

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



LÊ HUYỀN TRANG

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP, BÁN TRƯỜNG DIỄN
VÀ TÁC DỤNG ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN LIPID MÁU CỦA
VIÊN NANG CỨNG “TIÊU TÍCH GIÁNG PHÌ - HV”
TRÊN THỰC NGHIỆM**

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2024

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



LÊ HUYỀN TRANG

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP, BÁN TRƯỜNG ĐIỂN
VÀ TÁC DỤNG ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN LIPID MÁU CỦA
VIÊN NANG CỨNG “TIÊU TÍCH GIÁNG PHÌ - HV”
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. Phạm Việt Hoàng**
- 2. TS. Trần Văn Thanh**

HÀ NỘI – 2024

LỜI CẢM ƠN

Hoàn thành luận văn này, với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được gửi lời cảm ơn đến Đảng ủy, Ban Giám hiệu, Phòng đào tạo Sau Đại học, các Bộ môn, Khoa phòng Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, là nơi trực tiếp đào tạo và tận tình giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận văn.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới TS. Phạm Việt Hoàng và TS. Trần Văn Thanh, người thầy hướng dẫn trực tiếp luôn theo sát, thường xuyên giúp đỡ, cho tôi nhiều ý kiến quý báu, sát thực trong quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban giám đốc, Trung tâm Dược lý lâm sàng, Đại học Y Hà Nội và Bộ môn Dược lý, Viện đào tạo Dược, Học viện Quân Y đã quan tâm, tạo điều kiện tốt nhất cho tôi trong việc thu thập, hoàn thiện số liệu và nghiên cứu để hoàn thành đề tài.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn đến các thầy, các cô trong Hội đồng thông qua đề cương luận văn đã cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong quá trình hoàn thiện luận văn này.

Tôi vô cùng biết ơn gia đình, bạn bè, anh chị em đồng nghiệp và tập thể học viên lớp Cao học K14 đã động viên, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận văn.

Xin trân trọng cảm ơn!

Học viên

Lê Huyền Trang

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Lê Huyền Trang**, Học viên lớp Cao học K14 chuyên ngành Y học cổ truyền - Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, xin cam đoan:

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

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

Hà Nội, ngày 4 tháng 6 năm 2024

Người viết cam đoan

Lê Huyền Trang

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ALT	: Chỉ số men gan (Alanine aminotransferase)
AST	: Chỉ số men gan (Aspartate aminotransferase)
BC	: bạch cầu
CM	: Chylomicron
HC	: hồng cầu
HDL- C	: Lipoprotein có tỷ trọng cao
HGB	: hemoglobin
HTC	: hematocrit
IDL	: Lipoprotein có tỷ trọng trung gian
LD ₅₀	: Lethal Dose 50, liều gây chết trung bình
LDL- C	: Lipoprotein có tỷ trọng thấp
LP	: Lipoprotien
MTP	: microsomal TG tranfer protein
PCSK9	: proprotein convertase subtilisin kexin 9
PL	: Phospholipid
RLLPM	: Rối loạn lipid máu
TC	: tiểu cầu
TC	: Cholesterol
TG	: Triglycerid
VLDL	: Lipoprotein có tỷ trọng rất thấp
XVĐM	: xơ vữa động mạch
YHCT	: y học cổ truyền
YHHĐ	: y học hiện đại

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Tổng quan về hội chứng rối loạn lipid máu theo y học hiện đại	3
1.1.1. Định nghĩa rối loạn Lipid máu	3
1.1.2. Nguyên nhân của rối loạn lipid máu	3
1.1.3. Phân loại rối loạn lipid máu	5
1.1.4. Cơ chế bệnh sinh	6
1.1.5. Triệu chứng	9
1.1.6. Chẩn đoán	10
1.1.7. Điều trị	11
1.2. Tổng quan rối loạn lipid máu theo y học cổ truyền	14
1.2.1. Mối liên quan giữa hội chứng rối loạn lipid máu và chứng đàm thấp	14
1.2.2. Bệnh nguyên bệnh cơ	15
1.2.3. Phân thể và điều trị	17
1.3. Tổng quan về chế phẩm viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi – HV” sử dụng trong nghiên cứu	20
1.3.1. Xuất xứ bài thuốc	20
1.3.2. Thành phần bài thuốc	20
1.3.3. Phân tích bài thuốc	21
1.3.4. Tác dụng và chỉ định	22
1.3.5. Quy trình bào chế	22
1.4. Tổng quan về đánh giá độc tính cấp, bán trường diễn và mô hình đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu trên động vật thực nghiệm	22
1.4.1. Một số vấn đề về đánh giá độc tính cấp, bán trường diễn	22
1.4.2. Tổng quan về các mô hình gây rối loạn lipid máu trên động vật thực nghiệm	23
1.5. Tình hình nghiên cứu thảo dược và bài thuốc điều trị chứng rối loạn lipid máu	24

1.5.1. Trên thế giới.....	24
1.5.2. Tại Việt Nam.....	26
CHƯƠNG 2 . CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.	28
2.1. Chất liệu nghiên cứu	28
2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu	28
2.1.2. Thuốc đối chứng	28
2.1.3. Đối tượng nghiên cứu	29
2.1.4. Thiết bị, hoá chất phục vụ nghiên cứu.....	29
2.2. Phương pháp nghiên cứu	30
2.2.1. Đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của Viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi - HV” trên thực nghiệm.....	30
2.2.2.Đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của Viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi - HV” trên thực nghiệm	33
2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:	35
2.4. Xử lý số liệu:.....	35
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	37
3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn	37
3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp.....	37
3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn.....	38
3.2. Kết quả đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu ngoại sinh	59
3.2.1. Kết quả gây mô hình rối loạn lipid máu bằng hỗn hợp dầu cholesterol.....	59
3.2.2. Kết quả đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu ngoại sinh trên chuột cống trắng	61
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	67
4.1. Bàn luận về độc tính cấp, bán trường diễn của viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi –HV” trên thực nghiệm	67
4.1.1. Bàn luận về độc tính cấp của viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi –HV” trên thực nghiệm	67

4.1.2. Bàn luận về bán trường diễn của viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi –HV” trên thực nghiệm.....	69
4.2. Bàn luận về tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu ngoại sinh của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi –HV trên thực nghiệm.	73
KẾT LUẬN	83
KIẾN NGHỊ	85
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Rối loạn lipid máu nguyên phát.....	3
Bảng 1.2.	Rối loạn lipid máu thứ phát	5
Bảng 1.3.	Bảng phân loại của Fredrickson	6
Bảng 1.4.	Đánh giá rối loạn lipid máu theo NCEP APIII.....	11
Bảng 3.1.	Kết quả nghiên cứu độc tính cấp Viên nang cứng “Tiêu tích giáng phì - HV”.....	37
Bảng 3.2.	Ảnh hưởng của Tiêu tích giáng phì - HV” đến thể trọng chuột .	38
Bảng 3.3.	Ảnh hưởng của Tiêu tích giáng phì - HV” đến số lượng hồng cầu trong máu chuột cống trắng	39
Bảng 3.4.	Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phì - HV” đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột.....	40
Bảng 3.5.	Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phì - HV” đến hematocrit trong máu chuột	41
Bảng 3.6.	Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phì - HV đến thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột	42
Bảng 3.7.	Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phì - HV” đến số lượng bạch cầu trong máu chuột.....	43
Bảng 3.8.	Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phì - HV” đến công thức bạch cầu trong máu chuột	44
Bảng 3.9.	Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phì - HV” đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột	45
Bảng 3.10.	Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phì - HV” đến hoạt độ AST (GOT) trong máu chuột.....	46
Bảng 3.11.	Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phì - HV” đến hoạt độ ALT (GPT) trong máu chuột	47

Bảng 3.12.	Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phì - HV” đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu chuột.....	48
Bảng 3.13.	Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phì - HV” đến nồng độ albumin trong máu chuột.....	48
Bảng 3.14.	Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phì - HV” đến nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột.....	49
Bảng 3.15.	Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phì - HV” đến nồng độ creatinin trong máu chuột.....	50
Bảng 3.16.	Bảng đánh giá tổn thương mô bệnh học.....	51
Bảng 3.17.	Kết quả so sánh các chỉ số nghiên cứu giữa lô chứng bệnh lý với lô chứng sinh lý tại cùng một thời điểm đánh giá.....	59
Bảng 3.18.	Kết quả so sánh các chỉ số nghiên cứu ở lô chứng bệnh lý so sánh ở các thời điểm sau so với thời điểm trước.....	60
Bảng 3.19.	Hàm lượng cholesterol toàn phần (mmol/L) trong máu chuột...	61
Bảng 3.20.	Hàm lượng triglycerid (mmol/L) trong máu chuột.....	62
Bảng 3.21.	Hàm lượng HDL-Cholesterol máu (mmol/L) chuột.....	63
Bảng 3.22.	Hàm lượng LDL-Cholesterol (mmol/L) máu chuột.....	64
Bảng 3.23.	Hàm lượng VLDL-Cholesterol máu (mmol/L) chuột.....	65
Bảng 3.24.	Chỉ số Atherogenic index (A.I)	66

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Chuyển hóa lipoprotein nội và ngoại sinh	8
Hình 3.1.	Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (chuột #03) (HE x 400)	52
Hình 3.2.	Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (chuột #04) (HE x 400)	52
Hình 3.3.	Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (chuột #05) (HE x 400)	53
Hình 3.4.	Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 (chuột #41) (HE x 400).....	53
Hình 3.5.	Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 (chuột #42) (HE x 400).....	53
Hình 3.6.	Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 (chuột # 44) (HE x 400).....	54
Hình 3.7.	Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 (chuột #31) (HE x 400).....	54
Hình 3.8.	Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 (chuột #33) (HE x 400).....	54
Hình 3.9.	Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 (chuột #35) (HE x 400).....	55
Hình 3.10.	Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (chuột #03) (HE x 400)	55
Hình 3.11.	Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (chuột #04) (HE x 400)	56
Hình 3.12.	Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (chuột #05) (HE x 400)	56
Hình 3.13.	Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 (chuột # 41) (HE x 400)	57
Hình 3.14.	Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 (chuột #42) (HE x 400)	57
Hình 3.15.	Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 (chuột #44) (HE x 400)	57
Hình 3.16.	Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 (chuột #31) (HE x 400)	57
Hình 3.17.	Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 (chuột #33) (HE x 400)	58
Hình 3.18.	Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 (chuột #35) (HE x 400)	58

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn lipid máu (Dyslipidemia, RLLPM) là một trong những bệnh rối loạn chuyển hóa được xác định khi có một hoặc nhiều thông số lipid bị rối loạn [1]. Do thói quen sinh hoạt năng lượng nhập vào ngày càng nhiều, năng lượng tiêu hao ngày càng ít của loài người mà tỉ lệ mắc bệnh này ngày càng tăng cao, hơn nữa xu thế đang ngày càng trẻ hóa.

Theo nghiên cứu dịch tễ học toàn cầu về rối loạn lipid máu nồng độ LDL-cholesterol trong huyết tương tăng cao là yếu tố nguy cơ tử vong đứng thứ 15 vào năm 1990, tăng lên thứ 11 vào năm 2007 và thứ 8 vào năm 2019. Gánh nặng toàn cầu rối loạn lipid máu đã tăng lên trong 30 năm qua [2]. Tại Trung Quốc một nghiên cứu năm 2015 trên 5320 trường hợp tại tỉnh Hiệp Tây ghi nhận có 1138 trường hợp mắc RLLPM, chiếm 25,5%. Trong đó thanh thiếu niên là 255 trường hợp chiếm 11,8%; người trung tuổi chiếm 560 trường hợp chiếm 29,1%; còn lại người cao tuổi là 310 trường hợp chiếm 25,2% [3]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Phạm Thị Kiều Chinh năm 2016 tại huyện Vũ Thư – Thái Bình trên đối tượng từ 30-60 tuổi, tỷ lệ RLLPM là 53,4% [4]. Năm 2023, nghiên cứu của Nguyễn Thị Hà trên 188 bệnh nhân đột quỵ não có 68.6% bệnh nhân có rối loạn lipid máu [5].

RLLPM triệu chứng rất mơ hồ, nếu không điều trị kịp thời bệnh này sẽ trở thành nhân tố cực kỳ nguy hiểm gây nên nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực, viêm tụy, đái tháo đường, gan nhiễm mỡ...

Y học hiện đại (YHHĐ) điều trị cũng đã rất phổ biến như sử dụng nhóm thuốc statin, ezetimibe, fibrate, chất ức chế PCSK9 (proprotein convertase subtilisin kexin 9), chất ức chế MTP (microsomal TG transfer protein) [6]... Tuy đem lại hiệu quả điều trị cao nhưng vẫn đang còn các trường hợp chống chỉ định. Y học cổ truyền (YHCT) điều trị RLLPM theo hướng tiêu bản cùng trị, đã có những thành công nhất định, vừa cải thiện về mặt bệnh lý vừa nâng cao chất lượng cuộc sống của người bệnh, hơn nữa lại ít tác dụng phụ, tính an toàn cao, có thể sử dụng lâu dài. Hiện nay có rất nhiều tác giả trên thế giới cũng như Việt Nam nghiên cứu về vấn đề này.

Điều này cho thấy việc tìm ra một phương pháp điều trị RLLPM toàn diện vẫn là một vấn đề cấp thiết được các nhà khoa học quan tâm. Viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi - HV” dựa trên bài thuốc kinh nghiệm của Tiến sĩ Phạm Việt Hoàng đã sử dụng có hiệu quả dưới dạng cao lỏng trong điều trị RLLPM trong nhiều năm. Để tiện lợi cho việc sử dụng, bài thuốc được cải dạng thành chế phẩm viên nang cứng.

Để có cơ sở khoa học về tính an toàn và tác dụng dược lý của chế phẩm, chúng tôi tiến hành đề tài “**Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi - HV” trên thực nghiệm**” với 2 mục tiêu:

- 1. Đánh giá độc tính cấp, bán trường diễn của viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi - HV” trên thực nghiệm.*
- 2. Đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu ngoại sinh của viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi - HV” trên thực nghiệm.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về hội chứng rối loạn lipid máu theo y học hiện đại

1.1.1. Định nghĩa rối loạn Lipid máu

“ Rối loạn lipid máu là tình trạng mất cân bằng giữa các thành phần lipoprotein trong máu. Rối loạn này xảy ra ngay từ khi tỷ lệ các thành phần của lipid trong máu có sự thay đổi, mặc dù giá trị tuyệt đối nồng độ các thành phần lipid máu chưa tăng” [7].

“Rối loạn lipid máu là sự tăng bất thường TC (cholesterol) và/ hoặc TG (triglycerid) và/ hoặc tăng LDL-C (low density lipoprotein) hoặc giảm bất thường HDL-C (high-density lipoprotein)” [8]

1.1.2. Nguyên nhân của rối loạn lipid máu

1.1.2.1. Rối loạn lipid máu nguyên phát (di truyền)

Rối loạn di truyền có thể gây ra quá nhiều hay thiếu hụt lipoprotein. Lipoprotein bị rối loạn có thể là LDL-C, lipoprotein (a), lipoprotein tồn lưu (phần dư lại của lipoprotein sau khi bị lấy đi triglyceride-lipoprotein remnants), lipoprotein giàu triglyceride (gồm chylomicron, chylomicron tồn lưu và VLDL-C (very low density lipoprotein)), hay HDL-C (Bảng 1.1) [8] [9].

Bảng 1.1. Rối loạn lipid máu nguyên phát.

Bệnh lý	Phương thức di truyền	Rối loạn Lipoprotein	Sinh bệnh học	Rối loạn sinh hoá	Biểu hiện lâm sàng
Tăng cholesterol					
Tăng cholesterol gia đình	Trội, NST thường	↑↑↑ LDL	Thiếu thụ thể LDL	Giảm thanh lọc IDL và LDL ở huyết tương	U vàng gân, vữa xơ sớm
Thiếu apo B gia đình	Trội, NST thường	↑↑ LDL	Đột biến apo B	Như trên	Như trên

Bệnh lý	Phương thức di truyền	Rối loạn Lipoprotein	Sinh bệnh học	Rối loạn sinh hoá	Biểu hiện lâm sàng
Tăng cholesterol đa gen		↑ LDL	không rõ	không rõ	Vữa xơ sớm
Tăng triglycerid					
Thiếu lipoprotein lipase gia đình	Lặn, NST thường	↑chylomicron	Thiếu Lplipase	↓Phân huỷ TG	U vàng nhú, viêm tụy
Tăng triglycerid gia đình	Trội, NST thường	↑VLDL (↑chylomicron)	Không rõ	↑tiết VLDL giàu TG	U vàng nhú, vữa xơ sớm, (viêm tụy)
Tăng lipid hỗn hợp					
Tăng lipid hỗn hợp gia đình	Trội, NST thường	↑VLDL và / hoặc ↑LDL, ↓HDL	Không rõ	↑tiết VLDL	Vữa xơ sớm
Loạn beta lipoprotein	Lặn, NST thường	↑IDL, ↑chylo, ↓LDL, ↓HDL	ApoE2 isoforms và 1 bệnh gây ↑ VLDL	↓phân huỷ LP giàu TG do thiếu apoE isoform	U vàng củ, u vàng gan tay gan chân, vữa xơ sớm (chỉ khi có tăng lipid máu)

↑: tăng; ↓: giảm

1.1.2.2. Rối loạn lipid máu thứ phát

Nguyên nhân gây rối loạn lipid máu thứ phát thường gặp nhất là lối sống tĩnh tại, ăn nhiều thức ăn giàu chất béo bão hòa, cholesterol và mỡ động vật.

Những nguyên nhân khác là sau bệnh lý đái tháo đường, bệnh nhân nghiện rượu, bệnh thận mạn tính. Ở mỗi bệnh, chỉ số lipoprotein lại có sự thay đổi nhất định (Bảng 1.2) [8] [10].

Bảng 1.2. Rối loạn lipid máu thứ phát

Bệnh lý	Rối loạn Lipid	Rối loạn lipoprotein
Đái tháo đường	↑TG	↑VLDL, ↓HDL (chylomicron)
Hội chứng thận hư	↑Cholesterol (TG)	↑LDL, (↑VLDL)
Tăng ure máu	↑TG	↑VLDL
Suy tuyến giáp	↑Cholesterol	↑LDL, (↑VLDL)
Bệnh gan tắc nghẽn	↑Cholesterol	↑LpX
Nghiện rượu	↑TG	↑VLDL, ↓HDL
Dùng thuốc tránh thai	↑TG	↑VLDL, ↓HDL
Các thuốc ức chế beta giao cảm	↑TG	↑VLDL, ↓HDL
Isotretinion (13-cis-retioic Acid)	↑TG	↑VLDL, (↑chylomicron), ↓HDL

↑: tăng ↓: giảm

1.1.3. Phân loại rối loạn lipid máu

1.1.3.1. Phân loại của De Gennes (1971) [1]

Có 3 typ rối loạn lipid máu, chỉ dựa vào cholesterol và triglycerid:

- Hội chứng tăng cholesterol máu đơn thuần:

- Cholesterol máu tăng cao
- Triglycerid bình thường
- Tỷ lệ cholesterol/ triglycerid > 2,5
- LDL tăng

- Hội chứng tăng triglycerid máu đơn thuần:

Triglycerid máu tăng rất cao, cholesterol máu bình thường hoặc tăng nhẹ. Tỷ lệ triglycerid/ cholesterol >2,5. LDL bình thường hoặc giảm. Chylomicron tăng cao đơn thuần hoặc VLDL tăng cao đơn thuần, hoặc tăng cả 2.

- Hội chứng tăng lipid máu hỗn hợp:

Cholesterol tăng vừa phải, triglycerid tăng cao.

Tỷ lệ cholesterol/ triglycerid < 2,5. LDL tăng hoặc tăng VLDL và IDL.

Cách phân loại này tiện sử dụng trên lâm sàng.

1.1.3.2. Phân loại của Fredrickson (phân loại quốc tế)

Năm 1965, Fredrickson căn cứ vào kỹ thuật điện di và siêu ly tâm, phân loại rối loạn Lipid máu thành 5 typ.

Bảng 1.3. Bảng phân loại của Fredrickson (phân loại quốc tế)

Loại lipid máu \ Typ	I	Ia	Ib	III	IV	V
Cholesterol	↑	↑↑	↑	↑	↑	↑
Triglycerid	↑↑		↑	↑	↑↑	↑↑
Chylomicron	↑↑					↑
VLDL			↑		↑↑	
LDL	↓	↑	↑			
IDL					↑	

↑: tăng; ↑↑: tăng cao; ↓: giảm

Theo Turpin G (1989), các trường hợp tăng lipoprotein máu thường gặp ở 3 typ: IIa, IIb, IV. Các typ I, III, V rất ít xảy ra. 90% các trường hợp tăng lipoprotein máu đều gây xơ vữa động mạch với các typ IIa, IIb và IV. Hiện nay cách phân loại này trở thành bảng phân loại quốc tế [11].

1.1.4. Cơ chế bệnh sinh

Trong máu, Lipid lưu hành dưới 2 dạng chính là Lipid đơn (cholesterol, acid béo bão hoà, đơn và đa không bão hoà); Lipid phức (cholesterol ester, triglycerid và photpholipid) đồng thời được chuyển hoá theo 2 con đường chính là nội sinh và ngoại sinh, ngoài ra còn có quá trình vận chuyển cholesterol đảo ngược.

- Chu trình ngoại sinh

Lipid sau khi được đưa vào cơ thể qua đường thức ăn, một phần được tiêu hóa ngay từ tá tràng; tại đây, dưới tác dụng của men lipase, các acid béo được chuyển thành các dạng tự do, từ đó hấp thu vào cơ thể theo đường tĩnh mạch cửa để vào gan, tham gia vào chu trình nội sinh. Còn lại, phần lớn lipid từ thức ăn kết hợp với muối mật thành dạng nhũ tương (gọi là chylomicron) rồi được hấp thu qua đường bạch mạch ruột để vào tuần hoàn chung [1] [12].

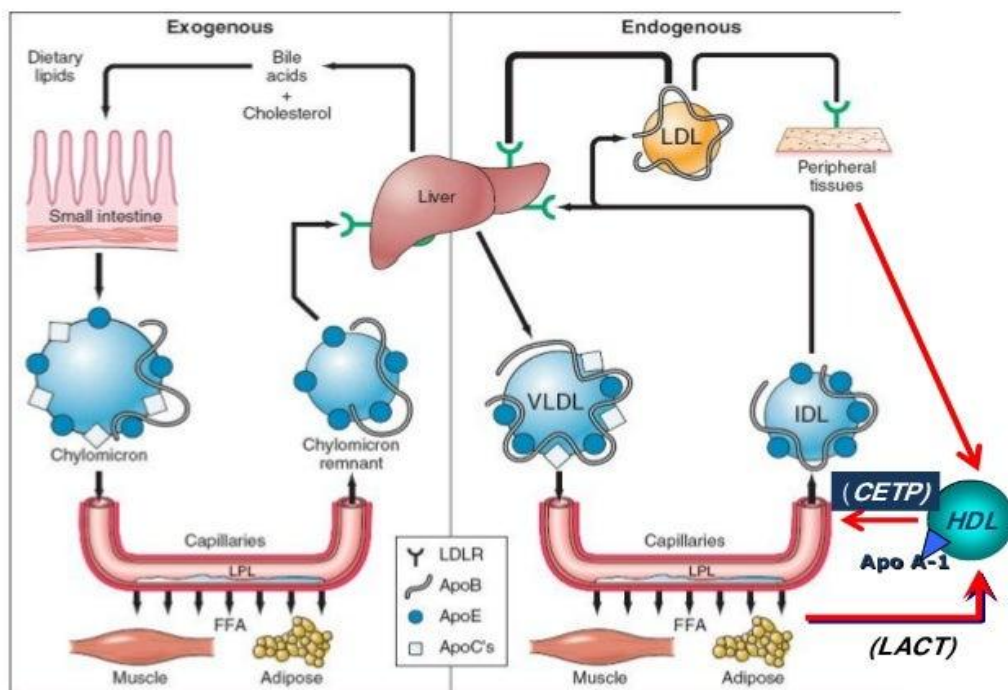
Chu trình ngoại sinh chủ yếu liên quan đến lipid thức ăn, thông qua LDL và các cảm thụ với apoprotein B của LDL ở màng tế bào [12].

- Chu trình nội sinh

Đây là chu trình tạo ra phần lớn lượng lipid trong cơ thể. Tại gan, các sản phẩm chuyển hóa của cơ thể như: acetyl Co-enzyme A, Glycerol-3-phosphate sẽ tham gia vào quá trình tổng hợp thành acid béo và glycerin, từ đó tạo thành lipid trong cơ thể [1] [12]. Đường nội sinh thông qua enzyme HMGCoA (hydroxyl methyl coenzyme A) reductase. Cơ thể rất cần cholesterol vì nó tham gia vào cấu trúc màng tế bào, là tiền chất của các hormone sinh dục và thượng thận, là thành phần chính của các acid mật. Trong tế bào bình thường, luôn có sự cân bằng về cholesterol.

Khi có dư thừa, cơ thể có các cơ chế tự điều hòa:

- Cholesterol tự do chuyển thành cholesterol este
- Ức chế quá trình nội sinh của cholesterol
- Ức chế tổng hợp các cảm thụ với apoprotein B



Hình 1.1. Chuyển hóa lipoprotein nội và ngoại sinh. (Nguồn Harrison: 2005)

- Con đường vận chuyển cholesterol đảo ngược

Đây là con đường qua trung gian bởi các hạt HDL mà có nguồn gốc tại gan mới ra đời như các hạt HDL. Khi chúng lưu hành, cholesterol từ tổ chức ngoại biên được tập hợp lại và bị ester hóa thành cholesterol ester bởi enzyme LCAT (lecithin cholesterol acyltransferase). LCAT cần đến đồng yếu tố là apo A-I của HDL. Các thành phần ester tạo ra được mang vào trong lõi của HDL. Cholesterol lại được mang trở lại gan nơi cholesterol ester HDL được ra khỏi máu qua hệ thống thụ thể, bao gồm các thụ thể BI dọn dẹp. HDL trao đổi lipid và các apoprotein với các lipoprotein khác, một trong những trao đổi quan trọng là sự vận chuyển cholesterol ester hóa từ HDL vào trong LDL, IDL và VLDL, và trong sự trao đổi TG từ VLDL vào IDL, LDL và HDL. Sự trao đổi này qua trung gian bởi enzyme từ cùng 2 chức năng CETP (cholesterol ester transfer protein), và được thực hiện bởi lượng TG và cholesterol ester và giảm hạt HDL của cholesterol ester trong chức năng TG máu [13].

Ở người bình thường các quá trình này diễn ra cân bằng và theo nhu cầu cơ thể, khi mất đi sự cân bằng này, rối loạn lipid máu sẽ xảy ra.

1.1.5. Triệu chứng

1.1.5.1. Triệu chứng lâm sàng [8] [10]

Rối loạn lipid máu là bệnh lý sinh học, xảy ra sau một thời gian dài mà không thể nhận biết được, vì RLLPM không có triệu chứng đặc trưng. Phần lớn triệu chứng lâm sàng của RLLPM chỉ được phát hiện khi nồng độ các thành phần lipid máu cao kéo dài hoặc gây ra các biến chứng ở các cơ quan như xơ vữa động mạch, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch não, các ban vàng ở mi mắt, khuỷu tay, đầu gối, RLLPM có thể gây viêm tụy cấp. RLLPM thường được phát hiện muộn trong nhiều bệnh lý khác nhau của nhóm bệnh tim mạch - nội tiết - chuyển hóa.

Một số dấu chứng đặc hiệu ở ngoại biên của tăng lipid máu:

- Cung giác mạc (arc cornea): Màu trắng nhạt, hình vòng tròn hoặc không hoàn toàn, định vị quanh mống mắt, chỉ điểm tăng TC (typ 2a hoặc 2b), thường có giá trị đối với người dưới 50 tuổi.
- Ban vàng (xanthelasma): Định vị ở mí mắt trên hoặc dưới, khu trú hoặc lan tỏa, gặp ở typ 2a hoặc 2b.
- U vàng gân (tendon xanthomas): Định vị ở gân duỗi của các ngón và gân Achille và vị trí các khớp đốt bàn ngón tay, đặc hiệu của typ 2a.
- U vàng dưới màng xương (periosteal xanthomas): Tìm thấy ở củ chày trước, trên đầu xương của mỏm khuỷu, ít gặp hơn u vàng gân.
- U vàng da hoặc củ (cutaneous or tuberous xanthomas): Định vị ở khuỷu và đầu gối.
- Dạng ban vàng lòng bàn tay (palmar xanthomas): Định vị ở các nếp gấp ngón tay và lòng bàn tay.

Một số dấu chứng nội tạng của tăng lipid máu:

- Nhiễm lipid võng mạc (lipemia retinalis): Soi đáy mắt phát hiện nhiễm lipid võng mạc (lipemia retinalis) trong trường hợp Triglycerides máu cao.
- Gan nhiễm mỡ (hepatic steatosis): Từng vùng hoặc toàn bộ gan, phát hiện qua siêu âm hoặc chụp cắt lớp, thường kèm tăng TG máu.

– Viêm tụy cấp: Thường gặp khi TG trên 10 gam/L, dạng viêm cấp, bán cấp phù nề, amylase máu không hoặc tăng vừa phải.

– Xơ vữa động mạch: Là biến chứng lâu dài của tăng lipoprotein, thường phối hợp với tăng lipoprotein không biết trước đó, có thể phối hợp với một số yếu tố nguy cơ khác như thuốc lá, đái tháo đường. Tổn thương động mạch có khẩu kính trung bình và lớn như tổn thương động mạch vành và tai biến mạch máu não thường liên quan nhiều hơn so với viêm tắc động mạch hai chi dưới (ưu tiên đến thuốc lá).

1.1.5.2. Triệu chứng cận lâm sàng [8] [14]

Bệnh nhân có rối loạn lipid máu thỏa mãn ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:

- Cholesterol máu > 5,2 mmol/L (200mg/dL)
- Triglycerid > 1,7 mmol/L (150mg/dL)
- LDL-cholesterol > 2,58 mmol/L (100mg/dL)
- HDL-cholesterol < 1,03 mmol/L (40 mmol/L)

1.1.6. Chẩn đoán

Theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Nội tiết- Chuyển hóa của Bộ y tế năm 2015 [8]

- Định lượng bilan lipid: Các thông số lipid tăng lên sau ăn, nên để chẩn đoán chính xác RLLPM, cần phải lấy máu vào buổi sáng khi chưa ăn (khi đói). Các thông số thường được khảo sát: Cholesterol máu, Triglycerid, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol.

- Chẩn đoán RLLPM được gợi ý khi có một số dấu chứng của RLLPM trên lâm sàng như thể trạng béo phì, ban vàng, các biến chứng ở một số cơ quan như tai biến mạch máu não, 258 bệnh mạch vành...

- Chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm các thông số lipid khi có một hoặc nhiều rối loạn như sau:

- + Cholesterol máu > 5,2 mmol/L (200mg/dL)
- + Triglycerid > 1,7 mmol/L (150mg/dL)
- + LDL-cholesterol > 2,58mmol/L (100mg/dL)
- + HDL-cholesterol < 1,03mmol/L (40 mmol/L)

1.1.7. Điều trị

1.1.7.1. Nguyên tắc chung [8]

Điều trị RLLPM phải kết hợp thay đổi lối sống và dùng thuốc. Thay đổi lối sống là chỉ định đầu tiên, bao gồm tăng cường tập luyện - vận động thể lực, nhất là những người làm công việc tĩnh tại, và điều chỉnh chế độ tiết thực hợp lý với thể trạng và tính chất công việc. Để chọn lựa kế hoạch điều trị thích hợp, ngày nay người ta thường dựa trên báo cáo lần ba của Chương trình Giáo dục Quốc gia về Cholesterol tại Mỹ (NCEP-National Cholesterol Education program) và của Ủy ban điều trị tăng Cholesterol ở người trưởng thành (ATPIII-Adult Treatment Panel III). Hướng dẫn của NCEP dựa trên điểm cắt lâm sàng tại đó có sự gia tăng nguy cơ tương đối của bệnh lý mạch vành.

Bảng 1.4. Đánh giá rối loạn lipid máu theo NCEP APIII (2001)

Thông số lipid	Nồng độ		Đánh giá nguy cơ
	(mg/dL)	(mmol/l)	
TC	<200	< 5,17	Bình thường
	200-239	5,17-6,18	Cao giới hạn
	≥ 240	≥ 6,20	Cao
TG	< 150	<1,695	Bình thường
	150-199	1,695-2,249	Cao giới hạn
	200-499	2,26-5,539	Cao
	≥ 500	≥ 5,65	Rất cao
LDL-c	< 100	<2,58	Tối ưu
	100-129	2,58-3,33	Gần tối ưu
	130-159	3,36- 4,11	Cao giới hạn
	160-189	4,13-4,88	Cao
	≥ 190	≥ 4,91	Rất cao
HDL-c	< 40	<1,03	Thấp
	≥ 60	≥ 1,55	Cao

1.1.7.2. Điều trị cụ thể [8]

a) Điều trị không dùng thuốc

Chế độ luyện tập thể lực và giảm cân [8] [15]:

- Giúp giảm cân, duy trì cân nặng lý tưởng, giảm TC, LDL-C và TG; tăng HDL-C.

- Cải thiện tình trạng tăng huyết áp và tăng đường máu.

- Thời gian tập luyện thể dục trung bình 30 phút/ ngày, tối thiểu 5 ngày/ tuần.

- Khuyến cáo: tùy thuộc vào tình trạng tim mạch phối hợp nhất là người có bệnh phối hợp (bệnh mạch vành, suy tim....)

Chế độ ăn để giảm chất béo trong máu [8] [16]:

- Dùng bơ thực vật, các loại dầu thực vật để nấu nướng như dầu đậu nành, dầu hướng dương, dầu oliu hoặc dầu lạc; dùng các dầu trộn salad hoặc mayonnaise làm từ thực vật như dầu oliu, hướng dương, đậu nành.

- Dùng các loại sữa ít chất béo và sữa chua. Cố gắng hạn chế ăn phô mai và kem, chỉ ăn tối đa 2 lần/ tuần.

- Nên ăn cá ít nhất 2 lần/ tuần. Chọn các loại thịt ít béo, hạn chế thịt mỡ, thịt giàu chất béo như xúc xích, thức ăn nhanh.

- Nên ăn các loại rau quả tươi hàng ngày, các loại đậu ít nhất 2 lần/ tuần. Các bữa ăn dùng thành phần chính là bánh mì, mì sợi hoặc cơm, cùng với các loại rau và hạt ngũ cốc. Nên hạn chế các loại thức ăn chứa nhiều calo và chất béo không bão hòa như bánh ngọt, pizza, hamburger, mì ý, sốt kem, khoai tây chiên, ngô chiên ..., chỉ ăn tối đa 1 lần/ tuần.

- Nên hạn chế đồ giàu cholesterol như lòng đỏ trứng, óc, gan, cật.

Nguyên tắc về khẩu phần: cân phải:

- Đảm bảo duy trì trọng lượng lý tưởng.

- Lượng Lipid bằng hoặc ít hơn 30% tổng số năng lượng, trong đó mỡ bão hòa chỉ chiếm 7-10%

- Lượng cholesterol từ 200-200 mg/ ngày

- Thay đổi năng lượng trong khẩu phần ăn chủ yếu dựa vào cacbohydrate.

- Hạn chế rượu bia, ở người có cơ địa tăng triglyceride.

b) Điều trị dùng thuốc [8] [17]

Hiện nay, có nhiều nhóm thuốc chính được sử dụng để điều trị rối loạn lipid máu gồm:

Nhóm statin ức chế cạnh tranh HMG-CoA reductase. Tăng trình diện sao chép gen thụ thể LDL-C và tăng sao chép tổng hợp thụ thể LDL-C. Giảm sự thoái biến thụ thể LDL-C, thúc đẩy sự lấy đi tiền chất LDL. Giảm sản xuất VLDL-C gan. Kết quả giảm LDL-C, giảm triglycerid và tăng HDL-C. Statin luôn là lựa chọn đầu tiên [18].

Nhóm fibrat làm giảm triglycerid thông qua PPAR alpha kích thích oxy hóa acid béo, tăng tổng hợp enzym LPL, giảm trình diện apoC-III gan, ức chế tiến trình thoái biến lipid và thanh thải qua trung gian thụ thể, xúc tiến thanh thải VLDL-C. Giảm nồng độ LDL-C nhỏ đậm độ. Ngoài ra còn có tác dụng chống đông, thúc đẩy tiêu sợi huyết.

Nhóm dầu cá là acid béo Omega-3 không bão hòa, chiết xuất nhiều ở mình cá, khi dùng liều cao có tác dụng giảm sản xuất VLDL-C, giảm nguy cơ tắc mạch một phần do thay đổi chuyển hóa của prostaglandin. Nhóm thuốc này có tác dụng giảm triglycerid và VLDL-C máu là chính, giảm nhẹ cholesterol LDL-C và tăng nhẹ HDL-C.

Nhóm ức chế hấp thu cholesterol ruột làm giảm 15- 20% LDL-C và tăng HDL-C; giảm nhẹ triglycerid. Sử dụng khi bệnh nhân không dung nạp statin hoặc phối hợp khi LDL-C còn cao.

Nhóm Niacin (nicotinic acid) là thuốc làm tăng sự ester hóa của acid béo thành triglycerid, giảm tiết VLDL-C và LDL-C, giảm lipid, tăng HDL-C. Tăng đề kháng Insulin, tăng đường lúc đói và sau ăn, tăng Insulin vì thế ít chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường [6] [15].

Nhóm Resin làm tăng tổng hợp acid mật từ cholesterol, làm tăng tiết mật và làm giảm lượng cholesterol tế bào (gan). Thuốc có kích thước lớn nên thuốc không hấp thu và liên kết với acid mật thải trong phân, giảm cholesterol trong gan, kích thích tạo thụ thể LDL-C, tăng thải LDL-C, tăng tổng hợp triglycerid gan làm gia tăng nồng độ triglycerid.

Chất ức chế PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9) là một protease được tổng hợp ở gan, khi gắn vào thụ thể LDL của tế bào gan thì sẽ cùng bị phân hủy trong lysosome, qua đó ngăn sự tái tạo của thụ thể này. Các thuốc ức chế PCSK9 là những kháng thể đơn dòng gắn kết và bất hoạt hóa PCSK9, nhờ đó bảo tồn số lượng thụ thể LDL ở gan và tăng thải trừ LDL-C từ huyết tương. Hiện có 2 thuốc ức chế PCSK9 đã được FDA (Food and Drug Administration – Cơ quan quản lý thực phẩm và thuốc Hoa Kỳ) cấp phép lưu hành trong chỉ định điều trị tăng cholesterol gia đình là alirocumab và evolocumab. Các thuốc này được dùng đường tiêm dưới da, có tác dụng hạ LDL-C rất mạnh. Hiện chưa có dữ liệu về hiệu quả ngừa biến cố tim mạch của các thuốc ức chế PCSK9 [15] [19].

Các chất sợi tổng hợp chứa sterol thực vật hoặc stanols có tác dụng làm giảm LDL đến 10% bằng cách cạnh tranh cholesterol tại ruột.

Dạng phối hợp Fibrat acid và Niacin: Khi dùng Retin tác dụng giảm cholesterol toàn phần nhưng tăng triglycerid. Statin và các thuốc khác (Niacin hoặc Resin hoặc Ezetimide).

Các thuốc khác: Neomycine, Acipimox, nhóm estrogen, nhóm chống oxy hóa, nhóm tiadenol, heparin và heparinoid.

1.2. Tổng quan rối loạn lipid máu theo y học cổ truyền

1.2.1. Mối liên quan giữa hội chứng rối loạn lipid máu và chứng đàm thấp

Trong y văn của y học cổ truyền không có cụm từ “rối loạn lipid máu”, nhưng trong “Hoàng đế nội kinh” đã có những ghi chép liên quan như “cao, chi, cao nhân, phì nhân”. Những điều này được tìm thấy sớm nhất trong “Linh khu – Vệ khí thất thường”: “nhân hữu chi, hữu cao, hữu nhục”, có rất nhiều điểm tương đồng so với hội chứng rối loạn lipid [20]. Dựa trên các biểu hiện lâm sàng và các nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước đã cho thấy: hội chứng này thuộc phạm vi chứng “đàm ẩm”, “đàm thấp”, “huyết ú”, “huyễn vựng”, “đầu thống”, “tâm quý”. Trong đó bệnh danh “đàm thấp” được dùng phổ biến nhất, phù hợp nhất với chứng RLLPM đơn thuần. Các triệu chứng điển hình của chứng đàm thấp (rối loạn lipid máu) cụ thể như lưỡi rêu nhờn, bệu nhớt, có ngán răng; khát mà không muốn uống; tê nặng chân tay, tê nặng thân mình, dị cảm đầu chi; mạch hoạt hoặc huyền hoạt...

[21] [22] Đã có rất nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước, đặc biệt ở Trung Quốc, đi sâu phân tích và tìm mối liên hệ giữa hội chứng RLLPM của YHHĐ với các chứng trạng của YHCT. Căn cứ trên các biểu hiện lâm sàng, người ta thấy giữa hội chứng RLLPM và chứng đàm thấp có một sự tương đồng về bệnh nguyên, bệnh sinh và điều trị [23].

1.2.2. Bệnh nguyên bệnh cơ

1.2.2.1. Bệnh cơ

Rối loạn chuyển hóa tân dịch là một trong những nguyên nhân cơ bản gây ra đàm thấp [24] [25]. Tân dịch nói chung là tất cả các chất dịch bình thường trong cơ thể, trong đó, tân là chất trong, dịch là chất đục. Tân dịch là một trong những cơ sở vật chất cho sự sống, do dinh dưỡng của đồ ăn hóa ra, nhờ sự khí hóa của tam tiêu đi khắp toàn thân, nuôi dưỡng các tạng phủ, cơ nhục, kinh mạch và bì phu. Tân tạo thành huyết dịch và không ngừng bổ sung dịch thể cho huyết dịch. Dịch lại bổ sung cho tinh, tủy làm cho các khớp xương cử động được dễ dàng, làm nhuận da lông [24]. Khi công năng của các tạng phủ trong cơ thể bị rối loạn, tân dịch không phân bố, không vận hành được sẽ ngưng tụ tạo thành thấp, từ thấp mà hóa thành đàm ẩm. Đàm thấp sau khi hình thành theo khí đi các nơi, ngoài đến cân xương, trong đến tạng phủ làm ảnh hưởng đến sự vận hành khí huyết và sự thăng giáng của khí gây ra chứng bệnh ở các bộ phận của cơ thể. Trong “Linh khu tập chú” có viết: “Trung tiêu chi khí, chung tân dịch hóa, kỳ tinh vi ích vụ ngoại ất bì nhục cao phì, dư vụ nội ất cao chi phong lưu” chỉ ra rằng cao chi (chất béo) là do tân dịch của ngũ cốc mà hóa thành, có tác dụng bổ ích, nhu dưỡng, tư nhuận cơ thể, được trung tiêu vận hóa đi toàn cơ thể. Trương Cảnh Nhạc trong “Cảnh nhạc toàn thư” có đưa ra: “Đàm dãi bản giai khí huyết, thủy có tinh vi hóa đặc kỳ chính ất vi tân huyết, hóa thất kỳ chính, ất vi đàm trọc”, cho rằng đàm dãi vốn là do khí huyết hóa thành, nếu chất tinh vi của thủy cốc hóa sinh bình thường thì thành tân dịch huyết, hóa bất thường thì thành đàm trọc. Sào Nguyên Phương trong “Chư bệnh nguyên hầu luận” viết: “Chư đàm giả, thử do huyết mạch ủng tắc, ẩm thủy tích tụ nhi bất tiêu tán, cố thành đàm dã” đã nói lên đàm trọc là huyết dịch ủng trệ trong mạch mà ẩm thủy tích tụ không được vận hóa mà thành.

1.2.2.2. Bệnh nguyên

Có rất nhiều nguyên nhân gây ra chứng này theo YHCT [26]:

- Thích ăn đồ béo ngọt: ngày nay xã hội phát triển, điều kiện vật chất của con người ngày càng trở nên ưu việt, điều kiện ăn uống cũng được nâng cao rõ rệt, những cao lương mỹ vị, đồ béo ngọt được xem là đồ ăn hàng ngày, từ đó mà làm gia tăng sự phát sinh bệnh rối loạn chuyển hóa lipid. Như trong “Y học tâm ngộ” nói: “phàm những người thích ăn đồ béo ngọt, hoặc thích uống rượu bia sữa, nội thấp bên trong mà sinh ra đàm”, chỉ rõ rằng ăn uống không điều độ, thích ăn nhiều đồ ngọt béo rượu thịt có thể tổn thương đến tỳ vị, tỳ hư thì không vận hóa khí huyết tân dịch, thấp sinh ra ở bên trong, lâu ngày thành đàm, đàm huyết kết lại, thì sinh thành chất béo. Chất béo ứ đọng bên trong cơ thể, cản trở sự vận hành bình thường của khí huyết tân dịch, khiến huyết dịch đình trệ, lưu thông chậm chạp mà phát sinh ra bệnh.

- Lao động không điều hòa: Vương Thọ cho rằng quá mức an nhàn có thể dẫn đến bệnh chứng do khí trệ huyết ứ đàm trở [27]. An nhàn quá mức gây tổn thương khí huyết cơ thể, dẫn đến chức năng các tạng phủ trong cơ thể giảm sút, thì khí huyết thủy dịch vận hành thất thường, từ đó mà thấp tụ lại sinh ra đàm, ứ trệ mạch lạc. Chỉ có lao động thích hợp, khí huyết mới được vận hành bình thường, chức năng tạng phủ được hoạt động bình thường mới đạt đến bệnh tật không phát sinh.

- Tình chí thất điều: con người có ngũ tạng, tàng tinh khí mà không tiết, khí do tinh hóa thành, các hoạt động tình chí của con người đều là hành động đáp ứng của thần khí bên trong cơ thể con người đối với môi trường xung quanh. Nếu can khí uất mà không thông suốt, khí cơ trở trệ bên trong, thì tỳ vị thăng thanh giáng浊 thất thường, dẫn đến đàm thấp nội trở, bệnh từ đó mà sinh ra.

- Tạng phủ hư tổn

+ Tỳ mất kiện vận: “Tổ vấn- kinh mạch biện luận” viết: “âm nhập vu vị, du ích tinh khí, thượng du vu tỳ, tỳ khí tán tinh, thượng quy vu phế, thông điều thủy đạo, hạ du bang quang, thủy tinh tứ bố, ngũ kinh tính hành”. Tỳ là nguồn sinh hóa của khí huyết, khí huyết cơ thể người đều đến từ chất dinh dưỡng của thủy cốc do khí tỳ vận hóa mà thành, trong quá trình phân bố chuyển hóa của tân dịch cũng

đóng vai trò then chốt, đồng thời tham gia vào sự hình thành nên chất béo. Tỳ khí vận hóa khỏe có thể thúc đẩy sự hấp thu các chất tinh vi và chuyển hóa thủy dịch một cách bình thường, để nuôi dưỡng tạng phủ toàn thân, duy trì hoạt động sống bình thường của cơ thể người. Tỳ mất kiện vận thì khí huyết tuần hành gặp trở ngại, hình thành sản vật bệnh lý như đàm, ú. Hai cái ú trệ trong cơ thể, chức năng vận hóa thủy thấp của tỳ vị gặp trở ngại, lâu ngày trở béo nội trở, mỡ máu tăng cao. Lý Ứng Đông đưa ra nguyên nhân chủ yếu của mỡ máu tăng cao là do tỳ khí hư tổn, vận hóa thất thường mà dẫn đến [28].

+ Can mất sơ tiết: chức năng can sơ tiết thất thường có thể khiến cho sự chuyển hóa mỡ máu gặp rối loạn. Nếu can chủ sơ tiết bình thường thì khí huyết điều hòa, thủy đi lại thông suốt, khiến cho sự phân bố và chuyển hóa của thủy dịch được bình thường. Nếu can khí mất sơ tiết, khí uất huyết kết, thủy thấp nội sinh, luyện dịch thành đàm, đàm trọc không được hóa sạch sẽ, thành chất béo ứ trệ bên trong cơ thể mà phát sinh bệnh.

+ Thận hư mất hóa: Thận là hạ nguồn của thủy, trong quá trình phân bố và chuyển hóa của tân dịch thận phát huy tác dụng không thể thiếu. Lý Dụng Túy viết : “đàm chi nguồn, xuất ở thận”. Thận dương là gốc của dương khí, nếu thận dương hư, không thể ôn ấm tạng phủ quan khiếu toàn thân, thì tinh huyết tân dịch chuyển hóa không có lực, thanh tân không thể vận hóa, trọc dịch không thể bài tiết, thủy thấp đình trệ, lâu ngày thành đàm trọc. Thận âm là nguồn gốc của âm khí toàn thân, nếu thận âm hư thiếu, hư hỏa thiêu đốt âm, luyện kết thành đàm, chất béo ngưng trọc tích tụ, mỡ máu tăng cao. Vương An Lộ, Từ Tiết chỉ ra thận khí không đầy đủ có thể dẫn đến mỡ máu tăng cao, thận là gốc của âm dương ngũ tạng, thận hư thì âm dương chế ước thất hòa, chức năng khí hóa bất thường, tân dịch chuyển hóa gặp hỗn loạn, đàm thấp bất hóa, hình thành chất béo [29].

1.2.3. Phân thể và điều trị [30]

1.2.4.1. Thể tỳ hư đàm thấp

+ Triệu chứng: Người thường béo bệu, nặng nề, mệt mỏi. Ăn kém, không muốn ăn, bụng đầy, đại tiện phân nát. Rêu lưỡi trắng dày, nhớt, lưỡi bệu, có vết hằn răng. Mạch trầm hoạt..

+ Pháp điều trị: Kiện tỳ, hóa đàm, trừ thấp.

+ Bài thuốc điển hình: Bán hạ bạch truật thiên ma thang gia giảm.

Bán hạ chế	12g	Bạch truật	16g
Thiên ma	12g	Cam thảo	06g
Trần bì	08g	Bạch linh	16g

Sắc uống mỗi ngày 01 thang, chia 2 lần.

1.2.4.2. *Thể tỳ thận dương hư*

+ Triệu chứng: Người cảm giác nặng nề, đầy chướng bụng, thừa cân, béo phì. Người lạnh, chân tay lạnh, sợ lạnh, sắc mặt nhợt, lưng gối đau mỏi, đại tiện nát, tiểu trong dài. Rêu lưỡi trắng dày, nhớt, lưỡi bệu, có vết hằn răng. Mạch trầm nhược.

+ Pháp điều trị: Ôn bổ tỳ thận

+ Bài thuốc điển hình: Hữu quy hoàn.

Thục địa	32g	Đỗ trọng	160g
Hoài sơn	160g	Kỷ tử	160g
Sơn thù	160g	Thỏ ty tử	160g
Phụ tử chế	80g	Lộc giác giao	160g
Nhục quế	120g	Đương quy	120g

Tất cả tán bột mịn, luyện mật làm hoàn, ngày uống 4-8g. Hoặc có thể làm thang sắc với liều thích hợp, sắc uống ngày 1 thang, chia 2 lần.

1.2.4.3. *Thể can thận âm hư*

+ Triệu chứng: Váng đầu, chóng mặt, hay quên, mất ngủ, ù tai, miệng họng khô, lưng đau gối mỏi, tóc bạc, răng rụng, tiểu đêm. Rêu lưỡi vàng dày. Mạch tế sác.

+ Pháp điều trị: Tư bổ can thận.

+ Bài thuốc điển hình: Kỷ cúc địa hoàng hoàn gia giảm.

Thục địa	16g	Hoài sơn	12g
Sơn thù	12g	Trạch tả	12g
Đan bì	08g	Phục linh	08g
Kỷ tử	12g	Cúc hoa	12g

Sắc uống ngày 1 thang, chia 2 lần.

1.2.4.4. *Thế can uất tỳ hư*

+ Triệu chứng: Đau 2 bên mạng sườn từng cơn, vị trí không cố định; đau đầu, chóng mặt, tinh thần uể oải, ăn kém, tính khí thất thường, hay thở dài. Đại tiện lỏng, ở phụ nữ có thể gặp rối loạn kinh nguyệt, bầu vú căng trướng và đau. Chất lưỡi bệu, rêu lưỡi mỏng, trắng, nhớt. Mạch huyền.

+ Pháp điều trị: Sơ can giải uất, kiện tỳ trừ đàm

+ Bài thuốc điển hình: Tiêu dao tán.

Sài hồ	12g	Đương quy	12g
Bạch thược	12g	Phục linh	12g
Bạch truật	12g	Cam thảo	06g
Bạc hà	06g	Sinh khương	04g

Sắc uống ngày 1 thang, chia 2 lần.

1.2.4.5. *Thế khí trệ huyết ứ*

+ Triệu chứng: Đau nhói vùng ngực, có thể lan ra sau vùng lưng trên, đau vùng thượng vị (người bệnh thường có kèm bệnh động mạch vành, thiếu máu cơ tim), chóng mặt, đau nhức mắt. Chất lưỡi tím, có thể có điểm ứ huyết. Mạch huyền sáp.

+ Pháp điều trị: hoạt huyết hóa ứ.

+ Bài thuốc điển hình: Huyết phủ trục ứ thang

Đương quy	12g	Ngưu tất	12g
Sinh địa	12g	Xích thược	08g
Đào nhân	16g	Sài hồ	04g
Hồng hoa	12g	Cát cánh	06g
Xuyên khung	06g	Cam thảo	04g
Chỉ xác	08g		

Sắc uống ngày 1 thang, chia 2 lần.

1.2.4.6. *Thế thấp nhiệt nội kết*

+ Triệu chứng: Chóng mặt, đau nặng đầu, cảm giác tức ngực, phiền nhiệt. Đầy bụng, buồn nôn, mệt mỏi toàn thân, tay chân nặng nề. Đắng miệng, khô miệng,

người béo bệu, đại tiện phân nát, cảm giác nóng hậu môn. nước tiểu vàng. Chết lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng nhớt. Mạch hoạt sắc.

+ Pháp điều trị: thanh nhiệt lợi thấp

+ Bài thuốc điển hình: Tứ linh tán hợp Lục nhất tán

Bạch linh	15g	Trạch tả	15g
Trư linh	15g	Hoạt thạch	25g
Bạch truật	15g	Cam thảo	04g

Tất cả các vị tán bột mịn, trộn đều, uống 12g - 18g/lần x 2 lần/ngày với nước ấm.

Hoặc có thể làm thang sắc với liều thích hợp, mỗi ngày sắc 1 thang, uống chia 2 lần.

Nhìn chung, các bài thuốc chữa đàm thấp cần phối hợp các vị thuốc ở nhiều nhóm, và luôn chú trọng đến chữa vào gốc của bệnh đồng thời phối hợp pháp điều khí dựa trên nguyên tắc “khí thuận thì đàm tự tiêu”.

1.3. Tổng quan về chế phẩm viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi – HV” sử dụng trong nghiên cứu

1.3.1. Xuất xứ bài thuốc

Chế phẩm chế phẩm viên nang cứng “ Tiêu tích giáng phi – HV” dựa trên bài thuốc kinh nghiệm của Tiến sĩ Phạm Việt Hoàng dùng để điều trị bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid trong nhiều năm dưới dạng thuốc sắc. Để tăng tính tiện lợi cho người sử dụng và đánh giá kết quả điều trị một cách chính xác nên chúng tôi đã chuyển đổi bài thuốc thành dạng chế phẩm viên nang cứng để tiện đánh giá và sử dụng.

1.3.2. Thành phần bài thuốc

Hà diệp	<i>Folium Nelumbinis nuciferae</i>	8g
Trần bì	<i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i>	8g
Trà xanh	<i>Camellia sinensis O.Ktze</i>	7g
Mộc hương	<i>Radix Saussureae lappae</i>	6g
Giảo cổ lam	<i>Gynostemma pentaphylla</i>	6g
Đạm trúc diệp	<i>Herba Lophatheri</i>	4g
Thị đế	<i>Calyx Kaki</i>	2g

- **Lá sen (hà diệp) (*Folium Nelumbinis nuciferae*):** bộ phận dùng: lá, chứa 0,2 - 0,3% tanin, 0,77 - 0,84% alkaloid, trong đó có nuciferin là chủ yếu, nor - nuciferin, roemerin, pro nuciferin, vitamin C, các acid citric, tartric, succinic. Ngoài ra, còn có quercetin, isoquercitrin, nelumbosid, leucocyanidin, leuco – delphinidin [31] [32] [33]

- **Vỏ quýt (trần bì) (*Pericarpium Citri reticulatae perenne*):** bộ phận dùng: vỏ, chứa tinh dầu, flavonoid, vitamin A-D [31] [32] [33]

- **Trà xanh (*Camellia sinensis O.Ktze*):** bộ phận dùng: lá, có chứa tới 20% tannin là một chất có tác dụng săn da, sát khuẩn mạnh. Ngoài ra còn cafein với tỷ lệ 1,5-5%, một số vitamin B1, B2 và C [32] [33].

- **Mộc hương (*Radix Saussureae lappae*):** bộ phận dùng: rễ, chứa 1-2,8% tinh dầu, 6% chất nhựa saosurin (alkaloid) và chừng 18% chất inulin [32] [33].

- **Giảo cổ lam (*Gynostemma pentaphylla*)** bộ phận dùng: phần trên mặt đất của cây, hoạt chất chính là gypenoside. [32] [33]

- **Đạm trúc diệp (*Herba Lophatheri*)** bộ phận dùng: lá, chưa có ghi chép nào. [32] [33]

- **Thị đế (*Calyx Kaki*):** bộ phận dùng: tai quả hồng, có chứa các chất tannin đặc biệt bao gồm axit tritecpenin, axit ursolic, oleanolic và axit betulinic [32] [33].

- **Chitosan:** Chitosan được chuyển hoá từ Chitin, một sản phẩm polyme phong phú của quá trình sinh tổng hợp tự nhiên, đặc biệt là ở động vật giáp xác, là những polysaccarit có ứng dụng quan trọng trong các ngành công nghiệp, nông nghiệp, y dược và môi trường. Trong các nghiên cứu ngắn hạn trên động vật, an toàn của chitosan đã được kiểm nghiệm. Ở người, chitosan trong chế độ ăn uống đã được báo cáo là làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần trong huyết thanh xuống 5,8–42,6 % và nồng độ lipoprotein tỷ trọng thấp xuống 15,1–35,1 %. [34]

1.3.3. Phân tích bài thuốc

Hà diệp là Quân dược có vị đắng tính bình, quy vào 3 kinh can, tỳ, vị. Có tác dụng thăng thanh tán ú, thanh thử hành thủy, trừ thấp. Trần bì có vị cay, đắng, tính ôn, quy kinh tỳ, vị. Có tác dụng lý khí tiêu thực, táo thấp hóa đàm. Hai vị kết hợp

với nhau có tác dụng thúc đẩy quá trình thăng thanh giáng trọc, tiêu thực đạo trệ, hóa đàm trừ thấp, thể hiện rõ nguyên tắc điều trị đàm thấp “trị đàm tiên trị khí, khí hành đàm tự tiêu” [22]. Vì vậy Trần bì là Thần dược. Trà xanh có vị ngọt, đắng, tính thiên hàn. Giảo cổ lam có vị đắng, tính hàn. Hai vị thuốc trong bài thuốc có tác dụng tiêu thực lợi niệu, hóa thấp trừ đàm trợ giúp Hà diệp tán ứ hành thủy, trừ thấp là Tá. Mộc hương có vị cay, đắng, tính ôn, có tác dụng kiện tỳ hòa vị, hành khí điều trung, hỗ trợ Trần bì lý khí trừ thấp. Lại có thể phòng tỳ vị tổn thương do dùng nhiều thuốc hàn lương, công phạt cũng là Tá dược. Trúc diệp có vị ngọt, nhạt, tính hàn. Có tác dụng sinh tân chỉ khát, lợi tiểu tiện, phòng tân dịch hao tổn là Sứ. Thị đế vị đắng, tính ôn, quy kinh vị có tác dụng giáng khí chỉ ẩu, điều hòa vị khí [32]. Cả bài thuốc có tác dụng trừ thấp, hóa đàm, tán ứ. Dùng trong các trường hợp Đàm thấp.

1.3.4. Tác dụng và chỉ định

Chỉ định trong điều trị rối loạn lipid máu (chứng đàm thấp) thể thấp nhiệt nội kết.

1.3.5. Quy trình bào chế

Sơ đồ quy trình bào chế chế phẩm viên nang cứng “ Tiêu tích giáng phi - HV” (phụ lục 1)

1.4. Tổng quan về đánh giá độc tính cấp, bán trường diễn và mô hình đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu trên động vật thực nghiệm.

1.4.1. Một số vấn đề về đánh giá độc tính cấp, bán trường diễn.

- Độc tính cấp cung cấp thông tin cho việc xếp loại mức độ độc của thuốc, dự đoán triệu chứng và dự kiến biện pháp điều trị ngộ độc cấp; thiết lập mức liều cho những thử nghiệm độc tính và tác dụng cũng như phạm vi an toàn của thuốc nghiên cứu tiếp theo [35].

Các phép thử độc tính cấp cần xác định:

- a. Liều an toàn
- b. Liều dung nạp tối đa
- c. Liều gây ra độc tính có thể quan sát được
- d. Liều thấp nhất có thể gây chết động vật thí nghiệm (nếu có)
- e. Liều LD50 gần đúng (nếu có thể xác định được)
- f. Những triệu chứng ngộ độc điển hình có thể quan sát được trên động vật và

khả năng hồi phục (nếu có).

Để đánh giá độc tính cấp, động vật được cho dùng thuốc cấp tính (một lần hoặc có thể chia thành 2-3 lần trong một ngày duy nhất, khoảng cách giữa 2 lần kế tiếp thường là 3 giờ [35].

- Thử độc tính bán trường diễn chỉ tiến hành sau khi đã có thông tin về độc tính cấp trên một loài nào đó và mẫu thử được dự định dùng dài ngày trên người. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn để xác định được:

+ Mức liều tối đa không gây ra những thay đổi đáng kể tới một số chỉ tiêu của sự sống.

+ Mức liều tối đa có thể gây ra những thay đổi đáng kể một số chỉ tiêu cho sự sống khi dùng nhiều lần (nếu có).

+ Những độc tính có thể quan sát được trên động vật và khả năng hồi phục nếu có thể [35].

- Trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn, thời gian thử thuốc trên động vật được tính dựa theo thời gian dự kiến dùng trên người. Có thể áp dụng 2 mô hình thời gian thử trên động vật như sau:

+ Thử độc theo mô hình “liều nhắc lại” với 3 mức thời gian cố định: 14 ngày, 28 ngày và 90 ngày [36] [37].

+ Thời gian thử thuốc được tính bằng 3-4 lần thời gian dự kiến dùng trên người [35] [36].

1.4.2. Tổng quan về các mô hình gây rối loạn lipid máu trên động vật thực nghiệm.

Nhiều mô hình động vật đã được phát triển để nghiên cứu về rối loạn lipid máu. 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 rối loạn lipid máu, 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 [38]. Tại Việt Nam, mô hình gây rối loạn lipid máu trên thỏ tăng lipid máu được một số tác giả sử dụng [39]. Mô hình gây rối loạn lipid máu trên chuột cống trắng ăn thức ăn nhiều năng lượng và chất béo trong thời gian dài có nhiều điểm tương đồng với bệnh sinh về rối loạn lipid máu trên người, tuy nhiên thời gian thực hiện kéo dài, chi phí tốn kém. Hai mô hình phổ biến nhất thường được sử dụng trong đánh giá tác dụng hạ lipid máu của chế phẩm là mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế ngoại sinh bằng cách cho chuột uống dung dịch dầu cholesterol và mô hình gây rối loạn lipid máu nội sinh bằng hoá chất (P-407, Tween...).

1.5. Tình hình nghiên cứu thảo dược và bài thuốc điều trị chứng rối loạn lipid máu

1.5.1. Trên thế giới

1.5.1.1. Nghiên cứu độc vị

- Trần bì (*Pericarpium Citri reticulatae perenne*): Bao gồm các flavonoid (narirutin, hesperidin, didymin, nobiletin, tangeretin, 3,5,6,7,8,3', 4'-heptemthoxyflavone) làm giảm đáng kể hàm lượng TC, LDL-C của chuột có tăng lipid máu chế độ ăn giàu chất béo [40]. Một nghiên cứu ở Trung Quốc năm 2009 cho thấy, sản phẩm chiết ethanol của Trần bì đã làm giảm lượng chất béo trung tính, giảm TC và LDL-C ở động vật thực nghiệm được ăn chế độ giàu năng lượng, nhưng không làm thay đổi hoạt độ enzym AST và 32 ALT trong máu, chứng tỏ không gây tổn thương tế bào gan chuột [41].

- Giảo cổ lam (*Gynostemma pentaphylla*): hoạt chất chính là gypenoside. Nghiên cứu trên chuột nhắt: uống 250mg/kg x 4 ngày; thấy có tác dụng giảm TG, giảm TC và giảm LDL-C [42], [43].

- Hà diệp (*Folium nelumbinis*): Triterpenoid và alkaloid từ lá sen có tác dụng ức chế hoạt động của alpha-amylase và lipase, hạn chế hấp thu lipid và carbohydrat, tăng tốc độ chuyển hóa lipid. Nghiên cứu trên chuột cho uống dịch chiết nước, liều 400mg/kg/ngày x 6 tuần; thấy làm giảm nồng độ TC, LDL-C và giảm TG [44].

- Trà xanh (*Camellia sinensis* O.Ktze): hoạt chất chính là tamin và cafein. Nghiên cứu trên chuột cho uống dịch chiết, liều 0,4ml/ con/ ngày x 10 tuần cho thấy TC, TG đều giảm rõ rệt, HDL tăng cao rõ rệt [45].

1.5.1.2. Nghiên cứu bài thuốc trên động vật thực nghiệm

- Bài thuốc “Huyết phủ trục ứ thang”, gồm Sài hồ, Đương quy, Sinh địa, Bạch thược, Hồng hoa Đào nhân, Chỉ thực, Cam thảo, Cát cánh, Xuyên khung, Ngưu tất. Trên mô hình chuột gây RLLPM thấy có tác dụng làm giảm TC, TG và LDL-C huyết thanh; tăng nồng độ HDL-C; không thay đổi nồng độ TG, ngoài ra còn làm giảm tích lũy acetyl-glycoprotein; tăng tổng hợp glutathione; ức chế sản xuất interleukin tiền viêm IL8 [46].

- Bài thuốc “ Tứ nghịch thang gia vị” gồm Phụ tử, Can khương, Chích thảo, Qué nhục, Phục linh, Bạch truật, Ngô thù du, Đương quy, Sinh thủy điệt, Tam thất, Hồng cảnh thiên, Tạng hồng hoa. Trên mô hình chuột gây RLLPM thấy có tác dụng làm giảm TC, TG, tăng cao HDL-C [47].

- Bài thuốc “ Điều chi thang” do Học viện Trung y tỉnh Cát lâm chế tạo gồm Sơn tra, Cát căn, Lai phục tử có tác dụng làm giảm TC, TG, LDL-C, tăng HDL-C trên mô hình chuột gây RLLPM [48].

- Năm 2019, Thịnh Dịch Huyền nghiên cứu cơ chế tác dụng của Cát căn cầm liên thang lên chuột cống được gây rối loạn lipid máu bằng hình thức ăn đồ ăn nhiều dầu mỡ cho kết quả: Sau 4 tuần gây mô hình chuột có lipid máu bất thường, cho sử dụng simvastatin và Cát căn cầm liên thang liều cao, trung bình và thấp. Sau 5 tuần dùng thuốc, so với nhóm đối chứng, simvastatin làm giảm đáng kể nồng độ TC và TG huyết thanh của chuột, sau 7 và 11 tuần dùng thuốc, chỉ còn TC giảm rõ rệt. Mà các nhóm liều cao, trung bình và thấp sử dụng Cát căn cầm liên thang có thể làm giảm đáng kể nồng độ TC và TG huyết thanh ở 5, 7 và 11 tuần sau khi dùng ($p < 0,05$, $p < 0,01$) và ít ảnh hưởng đến HDL-C, LDLC. Sau khi dùng, lượng thức ăn của những con chuột trong nhóm Cát căn cầm liên thang giảm dần và sự thay đổi trọng lượng cơ thể có xu hướng không thay đổi. Sau 7 tuần dùng thuốc, trọng lượng cơ thể của những con chuột trong nhóm liều cao giảm hơn đáng kể so với nhóm mô hình ($p < 0,05$). Vì nhóm mô hình đường

huyết trong 10 tuần có sự tăng cao đáng kể, từ đó cho thấy Cát căn cầm liên thang có tác dụng hạ đường huyết đáng kể ($p < 0,01$) [49].

- Triệu Lỗi và cộng sự năm 2021 nghiên cứu ảnh hưởng của cốm Tề Âm (sinh địa, dâm dương hoắc, đan sâm, hương phụ, hoàng bá) lên chuột cống trắng cái cắt bỏ bộ phận sinh dục được gây rối loạn chuyển hóa lipid. Kết quả cho thấy so với nhóm trắng, chỉ số TC, TG ở nhóm mô hình tăng cao rõ rệt, biểu thị gây mô hình rối loạn lipid máu thành công. So với nhóm mô hình, nhóm sử dụng Atovastatin, nhóm đối chiếu sử dụng Trân châu linh chi phiến và nhóm Sử dụng cốm Tề âm nồng độ TC, TG cải thiện rõ ràng, kết quả có ý nghĩa thống kê [50].

1.5.2. Tại Việt Nam

- Viên nén Dogarlic trà xanh (Domesco), liều 6 viên chia làm 3 lần mỗi ngày uống trước ăn (Nguyễn Thị Bay, 2012) [51].

- Cao lỏng Đại an: Tạ Thu Thủy (2016) có đánh giá tác dụng trên động vật thực nghiệm được gây mô hình RLLPM ngoại sinh cho thấy Cao lỏng Đại an ở cả 2 liều đều có xu hướng làm giảm nồng độ TC và LDL-C so với lô mô hình, đặc biệt lô uống cao lỏng Đại an liều thấp làm giảm nồng độ TC và LDL-C có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p \leq 0,05$) [52].

- Cao lỏng HVT: Đỗ Linh Quyên (2019) đã đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu trên mô hình gây tăng lipid máu ngoại sinh cho kết quả cao lỏng HVT ở cả 2 liều 11,2g/kg/ngày (tương đương liều điều trị trên người) và 33,6g/kg/ngày đều làm giảm các chỉ số TC, non-HDL-C ở thời điểm sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử. Tác dụng này ở 2 liều là tương đương nhau và tương đương Atorvastatin 10mg/kg/ngày [53].

- Viên nang cứng HSN (2019): có đánh giá tác dụng trên chuột thực nghiệm được gây mô hình RLLPM ngoại sinh cho thấy viên nang cứng HSN ở cả liều thấp làm giảm nồng độ TG và LDL-C so với lô mô hình, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Ở liều cao làm giảm nồng độ TC, TG và LDL-C so với lô mô hình, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Có xu hướng làm tăng HDL-C [54].

- Viên nang “Hạ mỡ NK” (2021): ở cả 2 liều 0,25g /kg/ngày (liều tương đương liều dự kiến dùng lâm sàng trên người- 4 viên/ngày) và 0,75g/kg/ngày

(liều gấp 3 liều dự kiến lâm sàng-4 viên/ngày) có tác dụng điều chỉnh RLLM trên mô hình ngoại sinh ở chuột cống trắng thông qua tác dụng giảm chỉ số LDL-C tương đương với Atorvastatin 10mg/kg. Có xu hướng làm giảm TC và tăng HDL-C [55].

Nghiên cứu của chúng tôi đi theo hướng nghiên cứu thử nghiệm trên mô hình động vật của một bài thuốc YHCT dưới dạng thuốc YHHĐ là viên nang cứng.

CHƯƠNG 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Chất liệu nghiên cứu

2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu

- Mẫu nghiên cứu: Viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi - HV”

- Thành phần:

Chế phẩm viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi – HV” 500mg thành phần gồm 410mg cao chiết xuất từ thảo mộc kèm phụ liệu tương đương nguyên liệu:

Thành phần	Hàm lượng	Tên khoa học
Hà diệp	800mg	<i>Folium Nelumbinis nuciferae</i>
Trần bì	800mg	<i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i>
Trà xanh	700mg	<i>Camellia sinensis O.Ktze</i>
Mộc hương	600mg	<i>Radix Saussureae lappae</i>
Giảo cổ lam	600mg	<i>Gynostemma pentaphylla</i>
Trúc diệp	400mg	<i>Herba Lophatheri</i>
Thị đế	200mg	<i>Calyx Kaki</i>
Chitosan	80mg	

Các vị thuốc được bào chế đạt tiêu chuẩn dược điển Việt Nam V.

- Dạng bào chế: Viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi - HV” đạt tiêu chuẩn cơ sở theo phụ lục 2.

- Thành phần, qui trình bào chế và tiêu chuẩn của mẫu nghiên cứu được trình bày trong phụ lục 1, 2.

- Liều dùng dự kiến trên lâm sàng: uống 09 viên/ngày.

- Liều dự kiến dùng trong thực nghiệm:

$$\frac{410 \text{ mg cao dược liệu} \times 9 \text{ viên}}{50 \text{ kg}} \times 6 \text{ (hệ số tương đương trên chuột cống trắng)} = 442,8 \text{ mg/kg/ ngày}$$

2.1.2. Thuốc đối chứng

Viên nén Atorvastatin 10mg dùng liều 1 viên/ ngày

2.1.3. Đối tượng nghiên cứu

- Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả 2 giống, khỏe mạnh, 50 con, trọng lượng 18 – 22g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.

- Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả 2 giống, khỏe mạnh, 80 con, trọng lượng 190 ± 30 g.

Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý 5-10 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột (do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp), uống nước tự do.

2.1.4. Thiết bị, hoá chất phục vụ nghiên cứu

*** Thiết bị và hóa chất phục vụ nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn**

- Kim đầu tù cho chuột uống.
- Cân điện tử, độ chính xác 0,001 gam.
- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1ml.
- Máy xét nghiệm sinh hóa bán tự động Erba Chem 5 V3 của Đức.
- Máy xét nghiệm huyết học ABX Micros ES 60 của Pháp.
- Kít định lượng các enzym và chất chuyển hóa trong máu: ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần, creatinin của hãng Erba (Đức).
- Các hóa chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.
- Kính hiển vi, hóa chất nhuộm HE (Hematoxylin & Eosin)

*** Thiết bị và hóa chất phục vụ nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu ngoại sinh**

- Máy xét nghiệm sinh hóa Biochemical Systems International Srl, Italia
- Cân phân tích 10^{-4} model CP224S (Sartorius, Đức)
- Kim cong đầu tù chuyên dụng cho chuột uống thuốc, Nhật Bản
- Bộ dụng cụ phẫu thuật cỡ nhỏ
- Cholesterol tinh khiết (Merck - Đức)
- Dầu lạc (Công ty Trường An - Việt Nam)
- Propylthiouracil viên nén 50mg (Biệt dược Rieserstat® - Rudolf Lomapharm Lohmann GmbH KG - Đức)

- Acid cholic (Sigma - Singapore)
- Hóa chất xét nghiệm sinh hóa hãng MEDIA, Italia

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của Viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi - HV” trên thực nghiệm

2.2.1.1. Đánh giá độc tính cấp của Viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi - HV” theo đường uống trên chuột nhắt trắng

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của Viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi - HV” trên chuột nhắt trắng theo đường uống, theo mô hình của Litchfield- Wilconxon [56] [57].

Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm.

Chuột được chia thành 5 lô khác nhau, mỗi lô 10 con.

Cho chuột uống viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi - HV” với liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây chết 0% chuột).

Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống viên nang.

Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị để xác định LD₅₀ của viên nang “Tiêu tích giáng phi - HV”.

Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi - HV”.

2.2.1.2. Đánh giá độc tính bán trường diễn của viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi - HV” theo đường uống trên chuột nhắt trắng

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn đường uống trên chuột cống trắng được tiến hành theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới về thuốc có nguồn gốc dược liệu [57]. Chuột cống trắng được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (chứng sinh học) (n = 10): uống dung môi pha thuốc 10mL/kg/ngày

- Lô trị 1 (n = 10): uống “Tiêu tích giáng phi - HV” liều 442,8mg/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dự kiến trên người, tính theo hệ số 6).

- Lô trị 2 (n = 10): uống “Tiêu tích giáng phi - HV” liều 1328,4 mg/kg/ngày (gấp 3 lần lô trị 1).

Chuột được uống nước hoặc thuốc thử trong 4 tuần liên tục, mỗi ngày một lần vào buổi sáng bằng kim đầu tù.

Trước khi tiến hành nghiên cứu (D0), chuột được cân trọng lượng, lấy máu tĩnh mạch đùi để xét nghiệm sinh hóa, huyết học. Các ngày cân trọng lượng và lấy máu tĩnh mạch để xét nghiệm sinh hóa và huyết học tiếp theo là sau 2 tuần (D14) và sau 4 tuần (D28). Ở ngày cuối cùng, sau khi lấy máu, mổ 30% số chuột ngẫu nhiên ở mỗi lô, quan sát đại thể gan và thận chuột. Sau đó lấy mẫu gan và thận để làm xét nghiệm mô bệnh học.

Mô bệnh học được làm theo quy trình nhuộm HE [58]:

– Cố định: Bệnh phẩm lấy ra khỏi cơ thể được đưa ngay vào dung dịch cố định (formol đậm trung tính 10%) với tỷ lệ thể tích dung dịch cố định nhiều gấp 20-30 lần thể tích bệnh phẩm. Thời gian cố định từ 2-24 giờ tùy theo mảnh bệnh phẩm to hay nhỏ. Sau khi cố định, bệnh phẩm được thực hiện qua các khâu kỹ thuật sau:

- Chuyển bệnh phẩm.
- Vùi parafin.
- Đúc khối parafin.
- Cắt và dán mảnh cắt.
- Nhuộm.

Thực hiện các bước sau:

- Tẩy parafin trong 3 bể toluen (hoặc xylen), mỗi bể 5 phút.
- Qua 4 bể cồn: 100° - 95° - 80° - 70°, mỗi bể nhúng 15 lần.
- Rửa nước cất: nhúng 15 lần.
- Nhuộm nhân bằng Hematoxylin Harris: 3-5 phút hoặc lâu hơn.
- Rửa nước chảy: 5-10 phút.
- Kiểm tra màu của nhân qua kính hiển vi, nếu đậm, tẩy nhẹ bằng cồn-acid.
- Rửa nước chảy: 1 phút.
- Nhuộm Eosin 1%: 1 -2 phút.

- Rửa nước chảy: 1 phút.
- Biệt hoá trong 2 bể cồn 95° - 100°, mỗi bể 15 lần nhúng.
- Qua 3 bể toluen, bể I và II nhúng 15 lần, bể III: 5-10 phút.
- Gắn lá kính

Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:

- Tình trạng chung, thể trọng của chuột cống trắng.
 - Đánh giá chức phận tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.
 - Đánh giá chức năng gan thông qua định lượng một số chất chuyển hoá trong máu: bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.
 - Đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan thông qua định lượng hoạt độ enzym trong máu: AST, ALT.
 - Đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.
- Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống thuốc (D0), sau 2 tuần (D14) và sau 4 tuần (D28) uống thuốc.

Mô bệnh học: Sau 4 tuần uống thuốc (D28), chuột cống trắng được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số chuột cống trắng ở mỗi lô. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại khoa Giải phẫu bệnh, bệnh viện đa khoa Đức Giang.

Cho điểm các tổn thương trên vi thể. Tiêu chuẩn đánh giá mức độ tổn thương: Các điểm tổn thương ở mô gan và thận được cho điểm là 0=bình thường, 1=nhẹ (1%-30%), 2=trung bình (31%-70%) và 3=nặng (>70%), dựa trên phần trăm các mô bị ảnh hưởng [59] [60]. Các tổn thương được đánh giá theo bảng dưới đây:

Cơ quan	Tổn thương	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Gan	Viêm			
	Thoái hóa quanh khoảng cửa			
	Thoái hóa vùng giữa			
	Thoái hóa vùng trung tâm			

Cơ quan	Tổn thương	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
	Thoái hóa nước (Không bào) trong tế bào gan			
	Tế bào Kuffer bị hoạt hóa			
	Hoại tử quanh khoảng cửa			
	Hoại tử vùng giữa			
	Hoại tử vùng trung tâm			
	Điểm trung bình			
	p (Kruskal Wallis test)			
Thận	Viêm			
	Thoái hóa quanh khoảng cửa			
	Thoái hóa vùng giữa			
	Thoái hóa vùng trung tâm			
	Thoái hóa nước (Không bào) trong tế bào thận			
	Trụ niệu			
	Trụ hạt			
	Trụ tế bào			
	Trụ protein			
	Điểm trung bình			

2.2.2.Đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của Viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi - HV” trên thực nghiệm

Tác dụng điều chỉnh gây rối loạn lipid máu ngoại sinh được đánh giá trên mô hình của Nassiri và cộng sự (2009), có cải tiến theo Nguyễn Trọng Thông và cộng sự (2014) [61] [62].

Chuột được gây rối loạn lipid bằng cách cho uống hỗn hợp dầu cholesterol, liều 10 ml/kg/24h.

Thành phần hỗn hợp dầu cholesterol bao gồm: Cholesterol 0,1 g/ml; acid cholic 0,01 g/ml; PTU 0,005 g/ml; Dầu lạc vừa đủ 1 ml.

Chuột công trắng (chủng Wistar) đủ tiêu chuẩn thí nghiệm, được phân ngẫu nhiên vào 5 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (lô chứng sinh lý): hàng ngày uống nước cất 10 ml/kg, sau 2 giờ uống nước cất 10 ml/kg.

- Lô 2 (lô chứng bệnh lý): hàng ngày uống hỗn hợp dầu cholesterol 10 ml/kg, sau 2 giờ uống nước cất 10 ml/kg.

- Lô 3 (thử 1): hàng ngày uống hỗn hợp dầu cholesterol 10 ml/kg, sau 2 giờ uống thuốc thử liều 442,8mg/kg/ngày (*liều có tác dụng tương đương liều dự kiến trên người, tính theo hệ số 6*).

- Lô 4 (thử 2): hàng ngày uống hỗn hợp dầu cholesterol 10 ml/kg, sau 2 giờ uống thuốc thử liều 1328,4 mg/kg/ngày (*gấp 3 lô 3*)

- Lô 5 (tham chiếu): hàng ngày uống hỗn hợp dầu cholesterol 10 ml/kg, sau 2 giờ uống thuốc tham chiếu atorvastatin liều 10 mg/kg.

Cho chuột uống thuốc trong thời gian 28 ngày. Mỗi ngày 2 lần vào buổi sáng bằng kim đầu tù.

Trước khi tiến hành nghiên cứu (D0), chuột được lấy máu bằng kỹ thuật lấy máu đâm rói mạch sau hốc mắt (retro- orbital blood collection) để xét nghiệm các chỉ số lipid máu. Các ngày lấy máu để xét nghiệm tiếp theo là sau 2 tuần (D14) và sau 4 tuần (D28). Trước các thời điểm lấy máu đều cho chuột ở các lô nhịn ăn qua đêm (uống nước tự do).

Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:

Tiến hành đánh giá các chỉ tiêu tại các thời điểm xuất phát (D0), sau 2 tuần (D14), sau 4 tuần (D28). Các chỉ tiêu đánh giá gồm có:

- Xét nghiệm các chỉ số lipid máu: triglycerid (TG), cholesterol toàn phần (TC), high-density lipoproteins (HDL-C).

- Tính toán các chỉ số lipid máu: các chỉ số Low density lipoprotein (LDL-C) và Very low density lipoprotein (VLDL-C) được tính theo công thức Friedwald [63]:

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{VLDL-C}$$

$$\text{VLDL-C} = \text{Triglycerid}/2,2.$$

- Tính toán chỉ số vữa xơ mạch: Chỉ số vữa xơ mạch (Atherogenic index – AI) được tính theo công thức:

$$A.I = (TC-HDL-C) / HDL-C$$

Mô hình gây rối loạn lipid máu thành công khi các chỉ số mỡ máu xét nghiệm tại thời điểm sau 4 tuần sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

- Địa điểm nghiên cứu:

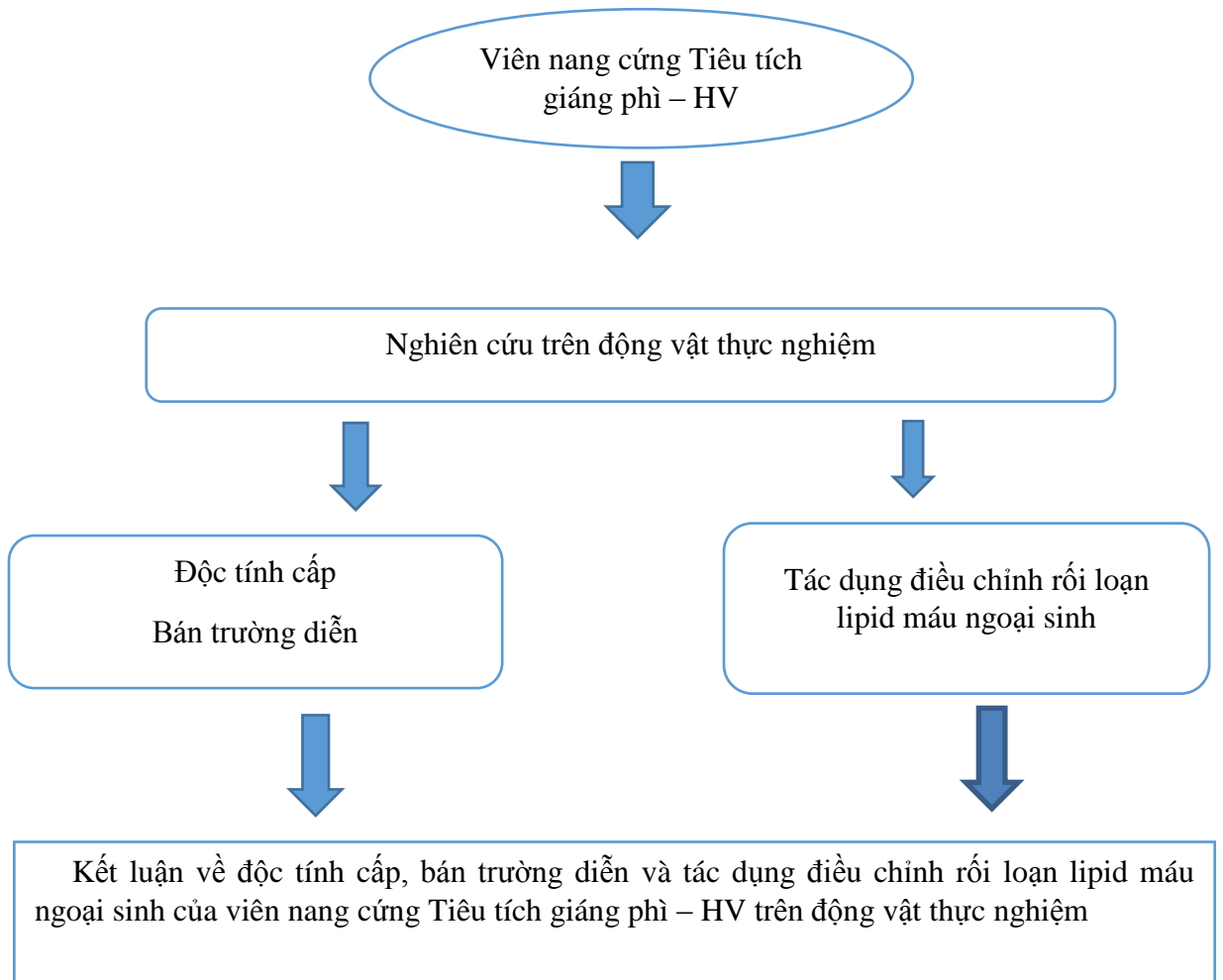
+ Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn được thực hiện tại Trung tâm Dược lý, Đại học Y Hà Nội

+ Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu ngoại sinh được thực hiện tại Bộ môn Dược lý, Học viện Quân Y

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 1/2023- tháng 04/2024

2.4. Xử lý số liệu:

Số liệu được xử lý theo thuật toán thống kê y sinh học bằng phần mềm Microsoft excel, và SPSS 20.0. Số liệu được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Kiểm định các giá trị bằng t-test Student hoặc test trước-sau (Avant – Après). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn

3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp

Kết quả được trình bày ở bảng 3.1.

Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp Viên nang cứng

“Tiêu tích giáng phì - HV”

Lô chuột	n	Liều (ml/kg)	Liều (viên/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	30	18	0	Không
Lô 2	10	45	27	0	Không
Lô 3	10	60	36	0	Không
Lô 4	10	75	45	0	Không

Nhận xét:

Kết quả bảng 3.1 cho thấy các lô chuột uống Viên nang cứng Tiêu tích giáng phì - HV liều từ 18 viên/kg đến liều tối đa 45 viên/kg không có biểu hiện độc tính cấp.

Từ bảng 3.1 tính được liều dung nạp tối đa (luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của Viên nang cứng Tiêu tích giáng phì - HV là 45 viên/kg.

3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn

3.1.2.1. Tình trạng chung

Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở các lô hoạt động bình thường, ăn uống tốt, nhanh nhẹn, lông mượt, mắt sáng, phân khô.

3.1.2.2. Sự thay đổi thể trọng chuột

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của Tiêu tích giáng phi - HV” đến thể trọng chuột (n=10 ở mỗi lô)

Thời gian	Lô chứng(1)		Lô trị 1(2)		Lô trị 2(3)	
	Trọng lượng (g)	% thay đổi trọng lượng	Trọng lượng (g)	% thay đổi trọng lượng	Trọng lượng (g)	% thay đổi trọng lượng
Trước uống thuốc	174,00 ± 12,65		185,00 ± 19,58		187,00 ± 24,97	
Sau 2 tuần uống thuốc	189,00 ± 12,87	↑8,6	203,00 ± 26,69	↑ 9,7	205,00 ± 28,38	↑9,6
<i>p trước – sau</i>	< 0,01		< 0,05		< 0,001	
P_{3,2-1}			> 0,05		> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	198,00 ± 13,98	↑13,8	210,00 ± 32,66	↑13,5	216,00 ± 36,88	↑ 15,5
<i>p trước – sau</i>	< 0,01		< 0,01		< 0,01	
P_{3,2-1}			> 0,05		> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử, trọng lượng chuột ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng có ý nghĩa thống kê so với trước khi nghiên cứu. Không có sự khác biệt về trọng lượng chuột ở lô uống viên nang Tiêu tích giáng phi - HV so với lô chứng (p>0,05).

3.1.2.3. Đánh giá chức năng tạo máu

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của Tiêu tích giáng phì - HV” đến số lượng hồng cầu trong máu chuột cống trắng (n=10 ở mỗi lô)

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/l)			P _{3,2-1}
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước uống thuốc	8,43 ± 1,46	9,06 ± 1,19	8,88 ± 0,86	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	8,89 ± 0,80	8,91 ± 1,30	9,24 ± 1,00	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	9,29 ± 1,66	9,94 ± 1,53	9,60 ± 1,60	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.3 cho thấy sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử, xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu về số lượng hồng cầu ở cả lô trị 1 (uống viên nang Tiêu tích giáng phì - HV liều tương đương liều dự kiến dùng lâm sàng 442,8 mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống viên nang Tiêu tích giáng phì - HV liều gấp 3 lần lâm sàng 1328,4 mg/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phi - HV” đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột (n=10 ở mỗi lô)

Thời gian	Hàm lượng huyết sắc tố (g/dL)			P _{3,2-1}
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước uống thuốc	11,34 ± 1,26	11,79 ± 1,66	11,69 ± 0,82	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	11,41 ± 1,32	10,81 ± 1,56	11,70 ± 1,25	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	12,09 ± 1,90	12,88 ± 1,63	12,28 ± 1,39	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy tại thời điểm sau 2 tuần và 4 tuần uống mẫu thử, ở cả lô trị 1 và lô trị 2 hàm lượng huyết sắc tố không có sự khác biệt so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử (p>0,05).

**Bảng 3.5. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phi - HV”
đến hematocrit trong máu chuột (n=10 ở mỗi lô)**

Thời gian	Hematocrit (%)			P _{3,2-1}
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước uống thuốc	46,24 ± 4,22	48,42 ± 7,17	46,95 ± 3,93	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	47,87 ± 4,53	46,14 ± 6,91	48,08 ± 5,24	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	49,73 ± 5,19	52,03 ± 5,39	50,69 ± 7,78	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.5 cho thấy sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử, các xét nghiệm đánh giá hematocrit ở cả lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử (p>0,05).

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phi - HV đến thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột (n=10 ở mỗi lô)

Thời gian	Thể tích trung bình hồng cầu (fL)			P _{3,2-1}
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước uống thuốc	53,60 ± 3,10	53,30 ± 1,83	53,00 ± 2,40	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	53,70 ± 2,87	51,90 ± 1,52	52,50 ± 1,84	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	52,50 ± 1,58	53,00 ± 1,49	52,30 ± 1,57	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.6 cho thấy sau 4 tuần uống mẫu thử, các xét nghiệm đánh giá thể tích trung bình hồng cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phì - HV” đến số lượng bạch cầu trong máu chuột (n=10 ở mỗi lô)

Thời gian	Số lượng bạch cầu (g/L)		
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)
Trước uống thuốc	7,86 ± 1,68	7,84 ± 1,37	7,87 ± 1,33
Sau 2 tuần uống thuốc	8,88 ± 1,69	9,07 ± 1,12	9,48 ± 2,20
P_{3,2-1}	> 0,05	> 0,05	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	8,04 ± 1,52	9,05 ± 1,26	8,91 ± 1,09
P_{3,2-1}	> 0,05	> 0,05	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.7 cho thấy sau 4 tuần uống viên nang Tiêu tích giáng phì-HV, xét nghiệm đánh giá số lượng bạch cầu ở lô trị 1 và và lô trị 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phi - HV” đến công thức bạch cầu trong máu chuột (n=10 ở mỗi lô)

Thời gian	Công thức bạch cầu					
	Lô chứng (1)		Lô trị 1 (2)		Lô trị 2 (3)	
	Lympho (%)	Trung tính (%)	Lympho (%)	Trung tính (%)	Lympho (%)	Trung tính (%)
Trước uống thuốc	77,20 ± 6,12	10,60 ± 2,99	72,99 ± 6,31	13,41 ± 3,21	75,37 ± 3,68	12,78 ± 2,30
Sau 2 tuần uống thuốc	76,27 ± 4,37	12,11 ± 3,33	73,91 ± 5,97	14,29 ± 3,87	72,58 ± 5,72	14,22 ± 3,86
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
p_{3,2-1}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	76,88 ± 4,60	10,86 ± 2,09	72,18 ± 8,60	11,59 ± 3,93	73,58 ± 4,53	13,05 ± 2,90
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
p_{3,2-1}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.8 cho thấy sau 2 tuần và 4 tuần uống mẫu thử, công thức bạch cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phi - HV” đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột (n=10 ở mỗi lô)

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (g/L)			P _{3,2-1}
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước uống thuốc	534,40 ± 103,60	588,40 ± 114,61	598,90 ± 103,97	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	600,20 ± 101,58	582,40 ± 134,29	643,00 ± 131,17	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	569,30 ± 121,06	650,10 ± 122,04	597,90 ± 104,14	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.9 cho thấy sau 4 tuần uống viên nang Tiêu tích giáng phi - HV, số lượng tiểu cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

3.1.2.4. Đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phi - HV” đến hoạt độ AST (GOT) trong máu chuột (n=10 ở mỗi lô)

Thời gian	Hoạt độ AST (UI/L)			P _{3,2-1}
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước uống thuốc	93,80 ± 8,43	99,10 ± 14,11	97,80 ±10,59	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	86,40 ± 9,51	93,70 ± 12,73	95,80 ± 12,05	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	95,40 ± 9,85	89,70 ± 13,57	94,50 ± 14,39	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả ở các bảng 3.10 cho thấy sau 2 tuần và 4 tuần uống viên nang Tiêu tích giáng phi - HV, xét nghiệm đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan thông qua hoạt độ AST trong máu chuột ở cả lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phi - HV” đến hoạt độ ALT (GPT) trong máu chuột (n=10 ở mỗi lô)

Thời gian	Hoạt độ ALT (UI/L)			p _{3,2-1}
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước uống thuốc	35,40 ± 5,78	38,60 ± 6,59	37,90 ± 4,82	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	33,50 ± 4,74	37,10 ± 4,12	38,40 ± 7,01	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	39,30 ± 4,22	38,10 ± 8,02	39,20 ± 5,35	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả ở các bảng 3.11 cho thấy sau 2 tuần và 4 tuần uống viên nang Tiêu tích giáng phi - HV, xét nghiệm đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan (hoạt độ ALT trong máu chuột) ở lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

3.1.2.5. Đánh giá chức năng gan

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phi - HV” đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu chuột (n=10 ở mỗi lô)

Thời gian	Bilirubin toàn phần(mcmol/L)			P _{3,2-1}
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước uống thuốc	9,54 ± 1,21	9,30 ± 0,92	9,51 ± 1,02	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	9,56 ± 0,87	9,65 ± 1,09	9,29 ± 0,28	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	9,62 ± 0,94	9,22 ± 0,86	9,48 ± 0,47	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.12 cho thấy sau 4 tuần uống viên nang Tiêu tích giáng phi - HV, xét nghiệm đánh giá nồng độ bilirubin toàn phần trong máu chuột ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử (p>0,05).

Bảng 3.13. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phi - HV” đến nồng độ albumin trong máu chuột (n=10 ở mỗi lô)

Thời gian	Albumin (g/dL)			P _{3,2-1}
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước uống thuốc	3,14 ± 0,17	3,31 ± 0,25	3,28 ± 0,34	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	2,91 ± 0,25	2,93 ± 0,43	2,97 ± 0,46	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	3,20 ± 0,25	3,29 ± 0,36	3,23 ± 0,29	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.13 cho thấy xét nghiệm đánh giá chức năng gan nồng độ albumin trong máu chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử 4 tuần ($p > 0,05$).

Bảng 3.14. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phi - HV” đến nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột ($n=10$ ở mỗi lô)

Thời gian	Cholesterol toàn phần (mmol/L)			P _{3,2-1}
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước uống thuốc	1,63 ± 0,13	1,59 ± 0,09	1,57 ± 0,14	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	1,56 ± 0,23	1,66 ± 0,10	1,56 ± 0,15	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	1,55 ± 0,13	1,56 ± 0,13	1,61 ± 0,19	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.14 cho thấy cho thấy tại thời điểm sau 4 tuần uống viên nang Tiêu tích giáng phi - HV, xét nghiệm đánh giá nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột ở cả lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử 4 tuần ($p > 0,05$).

3.1.2.6. Đánh giá chức năng thận

Bảng 3.15. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phi - HV” đến nồng độ creatinin trong máu chuột (n=10 ở mỗi lô)

Thời gian	Creatinin (umol/L)			P _{3,2-1}
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước uống thuốc	80,00 ± 7,67	76,90 ± 7,55	80,40 ± 6,38	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	79,60 ± 5,30	78,20 ± 5,09	81,10 ± 8,81	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	80,10 ± 4,61	79,03 ± 9,48	82,00 ± 6,29	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.15 cho thấy sau 4 tuần uống viên nang Tiêu tích giáng phi - HV, ở cả lô trị 1 và lô trị 2 nồng độ creatinin trong máu chuột không có sự 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 ($p > 0,05$).

3.1.2.7. Hình ảnh đại thể và vi thể cơ quan sau 4 tuần nghiên cứu

- **Hình ảnh đại thể:** Trên tất cả các chuột nghiên cứu (lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan: tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hóa của chuột.

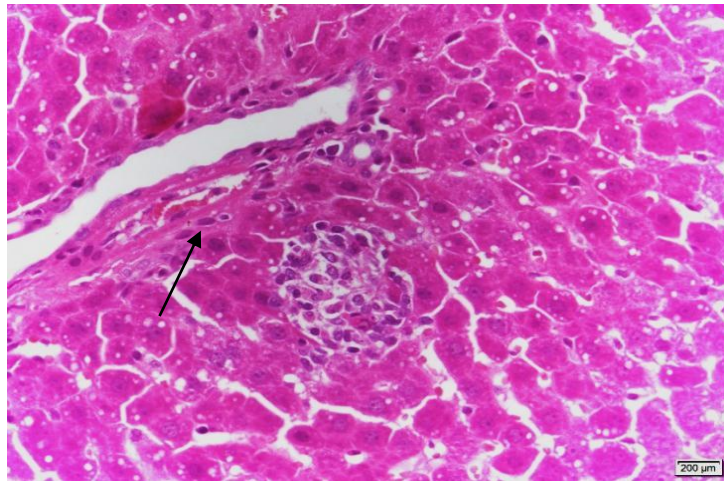
- **Hình ảnh vi thể gan thận:** Không có sự khác biệt giữa 2 lô trị và lô chứng sinh học ($p > 0,05$, Kruskal Wallis test)

Bảng 3.16. Bảng đánh giá tổn thương mô bệnh học

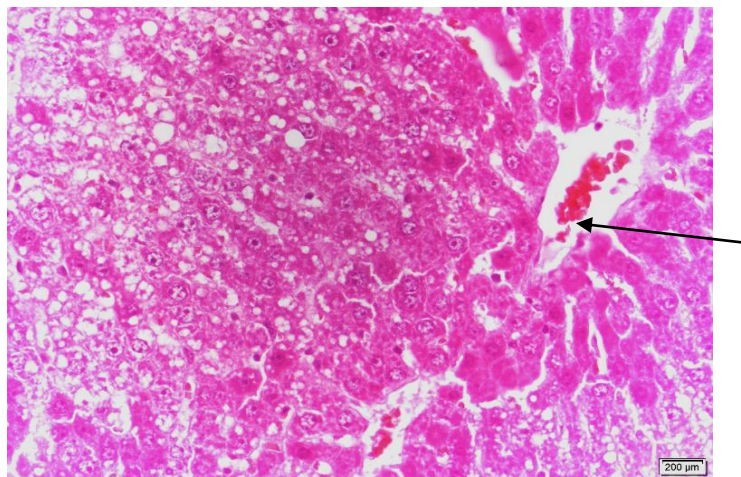
Cơ quan	Tổn thương	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Gan	Viêm	0,33 ± 0,91	0,33 ± 0,58	0,33 ± 0,42
	Thoái hóa quanh khoảng cửa	1,67 ± 1,16	1,00 ± 1,00	2,00 ± 1,00
	Thoái hóa vùng giữa	0	0,67 ± 0,58	2,00 ± 1,00
	Thoái hóa vùng trung tâm	1,33 ± 0,58	1,33 ± 1,53	1,67 ± 1,16
	Thoái hóa nước (Không bào) trong tế bào gan	1,67 ± 1,16	2,00 ± 1,00	2,00 ± 1,00
	Tế bào Kuffer bị hoạt hóa	1,33 ± 0,58	0	1,33 ± 0,58
	Hoại tử quanh khoảng cửa	0	0	0
	Hoại tử vùng giữa	0	0	0
	Hoại tử vùng trung tâm	0	0	0
	Điểm trung bình	0,70 ± 0,49	0,85 ± 0,65	1,00 ± 0,53
	p (Kruskal Wallis test)	0,810		
Thận	Viêm	0	0	0
	Thoái hóa quanh khoảng cửa	0	0	0
	Thoái hóa vùng giữa	0	0	0
	Thoái hóa vùng trung tâm	0	0	0
	Thoái hóa nước (Không bào) trong tế bào thận	0	0	0
	Trụ niệu	0	0	0
	Trụ hạt	0	0	0
	Trụ tế bào	0	0	0
	Trụ protein	0	0	0
	Điểm trung bình	0	0	0

- Hình ảnh vi thể gan:

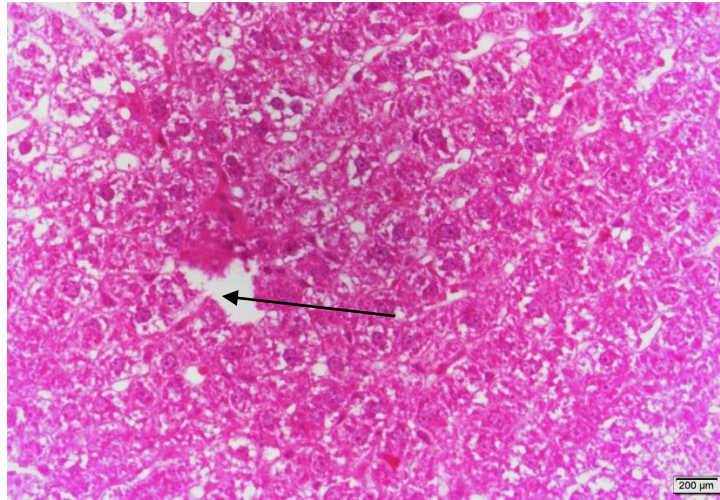
- + Lô chứng sinh học: 3/3 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh gan bình thường (cấu trúc tế bào gan bình thường, không u, không nhiễm mỡ, thoái hóa nhẹ, tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy bình thường).
- + Lô trị 1: 3/3 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh gan bình thường
- + Lô trị 2: 3/3 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh gan bình thường



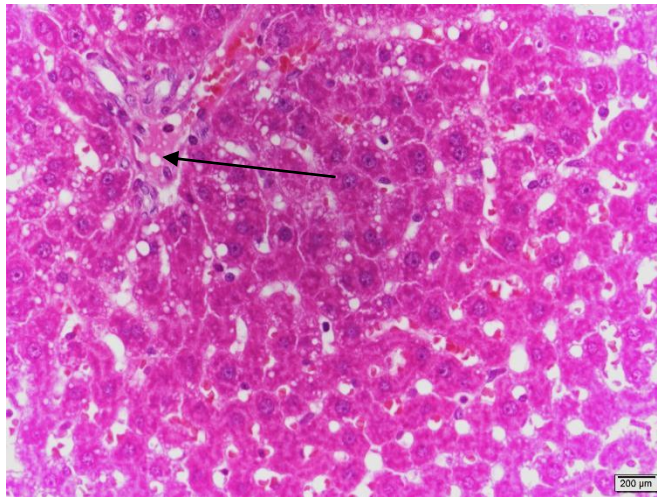
Hình 3.1. Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (chuột #03) (HE x 400)
(HE 40x10: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần)



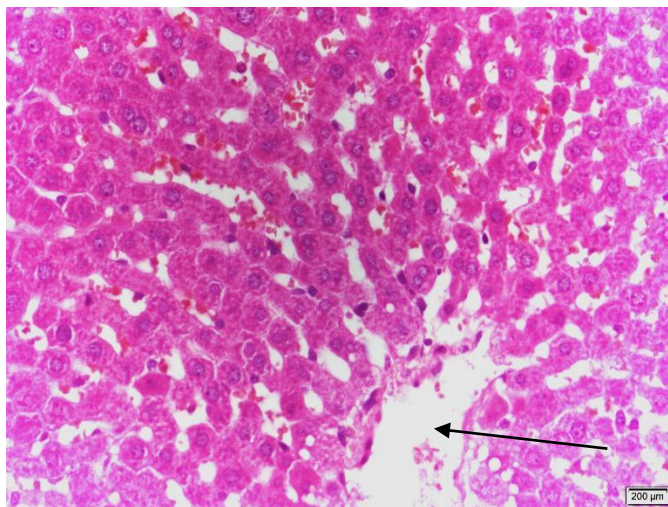
Hình 3.2. Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (chuột #04) (HE x 400)



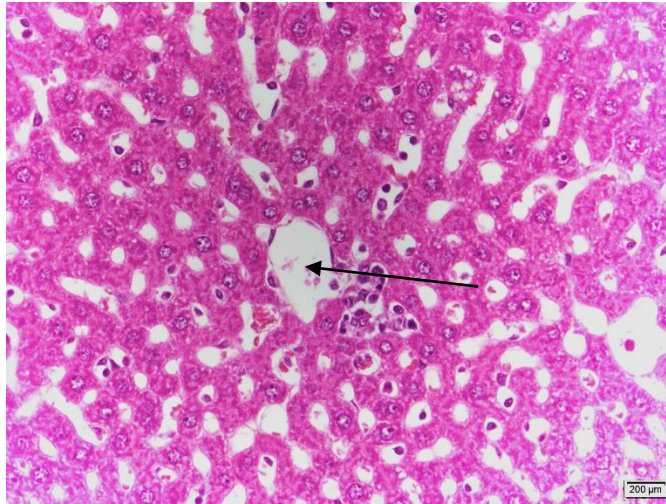
Hình 3.3. Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (chuột #05) (HE x 400)



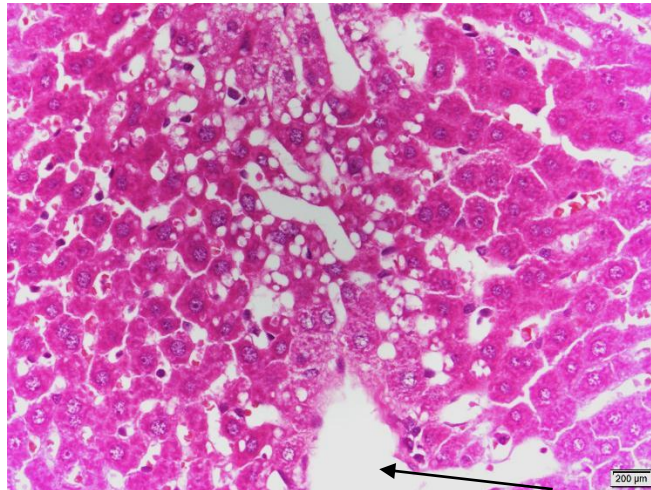
Hình 3.4. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 (chuột #41) (HE x 400)



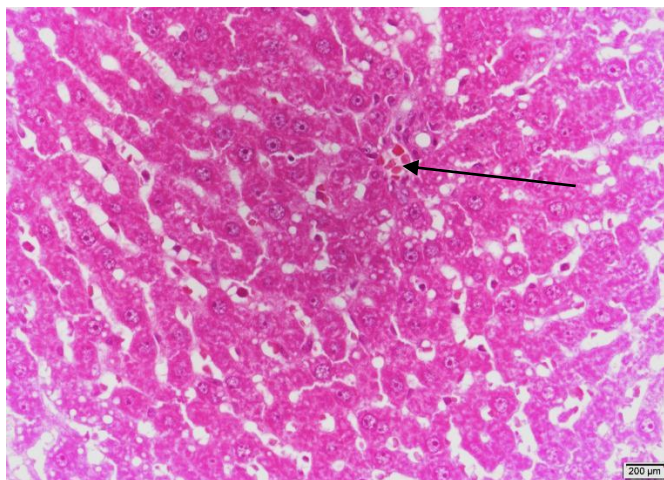
Hình 3.5. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 (chuột #42) (HE x 400)



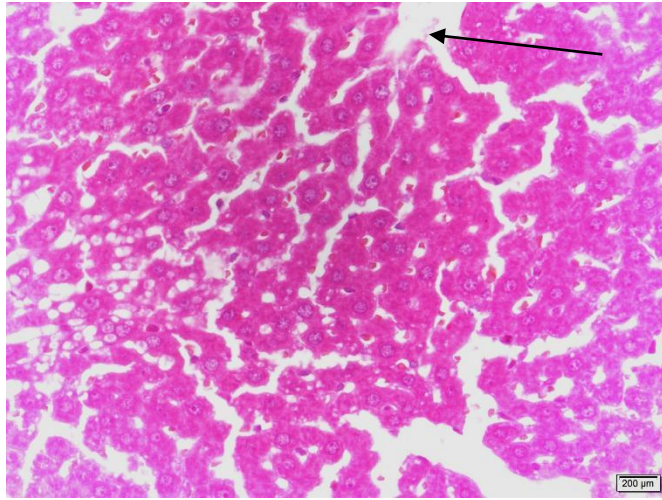
Hình 3.6. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 (chuột # 44) (HE x 400)



Hình 3.7. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 (chuột #31) (HE x 400)



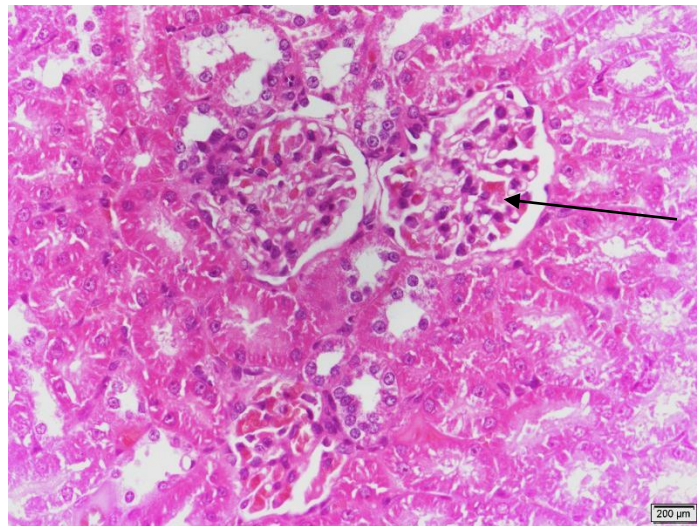
Hình 3.8. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 (chuột #33) (HE x 400)



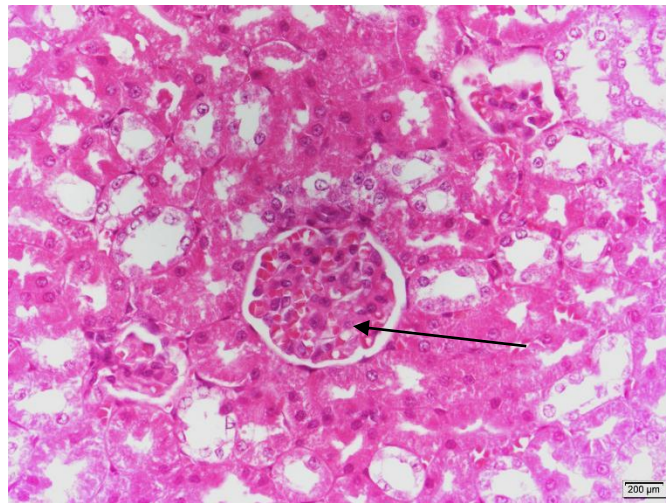
Hình 3.9. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 (chuột #35) (HE x 400)

- Hình ảnh vi thể thận:

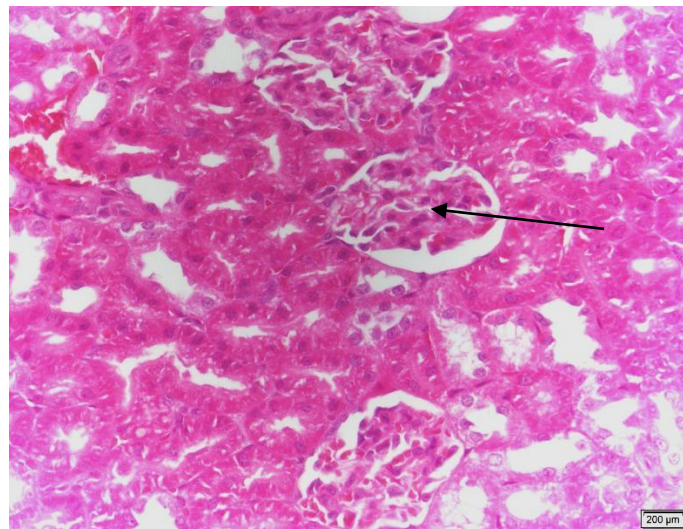
- + Lô chứng sinh học: 3/3 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh thận bình thường (cấu trúc mô thận bình thường không u, không thoái hóa. Tế bào biểu mô trong tiểu cầu thận và ống thận có cấu trúc bình thường)
- + Lô trị 1: 3/3 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh thận bình thường
- + Lô trị 2: 3/3 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh thận bình thường



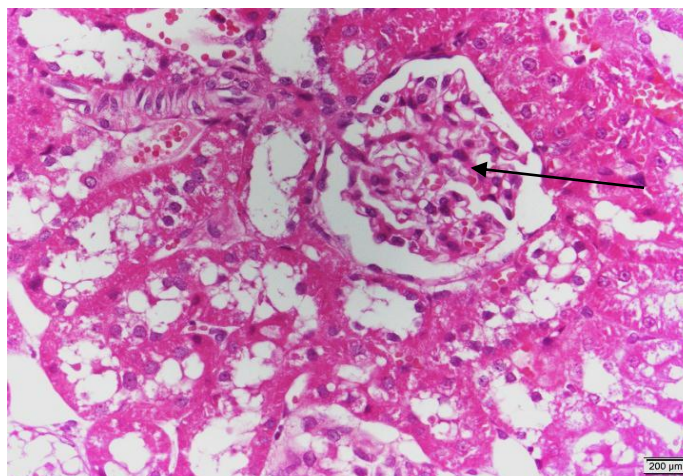
Hình 3.10. Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (chuột #03) (HE x 400)



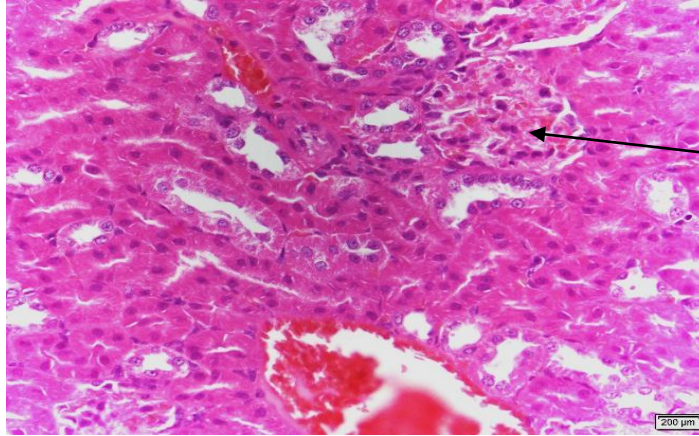
Hình 3.11. Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (chuột #04) (HE x 400)



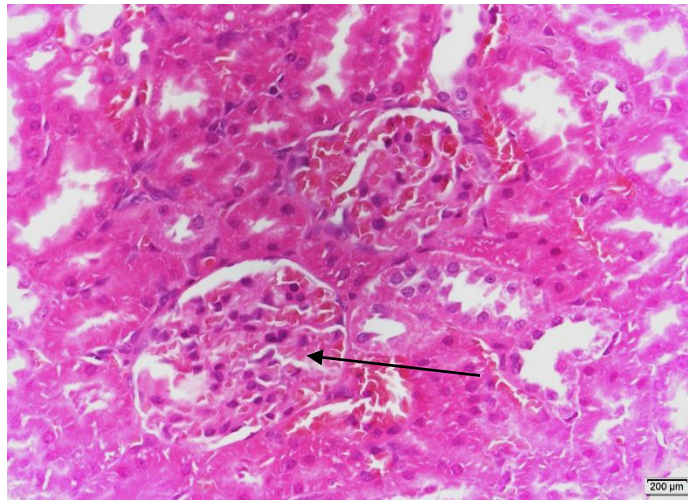
Hình 3.12. Hình thái vi thể thận chuột lô chứng (chuột #05) (HE x 400)



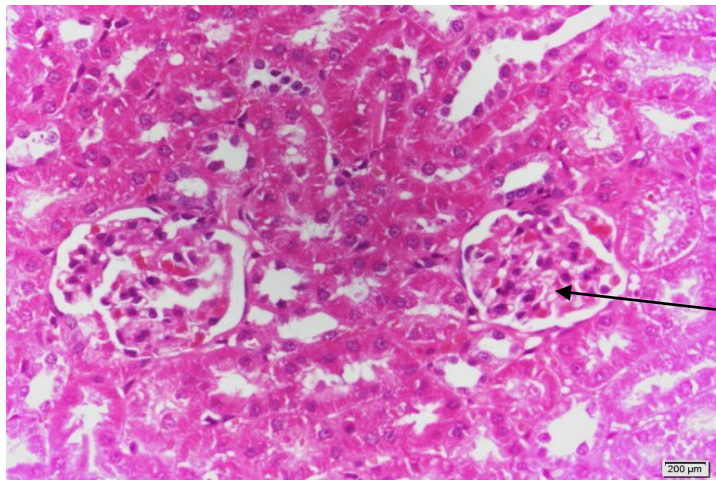
Hình 3.13. Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 (chuột # 41) (HE x 400)



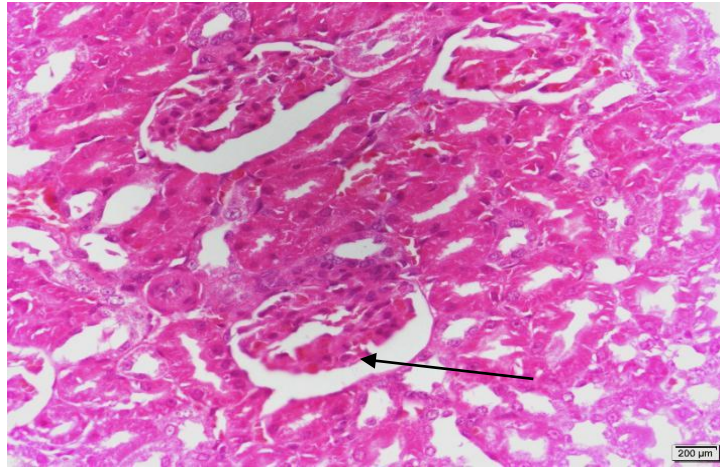
Hình 3.14. Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 (chuột #42) (HE x 400)



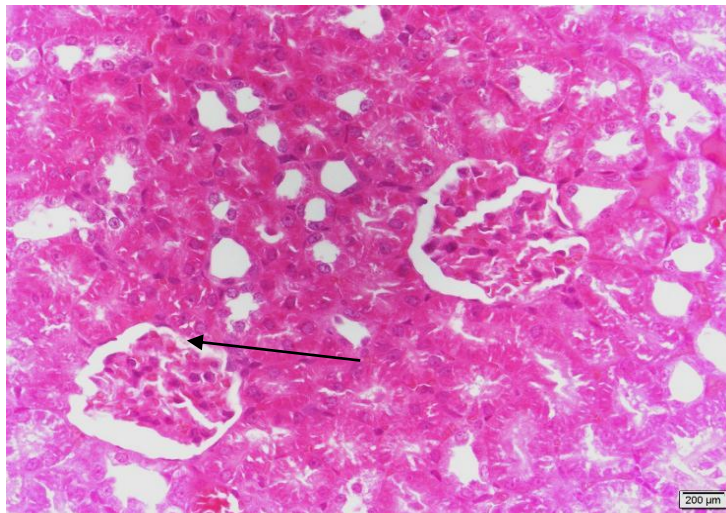
Hình 3.15. Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 (chuột #44) (HE x 400)



Hình 3.16. Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 (chuột #31) (HE x 400)



Hình 3.17. Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 (chuột #33) (HE x 400)



Hình 3.18. Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 (chuột #35) (HE x 400)

3.2. Kết quả đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu ngoại sinh

3.2.1. Kết quả gây mô hình rối loạn lipid máu bằng hỗn hợp dầu cholesterol.

Bảng 3.17. Kết quả so sánh các chỉ số nghiên cứu giữa lô chứng bệnh lý với lô chứng sinh lý tại cùng một thời điểm đánh giá (Mean \pm SD, n = 10 ở mỗi lô)

Chỉ số nghiên cứu	Trước uống thuốc (D0)			Sau 2 tuần (D14)			Sau 4 tuần (D28)		
	Lô chứng sinh lý (1)	Lô chứng bệnh lý (2)	P ₂₋₁	Lô chứng sinh lý (1)	Lô chứng bệnh lý (2)	P ₂₋₁	Lô chứng sinh lý (1)	Lô chứng bệnh lý (2)	P ₂₋₁
TC (mmol/l)	1,98 $\pm 0,26$	2,01 $\pm 0,31$	> 0,05	2,13 $\pm 0,51$	3,51 $\pm 0,62$	< 0,01	2,17 $\pm 0,26$	4,27 $\pm 0,55$	< 0,01
TG (mmol/l)	0,73 $\pm 0,07$	0,70 $\pm 0,12$	> 0,05	0,76 $\pm 0,14$	0,98 $\pm 0,16$	< 0,01	0,73 $\pm 0,12$	1,08 $\pm 0,18$	< 0,01
HDL-C (mmol/l)	0,95 $\pm 0,13$	0,98 $\pm 0,20$	> 0,05	0,97 $\pm 0,12$	1,17 $\pm 0,07$	> 0,05	0,99 $\pm 0,12$	1,24 $\pm 0,08$	> 0,05
LDL-C (mmol/l)	0,70 $\pm 0,22$	0,72 $\pm 0,18$	> 0,05	0,81 $\pm 0,46$	3,25 $\pm 0,39$	< 0,01	0,85 $\pm 0,29$	3,95 $\pm 0,64$	< 0,01
VLDL-C (mmol/l)	0,33 $\pm 0,03$	0,32 $\pm 0,05$	> 0,05	0,35 $\pm 0,07$	0,42 $\pm 0,07$	< 0,01	0,33 $\pm 0,05$	0,45 $\pm 0,06$	< 0,01
AI	1,11 $\pm 0,29$	1,10 $\pm 0,35$	> 0,05	1,21 $\pm 0,51$	0,42 $\pm 0,07$	< 0,01	1,22 $\pm 0,35$	0,45 $\pm 0,06$	< 0,01

Nhận xét:

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.17 cho thấy:

- Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, chỉ số nghiên cứu ở hai lô chứng sinh lý và lô chứng bệnh lý là như nhau ($p > 0,05$).
- Tại thời điểm sau 2 tuần và sau 4 tuần, toàn bộ các chỉ số lipid máu gồm TC, TG, LDL-C, VLDL-C và chỉ số vữa xơ mạch đều tăng so với lô chứng với $p < 0,01$. Riêng nồng độ HDL-C không có sự khác biệt so với lô chứng sinh lý ($p > 0,05$).

Bảng 3.18. Kết quả so sánh các chỉ số nghiên cứu ở lô chứng bệnh lý so sánh ở các thời điểm sau so với thời điểm trước (Mean \pm SD, n = 10 ở mỗi lô)

Chỉ số nghiên cứu	Mean \pm SD			Giá trị p		
	Trước uống thuốc (D0)	Sau 2 tuần (D14)	Sau 4 tuần (D28)	P _{D14-D0}	P _{D28-D0}	P _{D28-D14}
TC (mmol/l)	2,01 \pm 0,31	3,51 \pm 0,62	4,27 \pm 0,55	< 0,01	< 0,01	< 0,01
TG (mmol/l)	0,70 \pm 0,12	0,98 \pm 0,16	1,08 \pm 0,18	< 0,01	< 0,01	> 0,05
HDL-C (mmol/l)	0,98 \pm 0,20	1,17 \pm 0,07	1,24 \pm 0,08	> 0,05	> 0,05	> 0,05
LDL-C (mmol/l)	0,72 \pm 0,18	3,25 \pm 0,39	3,95 \pm 0,64	< 0,01	< 0,01	< 0,01
VLDL-C (mmol/l)	0,32 \pm 0,05	0,42 \pm 0,07	0,45 \pm 0,06	< 0,01	< 0,01	> 0,05
AI	1,10 \pm 0,35	0,42 \pm 0,07	0,45 \pm 0,06	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Nhận xét:

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.18 cho thấy:

- So với thời điểm D0, các chỉ số nghiên cứu gồm TC, TG, LDL-C, VLDL-C và AI tại các thời điểm D14 và D28 đều tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- So với thời điểm D14, các chỉ số nghiên cứu gồm TC, LDL-C và AI tại thời điểm D28 đều tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; các chỉ số TG và VLDL-C tăng nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Chỉ số HDL-C tại các thời điểm sau tăng nhẹ không có ý nghĩa thống kê so với các thời điểm trước ($p > 0,05$).

3.2.2. Kết quả đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu ngoại sinh trên chuột cống trắng

3.2.2.1. Sự thay đổi hàm lượng cholesterol toàn phần trong máu chuột

Bảng 3.19. Hàm lượng cholesterol toàn phần (mmol/L) trong máu chuột
(Mean \pm SD, n = 10 ở mỗi lô).

Thời điểm xét nghiệm Lô nghiên cứu	Trước uống thuốc (D0)	Sau 2 tuần (D14)	Sau 4 tuần (D28)
Lô chứng bệnh lý (2)	1,91 \pm 0,22	3,50 \pm 0,61	4,26 \pm 0,55
Lô thử 1 (3)	2,02 \pm 0,33	2,96 \pm 0,50	3,30 \pm 0,75
Lô thử 2 (4)	1,93 \pm 0,29	2,82 \pm 0,41	3,24 \pm 0,53
Lô tham chiếu (5)	1,99 \pm 0,31	2,84 \pm 0,38	3,31 \pm 0,70
p₃₋₂	> 0,05	< 0,05	< 0,01
p₄₋₂	> 0,05	< 0,01	< 0,01
p₅₋₂	> 0,05	< 0,05	< 0,01
p_{3,4-5}	> 0,05; > 0,05	> 0,05; > 0,05	> 0,05; > 0,05
p₃₋₄	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

- Tại thời điểm trước nghiên cứu, Cholesterol toàn phần trong máu chuột của các lô dùng thuốc không có sự khác biệt với lô chứng bệnh lý, và không có sự khác biệt so với nhau ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm D14, Cholesterol toàn phần máu chuột ở các lô dùng thuốc đã có sự khác biệt so với ở lô chứng bệnh lý. Ở lô thử 1 (uống viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV với liều 442,8 mg/kg/ngày) và lô tham chiếu (uống Atovarsatin liều 10mg/kg/ngày) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ở lô thử 2 (uống viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV với liều 1328,4 mg/kg/ngày) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Tại thời điểm D28, Cholesterol toàn phần máu chuột ở các lô dùng thuốc giảm rõ rệt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Tại cả hai thời điểm D14 và D28, sự thay đổi Cholesterol toàn phần máu chuột ở lô thử 1 và 2 không có sự khác biệt đối với ở lô tham chiếu ($p>0,05$).

- So sánh giữa 2 lô thử 1 và thử 2, Cholesterol toàn phần máu chuột ở hai lô này khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.2.2.2. Sự thay đổi hàm lượng triglycerid máu chuột

Bảng 3.20. Hàm lượng triglycerid (mmol/L) trong máu chuột

(Mean \pm SD, n = 10 ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Thời điểm xét nghiệm		
	Trước uống thuốc (D0)	Sau 2 tuần (D14)	Sau 4 tuần (D28)
Lô chứng bệnh lý (2)	0,77 \pm 0,14	0,96 \pm 0,17	1,06 \pm 0,18
Lô thử 1 (3)	0,74 \pm 0,07	0,86 \pm 0,11	0,92 \pm 0,12
Lô thử 2 (4)	0,73 \pm 0,14	0,81 \pm 0,12	0,88 \pm 0,14
Lô tham chiếu (5)	0,74 \pm 0,10	0,83 \pm 0,09	0,90 \pm 0,12
P₃₋₂	> 0,05	> 0,05	> 0,05
P₄₋₂	> 0,05	< 0,05	< 0,05
P₅₋₂	> 0,05	< 0,05	< 0,05
P_{3,4-5}	> 0,05; > 0,05	> 0,05; > 0,05	> 0,05; > 0,05
P₃₋₄	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

- Tại thời điểm trước nghiên cứu, Triglycerid máu chuột ở các lô dùng thuốc không có sự khác biệt với lô chứng bệnh lý, và không có sự khác biệt so với nhau ($p>0,05$).

- Lô thử 1 tại thời điểm D14 và D28 Triglycerid máu chuột có xu hướng giảm so với nhóm lô chứng bệnh lý, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

- Tại các thời điểm D14 và D28, Triglycerid máu chuột thuộc lô thử 2 và lô tham chiếu giảm so với lô chứng bệnh lý, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

- Tại cả hai thời điểm D14 và D28, sự thay đổi Triglycerid máu chuột ở lô thử 1 và 2 không có sự khác biệt đối với ở lô tham chiếu ($p>0,05$).

- So sánh giữa 2 lô thử 1 và thử 2, Triglycerid máu chuột ở hai lô này khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.2.2.3. Sự thay đổi hàm lượng HDL-Cholesterol máu chuột

Bảng 3.21. Hàm lượng HDL-Cholesterol máu (mmol/L) chuột*(Mean ± SD, n = 10 ở mỗi lô).*

Thời điểm xét nghiệm Lô nghiên cứu	Trước uống thuốc (D0)	Sau 2 tuần (D14)	Sau 4 tuần (D28)
Lô chứng bệnh lý (2)	0,85 ± 0,17	0,92 ± 0,10	0,89 ± 0,11
Lô thử 1 (3)	0,88 ± 0,17	1,00 ± 0,08	0,99 ± 0,12
Lô thử 2 (4)	0,93 ± 0,22	1,03 ± 0,13	1,03 ± 0,13
Lô tham chiếu (5)	0,96 ± 0,21	1,01 ± 0,10	1,02 ± 0,12
P₃₋₂	> 0,05	> 0,05	> 0,05
P₄₋₂	> 0,05	> 0,05	< 0,05
P₅₋₂	> 0,05	< 0,05	< 0,05
P_{3,4-5}	> 0,05; > 0,05	> 0,05; > 0,05	> 0,05; > 0,05
P₃₋₄	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

- Tại thời điểm trước nghiên cứu, HDL - C máu chuột của các lô dùng thuốc không có sự khác biệt với lô chứng bệnh lý, và không có sự khác biệt so với nhau ($p > 0,05$).

- Cả 2 lô thuốc thử tại thời điểm D14 HDL - C máu chuột có xu hướng tăng so với lô chứng bệnh lý, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tại thời điểm D28, HDL-C máu chuột ở lô thử 2 tăng so với lô chứng bệnh lý, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Lô tham chiếu tại thời điểm D14 và D28 HDL – C máu chuột tăng so với lô chứng bệnh lý, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Tại thời điểm D14 và D28, sự thay đổi HDL - C máu chuột ở lô thử 1 và 2 không có sự khác biệt đối với lô thuốc tham chiếu ($p > 0,05$).

- So sánh giữa 2 lô thử 1 và thử 2, HDL-C máu chuột ở hai lô này khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.2.4. Sự thay đổi hàm lượng LDL-Cholesterol máu chuột

Bảng 3.22. Hàm lượng LDL-Cholesterol (mmol/L) máu chuột
(Mean \pm SD, n = 10 ở mỗi lô).

Thời điểm xét nghiệm Lô nghiên cứu	Trước uống thuốc (D0)	Sau 2 tuần (D14)	Sau 4 tuần (D28)
Lô chứng bệnh lý (2)	0,71 \pm 0,17	2,15 \pm 0,67	2,89 \pm 0,61
Lô thử 1 (3)	0,81 \pm 0,21	1,56 \pm 0,46	1,90 \pm 0,63
Lô thử 2 (4)	0,67 \pm 0,18	1,42 \pm 0,36	1,81 \pm 0,62
Lô tham chiếu (5)	0,69 \pm 0,14	1,45 \pm 0,46	1,88 \pm 0,63
p₃₋₂	> 0,05	< 0,05	< 0,01
p₄₋₂	> 0,05	< 0,01	< 0,01
p₅₋₂	> 0,05	< 0,05	< 0,01
p_{3,4-5}	> 0,05; > 0,05	> 0,05; > 0,05	> 0,05; > 0,05
p₃₋₄	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

- Tại thời điểm trước nghiên cứu, LDL - C máu chuột của các lô dùng thuốc không có sự khác biệt với lô chứng bệnh lý, và không có sự khác biệt so với nhau ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm D14, LDL - C máu chuột thuộc các lô dùng thuốc đã có sự khác biệt với lô chứng bệnh lý. Lô thử 1 và lô tham chiếu sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Lô thử 2 LDL-C máu chuột giảm rõ rệt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

- Tại thời điểm D28, LDL - C máu chuột ở các lô dùng thuốc giảm rõ rệt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Tại thời điểm D14 và D28, sự thay đổi LDL - C máu chuột ở lô thử 1 và thử 2 không có sự khác biệt đối với lô tham chiếu ($p > 0,05$).

- So sánh giữa 2 lô thử 1 và thử 2 sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.2.5. Sự thay đổi hàm lượng VLDL-Cholesterol máu chuột

Bảng 3.23. Hàm lượng VLDL-Cholesterol máu (mmol/L) chuột (Mean \pm SD, n = 10 ở mỗi lô).

Thời điểm xét nghiệm	Trước uống thuốc (D0)	Sau 2 tuần (D14)	Sau 4 tuần (D28)
Lô nghiên cứu			
Lô chứng bệnh lý (2)	0,35 \pm 0,06	0,43 \pm 0,08	0,48 \pm 0,08
Lô thử 1 (3)	0,34 \pm 0,03	0,39 \pm 0,05	0,42 \pm 0,06
Lô thử 2 (4)	0,33 \pm 0,06	0,37 \pm 0,05	0,40 \pm 0,06
Lô tham chiếu (5)	0,34 \pm 0,05	0,38 \pm 0,04	0,41 \pm 0,06
p₃₋₂	> 0,05	> 0,05	> 0,05
p₄₋₂	> 0,05	< 0,05	< 0,05
p₅₋₂	> 0,05	< 0,05	< 0,05
p_{3,4-5}	> 0,05; > 0,05	> 0,05; > 0,05	> 0,05; > 0,05
p₃₋₄	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

- Tại thời điểm trước nghiên cứu, VLDL - C máu chuột của các lô dùng thuốc không có sự khác biệt với lô chứng bệnh lý, và không có sự khác biệt so với nhau ($p > 0,05$).

- Lô thử 1 tại thời điểm D14 và D28, VLDL - C máu chuột có xu hướng giảm so với nhóm lô chứng bệnh lý, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm D14 và D28, VLDL - C máu chuột thuộc lô thử 2 và lô tham chiếu giảm so với lô chứng bệnh lý, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Tại thời điểm D14 và D28, sự thay VLDL - C máu chuột ở lô thử 1 và thử 2 không có sự khác biệt đối với lô thuốc tham chiếu ($p > 0,05$).

- So sánh giữa 2 lô thử 1 và thử 2 sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.2.6. Sự thay đổi chỉ số Atherogenic index (A.I) của các lô chuột nghiên cứu

Bảng 3.24. Chỉ số Atherogenic index (A.I) (Mean \pm SD, n = 10 ở mỗi lô).

Thời điểm xét nghiệm Lô nghiên cứu	Trước uống thuốc (D0)	Sau 2 tuần (D14)	Sau 4 tuần (D28)
Lô chứng bệnh lý (2)	1,31 \pm 0,40	2,88 \pm 0,93	3,88 \pm 1,16
Lô thử 1 (3)	1,33 \pm 0,27	1,96 \pm 0,48	2,33 \pm 0,55
Lô thử 2 (4)	1,14 \pm 0,31	1,78 \pm 0,46	2,21 \pm 0,77
Lô tham chiếu (5)	1,11 \pm 0,29	1,85 \pm 0,60	2,24 \pm 0,53
P₃₋₂	> 0,05	< 0,05	< 0,01
P₄₋₂	> 0,05	< 0,01	< 0,01
P₅₋₂	> 0,05	< 0,01	< 0,01
P_{3,4-5}	> 0,05; > 0,05	> 0,05; > 0,05	> 0,05; > 0,05
P₃₋₄	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

- Tại thời điểm trước nghiên cứu, chỉ số A.I máu chuột của các lô dùng thuốc không có sự khác biệt với lô chứng bệnh lý, và không có sự khác biệt so với nhau ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm D14, chỉ số A.I máu chuột thuộc các lô dùng thuốc có sự khác biệt với lô chứng bệnh lý. Lô thử 1 sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Lô thử 2 và lô tham chiếu giảm rõ rệt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Tại thời điểm D28, chỉ số A.I máu chuột ở các lô dùng thuốc giảm rõ rệt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Tại thời điểm D14 và D28, sự thay đổi chỉ số A.I máu chuột ở lô thử 1 và thử 2 không có sự khác biệt đối với lô tham chiếu ($p > 0,05$).

- So sánh giữa 2 lô thử 1 và thử 2 sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về độc tính cấp, bán trường diễn của viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi –HV” trên thực nghiệm

4.1.1. Bàn luận về độc tính cấp của viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi –HV” trên thực nghiệm

Theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới và Bộ y tế [35] [57] , ngoại trừ các bài thuốc cổ phương được chiết xuất theo phương pháp truyền thống, tất cả các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu đều phải đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn trên động vật thực nghiệm trước khi đưa vào thử nghiệm trên người. Viên nang cứng Tiêu tích giáng phi - HV được bào chế từ bài thuốc nghiệm phương, do đó là đối tượng cần được đánh giá về độc tính cấp.

Độc tính cấp là độc tính xảy ra sau khi dùng thuốc một lần hoặc vài lần trong ngày [64]. Đánh giá độc tính cấp nhằm cung cấp thông tin cho việc xếp loại mức độ độc của thuốc, dự đoán triệu chứng và dự phòng biện pháp điều trị, bên cạnh đó là cơ sở thiết lập mức liều cho các nghiên cứu độc tính, nghiên cứu tác dụng tiếp theo. Đánh giá độc tính cấp cần quan tâm đến các chỉ số: liều an toàn, liều dung nạp tối đa, liều gây ra độc tính có thể quan sát được, liều thấp nhất gây chết động vật nếu có, liều LD50 (liều gây chết 50% số động vật thực nghiệm), những triệu chứng ngộ độc điển hình có thể quan sát trên động vật thực nghiệm. Loài động vật thường được sử dụng trong nghiên cứu độc tính cấp là loài gặm nhấm như chuột nhắt [35] [37].

Chuột nghiên cứu được lựa chọn bao gồm cả chuột đực và chuột cái, kết quả nghiên cứu vì thế bao hàm cho cả 2 giống. Đường đưa thuốc sử dụng là đường uống, theo đúng như đường dự kiến sử dụng trên người. Khi sử dụng đường uống, để bảo đảm cho chuột dùng được một lượng thuốc lớn với độ chính xác cao, việc đưa thuốc cưỡng bức vào dạ dày chuột qua kim cong đầu tù chuyên dụng được thực hiện. Thao tác này có thể gây tổn hại đường thực quản dạ dày gây xuất huyết hoặc thủng dạ dày, hoặc có thể đưa nhầm thuốc vào đường hô hấp gây sặc thuốc, suy hô hấp

làm chuột chết. Ngoài ra thao tác bắt chuột nếu thực hiện không tốt sẽ gây tổn thương chuột, thậm chí có thể làm chết chuột. Chính vì vậy thao tác này được tiến hành bởi một kỹ thuật viên có kinh nghiệm, bảo đảm việc đưa thuốc vào dạ dày ruột với một lượng chính xác mà không gây tổn thương gì cho chuột cả.

Việc theo dõi đánh giá tình trạng chung của chuột, cũng như số chuột chết ở mỗi lô đòi hỏi các nghiên cứu viên có kinh nghiệm và phải theo dõi thường xuyên liên tục, tránh việc để sót các dấu hiệu bị độc. Khi tiến hành công việc theo dõi này, chúng tôi luôn phân thành ca với mỗi ca ít nhất có 2 nghiên cứu viên có kinh nghiệm, việc theo dõi được tiến hành liên tục. Việc phẫu tích chuột được chuẩn bị sẵn sàng để nếu có chuột chết cần phải tiến hành phẫu tích ngay nhằm đánh giá nguyên nhân gây chết chuột. Các nguyên nhân gây chết chuột có thể là do độc tính của thuốc như gây kích thích thần kinh làm chuột co giật, suy hô hấp và chết; hoặc gây suy gan, suy thận; nhưng cũng có thể do đi lỏng nhiều gây rối loạn điện giải mà chết; do tắc ruột; do tổn thương gây chảy máu trong... Trong nghiên cứu về độc tính cấp của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi - HV, không có chuột nào bị chết nên không có bất kỳ các nguyên nhân nào kể trên.

Theo kết quả bảng 3.1 nghiên cứu độc tính cấp đường uống của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi - HV trên chuột nhắt trắng cho thấy với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống trong 24h là 75ml/kg (45 viên/kg) thể trọng, gấp 20,83 lần liều dự kiến có tác dụng, các chuột vẫn khỏe mạnh, lông mượt, mắt trong, ăn uống và hoạt động bình thường, không có chuột nào chết.

Việc chưa tìm thấy LD_{50} của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi - HV theo đường uống trên chuột nhắt trắng với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống trong 24h là 75ml/kg (45 viên/kg), gấp 20,83 lần mức liều dự kiến có hiệu quả, cùng với việc không phát hiện thấy các biểu hiện bất thường của tình trạng bị độc khi dùng mẫu thử liều cao, chứng tỏ viên nang cứng Tiêu tích giáng phi - HV có tính an toàn cao.

Kết quả của chúng tôi tương tự như Hạ mỡ NK của Phạm Thủy Phương (2022) với thành phần gồm Bán hạ nam chế 08g Trần bì 06g Thảo quyết minh 12g Hòe hoa

12g Hạ khô thảo 12g Tỳ giải nam 12g Rễ cỏ tranh 12g Ngưu tất 12g Hà diệp [55], cũng chưa xác định được LD50. Bên cạnh đó, viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV có thành phần chính là Hà diệp và Trần bì, khi nghiên cứu tính an toàn đã đưa đến kết luận tương tự, 2 vị thuốc tuyệt đối an toàn khi sử dụng trên người.

4.1.2. Bàn luận về bán trường diễn của viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi – HV” trên thực nghiệm

Đánh giá độc tính bao gồm nghiên cứu độc tính cấp (acute toxicity study) và nghiên cứu độc tính dài hạn (long-term toxicity study). Nghiên cứu độc tính bán trường diễn là 1 trong những nghiên cứu độc tính dài hạn. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn được thực hiện bằng cách cho động vật thí nghiệm uống thuốc thử hàng ngày liên tục trong một khoảng thời gian nhất định. Mục đích của thử độc tính dài ngày là xác định khả năng dung nạp của động vật thí nghiệm khi dùng mẫu thử nhiều lần. Đối tượng nghiên cứu của độc tính bán trường diễn thường là thỏ, chuột cống trắng hoặc cả hai loài. Theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới và quy định của Bộ y tế Việt Nam, thời gian nghiên cứu bán trường diễn trên động vật thường gấp 4 lần thời gian dự kiến dùng trên người [37] [65]. Thời gian dự kiến dùng của viên nang “Tiêu tích giáng phi – HV” trên người ít nhất là 4 tuần, thì thời gian nghiên cứu độc tính bán trường diễn là 12 tuần. Tuy nhiên do hạn chế về kinh phí và thời gian của nghiên cứu nên trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ tiến hành đánh giá trong thời gian 4 tuần.

Trong nghiên cứu tiến hành đánh giá độc tính bán trường diễn của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi - HV trên chuột cống trắng trong thời gian 4 tuần, với 2 mức liều: 442,8mg/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dự kiến trên người, tính theo hệ số ngoại suy 6) và liều cao 1328,4 mg/kg/ngày gấp 3 lần liều trên. Độc tính bán trường diễn được thực hiện trên chuột cống trắng với mô hình nghiên cứu gồm 3 lô, mỗi lô 10 con gồm: lô chứng sinh lý, lô trị 1 và lô trị 2. Việc thiết kế các mức liều và số lượng như vậy nhằm đảm bảo độ tin cậy của nghiên cứu và tuân theo quy định của Bộ Y tế trong đánh giá tính an toàn của thuốc [35]. Đánh giá độc tính bán trường diễn của một thuốc y học cổ truyền nên kiểm tra càng nhiều chỉ số càng

tốt nên các chỉ tiêu để đánh giá độc tính bán trường diễn bao gồm: tình trạng chung và thay đổi trọng lượng của chuột, các chỉ số huyết học, các chỉ số sinh hoá đánh giá chức năng gan, thận và đặc điểm giải phẫu bệnh [35].

Từ kết quả nghiên cứu trên chuột cống cho thấy:

4.1.2.1. Ảnh hưởng của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV đến tình trạng chung và thể trọng của chuột

Trong suốt thời gian nghiên cứu, cả ba lô chuột cống (2 lô uống thuốc, 1 lô chứng uống nước lọc) đều ăn uống, hoạt động bình thường, lông mượt, mắt sáng, phân khô. Không thấy biểu hiện đặc biệt gì ở các lô chuột cống. Kết quả từ bảng 3.2 cho thấy không có sự khác biệt giữa sự gia tăng trọng lượng chuột cống ở hai lô uống thuốc với lô chứng ($p>0,05$). Qua đó cho thấy trên chuột cống dùng viên nang cứng Tiêu tích giáng phi - HV với liều tương đương trên lâm sàng (442,8mg/ kg/ngày) và liều gấp 3 lần (1328,4 mg/kg/ngày) không ảnh hưởng tới tình trạng chung và mức độ gia tăng trọng lượng chuột trong thời gian 2 tuần và 4 tuần dùng thuốc.

4.1.2.2. Ảnh hưởng của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV đến hệ thống tạo máu

Hệ thống tạo máu là một trong số cơ quan đích nhạy cảm nhất với các hợp chất có độc tính và đồng thời cũng là chỉ số quan trọng phản ánh tình trạng sinh lý và bệnh lý ở người và động vật [35]. Khi thuốc có ảnh hưởng tới cơ thể hoặc gây ra bệnh lý thì sự thay đổi trước hết xảy ra ở máu. Theo WHO, đánh giá được càng nhiều thông số của máu càng có khả năng đánh giá chính xác độc tính của thuốc [36].

Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành theo dõi 6 chỉ số đánh giá chức năng cơ quan tạo máu (số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu) sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử cho kết quả: viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV ở cả 2 liều đều không làm thay đổi kết quả các xét nghiệm về số lượng hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ($p>0,05$). Kết quả này phản ánh viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV không gây ảnh hưởng xấu đến hệ thống tạo máu.

4.1.2.3. Ảnh hưởng của viên nang cứng Tiêu tích giáng phì – HV đến cấu trúc và chức năng gan

Gan là một tạng lớn nhất của cơ thể, vừa có chức năng ngoại tiết, vừa có chức năng nội tiết, vừa là kho dự trữ của nhiều chất, vừa là trung tâm chuyển hóa quan trọng của cơ thể và có tính chất sinh mạng. Vì vậy, nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đến gan là rất cần thiết khi đánh giá độc tính của thuốc [35].

Chức năng của gan biểu hiện qua khả năng tổng hợp và khả năng bài tiết. Gan có vai trò quan trọng trong việc tổng hợp protein (albumin, một số globulin và yếu tố đông máu) và tổng hợp lipid (cholesterol). Khả năng bài tiết của gan có thể được đánh giá thông qua quá trình tổng hợp và bài tiết mật từ bilirubin. Mức độ tổn thương tế bào gan thường được đánh giá thông qua nồng độ các enzym transaminase là ALT (Alanin transaminase) và AST (Aspartat transaminase).

ALT là enzym có nhiều nhất ở gan, khu trú trong bào tương của tế bào nhu mô gan. Khi tổn thương hủy hoại tế bào gan, thậm chí chỉ cần thay đổi tính thấm của màng tế bào gan, hoạt độ ALT trong máu đã tăng cao. Khác với ALT, 2/3 AST khu trú trong ty thể (mitochondria) và chỉ ít hơn 1/3 lượng AST khu trú ở bào tương của tế bào. Khi tổn thương tế bào gan ở mức độ dưới tế bào, AST trong ty thể được giải phóng ra. Do đó, khi tổn thương gan, AST và ALT đều tăng rất cao so với bình thường, nhưng mức độ tăng của ALT cao hơn so với AST, tăng sớm trước khi có vàng da, ở tuần đầu vàng da.

Thông qua kết quả từ bảng 3.10 đến bảng 3.14 cho thấy khi uống viên nang cứng Tiêu tích giáng phì – HV các chỉ số hóa sinh (AST, ALT, bilirubin, albumin, cholesterol) tại các thời điểm sau uống thuốc 2 tuần và 4 tuần ở cả 2 liều đều không có sự khác biệt so với lô chứng và so với ban đầu ($p > 0,05$). Điều đó cho thấy viên nang cứng Tiêu tích giáng phì – HV không gây ảnh hưởng tới chức năng gan và không gây tổn thương tế bào gan.

Những hình ảnh giải phẫu bệnh ở gan sau khi kết thúc nghiên cứu cũng đã cho thấy sự phù hợp với kết quả xét nghiệm hóa sinh, cụ thể cấu trúc vi thể gan củ 2 lô uống thuốc đều không có sự khác biệt so với lô chứng sinh học sau 4 tuần dùng thuốc (từ hình ảnh 1 đến hình ảnh 9).

4.1.2.4. Ảnh hưởng của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV đến cấu trúc và chức năng thận

Trong đánh giá độc tính của thuốc, ảnh hưởng của chế phẩm tới gan và thận là yêu cầu bắt buộc phải đánh giá của các sản phẩm hoặc thuốc mới [57]. Thứ nhất, đây là 2 cơ quan rất quan trọng trong quá trình chuyển hóa và thải trừ thuốc. Thứ hai, đây là hai cơ quan dễ bị tổn thương nhất khi dùng thuốc. Thận dễ bị tổn thương khi dùng thuốc do đặc điểm của nó là cơ quan thải trừ, đào thải các chất ra ngoài cơ thể qua nước tiểu. Để tạo thành nước tiểu, quá trình lọc ở thận các mô thận sẽ có nhiều máu qua nhất, thời gian và lượng các chất chuyển hoá mà mô thận tiếp xúc thường là nhiều. Các thuốc và sản phẩm chuyển hóa của thuốc thường là những chất lạ đối với cơ thể, khi qua thận có thể gây độc và làm tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận.

Creatinin là chỉ số thường được dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận [35]. Nguyên nhân là do Creatinin là thành phần đậm trong máu ổn định nhất, gần như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm và tin cậy.

Từ kết quả bảng 3.15 cho thấy sau 2 tuần và 4 tuần uống viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV, ở cả 2 lô dùng thuốc nồng độ Creatinin trong máu chuột đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với thời điểm trước dùng thuốc ($p > 0,05$). Qua quan sát hình ảnh đại thể và cấu trúc vi thể của thận sau 4 tuần nghiên cứu (từ ảnh 10 đến ảnh 18) đều thể hiện không có sự tổn thương về cấu trúc, và không có sự khác biệt với lô chứng sinh lý. Từ đó có thể kết luận viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV không làm ảnh hưởng tới chức năng và cấu trúc của thận.

Ngoài ra chỉ số Albumin máu cũng được dùng để đánh giá xem có tổn thương ở thận hay không. Mức nồng độ Albumin thấp cũng có thể phản ánh tình trạng tổn thương hoặc hư hại của thận do không thể ngăn chặn Albumin rò rỉ từ máu vào nước tiểu và mất đi nhanh chóng. Trong trường hợp này, xét nghiệm nồng độ

Albumin bên trong nước tiểu để có thể xác định chính xác hơn. Trong nghiên cứu này, viên nang cứng Tiêu tích giáng phi - HV không gây ảnh hưởng lên nồng độ Albumin máu, và cũng là một bằng chứng chứng tỏ không gây tổn thương thận (bảng 3.13).

Kết quả nghiên cứu đã chứng minh viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV đường uống không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng, cụ thể là không ảnh hưởng đến các chỉ số đánh giá chức năng của cơ quan tạo máu, không gây tổn thương cấu trúc gan, chức năng gan (chuyển hóa protein, chuyển hóa lipid, bài tiết mật), không có tác động xấu đến chức năng lọc của cầu thận. Tuy nhiên do thời gian nghiên cứu còn ngắn và mới chỉ nghiên cứu trên 1 loài động vật là chuột cống trắng nên kết quả chỉ mang tính chất đánh giá bước đầu. Cần làm thêm các nghiên cứu trong thời gian dài hơn và với các liều lượng khác nhau trên các loại động vật khác nhau để đưa ra kết luận chính xác nhất.

4.2. Bàn luận về tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu ngoại sinh của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi –HV trên thực nghiệm.

Mô hình gây rối loạn lipid máu ngoại sinh được thực hiện trên chuột cống vì đây là loài động vật ăn tạp, thành phần thức ăn gần giống với người, do đó sẽ cho kết quả đáng tin cậy hơn. Kinh nghiệm nghiên cứu cho thấy: gây RLLPM bằng cách dùng cholesterol đơn thuần qua đường uống trên chuột cống có hiệu quả kém, sự RLLPM đạt được không cao và không rõ rệt, hơn nữa chi phí lại tương đối cao. Mô hình được sử dụng tại nghiên cứu có bổ sung thêm 2 chất là acid cholic và PTU, đồng thời điều chỉnh hàm lượng acid cholic và PTU theo nghiên cứu của Nguyễn Trọng Thông và Nguyễn Phương Thanh để gây mô hình RLLPM ngoại sinh trên chuột cống trắng với mục đích vẫn gây được mô hình để đánh giá tác dụng của thuốc, nhưng hạn chế được số lượng acid cholic phải sử dụng, tiết kiệm được chi phí [61] [62].

Kết quả ở bảng 3.17 và 3.18 cho thấy, uống hỗn hợp dầu cholesterol đã gây được tình trạng RLLPM trên chuột cống trắng ở lô mô hình. Được thể hiện qua sự tăng rõ rệt các chỉ số TC, TG, LDL – C, VLDL – C và A.I ở lô mô hình so với thời

điểm xuất phát điểm và so với lô chứng sinh lý ở thời điểm 4 tuần định lượng ($p < 0,01$), riêng chỉ số HDL – C có xu hướng tăng nhưng chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Như vậy, có thể khẳng định với hỗn hợp dầu cholesterol có điều chỉnh hàm lượng acid cholic theo Nguyễn Trọng Thông đã gây thành công mô hình rối loạn lipid máu trên chuột cống trắng sau 4 tuần.

Trên mô hình này, chúng tôi tiến hành đánh giá tác dụng điều chỉnh RLLPM của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV ở 2 mức liều: 442,8mg/kg/ngày và 1328,4 mg/kg/ngày trong suốt 4 tuần liên tục, so sánh với thuốc tham chiếu là Atorvastatin 10mg/kg/ngày. Liều dùng Atorvastatin trên chuột cống trắng là liều mà nhiều nhà nghiên cứu trên thế giới sử dụng là thuốc chuẩn để so sánh [66] [67]. Atorvastatin là một statin rất mạnh có thể làm giảm LDL – C lên đến 60%. Nó có sẵn các liều khác nhau từ 10-80mg và có chu kỳ bán rã dài hơn hầu hết các statin khác, cho phép sử dụng liều 1 lần 1 ngày.

Từ kết quả bảng 3.19 đến 3.23 cho thấy, viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV có tác dụng điều chỉnh RLLPM, nhưng hiệu quả lên các chỉ số lipid có khác nhau.

- **Nồng độ TC:** nồng độ TC huyết tương tăng là yếu tố nguy cơ chính của bệnh mạch vành. Mỗi liên qua giữa nồng độ cholesterol và tỷ lệ tử vong do bệnh mạch vành là đường cong đi lên, tỷ lệ tử vong tăng gấp đôi khi nồng độ TC là 5,2 – 6,5mmol/l và tăng gấp 4 khi nồng độ TC trong khoảng 5,2 – 7,8 mmol/l ở người [12]. Vì vậy việc làm giảm TC máu có tác dụng làm giảm tỷ lệ mắc và tử vong của bệnh mạch vành.

Từ kết quả bảng 3.19 cho thấy, viên nang cứng Tiêu tích giáng phi HV với liều 442,8mg/kg/ngày (liều dự kiến dùng trên người) tại thời điểm sau 2 tuần đã thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý ($p < 0,05$) và tương đương với tác dụng của Atorvastatin ($p > 0,05$). Tại thời điểm sau 4 tuần sự khác biệt này càng rõ ràng ($p < 0,01$). Tại liều 1328,4 mg/kg/ngày tác dụng giảm cholesterol của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi - HV càng rõ rệt hơn khi ngay tại thời điểm sau 2 tuần sự khác biệt với $p < 0,01$. Từ đó ta có thể thấy viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV có tác dụng làm hạ chỉ số cholesterol máu.

Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Tạ Thu Thủy 2016 (chỉ số TC tại thời điểm sau 2 tuần và 4 tuần có xu hướng giảm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$). So với cao lỏng HSN trong nghiên cứu của Trần Thị Hồng Ngãi (2019) và Hạ mỡ NK của Phạm Thủy Phương (2022) chỉ số TC có xu hướng giảm nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV thể hiện được tác dụng hạ TC cao hơn. Tuy nhiên khi so sánh với cao lỏng HVT của Đỗ Linh Quyên (2019) với chỉ số TC trong nghiên cứu tại thời điểm sau 2 tuần ở liều thấp đã giảm rõ rệt với $p < 0,01$, tác dụng của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV không bằng.

- **Nồng độ TG:** TG là ester của glycerol với acid béo. TG có 2 nguồn gốc là từ ngoại sinh (thức ăn) và nội sinh (do gan tổng hợp). Nếu TG tăng kéo dài sau ăn cũng là nguy cơ tiềm ẩn của bệnh lý tim mạch [68]. Ngoài ra, TG tăng cao trong máu cũng dẫn đến nguy cơ viêm tụy [12].

Kết quả ở bảng 3.20 cho thấy ở liều thử 1 (442,8mg/kg/ngày) tại thời điểm sau 2 tuần và 4 tuần chỉ số TG có xu hướng giảm so với lô chứng bệnh lý, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nhưng ở liều thử 2 (1328,4mg/kg/ngày) sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ và tương đương với lô thuốc tham chiếu (Atovarstatin liều 10mg/kg/ngày) ($p > 0,05$).

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự với nghiên cứu của Tạ Thu Thủy (2016) về cao lỏng Đại An và Phạm Thủy Phương (2022) về Hạ mỡ NK, khi tại thời điểm xét nghiệm sau 2 tuần TG ở cả 2 liều có xu hướng giảm nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, và tại thời điểm sau 4 tuần ở liều cao đều thể hiện tác dụng giảm TG, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả tại thời điểm sau 4 tuần cho thấy tác dụng hạ TG của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV với $p < 0,05$ tốt hơn cao lỏng HSN của Trần Thị Hồng Ngãi (2019) và cao lỏng HVT của Đỗ Linh Quyên (2019) khi tại thời điểm sau 4 tuần, TG máu chuột sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

- **Nồng độ HDL-C:** HDL-C đóng vai trò loại trừ cholesterol thừa, vì vậy nó được gọi là “cholesterol tốt” và là cơ chế chống XVĐM quan trọng nhất. Tác dụng

bảo vệ tim mạch của HDL có được thông qua sự vận chuyển cholesterol từ các lipoprotein có tính xơ vữa và mô ngoại biên về gan [10]. Khi nồng độ apo A cùng với nồng độ HDL- C tăng, chứng tỏ sự chuyển hoá tốt và sự đào thải tốt cholesterol.

Từ kết quả bảng 3.21 cho thấy viên nang cứng Tiêu tích giáng phì-HV có xu hướng làm tăng nồng độ HDL- C tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Tạ Thu Thủy (2016) về cao lỏng Đại An và Phạm Thủy Phương (2022) Hạ mỡ NK khi chỉ số HDL-C cũng có xu hướng tăng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. Nhưng so với nghiên cứu về cao lỏng HSN của Trần Thị Hồng Ngãi (2019) và cao lỏng HVT của Đỗ Linh Quyên (2019) đều làm tăng HDL- C rõ rệt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,01$), kết quả nghiên cứu này của chúng tôi thấp hơn.

- Nồng độ LDL-C: RLLPM có thể biểu hiện nhiều dạng, trong đó tăng cholesterol toàn phần và tăng LDL-C được quan tâm nhiều nhất do có nhiều bằng chứng cho thấy giảm cholesterol toàn phần và LDL-C có thể phòng ngừa bệnh mạch vành. Vì vậy, cholesterol toàn phần và LDL-C là mục tiêu điều trị chính [14]. Theo khuyến cáo của NCEP ATP III, hạ LDL được coi là mục tiêu chính và non-HDL là mục tiêu thứ hai trong quản lý bệnh nhân RLLPM.

Từ kết quả bảng 3.22 cho thấy viên nang cứng Tiêu tích giáng phì – HV có tác dụng tốt làm giảm chỉ số LDL-C trên chuột cống trắng. Ngay tại thời điểm xét nghiệm sau 2 tuần với liều thuốc thử 442,8mg/kg/ngày đã cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý ($p<0,05$). Và thể hiện tác dụng rõ rệt tại thời điểm sau 4 tuần ở liều thuốc thử thấp và tối ưu hơn ở liều thuốc thử cao (liều cao gấp 3 lần) khi sự khác biệt là $p<0,01$.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với cao lỏng Đại an của Tạ Thu Thủy (2016) với liều thấp và liều cao đều là giảm chỉ số LDL-C so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$ và tốt hơn so với cao lỏng HSN của Trần Thị Hồng Ngãi (2019) khi ở cả 2 liều đều không làm thay đổi nồng độ LDL-C, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. So sánh với Hạ mỡ NK của Phạm Thủy Phương (2022), viên nang cứng Tiêu tích giáng phì – HV thể

hiện tác dụng hạ LDL- C tốt hơn, khi tại thời điểm xét nghiệm sau 2 tuần ở liều thấp viên nang cứng Tiêu tích giáng phi –HV đã làm giảm chỉ số LDL-C, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) trong khi đó Hạ mỡ NK tuy có làm giảm chỉ số LDL –C nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tại thời điểm sau 4 tuần, viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV ở cả 2 liều đều làm giảm rõ rệt chỉ số LDL-C với $p < 0,01$, trong khi đó Hạ mỡ NK ở cả 2 liều sự khác biệt với $p < 0,05$.

- **Nồng độ VLDL-C:** VLDL là lipoprotein tỷ trọng rất thấp được tạo thành ở tế bào gan và là dạng vận chuyển TG nội sinh – được tổng hợp ở gan- vào hệ tuần hoàn. Vì vậy VLDL- C cũng là yếu tố mạnh gây XVĐM [10] [68].

Từ kết quả bảng 3.23 cho thấy, viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV ở lô thử 1 (442,8mg/kg/ngày) có làm giảm chỉ số VLDL-C tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Trong khi đó, lô thử 2 (1328,4mg/ kg/ngày) và lô tham chiếu sử dụng Atovarstatin liều 10mg/kg/ngày so với lô chứng bệnh lý sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Từ đó có thể thấy viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV có tác dụng làm giảm chỉ số VLDL-C ở chuột cống trắng ở liều cao tương đương Atovarstatin ($p > 0,05$).

Kết quả này của chúng tôi tương đương với kết quả của Nguyễn Hoàng Ngân và cộng sự (2023) nghiên cứu về viên nang bào chế từ tỏi đen, búp giấm, trạch tả và giao cổ lam, nồng độ VLDL-C tại thời điểm sau 4 tuần ở các lô dùng thuốc đều giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [69].

XVĐM là một bệnh diễn biến thầm lặng, nguyên nhân là do các mảng xơ vữa phát triển làm hẹp và gây tắc lòng động mạch làm giảm cung cấp máu và oxy tới các mô. Hậu quả có thể dẫn đến các bệnh lý như cơn đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não [12]. Quyết định điều trị RLLPM được dựa trên việc đánh giá nguy cơ XVĐM. Điều trị RLLPM máu toàn diện ngoài việc kiểm soát mỡ máu tốt còn giảm thiểu nguy cơ từ XVĐM [10]. Vì vậy việc đánh giá chỉ số xơ vữa mạch (Atherogenic index- A.I) là điều cần thiết.

Từ kết quả bảng 3.24 cho thấy viên nang cứng Tiêu tích giáng phì – HV ở cả 2 liều đều có tác dụng lên chỉ số vữa xơ mạch A.I tại thời điểm sau 4 tuần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Kết quả của chúng tôi tương đương với kết quả của Nguyễn Hoàng Ngân và cộng sự (2023) khi tại thời điểm sau 4 tuần chỉ số A.I giảm rõ rệt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Để lý giải cho tác dụng điều chỉnh RLLPM của viên nang cứng Tiêu tích giáng phì –HV, chúng ta có thể thấy trong bài thuốc có các vị thuốc như Hà diệp, Trần bì, Giảo cổ lam, Trà xanh là những vị thuốc đã được chứng minh là có tác dụng điều chỉnh RLLPM.

Hà diệp (*Folium nelumbinis*): Triterpenoid và alkaloid từ lá sen có tác dụng ức chế hoạt động của alpha-amylase và lipase, hạn chế hấp thu lipid và carbohydrat, tăng tốc độ chuyển hóa lipid. Tác dụng hạ lipid máu của Hà diệp (Lá sen) đã được chỉ ra trong một số nghiên cứu. Nghiên cứu trên chuột cho uống dịch chiết nước, liều 400mg/kg/ngày x 6 tuần; thấy làm giảm nồng độ TC, LDL-C và giảm TG [44]. Tương tự, trên chuột nhất gây RLLPM bằng chế độ ăn, Wu và cộng sự cũng đã quan sát thấy tác dụng giảm trọng lượng cơ thể, giảm sự tích tụ lipid và giảm hoạt động tổng hợp acid béo của dịch chiết giàu flavonoid từ Hà diệp, cơ chế tác dụng có thể do dịch chiết này làm giảm hoạt tính của fatty acid synthase (FAS), glutamic oxaloacetic transaminase, và glutamic pyruvic transaminase, ức chế sự biểu hiện của FAS, acetyl-CoA carboxylase, và HMG-CoA reductase và tăng sự phosphoryl hóa của protein kinase được hoạt hóa bởi AMP (AMP-activated protein kinase) tại gan [70]. Tác dụng hạ lipid máu này của Hà diệp có thể giải thích một phần nhờ vai trò của các thành phần catechin và quercetin. Catechin làm giảm sự biểu hiện của các gen liên quan đến tổng hợp lipid như sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) và FAS, đồng thời cảm ứng sự biểu hiện gen liên quan đến thủy phân lipid như hormone-sensitive lipase (HSL) và adipose triglyceride lipase (ATGL) trên chuột nhất béo phì do chế độ ăn béo. Tác dụng làm giảm tổng hợp TG của quercetin cũng liên quan đến tác dụng làm giảm sự biểu hiện của SREBP-1c tại gan của chuột nhất ăn chế độ ăn phương Tây [71].

Trần bì (*Pericarpium Citri reticulatae perenne*): Bao gồm các flavonoid (narirutin, hesperidin, didymin, nobiletin, tangeretin, 3,5,6,7,8,3', 4'-heptemthoxyflavone) làm giảm đáng kể hàm lượng TC, LDL-C của chuột có tăng lipid máu chế độ ăn giàu chất béo [40]. Polymethoxy flavones (PMFs) là một loại flavonoid tự nhiên với lõi 2-phenylchromone và hai hoặc nhiều nhóm methoxy. Chúng có độ phân cực thấp và khả dụng sinh học cao qua đường uống, có sẵn, được tìm thấy trong các loại cây họ cam quýt, đặc biệt là vỏ cam và quýt ngọt [72]. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng chiết xuất flavonoid cam quýt và cam quýt PMF có thể điều chỉnh chuyển hóa lipid, hạ lipid máu và ngăn ngừa béo phì. Việc bổ sung PMF hydroxyl hóa vào chế độ ăn có thể ức chế quá trình tạo mỡ và tăng trọng lượng cơ thể [73]. Một nghiên cứu ở Trung Quốc năm 2009 cho thấy, sản phẩm chiết ethanol của Trần ở mô hình chuột gây ra chế độ ăn nhiều chất béo bì đã làm giảm lượng chất béo trung tính, giảm TC và LDL-C ở động vật thực nghiệm được ăn chế độ giàu năng lượng, nhưng không làm thay đổi hoạt độ enzym AST và 32 ALT trong máu, chứng tỏ không gây tổn thương tế bào gan chuột [41]. Ngoài ra, sự hiện diện của hesperidin có trong cao Trần bì đã được nghiên cứu của Raushan Kumar và cộng sự (2021) chứng minh có tác dụng làm giảm TC, TG trên chuột cống trắng bị rối loạn lipid máu bằng P-407. Rauushan chỉ ra rằng, hesperidin có tác dụng bảo vệ chống lại các stress oxy hóa và sự mất cân bằng oxy hóa khử do P-407 gây ra ở chuột [74].

Giảo cổ lam (*Gynostemma pentaphylla*): hoạt chất chính là gypenoside. Nghiên cứu trên chuột nhắt: uống 250mg/kg x 4 ngày; thấy có tác dụng giảm TG, giảm TC và giảm LDL-C [42], [43].

Trà xanh (*Camellia sinensis* O.Ktze): hoạt chất chính là tamin và cafein. Nghiên cứu trên chuột cho uống dịch chiết, liều 0,4ml/ con/ ngày x 10 tuần cho thấy TC, TG đều giảm rõ rệt, HDL tăng cao rõ rệt [45].

Ngoài ra, Chitosan hoạt động như 1 chất xơ trong cơ thể do khả năng tiêu hóa hạn chế của nó. Chitosan kết hợp với các acid béo và các chất béo khác tạo

thành các polyme lớn bị phân hủy yếu bởi quá trình tiêu hóa ở người. Mặt khác Chitosan không hòa tan ở pH 6.3 vì vậy trong ruột nó kết tủa và hình thành các tập hợp với acid béo, cholesterol và chất béo, dẫn đến ức chế sự hấp thụ và tái chế chúng từ ruột đến gan. Điều này là giảm hàm lượng cholesterol trong tế bào gan, giảm quá trình sản sinh các thành phần mỡ máu sau đó [34].

Theo nghiên cứu của Haohai Huang trong đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid của việc bổ sung chitosan ở người chỉ ra việc bổ sung chitosan cải thiện đáng kể nồng độ TC toàn phần ($p = 0,009$) và LDL-C ($p = 0,0001$) ở tất cả các bệnh nhân, tuy nhiên không có sự thay đổi đáng kể nào đối với chỉ số HDL-C và TG [75]. Cùng kết quả đó, trong nghiên cứu phân tích tổng hợp đánh giá tác động của chitosan lên lipid huyết thanh ở bệnh nhân tăng TC máu đã đưa ra kết luận với 416 bệnh nhân, sau khi phân tích và tổng hợp việc sử dụng chitosan làm giảm đáng kể TC toàn phần ($p = 0,002$), nhưng không làm giảm LDL-C, HDL-C và TG [76]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi khi sử dụng kết hợp chitosan và bài thuốc đông y cho thấy các chỉ số lipid máu chuột như TC toàn phần, LDL-C, TG, HDL-C đều có sự thay đổi. Đặc biệt ở liều thấp sự thay đổi ở chỉ số TC và LDL-C đã thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Còn ở liều cao các chỉ số TC, TG, LDL-C, HDL-C sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Qua đó ta có thể thấy viên nang cứng Tiêu tích giáng phì – HV có tác dụng làm giảm các chỉ số lipid máu theo các cơ chế khác nhau dựa trên thành phần cấu tạo nên viên nang, cũng như khi kết hợp chitosan với bài thuốc đông y tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu được thể hiện rõ rệt hơn.

Mặt khác theo YHCT, chứng RLLPM được xếp vào phạm vi chứng “Đàm thấp” do sự tương đồng về các triệu chứng trên lâm sàng như đau đầu, hoa mắt, tức ngực, dị cảm chân tay. Nguồn gốc sinh ra đàm thấp do sự vận hoá bất thường của tân dịch, tân dịch ngưng tụ biến hoá mà thành. Vì vậy các nguyên nhân làm ảnh hưởng đến chức năng khí hóa của cơ thể làm rối loạn trao đổi thủy dịch đều làm cho thủy dịch đình tụ lại thành đàm. Đàm ảm hình thành liên quan đến các tạng phế, tỳ, thận, bàng quang, tam tiêu, can, tâm.... [24]. Đây là một chứng bệnh có đặc điểm

“bản hư, tiêu thực”, “tiêu” là đàm trọc, huyết ú, “bản” là công năng tạng phủ thất điều hoặc hư tổn, cho nên nguyên tắc điều trị cơ bản là tiêu bản kiêm trị. Trị bản chủ yếu là dùng pháp ích thận bổ tỳ. Trị tiêu là dùng pháp khứ đàm trừ thấp, thanh lý thông hạ, hoạt huyết hóa ú.

Theo Hải Thượng Lãn Ông: “Trị đàm tiên trị khí, khí thuận đàm tự tiêu” và “nhất thiết không nên vét sạch đàm đi vì đàm vốn có sẵn từ lúc sơ sinh và cũng là vật để nuôi sống, chỉ loại bỏ phần đàm dư thừa mà thôi” [22] Trong cuốn “Chứng trị vụng bổ - Nội nhân môn” có nêu: “Khí đạo của người tốt nhất là thông thoát thì tân dịch lưu thông”. Trong cuốn “Tồn tồn trai y thoại cảo. Quyển I” có viết: “Muốn trị đàm thì không trị đàm mà trị khí, khí thuận thì tân dịch toàn thân cũng theo khí thuận”.

Viên nang cứng Tiêu tích giáng phì –HV được cấu thành từ các vị thuốc Hà diệp, Trần bì, Trà xanh, Mộc hương, Giảo cổ lam, Trúc diệp, Thị đế. Trong đó Hà diệp có tác dụng thăng thanh tán ú, thanh thử hành thủy, trừ thấp. Trần bì có tác dụng lý khí tiêu thực, táo thấp hóa đàm. Hai vị kết hợp với nhau có tác dụng thúc đẩy quá trình thăng thanh giáng trọc, tiêu thực đạo trệ, hóa đàm trừ thấp, thể hiện rõ nguyên tắc điều trị đàm thấp “trị đàm tiên trị khí, khí hành đàm tự tiêu” [22]. Vì vậy Trần bì là Thần dược. Trà xanh và Giảo cổ lam có tác dụng tiêu thực lợi niệu, hóa thấp trừ đàm trợ giúp Hà diệp tán ú hành thủy, trừ thấp là Tá. Mộc hương có tác dụng kiện tỳ hòa vị, hành khí điều trung, hỗ trợ Trần bì lý khí trừ thấp. Lại có thể phòng tỳ vị tổn thương do dùng nhiều thuốc hàn lương, công phạt. Trúc diệp có vị ngọt, nhạt, tính hàn. Có tác dụng sinh tân chỉ khát, lợi tiểu tiện, phòng tân dịch hao tổn. Thị đế vị đắng, tính ôn, quy kinh vị có tác dụng giáng khí chỉ ẩu, điều hòa vị khí. [32] Cả bài thuốc có tác dụng trừ thấp, hóa đàm, tán ú. Dựa vào mối quan hệ quân thần tá sứ có thể thấy bài thuốc chuyên dùng để điều trị phần tiêu của chứng đàm thấp, làm sạch đàm thấp tích tụ trong cơ thể. Có thể kết hợp với các bài thuốc kiện tỳ, bổ thận, sơ can để điều trị các trường hợp phân thể cụ thể trong chứng đàm thấp hay bệnh lý RLLPM của tây y.

Đối chiếu với cơ chế bệnh sinh sinh đàm thấp có liên quan tới tạng phủ, tỳ là nguồn sinh đàm. Tỳ chủ vận hóa, đem các chất tinh vi của thủy cốc hấp thụ đồng

thời vận chuyển đến toàn thân. Thủy cốc bao gồm đồ ăn và thủy ẩm. Tỳ vận hóa thủy ẩm, đem thủy ẩm hóa thành tân dịch, đồng thời hấp thu, vận chuyển và phân bố đến toàn thân. Thủy ẩm được thu nạp ở vị, tiểu trường và đại trường, nhưng bắt buộc phải dựa vào chức năng vận hóa của tỳ mới có thể hoàn thành. Tỳ ở trung tiêu là mấu chốt để điều tiết sự vận hóa thủy dịch, tỳ khí kiện vận tốt, tân dịch hóa sinh đầy đủ, phân bố bình thường, tạng phủ hình thể quan khiếu được nuôi dưỡng. Tỳ mất kiện vận, hoặc là tân dịch hình thành không đủ mà hình thành chứng tân dịch bất túc, hoặc là tân dịch phân bố gặp trở ngại mà thấy các sản vật bệnh lý được sản sinh như thủy thấp đàm ẩm. Hơn nữa, tỳ có đặc tính ưa táo ghét thấp. Đặc tính này của tỳ có liên quan đến chức năng vận hóa thủy dịch. Tỳ khí kiện vận, chức năng vận hóa thủy dịch bình thường, tự nhiên sẽ không có đàm ẩm thủy thấp đình trệ. Nếu tỳ khí hư suy, sự vận hành thủy dịch gặp trở ngại sẽ dẫn đến thủy thấp đàm ẩm nội sinh [77]. Cả bài thuốc của chúng tôi về tính vị quy kinh đa phần các vị thuốc đều quy kinh tỳ vị, khiến chức năng vận hóa của tỳ vị được cải thiện, giúp tỳ khí thực hiện chức năng vận hóa thủy dịch, loại bỏ đàm thấp. Như Hà diệp quy kinh can, tỳ, vị, có tác dụng kiện tỳ, thăng phát thanh dương. Trần bì vị cay đắng, tính ôn quy kinh tỳ, vị, phế có tác dụng hành khí, điều trung, táo thấp, hóa đàm rất phù hợp trong trường hợp tỳ vị khí trệ, thấp trở trung tiêu trong chứng thấp đàm và hàn đàm. Mộc hương có vị cay, đắng, tính ôn, quy kinh tỳ, vị, đại trường, đờm có tác dụng kiện tỳ hòa vị, hành khí điều trung.

Dù thông qua cơ chế YHHĐ hay YHCT, viên nang cứng Tiêu tích giáng phì – HV cũng đã thể hiện được tác dụng điều trị RLLPM. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ mới tiến hành thử nghiệm trên mô hình ngoại sinh, chưa thể đánh giá hết tác dụng của viên nang cứng Tiêu tích giáng phì – HV. Vì vậy cần có thêm những nghiên cứu sâu hơn, với các đối tượng khác nhau để có thể đánh giá toàn diện hơn tác dụng của viên nang.

KẾT LUẬN

1. Kết luận về độc tính cấp, bán trường diễn của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi –HV trên thực nghiệm

1.1. Kết luận về độc tính cấp theo đường uống trên chuột nhắt trắng.

Chưa tìm thấy LD₅₀ của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi - HV theo đường uống trên chuột nhắt trắng. Với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống là 75mg/kg (45 viên/kg) thể trọng, mà không gây chết chuột nào, không có biểu hiện nào của độc tính cấp.

1.2. Kết luận về độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng.

Trên các lô chuột cống trắng cho uống viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV với liều 442,8mg/kg/ngày (tương đương liều điều trị đã quy đổi từ liều trên người sang liều trên chuột cống trắng), và liều 1328,4mg/kg/ngày, liên tục trong 30 ngày, cho thấy:

- Tình trạng chung gồm hoạt động, ăn uống, tình trạng lông, da, niêm mạc, chất tiết của chuột bình thường.

- Không gây ảnh hưởng đến sự phát triển cân nặng của chuột.

- Không làm thay đổi các chỉ số huyết học (số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, nồng độ huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu).

- Không làm thay đổi các chỉ tiêu sinh hóa máu bao gồm hoạt độ các enzym AST, ALT, Bilirubin toàn phần, Albumin, Creatinin và Cholesterol toàn phần.

- Không gây tổn thương mô bệnh học gan, thận.

Như vậy viên nang cứng Tiêu tích giáng phi - HV an toàn ở các mức liều dùng và thời gian sử dụng trong nghiên cứu đánh giá độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng.

2. Kết luận về tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu ngoại sinh của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi –HV trên thực nghiệm.

Trên chuột cống trắng được gây rối loạn lipid bằng cách cho uống hỗn hợp dầu cholesterol, viên nang cứng Tiêu tích giáng phi - HV ở cả 2 liều 442,8mg/kg/ngày và 1328,4mg/kg/ngày đều có tác dụng điều chỉnh RLLPM trên mô hình ngoại sinh ở chuột cống trắng.

- Ở liều 442,8mg/kg/ngày làm giảm các chỉ số TC, TG, LDL-C và VLDL-C máu chuột sau 4 tuần sử dụng so với lô mô hình ($p < 0,05$)
- Liều 1328,4mg/kg/ngày cũng cho kết quả giảm các chỉ số TC, TG, LDL-C, HDL-C, VLDL-C và A.I sau 2 tuần sử dụng ($p < 0,05$) và sau 4 tuần sử dụng ($p < 0,01$)
- Liều cao thể hiện tác dụng ưu thế hơn liều thấp và có xu thế tốt hơn so với thuốc tham chiếu Atovarstatin, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu trên thực nghiệm cho thấy viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV là sản phẩm có tính an toàn cao, có tác dụng điều chỉnh RLLPM trên mô hình ngoại sinh ở chuột cống trắng. Do vậy chúng tôi xin đưa ra một số kiến nghị như sau:

- Nghiên cứu độc tính bán trường diễn với thời gian dài hơn (3 tháng), đánh giá tác dụng hạ lipid máu trên một số mô hình thực nghiệm khác (mô hình gây tăng lipid máu nội sinh, mô hình gây nhiễm mỡ gan...).
- Đánh giá tính an toàn và hiệu quả của chế phẩm trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Phạm Vũ Khánh và cộng sự (2009), *Lão khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, Tr. 98-116.
- [2] Angela Pirillo, Manuela Casula, Elena Olmastroni, et al (2021), "Global epidemiology of dyslipidaemias," *Nature Reviews Cardiology*, pp. 689-700.
- [3] 崔旭辉 翟九玲 (2015), "5320 例体检者高血压、高血糖、高血脂检出情况分析," *陕西医学杂志*, 第44卷第1期, pp. 117-118.
Thôi Húc Huy, Địch Cửu Linh (2015), "Phân tích tình trạng 5320 trường hợp kiểm tra ra cao huyết áp, tiểu đường, rối loạn lipid máu", *Tạp chí y học Thiểm Tây*, tập 4, quyển 4, kỳ 1, trang 117-118.
- [4] Phạm Thị Kiều Chinh (2018), "*Đặc điểm rối loạn lipid máu và ước tính nguy cơ bệnh mạch vành ở người từ 30 đến 60 tuổi tại 4 xã của huyện Vũ Thư, tỉnh Thái Bình*," Luận văn thạc sỹ Y tế công cộng, Trường Đại học Y dược Thái Bình.
- [5] Nguyễn Thị Hà, Hoàng Thị Minh Thư, Nguyễn Tổng Khánh Linh, và cộng sự (2023), "Khảo sát sự thay đổi một số chỉ số lipid máu trên bệnh nhân cao tuổi bị đột quỵ não tại bệnh viện hữu nghị đa khoa Nghệ An", *Tạp chí y học Việt Nam*, tập 530, số 1, tr. 290-294.
- [6] Nguyễn Trọng Thông (2018), "Thuốc điều trị rối loạn lipoprotein máu," trong *Dược lý học*, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, tr. 400-408.
- [7] Nguyễn Lâm Việt (2015), "Rối loạn lipid máu," trong *Thực hành bệnh tim mạch*, Nhà xuất bản Y học, tr. 368-378.
- [8] Bộ Y tế (2015), "Rối loạn chuyển hóa lipid máu," trong *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết- chuyển hóa*, Nhà xuất bản y học Hà Nội, tr. 255- 263.
- [9] Nguyễn Huy Dung (2005), "Rối loạn lipid máu", *22 bài giảng chọn lọc nội khoa tim mạch*, Nhà xuất bản Y học, tr. 104-114.
- [10] Nguyễn Như Hồ (2021), "Rối loạn chuyển hóa lipid máu," trong *Dược lâm sàng và điều trị*, Nhà xuất bản Y học, tr. 127-157.

- [11] Bùi Hải Yến và Lê Thị Ngoan (2019), “Khảo sát về rối loạn lipid máu và các yếu tố liên quan của bệnh nhân điều trị nội trú tại bệnh viện y học cổ truyền thành phố Cần Thơ năm 2017-2018,” *Tạp chí y học Cần Thơ*, tr. 22-25.
- [12] Nguyễn Thị Hà (2021), “Chuyển hóa và rối loạn chuyển hoá Lipoprotein,” trong *Hóa sinh lâm sàng*, Hà Nội, Nhà xuất bản Y học, tr. 59-68.
- [13] Trần Hữu Dàng và Nguyễn Hải Thủy (2008), "*Giáo trình sau đại học chuyên ngành nội tiết và chuyển hóa*", Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 246-303.
- [14] Nguyễn Lâm Việt (2015), "*Thực hành bệnh tim mạch*", Nhà xuất bản Y học, tr. 368-379, 430-450.
- [15] Catapano AL và et al (2016), “ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias,” *European Heart Journal*, tập 37, pp. 2999-3058.
- [16] Francois Mach, Catapano AL et al (2020), ““ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk,” *European Heart Journal*, tập 41, pp. 111-1884.
- [17] Vũ Thị Trâm (2022), “Thuốc hạ lipid máu,” trong *Dược lý học tập 2*, Hà Nội, Nhà xuất bản y học, pp. 91-101.
- [18] Nguyễn Phương Thanh (2021), “Thuốc điều trị rối loạn lipoprotein máu,” trong *Dược lý lâm sàng*, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, pp. 188-194.
- [19] Seidah NG, Awan Z, Chretien., Mbikay M (2014), “PCSK9: a key modulator of health,” *Circ Res*, 14, pp. 1022-1036.
- [20] 陆露 (2021), “健脾化痰活血通络法治疗高血压伴高脂血症(痰湿夹淤型)的疗效观察,” pp. 3-4.
- Lục Lộ (2021), "Quan sát điều trị của pháp kiện tỳ hóa đàm thông lạc trong điều trị cao huyết áp kèm rối loạn chuyển hóa lipid (thể đàm thấp hiệp ú), tr. 3-4.
- [21] Nguyễn Nhược Kim (1996), “Đàm và phương pháp điều trị đàm qua các bài thuốc cổ phương,” *Tạp chí y học cổ truyền số 11*, tr. 7-8.
- [22] Hải Thượng Lãn Ông và Lê Hữu Trác (2022), "Đờm ẩm", Hải thượng Y tông tâm lĩnh- quyển 1, Hà Nội, Nhà xuất bản Y học, tr. 620.
- [23] Bộ môn Y học cổ truyền đại học Y Hà Nội (2005), "*Bài giảng Y học cổ truyền tập 2*", Nhà xuất bản Y học Hà Nội.

- [24] Trần Bảo Quốc (2017), "*Lý luận cơ bản Y học cổ truyền*", Hà Nội, Nhà xuất bản Y học, tr. 193-325,420-432.
- [25] Hoàng Bảo Châu, Trần Thúy và Phạm Duy Nhạc (2005), "Đàm ẩm," trong *Bài giảng Y học cổ truyền, Tập 1*, Nhà xuất bản Y học, tr. 330-335.
- [26] 文艳 (2016), "阳明五行针法治疗原发性高脂血症(痰浊阻遏型)的临床研究," pp. 11-12.
Văn Diễm (2016), "Nghiên cứu lâm sàng dương minh ngũ hành châm pháp điều trị rối loạn lipid máu nguyên phát (thể đàm trọc trở át)", tr 11-12
- [27] 逢冰 (2005), "降浊方治疗高脂血症(痰浊阻滞证)的临床研究", 北京, *中国中医科学*.
Phùng Băng,(2005) " Nghiên cứu lâm sàng bài thuốc giáng trọc thang điều trị rối loạn chuyển hóa lipid (thể đàm trọc trở trệ), Bắc Kinh - Trung Quốc Trung Y khoa học.
- [28] 刘迈兰, 胡薇, 谢慎,等 (2015), "针灸治疗高脂血症的选穴用经特点与规律分析", *中国针灸*, pp. 512-515.
Lưu Mại Lan, Hồ Vi, Tạ Thân (2015), "Phân tích quy luật và đặc điểm chọn huyết dòng kinh của châm cứu trong điều trị rối loạn chuyển hóa lipid", Châm cứu Trung Quốc, trang 512-515
- [29] 王鸣, 刘志诚, 徐斌,等(2015), "温针灸治疗脾虚湿阻型肥胖并发高脂血症患者疗效分析," *辽宁中医药大学学报*, pp. 76-78.
Vương Minh, Lưu Chí Thành, Từ Ân, " Phân tích hiệu quả điều trị của ôn châm trong điều trị bệnh nhân béo phì thể tý hư thấp trệ kèm theo rối loạn chuyển hóa lipid", *Tạp chí Đại học Trung y dược Liễu Ninh*, trang 76-78.
- [30] Bộ Y tế (2020), "Rối loạn chuyển hóa lipoprotein và tình trạng tăng lipid máu khác (Chứng đàm)," *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh theo Y học cổ truyền kết hợp Y học hiện đại*.
- [31] Tô Hải Đăng (2004), "*Cây và động vật làm thuốc ở Việt Nam*", Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật.
- [32] Đỗ Tất Lợi (2004), "*Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*", Nhà xuất bản Y học.

- [33] Bộ Y tế (2017), "*Dược điển Việt Nam V*", Nhà xuất bản Y học.
- [34] Ritva Ylitalo, Saara Lehtinen, Erkki Wuolijok, et al (2002), "Cholesterol-lowering Properties and Safety of Chitosan," *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, tập 52, số 1, pp. 1-7.
- [35] Bộ Y tế (2015), "Hướng dẫn lập thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu," trong *Thông tư số 141/QĐ- K2ĐTT*.
- [36] World Health Organization- WHO (2000), "*General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine*", Geneva, Switzerland.
- [37] OECD (2018), "Test No.408: Repeated Dose 90- Day Oral Toxicity Study in Rodents," *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*, Section 4, OECD Publishing, Paris.
- [38] Emini Veseli. B, Perrotta.P, De Meyer. G, et al (2017), "Animal models of atherosclerosis," *European journal of pharmacology*, tập 816, pp. 3-13.
- [39] Nguyễn Thùy Dương và Nguyễn Văn Đồng (2017), "Nghiên cứu triển khai mô hình gây xơ vữa động mạch trên thỏ thực nghiệm bằng chế độ ăn giàu cholesterol và áp dụng đánh giá tác dụng của bài thuốc Đông dược," *Tạp chí dược học*, tập 57(1), pp. 49-53,75.
- [40] Haijun Xiong, Jin Wang, Qian Ran, et al (2019), "Hesperidin: A Therapeutic Agent For Obesity," *Drug Des Devel Ther*, tập 13, pp. 3855-386.
- [41] Nammi S, Sreemantula S., Roufogalis BD (2009), "Protective effects of ethanolic extract of Zingiber officinale rhizome on the development of metabolic syndrome in high-fat diet-fed rats," *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, tập 104(5), pp. 366-373.
- [42] Megalli S., Davies N.M., Roufogalis B.D (2006), "Anti-hyperlipidemic and hypoglycemic effects of Gynostemma pentaphyllum in the Zucker fatty rat," *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, tập 9(3), pp. 281-291.
- [43] Zhou L., Xu Y. P., Wei Y. et al. (2008), "The effect of Gynostemma pentaphyllum (GP) on plasma lipoprotein metabolism and lipoperoxidation lipoprotein in the experimental hyperglycemia rats," *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*, tập 24(2), pp. 205-208.

- [44] Du H., You J., Zhao X. et al.(2010), "Antiobesity and hypolipidemic effects of lotus leaf hot water extract with taurine supplementation in rats fed a high fat diet," *Journal of Biomedical Science*, tập 17, pp. supplement 1, article S42.
- [45] 赵献云, 张辉, 何丽芬(2006), "绿茶提取物对高脂血症大鼠的降脂和抗氧化作用," *武警医学院学报*, tập 15, số 6, pp. 574-575.
- Triệu Hiến Vân, Trương Huy, Hà Lê Phân (2006), "Tác dụng kháng oxy hóa và hạ lipid máu của chiết xuất trà xanh trên chuột được gây rối loạn lipid máu", *Tạp chí viện y học Vũ Cảnh*, tập 15, số 6, trang 574-575.
- [46] X. M. Yu, G. H. Yang and P. Li (2014), "Mechanism of lowering blood lipids of Xuefuzhuyu decoction in patients with hyperlipidemia," *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, tập 2, pp. 289-291.
- [47] 贾媛媛, 培春生, 常锐碧, 等 (2015), "四逆汤加味对高脂血症小鼠降血脂作用研究," *云南中医中药杂志*, tập 7(36), pp. 76-77.
- Cổ Viên Viên, Bồi Xuân Sinh, Thường Nhuệ Bích và cộng sự (2015), "Nghiên cứu tác dụng hạ lipid máu của Tứ nghịch thang gia vị trên chuột được gây rối loạn lipid máu", *tạp chí Trung y Trung dược Vân Nam*, tập 7(36), trang 76-77
- [48] 贾秋颖 (2014), "自制中药调脂汤对高脂血症大鼠血脂调节作用的实验研究," *中国中医药现代远程教育*, tập 12(1), pp. 150-151.
- Cổ Thu Dĩnh (2014), "Nghiên cứu thực nghiệm tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của bài thuốc tự chế Điều Chỉ thang trên chuột được gây rối loạn lipid máu", *Giáo dục từ xa hiện đại Trung y dược Trung Quốc*, tập 12 (1), trang 150-151.
- [49] 盛译萱 (2019), "高脂饮食诱导血脂异常大鼠的代谢机制及葛根芩连汤干预的作用机制", *Luận văn thạc sĩ Y khoa đại học Trung y dược Giang Tây*.
- Thịnh Dịch Huyền (2019), "*Cơ chế chuyển hóa của chế độ ăn giàu chất béo dẫn đến rối loạn chuyển hóa lipid trên chuột và cơ chế tác dụng can thiệp của bài thuốc Cát căn cầm liên thang*", *Luận văn thạc sĩ Y khoa đại học Trung y dược Giang Tây*.

- [50] 赵磊, 李森, 黄赫, 等 (2021), “济阴颗粒对去势雌性血脂异常大鼠的影响,” *世界科学技术-中医药现代化★动物模型研究*, tập 6, số 23, pp. 1958-1965.
- Triệu Lỗi, Lý Điều, Hoàng Hách, và cộng sự (2021), "Ảnh hưởng của viên Tề Âm trên chuột cái loại bỏ tử cung được gây rối loạn lipid máu", *Kỹ thuật khoa học thế giới - hiện đại hóa Trung y dược - nghiên cứu mô hình động vật*, tập 6, số 23, trang 1958-1965.
- [51] Nguyễn Thị Bay và Nguyễn Công Minh (2012) , “Tác dụng hạ lipid máu của viên Dogarlic trà xanh trên bệnh nhân rối loạn lipid máu,” *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, tập 16(1), pp. 14-19.
- [52] Tạ Thu Thủy (2016), “Đánh giá tác dụng điều trị hội chứng rối loạn lipid máu của cao lỏng Đại An,” Luận án tiến sĩ Y học đại học Y Hà Nội.
- [53] Đỗ Linh Quyên, Vũ Thị Ngọc Thanh, Đặng Hồng Anh và cộng sự (2019), “Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của bài thuốc HVT trên mô hình gây tăng lipid máu ngoại sinh,” *Tạp chí Y học thực hành*, tập 3, pp. 20-24.
- [54] Đậu Xuân Cảnh, Phạm Thị Vân Anh, Trần Thị Hồng Ngãi và cộng sự (2019), “Xác định độc tính cấp và đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của viên nang cứng HSN trên động vật thực nghiệm,” *Tạp chí Y dược cổ truyền Việt Nam*, tập 06(25), pp. 21-22.
- [55] Phạm Thụy Phương, Phạm Quốc Bình, Đinh Thị Hồng Minh, và cộng sự (2021), “Effects of hamo nk hard capsule on serum lipid profiles in dyslipidemia experimental animals,” *Journal of medical research HaNoi Medical University*, tập 141 E8, số No 5- June, pp. 10-18.
- [56] Gerhard Vogel H (2016), “Drug discovery and evaluation Pharmacological assays,” *Springer*.
- [57] World Health Organization (2013), “Working group on the safety and efficacy of herbal medicine,” *Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization*.
- [58] Bộ y tế (2016), "*Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành giải phẫu bệnh, tế bào học*", Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, pp. 245-247.

- [59] Asyura S, Hamzah HR, Shaari R, et al (2016), "Blood profiles and histopathological changes of liver and kidney tissues from male sprague-dawley rats treated with ethanol extracts of *Clinacanthus nutans* leaf," *J Clin Toxicol*, tập 6:1.
- [60] Amiaa Jamil Abdul Wahid Kurdi, Yong Meng Goh, Mahdi Ebrahimib, et al (2018), "Sub- acute oral toxicity profiling of the methanolic leaf extract of *Clinacanthus nutans* in male and female icr mice," *International journal of pharmacy and pharmaceutical Sciences*, tập 10(12).
- [61] Nassiri-ASL M, Zamansoltani F, Abbasi E et al (2009), "Effects of *Urtica dioica* extract on lipid profile in hypercholesterolemic rats," *Journal of Chinese Intergrative Medecine*, tập 7(5), pp. 428-433.
- [62] Nguyễn Trọng Thông, Nguyễn Phương Thanh, Vũ Thị Ngọc Thanh và cộng sự (2013), "Xây dựng mô hình gây rối loạn lipid máu bằng hỗn hợp dầu cholesterol chứa lượng thấp acid cholic trên chuột cống trắng," *Tạp chí Nghiên cứu Dược và thông tin thuốc*, tập 5/2013, pp. 179-182.
- [63] Friedewald W. T, Levy R. I. và Fredrickson D. S. (1972), "Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge," *Clinical Chemistry*, tập 18(6), pp. 499-502.
- [64] Đỗ Trung Đàm (2014), *Phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc*, Hà Nội, Nhà xuất bản Y học, pp. 101-112.
- [65] Bộ Y Tế (2007), Quyết định số 01/2007/ QĐ - BYT về việc ban hành " quy định về thử thuốc trên lâm sàng".
- [66] Mc Graw - Hill (2007), "Disorders of Intermediary Metabolism," trong *Harrison's Internal Medicine - 16 th Edition Part 12*.
- [67] Pai PG, Habeeba PU., Ullal S et al (2013), "Evaluation of Hypolipidemic Effects of *Lycium Barbarum* (Goji berry) in a Murine Model," *Journal of Natural Remedies*,, tập 13, số 1, pp. 4-8.
- [68] Lê Xuân Trường (2019), *Hóa sinh lâm sàng*, Hà Nội, Nhà xuất bản Y học, pp. 108-109, 142-145.

- [69] Nguyễn Hoàng Ngân, Phùng Văn Bằng, Lê Hồng Phú, và cộng sự (2023), “Đánh giá điều chỉnh rối loạn lipid máu ngoại sinh của viên nang bào chế từ tỏi đen, búp giấm, trạch tả và giao cổ lam trên chuột cống trắng,” *Tạp chí Y dược học quân sự*, pp. 177-187.
- [70] Wu CH, Yang MY, Chan KC et al (2010), “Improvement in High-Fat Diet-Induced Obesity and Body Fat Accumulation by a *Nelumbo nucifera* Leaf Flavonoid-Rich Extract in Mice,” *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, tập 58, số 11, pp. 7075-7081.
- [71] Kobori M, Masumoto S, Akimoto Y, et al (2011), “Chronic dietary intake of quercetin alleviates hepatic fat accumulation associated with consumption of a Western-style diet in C57/BL6J mice,” *Mol Nutr Food Res*, tập 55, pp. 530-540.
- [72] Tripoli E, La Guardia M, Giammanco S, et al (2007), “Citrus flavonoids: molecular structure, biological activity and nutritional properties: a review,” *Food Chemistry*, tập 104, số 2, pp. 466-479.
- [73] Lai C.S, Ho M.H, Tsai M.L. et al (2013), “Suppression of adipogenesis and obesity in high-fat induced mouse model by hydroxylated polymethoxyflavones,” *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, tập 61, số 43, pp. 10320-10328.
- [74] Kumar R, Akhtar F., Rizvi SI (2021), “Protective effect of hesperidin in Poloxamer-407 induced hyperlipidemic experimental rats,” *Biol Futur*, tập 72, số 2, pp. 201-210.
- [75] Haohai Huang, Ying Zou, Honggang Chi, et al (2018), “Lipid-modifying effects of chitosan supplementation in humans: a pooled analysis with trial sequential analysis,” *Molecular Nutrition & Food Research*, pp. 1-29.
- [76] William L. Baker, Alix Tercius, Moise Anglade et al (2009), “A Meta-Analysis Evaluating the Impact of Chitosan on Serum Lipids in Hypercholesterolemic Patients,” *Annals of Nutrition and Metabolism*, tập 55, pp. 368-374.

- [77] 郑洪新 (2016), *中医基础理论*, 北京: 中国中医药出版社, pp. 130-131.
- Trịnh Hồng Tân (2016), *Lý luận cơ sở Trung Y, Bắc Kinh*, Nhà xuất bản Trung y dược Trung Quốc, pp 130-131.
- [78] Li S. M., Li Y. P., Huang H. (2011) , “The effects of tanshinone IIA sulfonate on hemorheology and blood lipid in patients with diabetes mellitus,” *Journal of Clinical Rational Drug Use*, tập 4, pp. 8-9.

PHỤ LỤC 1

I. MỤC ĐÍCH:

- Hướng dẫn các bước sản xuất sản phẩm viên nang cứng TIÊU TÍCH GIÁNG PHÌ - HV

II. PHẠM VI ÁP DỤNG:

- Áp dụng trong việc sản xuất viên nang cứng TIÊU TÍCH GIÁNG PHÌ - HV

III. ĐỐI TƯỢNG ÁP DỤNG:

- Phòng nghiên cứu & phát triển: đào tạo, hướng dẫn triển khai quy trình
- Phân xưởng viên nang cứng thực hiện theo quy trình
- Phòng ĐBCL: giám sát thực hiện đúng quy trình

IV. THUẬT NGỮ VÀ TỪ VIẾT TẮT:

V. NỘI DUNG:

5.1 Tiêu chuẩn thành phẩm

STT	Tính chất	Kết quả
1	Độ ẩm viên	<7%
2	Độ đồng đều khối lượng (không tính vỏ nang)	600mg \pm 7.5%
3	Màu sắc	Viên nang cứng màu tím
4	Độ rã	< 30 phút
5	Định tính Hà diệp (lá sen)	Dương tính
6	Định tính Trà xanh	Dương tính
7	Định tính Trần bì	Dương tính
8	Định tính Giảo cổ lam	Dương tính
9	Định tính Chitosan	80 \pm 20% mg/viên
10	Chì	\leq 3 ppm
11	Cadimi	\leq 1 ppm
12	Thủy ngân	\leq 0,1 ppm
13	Tổng số vi sinh vật hiếu khí	\leq 10 ⁴ CFU/g
14	Cl. Perfringens	\leq 10 CFU/g
15	E.Coli	\leq 3 CFU/g
13	Coliform	\leq 3 CFU/g
14	Tổng số bào tử nấm men – mốc	\leq 100 CFU/g

5.2. Thiết bị

5.2. Thiết bị dùng pha chế, đóng gói cấp I

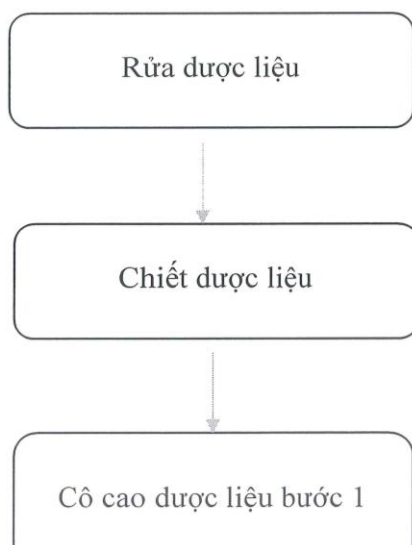
TT	Tên thiết bị	Mã số	Công dụng
1	Nồi nấu chiết dược liệu	ESD.05	Nấu chiết dược liệu
2	Nồi cô cao bước 1	ESD.06	Cô cao
3	Nồi cô cao bước 2	ESD.21	Cô cao

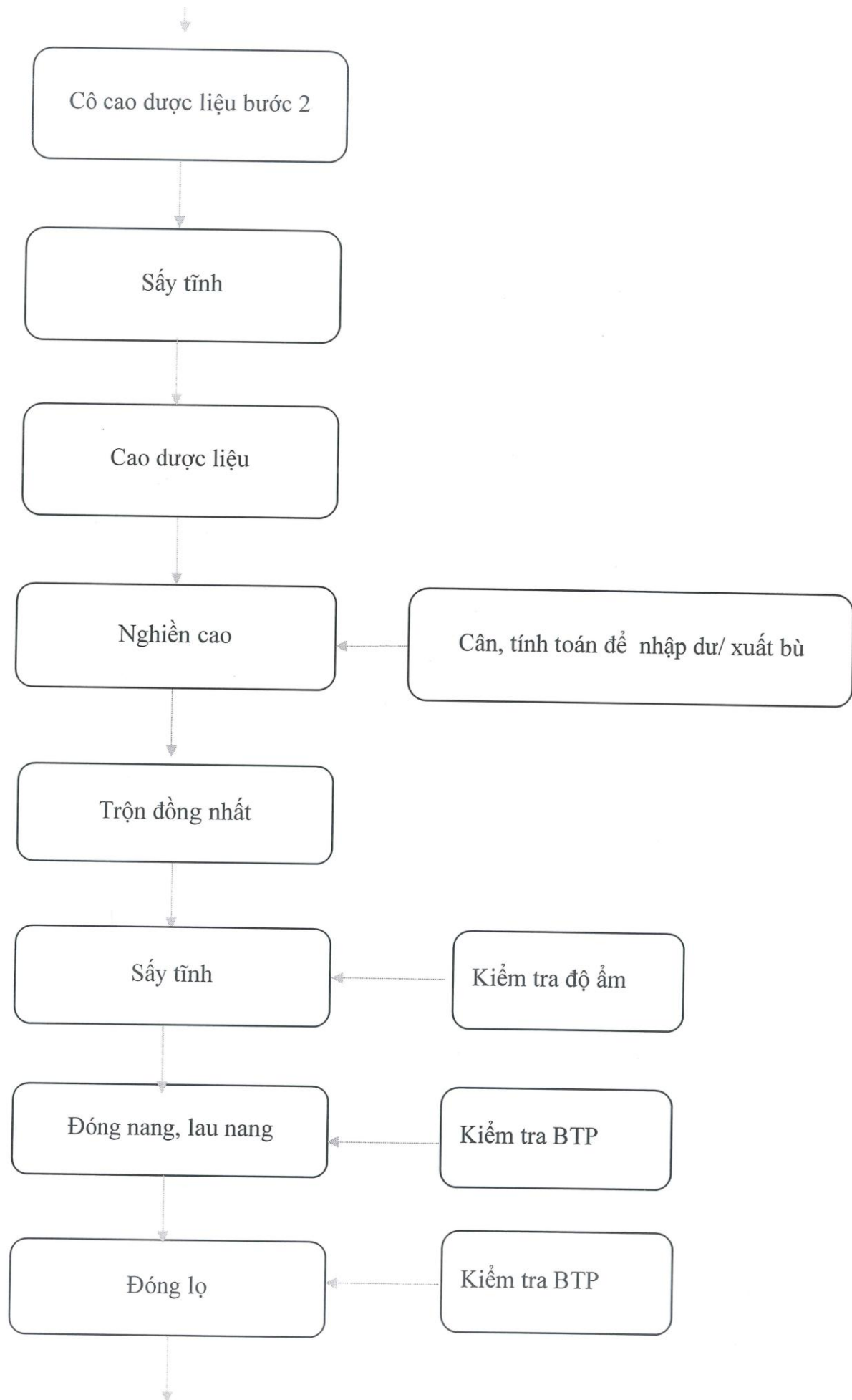
4	Tủ sấy chân không	ESD.09	Sấy cao
5	Máy nghiền cao	ESD.01	Nghiền cao
6	Máy tạo hạt	ESD.10	Tạo hạt
7	Tủ sấy tĩnh	ESD.07	Sấy cốm
8	Máy trộn thùng ngang	ESD.08	Trộn hoàn thiện
9	Máy đóng nang	ESD.13	Đóng nang
10	Máy Lau nang	ESD.14	Lau nang
11	Máy hàn seal nắp	ESD.19	Đóng lọ
12	Máy đóng viên + vỉ đóng 90 viên	ESD.16	Đóng lọ

5.3. Định mức nguyên liệu, vật tư

S T T	Tên nguyên liệu	Mã	Công thức cho 1 viên		Công thức cho 1 mẻ 100.000 viên	
			Số lượng	ĐV	Số lượng	ĐV
1	Hà diệp		80	mg	80,0	kg
2	Trần bì		80	mg	80,0	kg
3	Trà xanh		70	mg	70,0	kg
4	Mộc hương		60	mg	60,0	kg
5	Giảo cổ lam		60	mg	60,0	kg
6	Trúc diệp		40	mg	40,0	kg
7	Thị đế		20	mg	20,0	kg
8	Chitosan		8	mg	8,0	kg
9	Magie Sterate		4	mg	4,0	kg
10	Talc		1,5	mg	1,5	kg
11	Tinh bột		3	mg	3,0	kg
12	Aerosil		1,5	mg	1,5	kg

5.4. Sơ đồ quy trình bào chế





Đóng túi PE, biệt trữ

Nhận nguyên liệu theo định mức.

STT	Tên nguyên liệu	Mã Nguyên liệu	Khối lượng	Đơn vị
1	Hà diệp		80,0	kg
2	Trần bì		80,0	kg
3	Trà xanh		70,0	kg
4	Mộc hương		60,0	kg
5	Giảo cổ lam		60,0	kg
6	Trúc diệp		40,0	kg
7	Thị đế		20,0	kg
8	Chitosan		8,0	kg
9	Magnesium Carbonate		4,0	kg
10	Talc		1,5	kg
11	Tinh bột		3,0	kg
12	Aerosil		1,5	kg

5.5.2. Bào chế

Bước 1: Sơ chế

- Rửa dược liệu bằng nước sạch

Bước 2: Chiết dược liệu

- Mỗi mẻ chiết: Cho khoảng 70kg dược liệu vào giỏ, dùng tời kéo giỏ đưa vào nồi chiết ESD.05
- Thêm nước đến khi cách miệng nồi 20cm (khoảng 400l)
- Vận hành nồi chiết theo SOP MEPO.05.00-01
- Nhiệt độ chiết: 100°C, Thời gian chiết: 8 giờ
- Sau 8 giờ: mở van rút dịch chiết lần 1 chuyển sang tank trung gian, đậy nắp kín
- Thêm nước vào nồi và chiết lần 2 với quy trình như trên
- Sau khi chiết 2 lần nước: rút bã dược liệu trong nồi và đưa mẻ dược liệu mới vào.
- Lặp lại quy trình với các mẻ dược liệu còn lại đến hết dược liệu.
- Lưu ý: các dược liệu có thể đưa vào nồi chiết cùng nhau, không cần chiết riêng từng loại dược liệu
- Kết thúc quá trình, rút hết dịch chiết chuyển vào tank trung gian và thu gom bã dược liệu

Bước 3: Cô cao bước 1

- Dùng máy bơm chuyển dịch chiết từ tank trung gian vào nồi cô cao ESD.06 đến vạch định mức

- Vận hành nồi cô cao theo SOP MEPO.06.00-01
- Nhiệt độ: 100⁰C, thời gian: 24 giờ
- Sau khi kết thúc, chuyển cao lỏng sang tank chứa trung gian, đậy nắp kín

Bước 4: Cô cao bước 2

- Chuẩn bị nguyên liệu sau

STT	Tên nguyên liệu	Mã Nguyên liệu	Khối lượng	Đơn vị
2	Magnesium Carbonate		4	kg

- Bơm toàn bộ cao lỏng từ các tank chứa trung gian sang nồi cô cao bước 2 ESD.21 (bao gồm cao lỏng từ cả 2 loại dược liệu)
- Vận hành nồi cô cao theo SOP MEPO.21.00-01
- Nhiệt độ: 100 ⁰C, thời gian: 24 giờ.
- Kết thúc quá trình, trộn thêm Magnesium Carbonate vào nồi, khuấy trong 30 phút. Sau đó rót cao đặc thu được ra các khay của tủ sấy tĩnh ESD.09, trải cao sao cho cao trong mỗi khay dày khoảng 1cm.
- Chuyển khay vào tủ sấy tĩnh ESD.09

Bước 5: Sấy cao

- Sau khi chuyển hết khay vào tủ sấy ESD.09, vận hành tủ theo SOP MEPO.09.00-01
- Nhiệt độ sấy: 80⁰C, Thời gian sấy: 48h
- Cứ mỗi 4 giờ, Cao được đưa ra khỏi tủ. Lần 1 và lần 2: cao được xé nhỏ và đảo đều, các lần sau chỉ đảo đều các miếng cao để hơi nước trong cao thoát đều, không có chỗ bị bí nước do tiếp xúc với bề mặt khay sấy
- Kết thúc thời gian sấy, đo lại độ ẩm của cao. Yêu cầu độ ẩm đạt: dưới 5%. Nếu độ ẩm chưa đạt: Sấy tiếp 4 giờ và đo lại độ ẩm. Lặp lại đến khi đạt
- Kết thúc quá trình, tắt tủ sấy và chờ nguội. Cao được dỡ ra khỏi tủ, chuyển sang khu vực cân

Bước 6: Nghiền cao

- Điều kiện sản xuất: Nhiệt độ phòng 20 - 25⁰C, độ ẩm: <50%.
- Lắp lưới nghiền kích thước 1mm vào máy nghiền ESD.01. Vận hành máy nghiền theo SOP MEPO.01.00-01
- Kết thúc nghiền cao, cao được chuyển sang phòng cân

Bước 7: Cân lại cao

- Cao sau khi nghiền xong được cân lại cho đúng với cỡ lô, phần cao dư sẽ được đóng túi và nhập kho
- Kết thúc quá trình, lượng cao chuẩn với cỡ lô (54kg) sẽ được chuyển sang phòng trộn sấy tạo hạt

Bước 8: Trộn đồng nhất

- Điều kiện môi trường: Nhiệt độ 20 – 25⁰C, Độ ẩm: <50%.
- Cân và chuẩn bị công thức

STT	Tên nguyên liệu	Mã Nguyên liệu	Khối lượng	Đơn vị
1	Hỗn hợp cao và Magnesium Carbonate nghiền mịn		54	kg
2	Tinh bột		3	kg
3	Talc		1,5	kg
4	Aerosil		1,5	kg

- Trộn đồng lượng Tinh bột, Talc và Aerosil với 1 lượng cao tương đồng
- Cho hỗn hợp đồng lượng trên và lượng cao được liệu còn lại vào máy trộn ESD.08
 - Vận hành máy theo SOP MEPO.08.00-01 trong thời gian 40 phút.
 - Kết thúc quá trình, thu bột dàn đều ra khay sấy tĩnh của tủ ESD.07

Bước 9: Sấy tĩnh

- Chuyển khay sấy vào tủ sấy ESD.07, vận hành tủ theo SOP MEPO.07.00-01
- Sấy bột ở nhiệt độ 80°C, thời gian 1 giờ.
- Kiểm tra độ ẩm bột. Yêu cầu đạt nếu độ ẩm dưới 5%, Nếu chưa đạt, sấy tiếp thêm 30 phút và kiểm tra lại . Lặp lại quy trình đến khi độ ẩm đạt
- Kết thúc thời gian sấy, chuyển bột sang phòng đóng nang

Bước 10: Đóng nang

- Điều kiện sản xuất: Nhiệt độ 20 – 25°C, Độ ẩm: <50%.
- Sử dụng máy đóng nang bán tự động ESD.13, đóng nang theo quy trình MEPO.13.00-01. Theo dõi quá trình đóng nang theo quy trình QARR08.00-01 và điền thông tin theo biểu mẫu QARR08.10-01 kẹp theo hồ sơ lô
 - Khối lượng viên: 600mg+/-7.5%.
 - Tiến hành làm sạch viên bằng máy lau nang ESD.14 theo quy trình MEPO.14.00-01

- Viên đạt được đóng vào túi PE, dán nhãn bán thành phẩm chờ xử lý. Gửi phòng kiểm nghiệm kiểm tra bán thành phẩm theo quy trình QCPP10.00-01
- Kết quả đạt, thay nhãn vàng bằng nhãn xanh đạt, chuyển sang phòng biệt trữ.

Bước 11: Đóng lọ

- Điều kiện sản xuất: Nhiệt độ 20 – 25°C, Độ ẩm: <70%.
- Kiểm tra quá trình đóng lọ theo quy trình QARR08.00-01. Ghi chép quá trình theo biểu mẫu QARR08.13-01
 - Quy cách đóng: 90 viên/ lọ.
 - Dụng cụ: Máy đóng viên ESD.16, máy Seal nắp ESD.19. Sau khi đóng mỗi lọ 90 viên, tra vào mỗi lọ một gói chống ẩm. Chuyển sang Seal nắp và đậy nắp

VI. TÀI LIỆU VIỆN DẪN

- Hồ sơ công bố, quy trình vận hành vệ sinh các thiết bị.

VII. HÌNH THỨC LƯU TRỮ

Lưu bản cứng tại phòng Đảm bảo chất lượng

VIII. HỒ SƠ PHỤ LỤC

TT	PL	Tên hồ sơ/Phụ lục	Mã số	Thời gian lưu trữ	Bộ phận lưu trữ
1.	<input checked="" type="checkbox"/>	Phiếu theo dõi quá trình pha chế viên		Khi có bản thay thế	P. QA
2.	<input checked="" type="checkbox"/>	Phiếu theo dõi quá trình đóng nang			P. QA
3.	<input checked="" type="checkbox"/>	Phiếu theo dõi quá trình đóng lọ			P. QA

PHÒNG QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG

**CÔNG TY TNHH NUÔI TRỒNG, SẢN
XUẤT VÀ CHẾ BIẾN DƯỢC LIỆU
ĐÔNG BẮC**

Số:

BẢN TIÊU CHUẨN SẢN PHẨM

1. Sản phẩm: Viên nang cứng Tiêu tích giáng phi – HV

2. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất:

DƯỢC ĐÔNG BẮC

Địa chỉ: Thôn Cái Tăn, xã Cộng Hòa, thành phố Cẩm Phả, tỉnh Quảng Ninh.

3. Trạng thái sản phẩm:

- **Dạng bào chế:** viên nang cứng
- **Màu sắc:** bột trong nang màu nâu
- **Khối lượng viên (không tính vỏ nang):** 500mg/viên \pm 7,5%

4. Thành phần cấu tạo:

410mg cao chiết xuất từ thảo mộc tương đương nguyên liệu:

(Hà diệp 800mg

Trần bì 800mg

Trà xanh 700mg

Mộc hương 600mg

Giảo cổ lam 600mg

Trúc diệp 400mg

Thị đế 200mg)

Chitosan 80mg

Phụ liệu: vỏ nang gelatin, tinh bột, magie carbonate vừa đủ 1 viên.

5. Chỉ tiêu chất lượng chủ yếu:

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Hàm lượng
1	Hà diệp	Định tính	Dương tính
2	Trà xanh	Định tính	Dương tính
3	Trần bì	Định tính	Dương tính
4	Giảo cổ lam	Định tính	Dương tính
5	Chitosan	Mg/viên	80 \pm 20%
6	Sibutramin	Định tính	Âm tính
7	Phenolphthalein	Định tính	Âm tính

6. Chỉ tiêu an toàn

6.1. Giới hạn về vi sinh vật

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Mức tối đa
1	Tổng số VSVHK	CFU/g	10000
2	Coliforms	CFU/g	10
3	Cl.perfringens	CFU/g	10
4	E.coli	MPN/g	Không phát hiện
5	TSBTNM-NM	CFU/g	100

6.2. Giới hạn về kim loại nặng

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Mức tối đa
1	Pb	ppm	3
2	Cd	ppm	1
3	Hg	ppm	0,1

7. Hướng dẫn sử dụng

- **Công dụng:** (theo nhãn đính kèm)
- **Đối tượng sử dụng:** (theo nhãn đính kèm)
- **Cách dùng:** (theo nhãn đính kèm)
- **Cảnh báo sức khỏe:**

Kết hợp chế độ ăn giảm mỡ, tinh bột, tăng cường vận động thể lực để tăng cường đạt hiệu quả.

Không dùng cho người mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của sản phẩm.

8. Chất liệu bao bì, quy cách đóng gói:

- **Chất liệu bao bì:** Sản phẩm được đóng trong lọ nhựa PET/HDPE. Bao ngoài là hộp giấy cứng đảm bảo an toàn vệ sinh thực phẩm theo quy định Bộ y tế.
- **Quy cách đóng gói:** viên nang cứng. Khối lượng viên (không tính vỏ nang): 500mg/viên $\pm 7,5\%$

Lọ 30 viên, 60 viên, 90 viên. Hộp 1 lọ.

9. Thời hạn sử dụng: 3 năm kể từ ngày sản xuất. Ngày sản xuất và hạn sử dụng được ghi trên bao bì.

10. Hướng dẫn bảo quản: Để nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh nắng trực tiếp.

Quảng Ninh, ngày 21 tháng 01 năm 2024

TỔ CHỨC, CÁ NHÂN BAN HÀNH
KÝ TÊN, ĐÓNG DẤU



GIÁM ĐỐC

Phạm Việt Trung

GIẤY XÁC NHẬN KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội xác nhận : “ *Kết quả nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang cứng “Tiêu tích giáng phì-HV” trên thực nghiệm*” được thực hiện tại Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội với kết quả như sau :

1. Kết luận xác định độc tính cấp của viên nang cứng “Tiêu tích giáng phì-HV”

- Chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng của Viên nang cứng “Tiêu tích giáng phì – HV” theo đường uống.
- Viên nang cứng “Tiêu tích giáng phì – HV” không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 45 viên/kg.
- Viên nang cứng “Tiêu tích giáng phì – HV” ở liều gấp 20,83 lần liều dùng dự kiến trên người nhưng không có độc tính cấp trên chuột nhắt, theo đường uống (Tính người lớn trưởng thành 50 kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt 12, liều tối đa 09 viên/ngày/người).

2. Kết luận xác định độc tính bán trường diễn của viên nang cứng “Tiêu tích giáng phì-HV”

Viên nang cứng “Tiêu tích giáng phì –HV” liều tương đương liều dự kiến lâm sàng (1,08 viên/kg/ngày) và liều cao gấp 3 lần lâm sàng (3,24 viên/kg/ngày), uống liên tục trong thời gian 4 tuần không gây độc tính trên các chỉ số huyết học (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu) và cấu trúc, chức năng gan & thận động vật thực nghiệm.

Hà Nội, ngày 08 tháng 05 năm 2023

Trưởng bộ môn Dược lý

Giám đốc trung tâm Dược lý lâm sàng



PGS.TS. BS Phạm Thị Vân Anh

KẾT LUẬN

Trên chuột cống trắng được gây rối loạn lipid bằng cách cho uống hỗn hợp dầu cholesterol, viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi - HV” liều 442,8mg/kg/ngày và liều 1328,4 mg/kg/ngày có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu, cụ thể:

- Viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi - HV” liều 442,8mg/kg/ngày làm giảm các chỉ số TC, TG, LDL-C và VLDL-C máu chuột sau 4 tuần sử dụng so với lô mô hình ($p < 0,05$).

- Lô chuột sử dụng viên nang cứng “Tiêu tích giáng phi - HV” liều 1328,4 mg/kg/ngày cũng cho kết quả giảm các chỉ số lipid máu trên sau 2 tuần sử dụng ($p < 0,05$) và sau 4 tuần sử dụng ($p < 0,01$) so với lô mô hình.

Bộ môn Dược lý - Học viện Quân y

Chủ nhiệm Bộ môn

PGS.TS. Nguyễn Hoàng Ngân

Học viện Quân y xác nhận chữ ký của PGS.TS Nguyễn Hoàng Ngân, Chủ nhiệm Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y là đúng.



Đại tá Chu Đức Thành