lần xuất bản thứ ba*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội.
- 50 Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. (2001). Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *National Academy of Medicine*.
- 51 Haase, H., & Rink, L. (2014). Multiple impacts of zinc on immune function. *Metallomics*, 6(7), 1175-1180.
- 52 Ashokkumar, K., Murugan, M., Dhanya, MK, et al (2021). Hóa thực vật và tiềm năng chữa bệnh của tinh dầu hạt tiêu đen [*Piper nigrum* (L.)] và piperine: Một đánh giá. *Khoa học thực vật lâm sàng*, 7 (1), 1-11.
- 53 Dusso, A. S. (2011). Kidney disease and vitamin D levels: 25 hydroxyvitamin D, 1, 25-dihydroxyvitamin D, and VDR activation. *Kidney international supplements*, 1(4), 136-141.

- 54 Đỗ Trung Đàm (2006), Phương pháp ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm. Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo. Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật. *Tạp chí dược học*, số 479, tr. 38-41.
- 55 Wang, B., Wu, S. M., Wang, T., Liu, K., Zhang, G., Zhang, X. Q., ... & Fang, C. C. (2012). Pre-treatment with bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibits systemic intravascular coagulation and attenuates organ dysfunction in lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation rat model. *Chinese medical journal*, 125(10), 1753-1759.
- 56 Liu, J., Nishida, M., Inui, H., Chang, J., Zhu, Y., Kanno, K., ... & Sakata, Y. (2019). Rivaroxaban suppresses the progression of ischemic cardiomyopathy in a murine model of diet-induced myocardial infarction. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 26(10), 915-930.
- 57 Hà, T. T., Tinh, Đ. X., Vân Anh, P. T. & Loan, N. T. T. (2022), Tác dụng chống đông của viên hoàn Trân châu ngưu hoàng hoàn trên thực nghiệm. *Tạp chí nghiên cứu học* 151, 247–254.
- 58 Fan, J., Kitajima, S., Watanabe, T., et al (2015). Rabbit models for the study of human atherosclerosis: from pathophysiological mechanisms to translational medicine. *Pharmacology & therapeutics*, 146, 104-119.
- 59 Zhang, Y., Fatima, M., Hou, S., et al. (2021). Research methods for animal models of atherosclerosis. *Molecular medicine reports*, 24(6), 1-14.



- 60 Pham Thuy Phuong, Pham Quoc Binh, Dinh Thi Hong Minh, và cộng sự (2021). Effects of Hamo NK hard capsule on experimental atherosclerosis model | Request PDF. *J Med Res*;8(5).
- 61 Vohnout, B., Vachulová, A., Blazícek, P., et al (2008). Evaluation of alternative calculation methods for determining LDL cholesterol. *Vnitr Lek*, 54(10), 961-964.
- 62 Zhao, L., Zhang, S., Su, Q., & Li, S. (2021). Effects of withdrawing an atherogenic diet on the atherosclerotic plaque in rabbits. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22(1), 1-10.
- 63 Lin, Y., Bai, L., Chen, Y., et al (2015). Practical assessment of the quantification of atherosclerotic lesions in apoE<sup>-/-</sup>mice. *Molecular Medicine Reports*, 12(4), 5298-5306.
- 64 Fu, J. F., Fang, Y. L., Liang, L., et al (2009). A rabbit model of pediatric nonalcoholic steatohepatitis: the role of adiponectin. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 15(8), 912.
- 65 Lê Quang Cường chủ biên (2015). *Hướng dẫn thử nghiệm phi lâm sàng và lâm sàng đông y, thuốc từ dược liệu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
- 66 Đào Xuân Tinh (2022). *Đánh giá độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng chống đông máu của Trân Châu Ngưu Hoàng Hoàn trên động vật thực nghiệm*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện Y dược học Cổ truyền Việt Nam, Hà Nội.
- 67 Đặng Công Thái, Trịnh Hoài Nam, và cộng sự (2023). Tác dụng chống đông của viên hoàn Huyết phủ trục ú hoàn trên thực nghiệm. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 160(12V2), 275–281.
- 68 Chen, T. R., Wei, L. H., Guan, X. Q., et al. Z. (2019). Biflavones from Ginkgo biloba as inhibitors of human thrombin. *Bioorganic chemistry*, 92, 103199

- 69 Ryu, K. H., Han, H. Y., Lee, S. Y., et al (2009). Ginkgo biloba extract enhances antiplatelet and antithrombotic effects of cilostazol without prolongation of bleeding time. *Thrombosis Research*, 124(3), 328-334.
- 70 Bộ Y tế (2015). *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết, chuyển hóa*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr.208-219, 255-265.
71. K.-A., Barter, P.J. Rye (2014). High density lipoprotein structure, function, and metabolism. Cardioprotective functions of HDLs. *J. Lipid Res.*, vol. 55, pp. 168 – 179