

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



BÙI THU UYÊN

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN
VÀ TÁC DỤNG ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN LIPID MÁU
CỦA “CHẾ PHẨM LÁ BƠ” TRÊN THỰC NGHIỆM**

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



BÙI THU UYÊN

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN
VÀ TÁC DỤNG ĐIỀU CHỈNH RỐI LOẠN LIPID MÁU
CỦA “CHẾ PHẨM LÁ BƠ” TRÊN THỰC NGHIỆM**

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 87 20 115

Người hướng dẫn khoa học:

1. TS.BSCKII. Phạm Thủy Phương

2. PGS.TS.Lê Minh Hà

HÀ NỘI – 2025

LỜI CẢM ƠN

Sau thời gian học tập và hoàn thành luận văn tốt nghiệp, với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được gửi lời cảm ơn tới Đảng ủy, Ban Giám đốc Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam, phòng Đào tạo Sau đại học, các Bộ môn, Khoa, Phòng của Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam, cùng toàn thể thầy cô giảng viên Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới TS. BSKII. Phạm Thủy Phương, PGS.TS. Lê Minh Hà là những người thầy hướng dẫn trực tiếp, luôn theo sát, thường xuyên giúp đỡ, cho tôi nhiều ý kiến quý báu, sát thực trong quá trình học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn tới PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh cùng toàn thể thầy cô, các anh chị kỹ thuật viên, các em sinh viên đang nghiên cứu khoa học tại bộ môn Dược lý và Trung tâm Dược lý lâm sàng – Trường Đại học Y Hà Nội đã luôn bên tôi, giúp đỡ tôi trong quá trình tôi thực hiện và nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn quý thầy cô trong Hội đồng chấm đề cương, Hội đồng chấm luận văn và các nhà khoa học, đồng nghiệp đã đóng góp những ý kiến, kinh nghiệm quý báu để luận văn này hoàn thiện hơn.

Cuối cùng tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành nhất tới gia đình và những người thân yêu đã dành cho tôi những điều kiện tốt nhất, giúp tôi yên tâm học tập và hoàn thành luận văn này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn!

Tác giả luận văn

Bùi Thu Uyên

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Bùi Thu Uyên, học viên cao học khóa 16 tại Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của TS. BSCKII. Phạm Thủy Phương và PGS.TS. Lê Minh Hà.

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

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

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

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Người viết cam đoan

Bùi Thu Uyên

DANH MỤC CÁC CHỮ CÁI VIẾT TẮT

ALT	: Alanine transaminase
AST	: Aspartate transaminase
BMV	: Bệnh mạch vành
BN	: Bệnh nhân
BSD	: Bán trường diễn
BYT	: Bộ Y Tế
CM	: Chylomicron
EAS	: Hiệp hội vữa xơ động mạch Châu Âu
FFA	: Free Fatty Acid
HDL	: High Density Lipoprotein
HDL-C	: High Density Lipoprotein Cholesterol
IDL	: Intermediate Density Lipoprotein
KHCN	: Khoa học công nghệ
LDL	: Low density Lipoprotein
LDL-C	: Low Density Lipoprotein Cholesterol
OECD	: Organization for Economic Co-operation and Development
P-407	: Poloxamer-407
RLLM	: Rối loạn lipid máu
SD	: Standard Deviation
TC	: Total Cholesterol
TG	: Triglycerid
Tno	: Thí nghiệm
VLDC-C	: Very Low Density Lipoprotein Cholesterol
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein
WHO	: Tổ chức Y tế Thế giới
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. Khái niệm về lipid và chuyển hóa lipid	3
1.1.1. Thành phần lipid máu	3
1.1.2. Phân loại Lipid máu	3
1.1.3. Các dạng lipid trong cơ thể	4
1.1.4. Cấu trúc và thành phần lipoprotein	4
1.1.5. Chuyển hóa lipoprotein	7
1.2. Rối loạn chuyển hóa lipid theo Y học hiện đại	9
1.2.1. Định nghĩa	9
1.2.2. Phân loại rối loạn chuyển hóa lipid máu	10
1.2.3. Nguyên nhân	12
1.2.4. Chẩn đoán	12
1.2.5. Điều trị	13
1.3. Rối loạn chuyển hóa lipid máu theo Y học cổ truyền	17
1.3.1. Khái niệm	17
1.3.2. Nguyên nhân và Cơ chế bệnh sinh	17
1.3.3. Phân loại các thể lâm sàng	19
1.4. Phương pháp thử nghiệm độc tính BTĐ và một số mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế nội sinh trên thực nghiệm	21
1.4.1. Phương pháp thử nghiệm độc tính BTĐ	21
1.4.2. Một số mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế nội sinh trên thực nghiệm [53]	23
1.5. Tình hình nghiên cứu thuốc YHCT điều trị rối loạn lipid máu	24
1.5.1. Nghiên cứu vị thuốc:	24
1.5.2. Nghiên cứu bài thuốc:	25

1.6. Tổng quan về lá bơ	26
1.6.1. Đặc điểm phân bố của cây bơ	26
1.6.2. Thành phần hóa học và tác dụng của lá bơ	26
1.6.3. Một số nghiên cứu về lá bơ.....	27
1.6.4. Nhận định ban đầu về tính, vị, quy kinh của lá bơ theo y học cổ truyền.....	28
CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	30
2.1. Chất liệu nghiên cứu	30
2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu	30
2.1.2. Thuốc đối chứng: Nhóm Statin (Atorvastatin 10mg)	30
2.1.3. Nguyên vật liệu và hóa chất, thiết bị nghiên cứu.....	30
2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	31
2.3. Đối tượng nghiên cứu	31
2.4. Phương pháp nghiên cứu	32
2.4.1. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn đường uống trên chuột cống trắng.....	33
2.4.2..Nghiên cứu tác dụng của “Chế phẩm lá bơ” trên mô hình gây rối loạn Lipid máu nội sinh.	34
2.5. Sơ đồ nghiên cứu	35
2.6. Phương pháp đánh giá	35
2.6.1. Đánh giá kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn	35
2.6.2. Đánh giá kết quả tác dụng của “Chế phẩm lá bơ” trên mô hình gây rối loạn Lipid máu nội sinh	36
2.7. Sai số và phương pháp không chế sai số	36
2.8. Phương pháp xử lý số liệu	37
2.9. Đạo đức nghiên cứu	37
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ	38
3.1. Kết quả độc tính bán trường diễn	38
3.1.1. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống trắng.....	38

3.1.2. Đánh giá chức năng tạo máu.....	39
3.1.3. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan.....	46
3.1.4. Đánh giá chức năng gan.....	48
3.1.5. Đánh giá chức năng thận.....	51
3.1.6. Thay đổi về mô bệnh học.....	52
3.2. Tác dụng điều chỉnh lipid máu của “Chế phẩm lá bơ” trên mô hình rối loạn lipid máu nội sinh.....	61
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	66
4.1. Bàn luận về độc tính bán trường diễn của “Chế phẩm lá bơ”	66
4.1.1. Bàn luận về ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bơ” lên tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột.....	67
4.1.2. Bàn luận về ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bơ” lên chức năng tạo máu.....	67
4.1.3. Bàn luận về ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bơ” lên chức năng gan, thận.....	68
4.1.4. Bàn luận về ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bơ” lên cấu trúc đại thể và vi thể gan, thận	69
4.2. Bàn luận về tác dụng của “Chế phẩm lá bơ” trên mô hình gây rối loạn lipid máu nội sinh.....	70
4.3. Bàn luận về tác dụng của “Chế phẩm lá bơ” theo y học cổ truyền	74
KẾT LUẬN	76
5.1. Kết luận về độc tính bán trường diễn của “Chế phẩm lá Bơ”	76
5.2. Kết luận về tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của “Chế phẩm lá Bơ” trên mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế nội sinh.....	76
KHUYẾN NGHỊ.....	77
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1. 1. Đặc tính của các lipoprotein huyết thanh người	7
Bảng 1. 2. Phân loại theo Fredrickson/WHO 2002	11
Bảng 1. 3. Phân loại RLLPM theo EAS (2011).....	11
Bảng 3. 1. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bơ”	39
Bảng 3. 2. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bơ” đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột cống trắng	40
Bảng 3. 3. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bơ” đến chỉ số hematocrit trong máu chuột cống trắng	41
Bảng 3. 4. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bơ” đến thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột cống trắng	42
Bảng 3. 5. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bơ” đến số lượng bạch cầu trong máu chuột cống trắng	43
Bảng 3. 6. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bơ” đến công thức bạch cầu trong máu chuột cống trắng	44
Bảng 3. 7. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bơ” đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột cống trắng	45
Bảng 3. 8. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bơ” đến hoạt độ AST (GOT) trong máu chuột cống trắng	46
Bảng 3. 9. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bơ” đến hoạt độ ALT (GPT) trong máu chuột cống trắng	47
Bảng 3. 10. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bơ” đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu chuột cống trắng	48
Bảng 3. 11. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bơ” đến nồng độ albumin trong máu chuột cống trắng	49
Bảng 3. 12. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bơ” đến nồng độ cholesterol trong máu chuột cống trắng	50

Bảng 3. 13. Mô hình rối loạn lipid máu bằng Poloxamer 407.....	61
Bảng 3. 14. Tác dụng của “Chế phẩm lá bo” lên nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột nhắt trắng.....	62
Bảng 3. 15. Tác dụng của “Chế phẩm lá bo” lên nồng độ triglycerid trong máu chuột nhắt trắng.....	63
Bảng 3. 16. Tác dụng của “Chế phẩm lá bo” lên nồng độ non-HDL-Cholesterol trong máu chuột nhắt trắng.....	65

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3. 1. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bo” đến trọng lượng chuột.....	38
Biểu đồ 3. 2. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bo” đến nồng độ creatinine trong máu chuột	51
Biểu đồ 3. 3. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bo” đến nồng độ HDL-C trong huyết thanh	64

DANH MỤC HÌNH, SƠ ĐỒ

Hình 1. 1. Hình ảnh phân tử Lipoprotein	5
Hình 3. 1. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô chứng	53
Hình 3. 2. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô chứng	54
Hình 3. 3. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô trị 1	54
Hình 3. 4. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô trị 1	55
Hình 3. 5. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô trị 2	55
Hình 3. 6. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô trị 2	56
Hình 3. 7. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô chứng	58
Hình 3. 8. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô chứng	58
Hình 3. 9. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô trị 1	59
Hình 3. 10. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô trị 1	59
Hình 3. 11. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô trị 2	60
Hình 3. 12. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô trị 2	60
Sơ đồ 1. 1. Đơn giản hóa sự vận chuyển các lipoprotein	9
Sơ đồ 1. 2. Cơ chế bệnh sinh của hội chứng RLLPM theo quan niệm của YHCT	19

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn lipid máu là yếu tố nguy cơ hàng đầu của tiến trình xơ vữa mạch máu và biến cố mạch vành, đã và đang là vấn đề sức khỏe được quan tâm bậc nhất trên thế giới với tỷ lệ tử vong cao [1]. Tần suất mắc các rối loạn này đang gia tăng đáng kể do lối sống hiện đại (ăn nhiều chất béo bão hòa, ít vận động, stress,...).

Tình trạng rối loạn chuyển hóa lipid máu được nhiều nhà nghiên cứu trên thế giới đặc biệt quan tâm, xem đây là một vấn đề quan trọng của sức khỏe cộng đồng ở mọi Quốc gia trên thế giới [2].

Bệnh tim mạch do rối loạn chuyển hóa lipid gây ra tốn kém rất nhiều chi phí cho hệ thống y tế bao gồm chi phí điều trị, chăm sóc,... Rối loạn chuyển hóa lipid không chỉ liên quan đến bệnh tim mạch mà còn liên quan đến các bệnh lý khác như đột quỵ, đái tháo đường type 2,...

Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) nhấn mạnh rằng mối quan tâm này không chỉ đối với các nước công nghiệp phát triển mà còn đối với các quốc gia đang ở trong thời kỳ chuyển tiếp về kinh tế xã hội, nơi diễn ra sự thay đổi nhanh chóng về chế độ dinh dưỡng và lối sống [3].

Tại Việt Nam, xơ vữa động mạch với biểu hiện lâm sàng như suy vành, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não... hiện nay có xu hướng tăng nhanh theo tốc độ phát triển của xã hội. Do vậy, rối loạn lipid máu là một trong các mối quan tâm về sức khỏe cộng đồng trong thế kỷ 21 [4]. Hiện nay y học cũng đã có những phát minh và nghiên cứu để đưa ra những phương pháp điều trị cũng như có thể can thiệp vào bệnh lý này.

Cùng với sự phát triển của nền y học hiện đại (YHHĐ) thì nền y học cổ truyền cũng đã và đang khẳng định được vị trí và vai trò của mình trong công tác chăm sóc sức khỏe cho cộng đồng. Trong y học cổ truyền (YHCT) rối loạn lipid máu được mô tả trong một số chứng bệnh do đàm thấp gây ra. Hiện nay, mặc dù có nhiều thuốc hạ lipid máu được sử dụng rộng rãi, nhưng vẫn tồn tại một số hạn chế như tác dụng phụ, tương

tác thuốc, và chi phí điều trị cao. Do đó, việc tìm kiếm các nguồn thuốc mới từ thiên nhiên, an toàn và hiệu quả, là một nghiên cứu định hướng quan trọng. Trong bối cảnh hiện nay, nhiều dược liệu đông y ngày càng khan hiếm, giá thành cao và phụ thuộc vào xuất nhập khẩu, trong khi đó lá bơ (*Folium Persea americana* Mill.) là một dược liệu sẵn có, rẻ tiền, tận dụng được dược liệu khắp mọi vùng miền Việt Nam, được cho là có tác dụng hạ lipid máu. Tuy nhiên, nghiên cứu về độc tính và hiệu quả hạ lipid máu của Chế phẩm lá bơ trên thực nghiệm vẫn còn hạn chế.

Chế phẩm lá bơ được nghiên cứu bào chế thành dạng cao đặc theo hướng hiện đại hóa thuốc YHCT, đạt tiêu chuẩn cơ sở, là một trong các chế phẩm do Viện Hàn lâm KHCN Việt Nam chủ trì.

Với mong muốn đánh giá đầy đủ về độc tính và tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu một cách khách quan và khoa học của “Chế phẩm lá bơ”, chúng tôi tiến hành đề tài: ***“Nghiên cứu độc tính bán trường diễn và tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của “Chế phẩm lá bơ” trên thực nghiệm”***. Đề tài được thực hiện với hai mục tiêu:

1. *Đánh giá độc tính bán trường diễn của “Chế phẩm lá bơ” trên thực nghiệm.*
2. *Đánh giá tác dụng của “Chế phẩm lá bơ” trên mô hình gây rối loạn lipid máu nội sinh thực nghiệm*

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Khái niệm về lipid và chuyển hóa lipid

1.1.1. Thành phần lipid máu

Lipid là nhóm hợp chất không đồng nhất, bao gồm chất béo, dầu, sáp, steroid và các hợp chất liên quan. Điểm chung của chúng là tính kỵ nước, không tan hoặc tan rất ít trong nước nhưng tan tốt trong các dung môi hữu cơ không phân cực. Trong cơ thể người, lipid đóng vai trò quan trọng trong cấu trúc màng tế bào, dự trữ năng lượng và tham gia nhiều quá trình sinh lý và chuyển hóa thiết yếu [5].

Trong máu, lipid tồn tại dưới dạng hòa tan đặc biệt là lipoprotein (LP), tức là phức hợp giữa lipid và protein. Trong huyết tương, lipid muốn lưu hành tự do thì phải kết hợp với apolipoprotein để tạo nên hạt LP có tính lưỡng cực, giúp vận chuyển lipid đến các cơ quan đích [5].

Lipid huyết tương ở người bao gồm năm thành phần chính: cholesteryl ester, phospholipid, triglycerid, cholesterol tự do và acid béo tự do (Free Fatty Acid – FFA). Mỗi thành phần có vai trò sinh học riêng biệt trong duy trì cân bằng lipid của cơ thể [5].

1.1.2. Phân loại Lipid máu

Dựa trên cấu trúc hóa học, có thể phân loại lipid thành ba nhóm chính: lipid thuần (simple lipids), lipid tạp (complex lipids) và lipid dẫn xuất (derived lipids) [5]. Trong đó:

Lipid thuần: là các este của acid béo với các alcol khác nhau, không chứa thêm nhóm chức khác, bao gồm glycerid, cerid và sterid. Vì chúng là các phân tử không phân cực, nên thường chỉ tan tốt trong các dung môi hữu cơ không phân cực như ether, chloroform, benzen [5], [6].

Lipid tạp: là các este của acid béo và alcol, nhưng có kèm theo các nhóm chức khác (như phosphat, base chứa nitơ hay carbohydrate). Chúng có cấu trúc đa chức năng

và lưỡng cực, đóng vai trò chủ yếu trong cấu trúc màng tế bào và trong các hạt lipoprotein, bao gồm: glycerolphospholipid và sphingolipid [5], [6].

Lipid dẫn xuất: là các sản phẩm thủy phân của lipid đơn giản hoặc lipid phức tạp, đồng thời bao gồm những hợp chất có đặc tính lipid nhưng không phải este, như steroid và vitamin tan trong dầu. Lipid dẫn xuất có thể tham gia vào nhiều quá trình chuyển hóa nội bào, đồng thời là nguồn gốc của nhiều hormon và phân tử tín hiệu quan trọng [5].

1.1.3. Các dạng lipid trong cơ thể

Trong cơ thể, lipid tồn tại và tham gia vào nhiều chức năng khác nhau. Có thể chia thành ba dạng chính:

Lipid dạng dự trữ: phần lớn là triglycerid, tích trữ trong mô mỡ dưới da và quanh các cơ quan. Dạng lipid này đóng vai trò là nguồn năng lượng lớn và hiệu quả. Khi có nhu cầu của cơ thể, các acid béo, các triglycerid lại được huy động từ các mô mỡ để tham gia vào các quá trình chuyển hóa cung cấp năng lượng hoặc quá trình tổng hợp nên chất mới [5], [7].

Lipid dạng cấu trúc: là thành phần chủ yếu của màng tế bào, gồm phospholipid, cholesterol và glycolipid. Phospholipid tạo nên lớp màng kép lipid, cholesterol điều hòa độ lỏng và độ ổn định của màng, còn glycolipid tham gia nhận diện và truyền tín hiệu giữa các tế bào [5], [7].

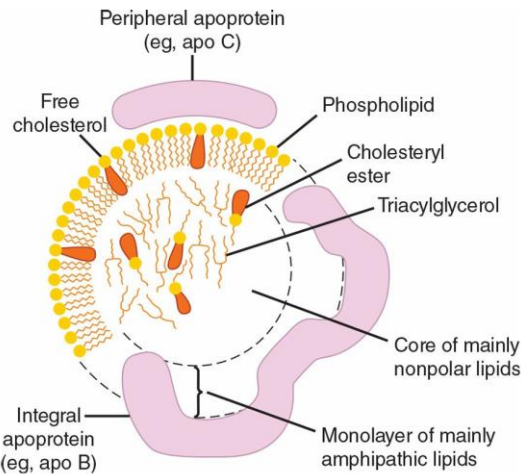
Lipid dạng vận chuyển: là các lipoprotein huyết tương, được gan và ruột tổng hợp để vận chuyển triglycerid, cholesterol và phospholipid đến các mô. Đây là dạng lipid có ý nghĩa sinh lý và bệnh học quan trọng nhất, vì đảm bảo sự phân phối lipid trong toàn cơ thể [5], [7].

1.1.4. Cấu trúc và thành phần lipoprotein

Lipoprotein là phân tử có cấu trúc hình cầu đặc trưng, đường kính khoảng 100-500 Å, gồm 2 phần: vỏ ưa nước và nhân kỵ nước [5], [6].

- Phần vỏ: có chiều dày khoảng 1 nm, được tổ chức theo cấu trúc phân cực với sự hiện diện của phospholipid, cholesterol ở dạng tự do và các apoprotein, qua đó duy trì khả năng hòa tan của lipoprotein trong môi trường huyết tương [6].

- Phần nhân: chứa triglycerid và cholesterol este hoá không phân cực, giữa hai phần là cholesterol tự do [6].



Hình 1. 1. Hình ảnh phân tử Lipoprotein [5]

Dựa vào tỉ trọng bằng phương pháp ly tâm phân tích hoặc điện di, các LP được chia thành 5 loại chính, cụ thể như sau:

- Chylomicron (CM) là loại lipoprotein có kích thước lớn nhất và tỉ trọng thấp nhất, được tổng hợp tại ruột non sau bữa ăn. Thành phần chủ yếu là triglycerid ngoại sinh và một lượng nhỏ cholesterol. Chylomicron vận chuyển triglycerid từ ruột tới mô mỡ và cơ, nơi enzym lipoprotein lipase (LPL) thủy phân giải phóng acid béo tự do. Phần còn lại sau khi mất bớt triglycerid được gan thu nhận và chuyển hóa tiếp. Khi chylomicron hoặc tàn dư tích tụ quá mức, chúng có thể góp phần hình thành xơ vữa động mạch [8].

- Lipoprotein tỉ trọng rất thấp (very low density lipoprotein -VLDL) được tổng hợp tại gan, VLDL chứa chủ yếu triglycerid nội sinh và một phần cholesterol. Trong tuần hoàn, dưới tác dụng của LPL, VLDL dần mất triglycerid để trở thành lipoprotein tỉ trọng trung gian (IDL). VLDL đóng vai trò vận chuyển triglycerid nội sinh từ gan

đến các mô. Chính vai trò này khiến VLDL chỉ xuất hiện với nồng độ thấp trong huyết thanh khi cơ thể ở trạng thái đói [8].

- Lipoprotein tỉ trọng trung gian (intermediate density lipoprotein - IDL) là sản phẩm trung gian trong quá trình chuyển hóa từ VLDL thành LDL. Một phần IDL được gan thu hồi qua thụ thể apolipoprotein E, phần còn lại tiếp tục bị lipase gan (hepatic lipase) thủy phân để hình thành LDL. IDL chứa nhiều cholesterol ester hơn VLDL và có tính sinh xơ vữa cao nếu tồn tại lâu trong huyết tương [8].

- Lipoprotein tỉ trọng thấp (low density lipoprotein - LDL) hình thành từ IDL sau khi mất hầu hết triglycerid. Đây là lipoprotein mang chủ yếu cholesterol và cholesterol ester, có vai trò vận chuyển cholesterol đến các mô ngoại biên để tổng hợp màng tế bào và hormon steroid. LDL chứa apolipoprotein B-100, là ligand đặc hiệu cho thụ thể LDL tại gan. Khi nồng độ LDL tăng cao, các hạt LDL dễ bị oxy hóa và lắng đọng trong thành mạch, khởi phát quá trình hình thành mảng xơ vữa. Do đó LDL còn được gọi là cholesterol “xấu” [8].

- Lipoprotein tỉ trọng cao (high density lipoprotein- HDL) có kích thước nhỏ nhất, tỉ trọng cao nhất và chứa tỷ lệ protein lớn hơn các loại khác. HDL được gan và ruột tổng hợp, có chức năng thu nhận cholesterol dư thừa từ mô ngoại biên, este hóa nhờ enzym LCAT, rồi vận chuyển ngược về gan để thải trừ. Quá trình này gọi là vận chuyển ngược cholesterol. Nhờ vậy, HDL giúp làm giảm tích lũy cholesterol trong thành mạch và có tác dụng chống xơ vữa, nên còn được gọi là cholesterol “tốt” [8].

Bảng 1. 1. Đặc tính của các lipoprotein huyết thanh người [6], [8]

Lipoprotein	Tỉ trọng (g/mL)	Đường kính (nm)	Hàm lượng lipid chính	Apolipoprotein
Chylomicron	<0,96	100-500	Triglycerid	Apo B-48, Apo C, ApoE, Apo AI, A-II, A-IV
VLDL	0,96–1,006	30–80	Triglycerid	Apo B-100, Apo C, ApoE
IDL	1,007–1,019	25–50	Triglyceride, Cholesterol	Apo B-100, Apo C, ApoE
LDL	1,020–1,063	18–28	Cholesterol	Apo B-100
HDL	1,064–1,210	5–15	Cholesterol, Phospholipid	Apo A-1, A-II, Apo C, ApoE

1.1.5. Chuyển hóa lipoprotein

1.1.5.1. Chuyển hóa lipid máu ngoại sinh

Con đường ngoại sinh bắt đầu từ ruột non. Tại đây, triglycerid trong thức ăn được lipase của tụy thủy phân thành monoacylglycerol và acid béo tự do. Các sản phẩm này được hấp thu vào tế bào biểu mô ruột và được tái este hóa thành triglycerid. Cholesterol cũng được este hóa tạo thành cholesteryl ester. Những thành phần này kết hợp với phospholipid và apoB-48, tạo thành chylomicron [8].

Chylomicron được bài tiết vào hệ bạch huyết, sau đó đi vào tuần hoàn. Khi lưu hành trong máu, chylomicron nhận apoC-II và apoE từ HDL. ApoC-II có vai trò hoạt hóa enzyme lipoprotein lipase, enzyme này nằm trên bề mặt tế bào nội mô của cơ tim, cơ xương và mô mỡ. Lipoprotein lipase thủy phân triglycerid của chylomicron thành acid

béo tự do và glycerol. Acid béo tự do được mô thu nhận để oxy hóa tạo năng lượng hoặc tái este hóa dự trữ dưới dạng triglycerid. Glycerol quay trở lại gan để tiếp tục tham gia chuyển hoá [8], [9].

Sau quá trình thủy phân gần hết triglycerid, chylomicron trở thành chylomicron tàn dư. Các hạt tàn dư này có kích thước nhỏ hơn và chứa tỷ lệ cholesterol cao hơn so với chylomicron ban đầu. ApoE trên bề mặt chylomicron tàn dư được thụ thể đặc hiệu tại gan nhận diện. Nhờ đó, gan thu nhận và nội bào hóa toàn bộ hạt tàn dư. Lipid giải phóng trong gan sẽ được sử dụng cho nhiều quá trình khác nhau, bao gồm tổng hợp lipoprotein mới, tổng hợp acid mật hoặc dự trữ [8].

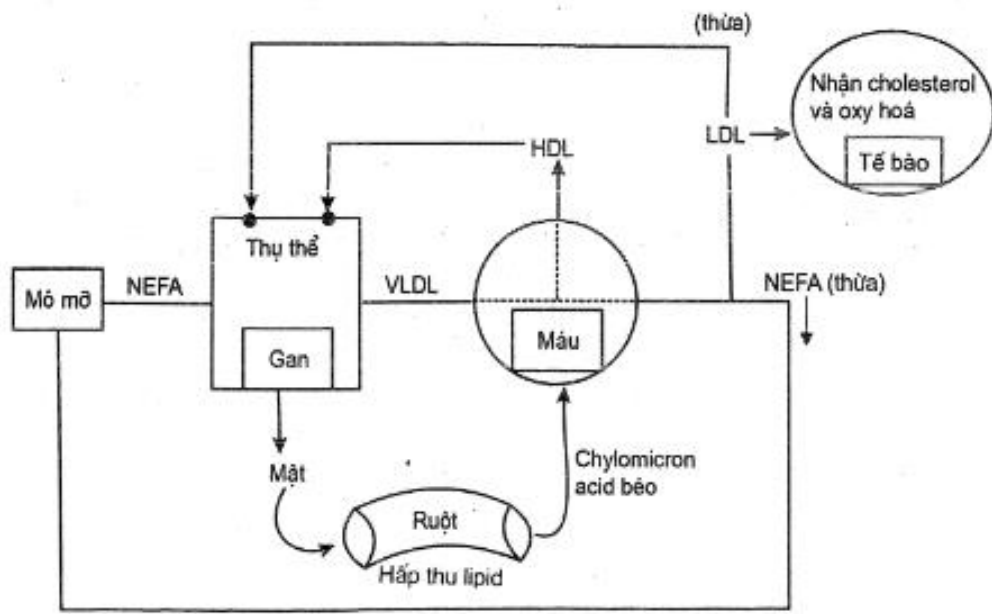
1.1.5.2. Chuyển hóa lipid máu nội sinh

Con đường nội sinh liên quan đến lipid do gan tổng hợp. Gan tạo triglycerid từ acid béo nội sinh và tạo cholesteryl ester từ cholesterol. Các lipid này được kết hợp với apoB-100 tạo thành VLDL. VLDL được tiết vào tuần hoàn và là nguồn cung cấp triglycerid nội sinh chủ yếu cho cơ thể [8].

Khi lưu hành trong máu, VLDL nhận thêm apoC-II và apoE từ HDL. Sự hiện diện của apoC-II cho phép VLDL được lipoprotein lipase thủy phân. Enzym này tiếp tục chuyển triglycerid của VLDL thành acid béo tự do. Khi lượng triglycerid trong VLDL giảm dần, cấu trúc của nó thay đổi, dẫn đến hình thành IDL. Một phần IDL được gan thu nhận nhờ sự hiện diện của apoE, phần còn lại tiếp tục bị thủy phân bởi enzym hepatic lipase, tạo thành LDL [8].

LDL chứa hàm lượng cholesteryl ester cao và là lipoprotein đóng vai trò chính trong vận chuyển cholesterol đến các mô ngoại biên. ApoB-100 trên LDL được thụ thể LDL tại tế bào nhận diện và hỗ trợ quá trình nội bào hóa LDL. Sau khi LDL được đưa vào tế bào qua cơ chế nội thực bào, cholesteryl ester bị thủy phân trong tiêu thể tạo thành cholesterol tự do. Cholesterol này sẽ được sử dụng để tổng hợp màng tế bào, hormon steroid hoặc được este hóa bởi enzym acyl-coA cholesterol acyl transferase (ACAT) để dự trữ [8].

Tế bào có cơ chế điều hòa nội bào nhằm duy trì nồng độ cholesterol ổn định. Khi lượng cholesterol nội bào tăng, tế bào giảm tổng hợp thụ thể LDL nhằm hạn chế thu nhận thêm LDL từ huyết tương. Đồng thời, tế bào ức chế hoạt động của HMG-CoA reductase, là enzym giữ vai trò giới hạn tốc độ trong quá trình tổng hợp cholesterol. Nhờ những cơ chế này, con đường nội sinh giữ vai trò chủ chốt trong điều hòa cholesterol của toàn cơ thể [8].



Sơ đồ 1. 1. Đơn giản hóa sự vận chuyển các lipoprotein giữa gan, ruột, máu và mô mỡ

1.2. Rối loạn chuyển hóa lipid theo Y học hiện đại

1.2.1. Định nghĩa

Rối loạn lipid máu (RLLM) là tình trạng rối loạn các thành phần lipid trong huyết tương, bao gồm tăng cholesterol toàn phần, LDL-C, triglyceride hoặc giảm HDL-C [10]. Có thể là tiên phát (do các đột biến gen ảnh hưởng chuyển hóa lipoprotein) hoặc thứ phát (do bắt nguồn từ lối sống không lành mạnh, bệnh lý như đái tháo đường hoặc

do dùng thuốc) [11].

Trong các bệnh lý về tim mạch, RLLP được đánh giá là một trong những yếu tố có nguy cơ cao [12]. Việc dự phòng và kiểm soát RLLM là rất quan trọng để giảm nguy cơ biến chứng tim mạch [13].

1.2.2. Phân loại rối loạn chuyển hóa lipid máu

1.2.2.1. Phân loại theo De Gennes (1971):

Phân loại theo De Gennes là một phân loại cổ điển. Tuy nhiên, hiện nay vẫn được áp dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng bởi tính thực tế và dễ áp dụng [14]. Phân loại này dựa chủ yếu trên nồng độ cholesterol toàn phần và triglycerid trong huyết thanh [15].

Phân loại RLLM	Cholesterol toàn phần (TC)	Triglycerid (TG)	Tỷ lệ TC/TG hoặc TG/TC	Lipoprotein liên quan
Tăng cholesterol máu đơn thuần	Tăng cao	Bình thường	$TC/TG > 2,5$	LDL-C tăng
Tăng triglycerid máu đơn thuần	Bình thường hoặc tăng nhẹ	Tăng rất cao	$TG/TC \geq 2,5$	LDL-C bình thường hoặc giảm
Tăng lipid máu hỗn hợp	Tăng mức độ vừa	Tăng nhiều hơn	$TC/TG < 2,5$	LDL-C tăng hoặc tăng đồng thời VLDL, IDL

1.2.2.2. Phân loại theo Fredrickson/WHO 2002

Phân loại này dựa trên kiểu lipoprotein tăng (dựa điện di hoặc siêu ly tâm), do Fredrickson đề xuất và sau đó được WHO chấp nhận [16], [17].

Bảng 1. 2. Phân loại theo Fredrickson/WHO 2002

Typ	Lipoprotein tăng ưu thế	Loại Lipid tăng chủ yếu
I	Chylomicrons	TG
IIa	LDL-C	Cholesterol
IIb	LDL và VLDL	TG và Cholesterol
III	VLDL và tàn dư Chylomicrons	TG và Cholesterol
IV	VLDL	TG
V	Chylomicrons và VLDL	TG và Cholesterol

1.2.2.3. Phân loại RLLPM theo EAS (Hiệp hội vữa xơ động mạch Châu Âu)

Phân loại này căn cứ vào nồng độ TC và TG có trong huyết tương [18]:

Bảng 1. 3. Phân loại RLLPM theo EAS (2011)

Typ	Cholesterol (mmol/L)	Triglycerid (mmol/L)
Bình thường	$\leq 5,2$	$\leq 2,2$
A	5,2 - 6,5	$\leq 2,2$
B	6,5 - 7,8	$\leq 2,2$
C	$\leq 5,2$	2,2 - 5,5

D	5,2 - 7,8	2,2 - 5,5
E	> 7,8	> 5,5

1.2.3. Nguyên nhân

Để xác định nguyên nhân gây rối loạn lipid máu, chúng ta phải tìm hiểu xem tình trạng này có phải do thứ phát (lối sống và chế độ ăn uống không tốt như ăn nhiều chất béo bão hòa, bệnh lý như đái tháo đường, suy thận mạn, hoặc sử dụng thuốc có liên quan), hay có phải là do tiên phát như (đột biến gen hoặc tính trạng gia đình).

1.2.3.1. Các nguyên nhân tiên phát

RLLM nguyên phát chủ yếu do đột biến gen ảnh hưởng chuyển hóa hoặc loại bỏ lipoprotein. Đột biến ở LDLR, APOB, PCSK9 làm LDL-C tích tụ; các gen LPL, APOA5, APOC2, GPIHBP1 giảm phân giải TG. Một số đột biến ảnh hưởng HDL, giảm vận chuyển cholesterol ngược về gan. Kết quả là làm tăng LDL, TG, giảm HDL, tạo nguy cơ xơ vữa động mạch từ trẻ [19].

1.2.3.2. Nguyên nhân thứ phát

Nguyên nhân thứ phát của RLLM liên quan đến yếu tố lối sống, bệnh lý hoặc do dùng thuốc. Béo phì, lối sống ít vận động và chế độ ăn nhiều chất béo gây tăng TG, LDL và giảm HDL. Các bệnh lý như đái tháo đường, hội chứng chuyển hóa, suy giáp hoặc bệnh thận mạn cũng làm rối loạn chuyển hóa lipid, điển hình là tăng TG và LDL nhỏ đậm đặc. Ngoài ra, rượu và một số thuốc như corticosteroid, thiazide, beta-blocker có thể làm tăng LDL hoặc TG [20].

1.2.4. Chẩn đoán

Chẩn đoán RLLM được thực hiện theo khuyến cáo trong hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh Nội tiết – Chuyển hóa do Bộ Y tế ban hành năm 2017 [21].

Trên lâm sàng, RLLM có thể được nghi ngờ khi người bệnh xuất hiện một số biểu

hiện hoặc tình trạng liên quan như béo phì, ban vàng, hoặc đã có các biến chứng tim mạch và chuyển hóa, bao gồm đột quỵ não và bệnh mạch vành. Tuy nhiên, để chẩn đoán xác định cần dựa trên kết quả xét nghiệm các thông số lipid máu. Mẫu máu được lấy vào buổi sáng, khi người bệnh ở trạng thái nhịn ăn, nhằm bảo đảm độ chính xác của kết quả. RLLM được xác định khi có ít nhất một trong các tiêu chí sau:

- Tăng TC: khi nồng độ TC > 5,2 mmol/l (200 mg/dl).
- Tăng TG: khi nồng độ TG > 1,7 mmol/L (150 mg/dL).
- Tăng LDL-C: khi nồng độ LDL-C > 2,58 mmol/l (100 mg/dl).
- Giảm HDL-C: khi nồng độ HDL-C < 1,03mmol/l (40mg/dl).
- Rối loạn lipid máu hỗn hợp: khi đồng thời tăng TG và TC.

1.2.5. Điều trị

1.2.5.1. Nguyên tắc điều trị

Điều trị RLLM nhằm giảm nguy cơ tim mạch và điều chỉnh các thông số lipid bất thường. Nguyên tắc cơ bản là thay đổi lối sống như chế độ ăn ít chất béo bão hòa, tăng chất xơ, hoạt động thể lực thường xuyên, kiểm soát cân nặng, bỏ thuốc lá và hạn chế rượu [21]. Khi mục tiêu lipid không đạt được, sử dụng thuốc là cần thiết với statin là lựa chọn hàng đầu để giảm LDL-C [22]. Liều lượng và loại thuốc được điều chỉnh theo mức nguy cơ tim mạch của từng bệnh nhân với LDL-C mục tiêu thấp hơn ở nhóm nguy cơ cao. Theo dõi định kỳ lipid máu và hiệu chỉnh phác đồ giúp đạt hiệu quả điều trị tối ưu [10].

1.2.5.2. Điều trị cụ thể

❖ Thay đổi lối sống, sinh hoạt

Theo các nghiên cứu gần đây, việc thay đổi thói quen ăn uống, luyện tập thể dục và quản lý cân nặng là nền tảng của điều trị RLLM [23]. Việc thay đổi lối sống, sinh hoạt này có thể đạt được hiệu quả ở các mức độ khác nhau trên đa số các bệnh nhân

tham gia nghiên cứu [24].

Về chế độ ăn, bệnh nhân nên giảm chất béo bão hòa và cholesterol bằng cách hạn chế thịt đỏ, nội tạng, sản phẩm bơ sữa nhiều béo, đồng thời tăng cường chất xơ từ rau, trái cây, ngũ cốc nguyên hạt và các loại đậu để giảm hấp thu cholesterol. Các nguồn chất béo không bão hòa như dầu thực vật, dầu cá giàu omega-3, hạt và quả bơ được khuyến khích. Cần hạn chế đường tinh chế và đồ uống có đường. Tổng năng lượng nên được kiểm soát để duy trì cân nặng hợp lý [23], [25].

Về chế độ tập luyện, hoạt động thể lực đều đặn đóng vai trò then chốt trong việc cải thiện lipid máu và sức khỏe tim mạch. Tập luyện các môn thể thao như aerobic, đi bộ nhanh, chạy nhẹ, bơi lội hoặc đạp xe ít nhất 150 phút/tuần, kết hợp tập sức bền 2–3 lần/tuần giúp tăng HDL-C và giảm TG [23].

Bên cạnh đó, cần bỏ những thói quen gây hại như thuốc lá, hạn chế rượu và kiểm soát cân nặng. Các nghiên cứu cho thấy, thuốc lá làm giảm HDL-C và tăng oxy hóa LDL, rượu làm tăng TG và nguy cơ gan nhiễm mỡ, trong khi thừa cân làm xấu hóa các chỉ số lipid [26].

❖ Điều trị bằng thuốc

Điều trị bằng thuốc được chỉ định khi liệu pháp điều chỉnh lối sống không hiệu quả, bắt đầu khi các chỉ số lipid máu vẫn bất thường, khi người bệnh có nhiều yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành (BMV) và lượng LDL- C trong máu cao $> 4,1$ mmol/l. Mục tiêu điều trị là phải làm giảm được LDL- C $< 2,6$ mmol/l [29], [30].

Thuốc điều trị rối loạn lipid máu được phân loại dựa trên cơ chế tác động lên lipoprotein, gồm 2 nhóm chính: nhóm làm giảm hấp thu và tăng thải trừ lipid và nhóm ức chế sinh tổng hợp lipid[31]

- Thuốc ức chế sinh tổng hợp lipid

•Nhóm Statin [27]:

+ Cơ chế: Statin ức chế enzyme HMG-CoA reductase, làm giảm tổng hợp

cholesterol ở gan. Kết quả là gan tăng biểu hiện thụ thể LDL để thu nhận LDL-C từ máu, dẫn đến giảm LDL-C huyết thanh.

+ Áp dụng điều trị: Đây là nhóm thuốc đầu tay để hạ LDL-C. Dùng trong phòng ngừa tim mạch, bệnh nhân tăng cholesterol, xơ vữa động mạch, đái tháo đường hoặc rối loạn lipid máu khác.

+ Tác dụng không mong muốn: Thuốc Statin nhìn chung dung nạp tốt. Tuy nhiên có một số tác dụng không mong muốn có thể xảy ra bao gồm khó tiêu, nhức đầu, mệt mỏi, đau cơ, hoặc khớp. Khi sử dụng liều cao ở người cao tuổi hay khi sử dụng với nhiều thuốc đặc biệt nhóm Macrolid, có thể dẫn đến tăng men gan và tăng men cơ.

+ Chống chỉ định: Bệnh nhân có bệnh gan hoạt động hoặc tăng men gan không rõ nguyên nhân. Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

• *Dẫn xuất acid fibric (fibrat) [28]:*

+ Cơ chế: Fibrate kích hoạt peroxisome proliferator activated receptor- α (PPAR- α), dẫn đến tăng biểu hiện lipoprotein lipase, giảm sản xuất apolipoprotein C-III, đồng thời tăng tổng hợp các apolipoprotein của HDL (apoA-I, apoA-II), làm giảm triglyceride huyết tương và tăng HDL-C.

+ Áp dụng điều trị: Chủ yếu dùng trong rối loạn lipid với TG cao, đặc biệt khi TG rất cao hoặc trong hội chứng chuyển hóa để giảm nguy cơ biến chứng như viêm tụy cấp.

+ Tác dụng không mong muốn: Fibrat thường dung nạp tốt. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là rối loạn tiêu hóa, viêm gan và bệnh cơ hiếm khi xảy ra. Những tác dụng không mong muốn này thường xảy ra ở người cao tuổi, suy thận, suy gan hoặc dùng liều cao.

+ Chống chỉ định: Bệnh gan hoạt động; bệnh túi mật; suy thận nặng. Viêm tụy cấp hoặc mạn, ngoại trừ viêm tụy cấp do tăng triglycerid máu nặng; Có tiền sử dị ứng hoặc tăng nhạy cảm với ánh sáng khi sử dụng các fibrat hoặc ketoprofen; Phụ nữ mang thai và cho con bú.

• *Acid nicotinic (niacin)* [29]:

+ Cơ chế: Niacin làm giảm tổng hợp VLDL và LDL ở gan và tăng HDL-C bằng cách giảm bài xuất acid béo từ mô mỡ, đồng thời làm chậm sự chuyển hóa ApoA-I (tăng vận chuyển cholesterol trở về gan) [30].

+ Áp dụng điều trị: Tăng LDL-C, giảm HDL-C, tăng TG [31].

+ Tác dụng không mong muốn: Đỏ bừng mặt và ngứa là tác dụng không muốn phổ biến nhất. Gây rối loạn tiêu hóa, tăng đường huyết, tăng acid uric huyết.

+ Chống chỉ định: loét dạ dày, bệnh gan mạn tính, phụ nữ có thai.

- Thuốc làm giảm hấp thu và tăng thải trừ lipid

• *Thuốc ức chế hấp thu cholesterol: Ezetimib*

+ Cơ chế: Ezetimibe ức chế hấp thu cholesterol từ ruột non bằng cách chặn protein NPC1L1 ở tế bào ruột, làm giảm lượng cholesterol vào gan [32].

+ Áp dụng điều trị: Khi LDL-C chưa đạt mục tiêu sau khi dùng statin. Có thể dùng đơn độc nếu bệnh nhân không dung nạp statin [33].

+ Tác dụng không mong muốn: Sử dụng ezetimib tương đối an toàn, ít tác dụng không mong muốn. Gây suy giảm chức năng gan xuất hiện với tỷ lệ thấp [34].

+ Chống chỉ định: trẻ em < 10 tuổi, người giảm chức năng gan [34].

• *Thuốc ức chế PCSK9* [35]

+ Cơ chế: là các kháng thể đơn dòng gắn vào PCSK9 tự do, ngăn PCSK9 phá hủy thụ thể LDL ở gan, từ đó làm tăng số lượng LDLR và giảm LDL-C rất mạnh.

+ Áp dụng điều trị: được chỉ định cho bệnh nhân nguy cơ tim mạch rất cao không đạt mục tiêu LDL-C dù đã dùng statin liều tối đa, bệnh nhân không dung nạp statin mức độ trung bình - nặng và người mắc tăng cholesterol máu gia đình.

+ Tác dụng không mong muốn: thường nhẹ như phản ứng tại chỗ tiêm, nhiễm trùng hô hấp trên hoặc đau cơ.

+ Chống chỉ định: thận trọng ở người có tiền sử phản ứng nặng với kháng thể đơn dòng, phụ nữ mang thai và đang cho con bú.

1.3. Rối loạn chuyển hóa lipid máu theo Y học cổ truyền

1.3.1. Khái niệm

Trong y học cổ truyền (YHCT), các y văn cổ chưa ghi nhận cụm từ “ Rối loạn chuyển hóa Lipid”. Tuy nhiên, quan điểm chuyên môn hiện nay cho rằng tình trạng RLLM này được mô tả trong các chứng “đàm thấp”, “đàm ẩm”, “đàm trọc”, “huyền vừng”, “đầu thống”..., [36], [37] và được xếp vào nhóm các bệnh gây ra do yếu tố “đàm ẩm”.

Theo y học cổ truyền, chất đặc là đàm, chất trong loãng là ẩm. Đây là một trong ba nguyên nhân gây bệnh phổ biến, theo phân loại của YHCT thì đàm ẩm thuộc nhóm bất nội ngoại nhân [38], [39].

Sách “Nội kinh” gọi là tích ẩm, “kim quỹ yếu lược” gọi là đàm thấp [40], [41]. Nguồn gốc sinh ra đàm ẩm do sự vận hoá bất thường của tân dịch, tân dịch ngưng tụ biến hoá mà thành. Bình thường sự vận hoá thủy thấp trong cơ thể được điều hoà bởi 3 tạng tỳ, phế, thận. Đàm ẩm do tỳ dương mất chức năng vận hoá, làm chuyển hoá tân dịch bị ngưng trệ lại thành ẩm thấp, thấp thắng sinh ra đàm. Bình thường sự vận hoá thủy thấp trong cơ thể được điều hoà bởi 3 tạng tỳ, phế, thận. Bởi vậy đàm thấp có liên quan đến 3 tạng tỳ, phế, thận. Chứng thuộc tỳ là chứng quan trọng nhất trong vấn đề cơ chế sinh chứng đàm trệ [42].

1.3.2. Nguyên nhân và Cơ chế bệnh sinh

1.3.2.1. Nguyên nhân

Đàm ẩm bắt nguồn do rối loạn chuyển hóa thủy dịch trong cơ thể. Vì vậy các yếu tố làm suy giảm 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 ẩm hình thành liên quan đến các tạng phế, tỳ, thận, bàng quang, tam tiêu, can, tâm.... [43], [44]. Các nguyên nhân gây ra gồm:

- Do ẩm thực bất điều: do tiêu thụ quá nhiều chất béo, đường và các món ăn giàu dinh dưỡng, kết hợp với việc lạm dụng rượu, cùng áp lực công việc trí óc quá mức, gây

tổn thương tỳ vị, rối loạn chuyển dịch thể, dẫn đến sự tích tụ đàm thấp nội sinh [37], [43].

- Do chế độ sinh hoạt: Do lối sống ít vận động khiến khí huyết lưu thông kém, gây ra khí trệ, huyết ứ tạo điều kiện cho đàm trọc tích tụ lâu ngày mà gây bệnh. Sách Tổ vấn thiên “Tuyên minh ngũ khí luận” viết: “Cửu ngoại thương khí, cửu tọa thương nhục”. Thương khí dẫn đến khí hư, thương nhục dẫn đến tỳ hư, tỳ khí hư mà sinh đàm trệ [37], [38].

- Do thất tình (yếu tố tinh thần): Buồn rầu hại phế, lo sợ hại thận, lo nghĩ hại tỳ, giận dữ hại can....Tình chí vô độ đều làm cho khí cơ nghịch loạn, kinh lạc trở trệ, thủy thấp đình lưu mà thành đàm trọc. Thường gặp tình chí uất ức, can khí khốn tỳ làm tỳ mất kiện vận, tỳ thổ hư yếu sẽ giảm hoặc mất khả năng vận hóa thủy cốc, tân dịch tụ lại thành đàm thấp, đàm thấp ứ trệ kinh mạch mà gây bệnh [38], [43].

- Do tiên thiên bất túc (yếu tố thể chất): sách Linh khu thiên “Thọ yếu cương nhu” viết: “Con người ta sinh ra có cương có nhu, có cường có nhược, có dài có ngắn, có âm có dương”. Tiên thiên bất túc làm cho thận khí bất túc, thận dương hư không ôn ấm được tỳ dương, tỳ không vận hóa được thủy thấp, sinh đàm [45], [46].

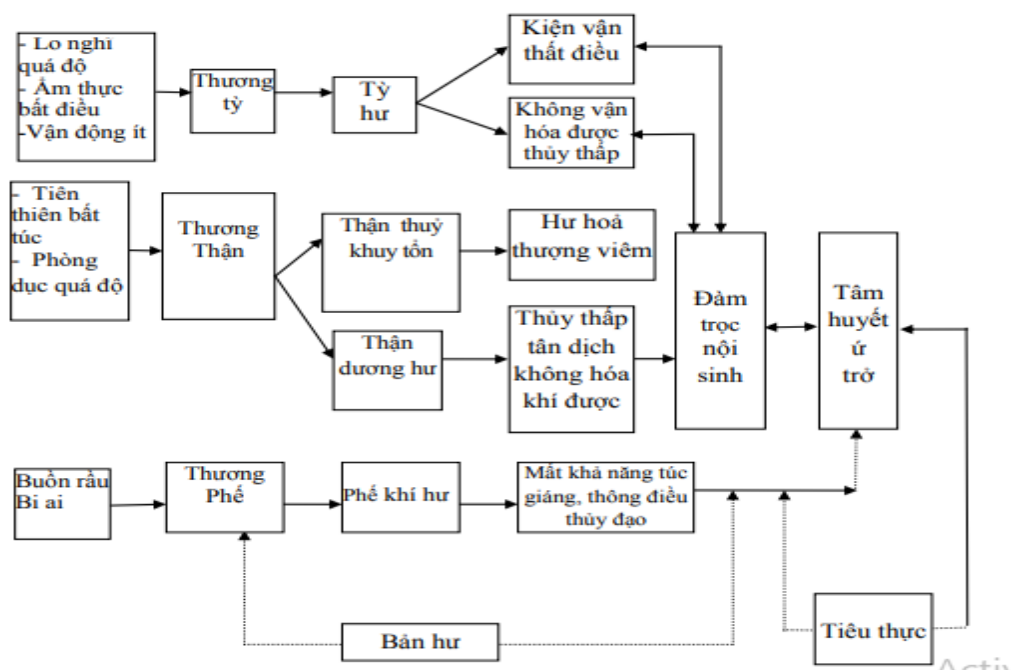
1.3.2.2. Cơ chế bệnh sinh [47]

- Phế khí hư suy: Mất khả năng túc giáng thông điều thủy đạo, thủy dịch ngưng lại thành đàm hoặc phế âm bất túc, âm hư hỏa vượng, hư hỏa hun nấu tân dịch cũng tạo thành đàm.

- Tỳ là nguồn sinh đàm: Tỳ khí hư yếu không thực hiện được công năng vận hóa thủy cốc khiến chất thanh không thăng lên, chất trọc khó giáng xuống, chất tinh vi của thủy cốc không thể vận hóa lưu chuyển bình thường, tụ lại hóa thành đàm trọc gây bệnh. Mặt khác tỳ thổ suy yếu không chế được thủy thấp ngưng đọng thành đàm.

- Thận là gốc của đàm: Thận dương hư suy, hỏa không làm ấm được thổ, thủy thấp và tân dịch không hóa khí được tràn lên thành đàm. Thận âm hư tổn, hư hỏa ở hạ tiêu chưng bốc hun nấu tân dịch cũng thành đàm.

Cơ chế bệnh sinh của hội chứng RLLPM theo quan niệm của YHCT này được thể hiện ở sơ đồ 1.2.



Sơ đồ 1.2. Cơ chế bệnh sinh của hội chứng RLLPM theo quan niệm của YHCT

1.3.3. Phân loại các thể lâm sàng

Theo tài liệu của tác giả Trình Tiêu Du trong nguyên tắc chỉ đạo nghiên cứu lâm sàng Trung – Tân dược, chứng đàm thấp bao gồm các thể lâm sàng sau [48]:

1.3.3.1. Đàm trọc trở trệ:

+ Triệu chứng: Người nặng nề, đầu đầu nặng, chân tay tê nặng, có thể kèm theo tâm quý, mất ngủ, nhạt miệng, ăn kém, đại tiện nát dính. Chát lưỡi bệu, rêu trơn dính, mạch hoạt.

+ Pháp điều trị: Thanh hóa đàm trọc, ích khí kiện tỳ.

+ Phương điều trị: Bán hạ bạch truat thiên ma thang gia giảm [49], [50], [51].

Bán hạ 08g

Trần bì 12g

Phục linh 12g

Cam thảo 04g

Bạch truật 12g Thiên ma 10g Đại táo 4g Sinh khương 4g

1.3.3.2. Tỳ thận dương hư

+ Triệu chứng: Người mỗi mệt, lưng mỗi gối mềm, tai ù, mắt hoa, kinh nguyệt không đều, tiểu ít phù thũng, sợ lạnh, chân tay lạnh, chóng mặt, đi ngoài phân nát, ăn kém, bụng đầy chướng. Chất lưỡi nhợt, rêu trắng, mạch trầm tế [48].

+ Pháp điều trị: Kiện tỳ ích thận, trợ dương thông lạc

+ Phương điều trị: Lý trung hoàn hợp với Hữu quy hoàn gia giảm [49], [50], [51].

Nhân sâm 4 lạng Thục địa 8 lạng Thỏ ti tử 4 lạng Đương quy 3 lạng

Bạch truật 4 lạng Sơn dược 4 lạng Chế phụ tử 2 lạng Đỗ trọng 4 lạng

Can khương 4 lạng Chích thảo 4 lạng Câu kỷ tử 4 lạng Nhục quế 2 lạng

1.3.3.3. Can thận âm hư

+ Triệu chứng: chóng mặt, ù tai, lưng gối mỏi, ngũ tâm phiền nhiệt, đạo hãn, miệng khô, mất ngủ, hay quên, đại tiện táo. Chất lưỡi đỏ, ít rêu, mạch tế sác [48].

+ Pháp điều trị: Tư bổ can thận, dưỡng âm thanh nhiệt.

+ Phương điều trị: Lục vị địa hoàng hoàn gia giảm [49], [50], [51].

Thục địa 32 g Hoài sơn 6 g Bạch linh 12 g

Sơn thù 16 g Trạch tả 12 g Đan bì 12 g

1.3.3.4. Âm hư dương亢

+ Triệu chứng: đau đầu, chóng mặt, phiền táo, dễ cáu gắt, mặt đỏ, miệng đắng, mất ngủ, đại tiện táo, tiểu tiện sền đỏ. Chất lưỡi đỏ hoặc tím, rêu vàng, mạch huyền tế.

+ Pháp điều trị: Tư dưỡng thận âm, bình can tiềm dương.

+ Phương điều trị: Nhất quán tiền gia giảm [49], [50], [51].

Sa sâm 12g

Kỷ tử 24g

Sinh địa 16g

Đương quy 12g

Mạch môn 12g

Xuyên luyện tử 6g

1.3.3.5. *Thể khí trệ huyết ú:*

+ Triệu chứng: Ngực sườn trướng, đau có tính chất chạy, đau nhói vùng trước tim, tâm phiền bất an, rìa đầu lưỡi có ban ú hoặc điểm ú. mạch trầm sáp.

+ Pháp điều trị: Kiện tỳ hóa đàm - hoạt huyết khứ ú.

+ Phương điều trị: “Qua lâu giới bạch bán hạ thang” hợp phương “Đào hồng tứ vật thang” gia vị [49], [50], [51].

Qua lâu nhân 12g

Quế chi 12g

Sinh khương 12g

Xích thực 12 g

Bán hạ 12g

Bạch linh 14g

Đào nhân 8 g

Xuyên khung 12 g

Chỉ thực 12g

Hạnh nhân 12g

Đương quy 12 g

Sinh địa 20 g

Hồng hoa 8g

1.4. Phương pháp thử nghiệm độc tính BTĐ và một số mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế nội sinh trên thực nghiệm.

1.4.1. *Phương pháp thử nghiệm độc tính BTĐ [52]*

Mục tiêu: Thử nghiệm độc tính bán trường diễn được tiến hành sau khi đã có đầy đủ dữ liệu về độc tính cấp trên động vật thí nghiệm và trong trường hợp mẫu thử được dự kiến sử dụng hoặc tiếp xúc kéo dài trên người. Mục tiêu của thử nghiệm nhằm đánh giá khả năng dung nạp của động vật thí nghiệm khi sử dụng lặp lại mẫu thử trong thời gian dài, từ đó làm rõ mức độ an toàn của chế phẩm trước khi áp dụng trên lâm sàng. Thông qua thử nghiệm, nghiên cứu hướng tới việc xác định mức liều không gây thay đổi đáng kể về chức năng sinh lý, cấu trúc cơ quan hoặc các biểu hiện sống có thể quan sát được trên động vật thí nghiệm,

đồng thời phát hiện các biểu hiện độc tính có thể xuất hiện khi dùng kéo dài. Ngoài ra, thử nghiệm còn cung cấp thông tin về khả năng hồi phục của các tổn thương nếu có sau khi ngừng sử dụng mẫu thử.

Động vật thí nghiệm và đường dùng: Thử nghiệm độc tính bán trường diễn được khuyến cáo tiến hành trên ít nhất hai loài động vật có vú, bao gồm một loài gặm nhấm và một loài không gặm nhấm. Tuy nhiên, trong một số điều kiện nghiên cứu cụ thể, thử nghiệm độc tính bán trường diễn có thể được chấp nhận khi tiến hành trên một loài động vật. Chuột cống thường được lựa chọn làm động vật thí nghiệm do phù hợp với điều kiện nghiên cứu và có nhiều dữ liệu tham chiếu trong độc chất học. Mẫu thử được sử dụng theo đường dùng dự kiến áp dụng trên người, nhằm bảo đảm tính tương đồng giữa thử nghiệm tiền lâm sàng và trên lâm sàng.

Thời gian thử nghiệm: Thời gian tiến hành thử nghiệm độc tính dài ngày trên động vật được xác định dựa trên thời gian dự kiến sử dụng mẫu thử trên người hoặc theo các mốc thời gian tiêu chuẩn. Đồng thời, thời gian thử nghiệm còn phụ thuộc vào mục đích cung cấp dữ liệu cho các giai đoạn thử nghiệm lâm sàng. Khi cần dữ liệu phục vụ cho thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 hoặc 2, thời gian thử nghiệm có thể trong khoảng 14–28 ngày. Trong trường hợp cần cung cấp thông tin cho thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3, thời gian thử nghiệm thường được kéo dài hơn, trong khoảng 28–90 ngày, nhằm đánh giá các tác động độc tính tích lũy của việc sử dụng mẫu thử.

Liều thử nghiệm: Thường được thiết kế với ba mức liều khác nhau, tiến hành song song với một nhóm chứng. Mức liều thấp là liều không gây ảnh hưởng độc tính trên động vật thí nghiệm; mức liều trung bình là liều có thể không gây biểu hiện độc tính quan sát được hoặc chỉ gây ảnh hưởng nhẹ; mức liều cao là liều dự kiến xuất hiện các biểu hiện ngộ độc trên động vật thí nghiệm. Cách thiết kế này cho phép đánh giá mối liên quan giữa liều sử dụng và đáp ứng độc tính, đồng thời xác định giới hạn an toàn của mẫu thử.

Các chỉ tiêu theo dõi: Theo dõi hàng ngày về tình trạng sức khỏe chung, mức độ

hoạt động, khả năng tiêu thụ thức ăn và nước uống, cũng như đặc điểm phân và nước tiểu. Các xét nghiệm huyết học và sinh hóa máu được thực hiện nhằm phát hiện những biến đổi chức năng của các cơ quan. Sau khi kết thúc thử nghiệm, động vật được tiến hành phân tích mô bệnh học để đánh giá các thay đổi về cấu trúc mô và cơ quan liên quan đến việc sử dụng mẫu thử kéo dài.

1.4.2. Một số mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế nội sinh trên thực nghiệm [53]

- Triton WR-1339:

Việc dung toàn thân chất diện hoạt Triton WR-1339 cho chuột nhắt và chuột cống trắng nhin đói và không nhin đói dẫn đến sự tăng các nồng độ cholesterol và triglycerid huyết tương. Chứng tăng cholesterol này có 2 giai đoạn. Cơ chế của tăng cholesterol máu do Triton trong giai đoạn 1 được coi là do tăng sinh tổng hợp cholesterol ở gan do khả năng của Triton tác động đến sự tiếp nhận lipid huyết tương bởi các mô (Garrattini và cộng sự, 1959). Đã chứng minh các thuốc tác dụng trên sự sinh tổng hợp cholesterol nội sinh, như các dẫn xuất của acid α -phenylbutyric có tác dụng trong giai đoạn 1 của thử nghiệm, trong khi các thuốc tác dụng trên sự bài tiết và chuyển hóa cholesterol có tác dụng trong giai đoạn 2. Thyroxin được chứng minh có tác dụng ức chế giai đoạn 1 và thúc đẩy nhanh giai đoạn 2 của tăng cholesterol máu do Triton (Steinberg, 1962). Do đó, phương pháp này có vẻ không có tính chọn lọc để nghiên cứu các thuốc tác dụng trên sinh tổng hợp cholesterol.

- TWEEN 80:

Trong phương pháp của Kellner, Correll và Ladd, được áp dụng và mô tả bởi Cheymol và cộng sự (1965), đã dùng Tween 80 để gây tăng cholesterol máu trên thỏ. Tween 80 gây sự tăng cholesterol huyết tương nhanh, nhưng trong thời gian ngắn chủ yếu do tăng cholesterol nội sinh. Thỏ được cho chế độ ăn thường quy.

Trong các thí nghiệm đối chứng, tiêm tĩnh mạch cho thỏ 2,5 ml/kg Tween 80 (dung dịch 20% trong dung dịch natri clorid 0,9%), rồi một thể tích dung môi bằng

hoặc hơn. Nếu không chú ý tiêm dung dịch NaCl đẳng trương. Tween 80, rất kích ứng đối với thành mạch, có thể gây hoại tử tai khi tiêm vào tĩnh mạch vành tai thỏ.

Nồng độ tối đa của cholesterol đạt được sau 4 giờ rưỡi hoặc 6 giờ, hiếm hơn sau 3 giờ hoặc 7 giờ rưỡi. Thường lấy máu trước khi tiêm Tween 80 và 4 giờ rưỡi sau khi tiêm để phân tích cholesterol huyết tương. Khi thử thuốc, sau khi đã làm thí nghiệm đợt thứ nhất trên 2 lô thỏ, một lô đối chứng và một lô thử thuốc, có thể để thỏ nghỉ trong 8 đến 10 ngày, sau đó đổi chéo các lô thỏ, lô thử thuốc thành lô đối chứng, và lô đối chứng thành lô thử thuốc, và thử lại đợt 2.

- *Poloxamer 407* [54]

Poloxamer 407 (P-407) là một chất hóa học gây ra chứng rối loạn lipid máu được kiểm soát liều ở chuột. Poloxamer 407 (P-407) là chất tẩy rửa không ion ban đầu được sử dụng trong các ứng dụng phân phối thuốc có kiểm soát. Vào đầu những năm 1990, Johnston đã chứng minh rằng việc dùng P-407 cho chuột cũng dẫn đến tăng lipid máu, sau đó được phát hiện là do ức chế lipase. Kể từ đó, hợp chất này đã được sử dụng để gây tăng lipid máu ở nhiều mô hình chuột khác nhau.

1.5. Tình hình nghiên cứu thuốc YHCT điều trị rối loạn lipid máu

1.5.1. Nghiên cứu vị thuốc:

Các vị thuốc đã được đi sâu nghiên cứu để điều trị rối loạn lipid máu gồm:

+ Me rừng (*Fructus Phyllanthus emblica*): Các nghiên cứu trên thực nghiệm và lâm sàng cho thấy chiết xuất me rừng làm giảm TC, LDL-C, TG, tăng HDL-C, đồng thời điều hòa các gen liên quan tổng hợp mỡ (SREBP-1, ACC, FAS), phân giải lipid (ATGL, HSL, AMPK α) và chuyển hóa cholesterol (LXR α /LXR β , HMG-CoA reductase) [55], [56].

+ Giảo cổ lam (*Gynostemma pentaphyllum*): Các nghiên cứu cho thấy Giảo cổ lam có tác dụng điều chỉnh lipid máu thông qua giảm cholesterol toàn phần, TG, LDL-C, đồng thời cải thiện nhẹ HDL-C. Các gypenosides trong Giảo cổ lam hoạt hóa AMPK,

thúc đẩy autophagy/lipophagy làm giảm tổng hợp lipid và tăng biểu hiện thụ thể LDL, qua đó hỗ trợ thanh thải LDL-C [57].

+ Khổ qua (*Fructus Momordica charantia*): Các nghiên cứu trên thực nghiệm và lâm sàng cho thấy dịch chiết Khổ qua làm giảm TG, TC, LDL-C và làm tăng HDL-C, thông qua cơ chế kích hoạt AMPK [58], [59].

+ Atisô (*Cynara scolymus*): Các nghiên cứu cho thấy chiết xuất làm giảm cholesterol toàn phần (TC), LDL-C và triglyceride (TG), đồng thời một số nghiên cứu ghi nhận tăng HDL-C ở người hoặc động vật rối loạn lipid [60]. Cơ chế chính bao gồm ức chế HMG-CoA reductase để giảm tổng hợp cholesterol nội sinh, tăng bài tiết mật để thải cholesterol ngoại sinh [61].

1.5.2. Nghiên cứu bài thuốc:

+ Năm 2013, Nguyễn Thùy Hương và cộng sự đã nghiên cứu tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của viên nén “Hạ mỡ” gồm Hà thủ ô, Ngưu tất, Sa nhân, Thảo quyết minh, Sơn tra, Đại hoàng. Kết quả nghiên cứu cho thấy viên nén “Hạ mỡ” có tác dụng làm giảm chỉ số cholesterol và LDL-C [62].

+ Năm 2017, Trần Thị Hồng Ngải và cộng sự đã nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn chuyển hóa lipid máu của cao lỏng HSN gồm: Củ móp, Lá sen, Táo mèo, Vò quýt, Ngũ vị tử, Cam thảo đất trên mô hình nội sinh. Kết quả cho thấy, cao lỏng HSN có tác dụng làm giảm 17,79% TC, giảm 12,09% TG, giảm 24,26 LDL-C, tăng 92,52% HDL-C ở nhóm sử dụng HSN liều thấp (24g/kg/ngày) và giảm 18,64% TC, giảm 12,44% TG, giảm 24,26 LDL-C, tăng 88,78% HDL-C ở nhóm sử dụng HSN liều cao gấp 3 lần [63].

+ Năm 2016, Tạ Thu Thủy và Trần Quốc Bình đã đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của cao lỏng “Đại an” gồm: Sơn tra, Bạch truật, Phục linh, Bán hạ chế, Thần khúc, Liên kiều, Lai phụ tử trên lâm sàng. Kết quả cho thấy, cao lỏng “Đại an” làm giảm nồng độ TC, TG, LDL-C lần lượt là 17,7%, 20,0%, 14,1% LDL-C và làm

tăng 8,4% HDL-C [64].

+ Năm 2021, Phạm Thủy Phương và cộng sự đã nghiên cứu viên nang “Hạ mỡ NK” có thành phần: Trần bì, Bán hạ, Thảo quyết minh, Hòe hoa, Hạ khô thảo, Tỳ giải nam, Rễ cỏ tranh, Ngưu tất, Hà diệp trên động vật gây mô hình RLLM nội sinh. Kết quả cho thấy, “Hạ mỡ NK” có tác dụng hạ lipid máu ở liều cao (1,5 g/kg/ngày), với sự giảm đáng kể cholesterol toàn phần và non-HDL-cholesterol [65].

+ Năm 2022, Phạm Thủy Phương đã nghiên cứu viên nang “Hạ mỡ NK” trên bệnh nhân rối loạn lipid máu. Kết quả cho thấy, viên nang “Hạ mỡ NK” có tác dụng làm giảm nồng độ TC, TG, LDL-C và non-HDL-C lần lượt là 23,13%, 17,61%, 21,34%, 26,93% [66].

1.6. Tổng quan về lá bơ

Lá bơ (*Folium Persea americana*) đã được sử dụng trong y học dân gian nhiều nơi trên thế giới, đặc biệt là ở các nước Nam Mỹ, châu Phi và châu Á, nhờ vào các đặc tính chữa bệnh tiềm năng. Với hàm lượng phong phú các hợp chất hóa học, lá bơ có tiềm năng ứng dụng trong nhiều lĩnh vực, từ y học cổ truyền đến sản xuất chế phẩm chức năng và thực phẩm bổ sung.

1.6.1. Đặc điểm phân bố của cây bơ

Cây bơ (*Persea americana*) là một loại cây cận nhiệt đới có nguồn gốc từ México và Trung Mỹ, được phân loại thực vật có hoa, hai lá mầm, họ Lauraceae [67].

Ở châu Á, quả bơ được trồng nhiều ở các nước như Indonesia, Philippines, Trung Quốc, Thái Lan và Việt Nam

Hiện nay, cây bơ được trồng phổ biến ở vùng Tây Nguyên (Đắk Lắk, Đắk Nông, Gia Lai, Kon Tum), Đồng Nai, Lâm Đồng, Bà Rịa - Vũng Tàu.

1.6.2. Thành phần hóa học và tác dụng của lá bơ

Lá bơ (*Folium Persea americana*), thường bị bỏ quên trong khi quả bơ được ưa

chuông rộng rãi, thực chất chứa một kho tàng các hợp chất sinh học hoạt tính đáng kể. Lá bơ là nguồn carotenoid, khoáng chất, phenol, vitamin và axit béo nổi tiếng. Tác dụng hạ lipid, hạ huyết áp, chống đái tháo đường, chống béo phì, chống huyết khối, chống xơ vữa động mạch và bảo vệ tim của quả bơ đã được chứng minh trong một số nghiên cứu [68].

1.6.3. Một số nghiên cứu về lá bơ

- Năm 2007, Bartholomew IC Brai, AA Odetola, PU Agomo tiến hành nghiên cứu khả năng hạ đường huyết và hạ cholesterol của chiết xuất lá bơ, kết quả cho thấy:

Việc sử dụng chiết xuất lá *P. americana* dạng nước và methanol gây ra sự giảm glucose huyết tương (lần lượt là 16% và 11%), TC (lần lượt là 8% và 5%) và LDL-C (lần lượt là 19% và 20%) ở những con chuột được điều trị so với nhóm đối chứng tăng cholesterol máu. Ngoài ra, nồng độ HDL-C trong huyết tương tăng lần lượt là 85% và 68% ở những con chuột được điều trị bằng chiết xuất nước và methanol so với nhóm đối chứng tăng cholesterol máu. Những kết quả này cho thấy chiết xuất lá *P. americana* dạng nước và methanol làm giảm glucose huyết tương và ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa lipid ở những con chuột tăng cholesterol máu, do đó làm giảm TC và LDL-C và phục hồi mức HDL-C. Điều này có thể đại diện cho cơ chế bảo vệ chống lại sự phát triển của xơ vữa động mạch [69].

- Năm 2023, Li Yating, Li Qiang, Li Na, Chen Penghao, Si Xiongyuan, Tan Huarong, Wang Xueyan tiến hành nghiên cứu tác dụng của dầu bơ đến trọng lượng cơ thể, các chỉ số sinh hóa huyết thanh và chức năng gan ở chuột béo phì. Ảnh hưởng đến sự biểu hiện của các gen liên quan đến chuyển hóa cholesterol. Kết quả cho thấy: Dầu bơ làm giảm trọng lượng cơ thể và tổn thương gan ở chuột béo phì, thúc đẩy sự bài tiết cholesterol và axit mật, và cải thiện chuyển hóa lipid máu bất thường và suy giảm chức năng gan, giảm lắng đọng lipid. Dầu bơ có thể ức chế mức cholesterol trong gan của chuột béo phì, sinh tổng hợp và thúc đẩy quá trình tổng hợp acid mật và bài tiết cholesterol [70].

1.6.4. Nhận định ban đầu về tính, vị, quy kinh của lá bơ theo y học cổ truyền

Hiện nay, chưa có tài liệu y học cổ truyền chính thống nào mô tả một cách hệ thống về tính, vị, quy kinh, công năng hay chủ trị của lá bơ. Tuy nhiên, với các báo cáo về tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của lá bơ trên thực nghiệm có thể cung cấp cơ sở quan trọng để đánh giá tác dụng của dược liệu này từ góc độ YHCT.

Về vị của lá bơ: Nghiên cứu gần đây cho thấy, chiết xuất lá bơ khô có chứa hàm lượng phenolic và flavonoid tương đối cao, với tổng phenol khoảng 233-237,6 mg/g và flavonoid khoảng 40,4-48,4 % [71]. Nghiên cứu cảm quan đã chỉ ra rằng khi hàm lượng phenolic cao, các mẫu thực vật thường biểu hiện độ đắng và cảm giác chát mạnh hơn trong thử nghiệm vị giác do tương tác với thụ thể vị đắng và protein nước bọt trên lưỡi [72]. Vì vậy, vị của lá bơ nhiều khả năng là đắng là chủ đạo, kèm theo chát nhẹ thay vì vị ngọt. Một số flavonoid ở dạng glycoside có thể làm vị dịu hơn ở hậu vị, nhưng không làm mất đi cảm giác đắng ban đầu. Kiểu vị này tương đồng với nhiều lá cây giàu polyphenol khác như lá chè hay một số dược liệu thanh nhiệt.

Về tính của lá bơ: Các nghiên cứu trên động vật thực nghiệm cho thấy chiết xuất từ lá bơ có khả năng chống viêm rõ rệt, thể hiện chủ yếu qua ức chế phù nề trong các mô hình viêm cấp, đặc biệt là mô hình phù chân do carrageenan [73], [74]. Sự giảm phù phản ánh việc làm giảm các biểu hiện điển hình của phản ứng viêm cấp như sưng, nóng và đỏ, vốn liên quan đến giãn mạch, tăng tính thấm thành mạch và sự tích tụ các chất trung gian viêm tại mô tổn thương. Những kết quả này cho thấy lá bơ có khả năng điều hòa phản ứng viêm tại chỗ, làm dịu trạng thái viêm cấp trên thực nghiệm. Dưới góc nhìn YHCT, các biểu hiện viêm cấp như nóng, sưng, đỏ thường được quy nạp về chứng nhiệt, trong khi các dược liệu có tác dụng làm giảm những biểu hiện này thường được xếp vào nhóm có tính hàn hoặc lương. Do đó, tính của lá bơ nhiều khả năng sẽ là hàn hoặc lương.

Quy kinh của lá bơ: Theo YHCT, quy kinh phản ánh tính tác động có chọn lọc của vị thuốc đối với một hoặc một số kinh lạc, tạng phủ nhất định, được xác lập trên cơ

sở hiệu quả điều trị ưu thế và lặp lại đối với các bệnh lý thuộc kinh lạc hoặc tạng phủ đó. Đối chiếu với các dữ liệu nghiên cứu hiện có, lá bơ được ghi nhận có nhiều tác dụng dược lý như chống viêm, chống oxy hóa và điều hòa rối loạn lipid máu trên các mô hình thực nghiệm khác nhau [73]. Tuy nhiên, các tác dụng này mang tính toàn thân, phân bố trên nhiều cơ quan và chưa cho thấy sự ưu thế rõ rệt hoặc tính chọn lọc đặc hiệu đối với một kinh lạc hay tạng phủ cụ thể. Các tác dụng bảo vệ gan và thận được báo cáo trong một số nghiên cứu nhiều khả năng là hệ quả thứ phát của hoạt tính chống oxy hóa và điều hòa chuyển hóa hơn là biểu hiện của tác động trực tiếp và chọn lọc lên chức năng sinh lý của các cơ quan này [75]. Lá bơ nhiều khả năng có vị đắng. Dựa vào học thuyết ngũ hành, vị đắng có xu hướng đi vào Tâm. Tuy nhiên, nếu chỉ dựa vào đó để kết luận lá bơ quy kinh Tâm là chưa đủ thuyết phục, cũng như chưa đủ cơ sở để kết luận lá bơ quy kinh Tỳ, Phế hay Thận dựa trên tác dụng điều hòa lipid. Vì vậy, quy kinh của lá bơ cần được tiếp tục làm rõ thông qua các nghiên cứu dược lý và lâm sàng trong tương lai.

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

2.1. Chất liệu nghiên cứu

2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu

“Chế phẩm lá bơ” do Phòng Hóa dược, Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên cung cấp được đánh giá chất lượng đạt tiêu chuẩn cơ sở. Cụ thể:

Tên bộ phận dùng: Thân cành, lá cây bơ (*Caulis et Ramus et Folium Persea americana Mill*).

Dạng bào chế: cao đặc

Dự kiến liều dùng trên người 2g/ngày

Có quy trình sản xuất (phụ lục 1)

Đạt tiêu chuẩn cơ sở (phụ lục 2)

2.1.2. Thuốc đối chứng: Nhóm Statin (*Atorvastatin 10mg*)

- Thành phần: Atorvastatin viên nén 10mg
- Biệt dược: Lipistad 10
- Dạng bào chế: Thuốc được bào chế dạng viên nén bao phim
- Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ, mỗi vỉ 10 viên
- Xuất xứ: Việt Nam
- Thương hiệu: Stellapharm
- Công ty đăng ký: công ty liên doanh STADA–Việt Nam

2.1.3. Nguyên vật liệu và hóa chất, thiết bị nghiên cứu

❖ Hóa chất và dụng cụ xét nghiệm phục vụ cho nghiên cứu thực nghiệm

- Kit 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 Hospitex Diagnostics (Italy)

và hãng DIALAB GmbH (Áo), định lượng trên máy Screen master của hãng Hospitex Diagnostics (Italy). Cholesterol toàn phần (TC), triglycerid (TG), Cholesterol tỷ trọng cao (HDL-C) của hãng Erba (Đức), định lượng trên máy xét nghiệm sinh hóa bán tự động Erba.

- Dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX - Diagnostics, định lượng trên máy Vet abcTM Animal Blood Counter.
- Poloxamer 407 (Sigma – Singapore)
- Atorvastatin viên nén 10mg (biệt dược Lipistad, công ty liên doanh STADA–Việt Nam)
- Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

❖ Thiết bị cho nghiên cứu thực nghiệm:

- Kim đầu tù cho cho chuột nhắt, chuột cống uống thuốc, cốc chia vạch, bơm tiêm 1ml, 3ml.
- Máy xét nghiệm sinh hóa bán tự động Erba Chem 5 V3 của Đức.
- Máy xét nghiệm huyết học ABX Micros ES 60 - Horiba của Pháp
- Máy quay li tâm Hettich Eba 20 của Đức.
- Cân phân tích LX 220A; cân kỹ thuật LX 2200C Precisa của Thụy sỹ độ chính xác 0,01gram, và 0,0001 gram.
- Bộ dụng cụ phẫu thuật động vật cỡ nhỏ và các dụng cụ thí nghiệm khác

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm: Nghiên cứu được tiến hành tại Bộ môn Dược lý –Trường Đại học Y Hà Nội.

- Thời gian: Từ tháng 04/2025 đến tháng 10/2025

2.3. Đối tượng nghiên cứu

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 200 ± 20 g do Học viện Quân y cung cấp.. Động vật thí nghiệm được nuôi 7 ngày trước khi tiến hành nghiên cứu để thích nghi với môi trường và điều kiện chăn nuôi của phòng thí

nghiệm. Trước và trong suốt quá trình nghiên cứu, động vật thí nghiệm được nuôi bằng thức ăn chuẩn, uống nước tự do tại phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội.

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 30 ± 5 g, của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương. Động vật được nuôi từ 7-10 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn riêng, nước uống tự do tại phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Cơ sở tính liều: Liều dùng dự kiến trên người của cao đặc “Chế phẩm lá bơ” được xác định dựa trên các căn cứ sau:

- Theo Dược điển Việt Nam V, các dược liệu có nguồn gốc từ thân cành, lá thường được sử dụng dưới dạng thuốc sắc với liều 6–30 g dược liệu khô/ngày cho người trưởng thành, tùy mục đích điều trị và tình trạng bệnh lý [76].
- Căn cứ vào quy trình sản xuất của chế phẩm trong nghiên cứu, 600kg thân cành, lá bơ tươi thu được 100 kg bột dược liệu khô. Với nhóm dược liệu thân cành, lá, hiệu suất chiết thường dao động 10-20%, do đó nhóm nghiên cứu chọn hiệu suất trung bình là 15%, tương ứng chiết xuất thu được khoảng 15 kg cao đặc từ 100kg bột dược liệu khô [76]. Từ tỷ lệ quy đổi này, liều sử dụng tương ứng của cao đặc dao động trong khoảng 0,9–4,5 g/ngày.

Do đó, nhóm nghiên cứu lựa chọn liều 2,0g cao đặc/ngày làm liều dùng dự kiến trên người, bảo đảm nằm trong khoảng liều hợp lý và phù hợp với định hướng ứng dụng lâm sàng [77]. Liều dùng này tương đương với 13-14g dược liệu khô/ngày, khoảng 80g lá tươi/ngày. Như vậy, liều dùng trung bình trên người là 40mg cao đặc/kg thể trọng/ngày (tính trung bình người nặng 50kg). Ngoại suy từ liều dùng trên người sang động vật thực nghiệm.

- Liều dùng trên chuột nhắt gấp 12 lần liều dùng trên người, tức là 0,48g cao đặc/kg thể trọng/ngày.

- Liều dùng trên chuột cống gấp 6 lần, tức là 0,24g cao đặc/kg thể trọng /ngày.

2.4.1. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn đường uống trên chuột cống trắng.

- Nghiên cứu được tiến hành theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới về thuốc có nguồn gốc dược liệu và theo hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu của BYT và hướng dẫn OECD, WHO [52], [78].

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng theo đường uống được tiến hành như sau: 30 chuột được làm chia ngẫu nhiên làm 3 lô, mỗi lô 10 con (n=10) và được bố trí như sau:

- Lô 1 (chứng sinh học) (n=10): uống dung môi pha thuốc 10ml/kg/ngày
- Lô trị 1 (n=10): uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,24 g/kg/ngày (*liều tương đương với liều dự kiến có tác dụng trên người, tính theo hệ số 6*).
- Lô trị 2 (n=10): uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,72g/kg/ngày (*gấp 3 lần liều lô trị 1*)

Chuột được uống nước hoặc “Chế phẩm lá bo” trong 04 tuần liên tục, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

** 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, uống thuốc ngày thứ 15 và uống thuốc ngày thứ 30.

Mô bệnh học: Ngày thứ 30 trong quá trình uống thuốc, 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.

2.4.2. Nghiên cứu tác dụng của “Chế phẩm lá bơ” trên mô hình gây rối loạn Lipid máu nội sinh.

Áp dụng mô hình gây rối loạn chuyển hóa lipid máu nội sinh: Sử dụng Poloxamer-407 của Millar và cộng sự [79].

Chuẩn bị dung dịch P-407 2% bằng cách pha 0,4g P-407 trong nước muối sinh lý 0,9% vừa đủ 20 mL, để tủ lạnh qua đêm để làm tăng độ tan của P-407.

Kim và xylanh dùng để tiêm chuột được ngâm trong nước đá trước khi sử dụng.

Chuột nhắt trắng được chia làm 5 lô, mỗi lô 10 con. Các lô được tiêm và uống thuốc như sau:

- Lô 1 (chứng sinh học): Tiêm màng bụng nước muối sinh lý 0,9% với thể tích 0,1mL/10g thể trọng chuột và uống nước cất.

- Lô 2 (mô hình): Tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1mL/10g) và uống nước cất.

- Lô 3 (uống atorvastatin): Tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1mL/10g) và uống atorvastatin liều 100 mg/kg.

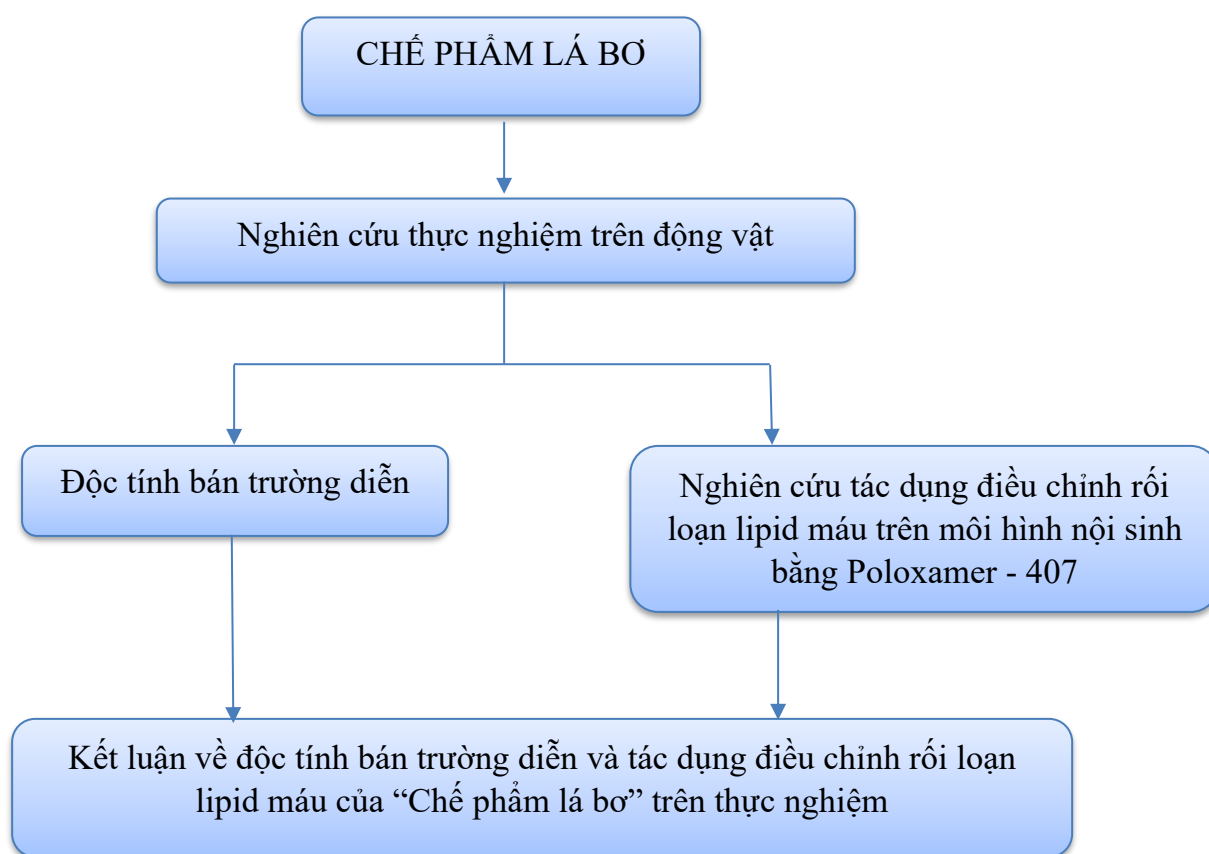
- Lô 4 (lô trị 1): Tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1 mL/10g), uống “Chế phẩm lá bơ” liều 0,48g/kg/ngày (*liều tương đương với liều dự kiến có tác dụng trên người, tính theo hệ số 12*)

- Lô 5 (lô trị 2): Tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1 mL/10g), uống “Chế phẩm lá bơ” liều 1,44g/kg/ngày (*gấp 3 lần liều dự kiến dùng trên*

lâm sàng).

Chuột nhắt trắng được uống nước cất và “Chế phẩm lá bơ” 7 ngày liên tục trước khi tiêm màng bụng dung dịch P-407. Sau khi được tiêm P-407, chuột được cho nhịn đói hoàn toàn nhưng vẫn được uống nước tự do. Sau 24 giờ kể từ khi được tiêm P-407, tất cả các chuột được lấy máu động mạch cảnh làm xét nghiệm định lượng TG, TC, HDL-C. Non - HDL-C được tính theo công thức: $Non-HDL-C = TC - HDL-C \text{ (mmol/L)}$

2.5. Sơ đồ nghiên cứu



2.6. Phương pháp đánh giá

2.6.1. Đánh giá kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn

- 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, uống thuốc ngày thứ 15 và uống thuốc ngày thứ 30.

- Mô bệnh học: Ngày thứ 30 trong quá trình uống thuốc, 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.

2.6.2. Đánh giá kết quả tác dụng của “Chế phẩm lá bo” trên mô hình gây rối loạn Lipid máu nội sinh

- Tác dụng điều chỉnh lipid máu của “Chế phẩm lá bo” với hàm lượng 0,48g/kg và 1,44g/kg, tại thời điểm sau 7 ngày dùng thuốc.

- So sánh tác dụng hai hàm lượng trên của “Chế phẩm lá bo” với kết quả của lô chứng, lô mô hình P-407 và lô chứng dương.

2.7. Sai số và phương pháp khống chế sai số

Trong nghiên cứu này, việc kiểm soát sai số được thực hiện nghiêm ngặt.

+ Đầu tiên, đối tượng nghiên cứu (các động vật thí nghiệm) được tuyển chọn khắt khe, đảm bảo sức khỏe tốt và đồng nhất về các chỉ số sinh lý.

+ Thứ hai, quy trình thực nghiệm được chuẩn hóa chặt chẽ, từ thời gian tiến hành đến các thao tác đo đạc. Các thiết bị hiện đại trong phòng thí nghiệm được sử dụng để thu thập dữ liệu chính xác.

+ Cuối cùng, phân tích số liệu được tiến hành bằng phần mềm chuyên dụng, đảm bảo tính khách quan và độ tin cậy cao.

2.8. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phương pháp và thuật toán thống kê y sinh học trên phần mềm SPSS 20.0.

Số liệu được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$.

Kiểm định các giá trị bằng t-test Student; test trước sau (Avant-après).

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.9. Đạo đức nghiên cứu

- Thí nghiệm được tiến hành trên mẫu chuột cống trắng và chuột nhắt trắng, số lượng tối ưu nhằm đảm bảo độ tin cậy và phân tích thống kê.

- Mọi trường hợp chuột chết trong quá trình làm thí nghiệm (nếu có) và số chuột sau khi thí nghiệm hoàn thành đều được xử lý theo đúng quy định.

- Toàn bộ quá trình, từ lựa chọn, nuôi dưỡng, chăm sóc đến sử dụng động vật, đều nghiêm túc tuân thủ "Hướng dẫn nội dung cơ bản thẩm định kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng thuốc tân dược, thuốc cổ truyền, vắc xin và sinh phẩm y tế của Bộ Y tế".

- Việc hạn chế số lượng động vật thí nghiệm được ưu tiên hàng đầu. Mọi thao tác đều được thực hiện với sự cẩn trọng tối đa, bảo đảm tính khoa học và đạo đức.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

3.1. Kết quả độc tính bán trường diễn

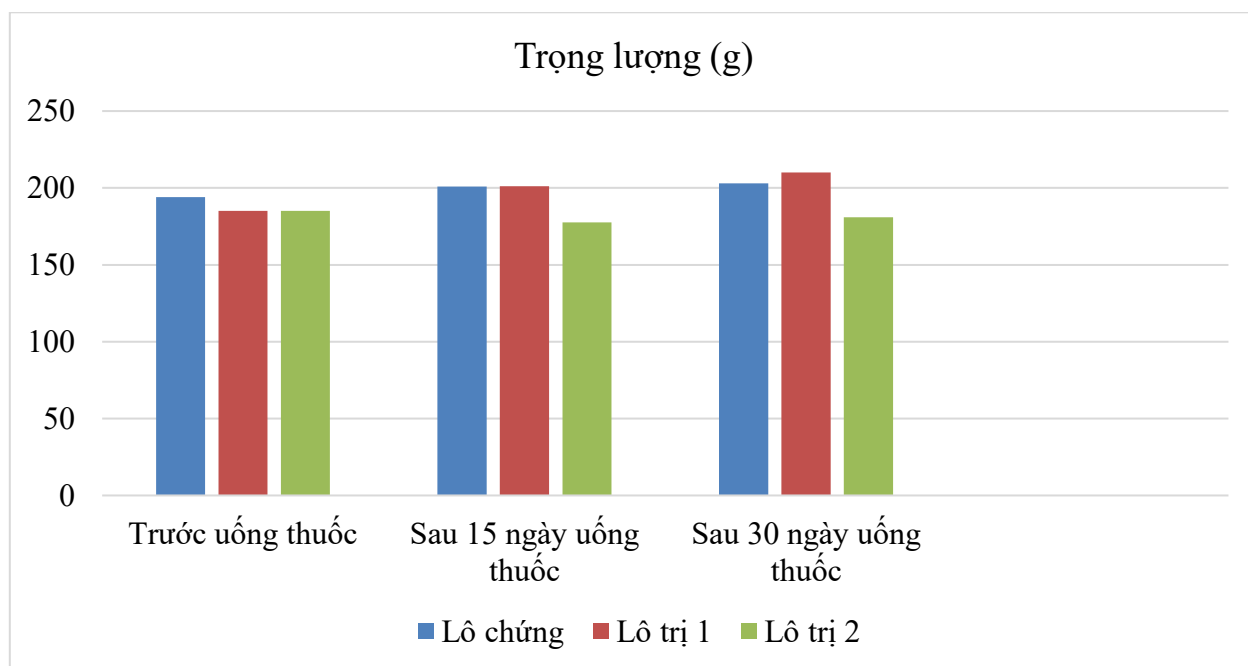
3.1.1. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống trắng

3.1.1.1. Tình trạng chung

Trong thời gian nghiên cứu:

- Chuột cống trắng ở lô chứng sinh học và 2 lô uống “Chế phẩm lá bo” cả 2 liều hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô.

3.1.1.2. Sự thay đổi thể trọng chuột cống trắng



Biểu đồ 3. 1. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bo” đến trọng lượng chuột

Kết quả ở biểu đồ 3.1 cho thấy:

- Sau 15 ngày nghiên cứu, trọng lượng chuột ở lô chứng sinh học và lô uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,72 g/kg/ngày có sự khác biệt không đáng kể so với trước nghiên cứu ($p > 0,05$), trọng lượng chuột lô uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,24 g/kg/ngày tăng có ý nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p < 0,05$). Sau 30 ngày nghiên cứu, chuột ở các lô đều có sự gia tăng trọng lượng so với trước nghiên cứu, lô uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,24 g/kg/ngày tăng có ý nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p < 0,01$).

- Ở thời điểm sau 30 ngày, trọng lượng chuột lô uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,24 g/kg/ngày tăng cao hơn lô chứng sinh học và lô uống liều 0,72 g/kg/ngày, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.2. Đánh giá chức năng tạo máu

**Bảng 3. 1. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bo”
đến số lượng hồng cầu trong máu chuột cống trắng**

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/l)			p (One-way ANOVA)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	$8,22 \pm 0,96$	$8,18 \pm 1,42$	$7,27 \pm 1,81$	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc	$8,02 \pm 1,06$	$7,05 \pm 1,51$	$9,12 \pm 1,2$	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	< 0,05	> 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc	$8,07 \pm 1,18$	$7,81 \pm 1,21$	$8,04 \pm 0,86$	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.1 cho thấy:

- Ở thời điểm sau 30 ngày nghiên cứu, số lượng hồng cầu của chuột lô chứng sinh học và lô uống “Chế phẩm lá bo” cả 2 liều không khác biệt so với trước nghiên cứu ($p > 0,05$).
- Ở các thời điểm sau 15 và 30 ngày nghiên cứu, số lượng hồng cầu của chuột của lô uống “Chế phẩm lá bo” cả 2 liều không khác biệt so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

Bảng 3. 2. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bo” đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)			p (One-way ANOVA)
	<i>Lô chứng</i>	<i>Lô trị 1</i>	<i>Lô trị 2</i>	
Trước uống thuốc	11,48 ± 1,35	11,43 ± 1,74	10,36 ± 2,59	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc	10,71 ± 1,51	9,67 ± 2,01	11,84 ± 1,4	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	< 0,05	> 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc	11,06 ± 1,56	10,73 ± 1,69	10,94 ± 1,1	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy:

- Ở thời điểm sau 15 ngày, hàm lượng huyết sắc tố của chuột lô uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,24 g/kg/ngày giảm có nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p < 0,05$). Ở thời điểm sau 30 ngày nghiên cứu, hàm lượng huyết sắc tố của chuột lô chứng sinh học và lô uống “Chế phẩm lá bo” cả 2 liều không khác biệt so với trước nghiên cứu ($p > 0,05$).
- Ở các thời điểm sau 15 và 30 ngày nghiên cứu, hàm lượng huyết sắc tố của chuột của lô uống “Chế phẩm lá bo” cả 2 liều không khác biệt so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

Bảng 3. 3. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bo” đến chỉ số hematocrit trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Hematocrit (%)			p (One-way ANOVA)
	<i>Lô chứng</i>	<i>Lô trị 1</i>	<i>Lô trị 2</i>	
Trước uống thuốc	42,85 ± 5,59	42,79 ± 7,01	37,96 ± 9,85	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc	40,62 ± 5,92	34,76 ± 7,6	45,55 ± 5,73	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	< 0,01	> 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc	40,7 ± 6,07	38,37 ± 6,17	39,03 ± 4,7	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.3 cho thấy:

- Ở thời điểm sau 30 ngày, chỉ số hematocrit của chuột lô uống “Chế phẩm lá bo” cả 2 liều không khác biệt so với trước nghiên cứu ($p > 0,05$).
- Ở các thời điểm sau 15 và 30 ngày nghiên cứu, chỉ số hematocrit của chuột của lô uống “Chế phẩm lá bo” cả 2 liều không khác biệt so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

Bảng 3. 4. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bơ” đến thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Thể tích trung bình hồng cầu (fl)			p (One-way ANOVA)
	<i>Lô chứng</i>	<i>Lô trị 1</i>	<i>Lô trị 2</i>	
Trước uống thuốc	52,1 ± 2,81	52,6 ± 1,96	52,1 ± 1,45	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc	50,6 ± 1,84	49,34 ± 1,33	50 ± 1,31	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	< 0,01	< 0,001	
Sau 30 ngày uống thuốc	50,4 ± 1,27	49,12 ± 1,84	48,5 ± 1,61	< 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	< 0,01	< 0,001	

Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy:

- Ở thời điểm sau 15 ngày nghiên cứu, thể tích trung bình hồng cầu của chuột lô chứng sinh học và lô uống “Chế phẩm lá bơ” ở cả 2 liều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p < 0,01$ đối với lô uống liều 0,24 g/kg/ngày, $p < 0,001$ đối với lô uống liều 0,72 g/kg/ngày), lô uống “Chế phẩm lá bơ” liều 0,72 g/kg/ngày giảm có nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p < 0,001$). Ở thời điểm sau 30 ngày, thể tích trung bình hồng cầu của chuột lô uống “Chế phẩm lá bơ” cả 2 liều giảm có nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p < 0,01$ đối với lô uống liều 0,24 g/kg/ngày, $p < 0,001$ đối với lô uống liều 0,72 g/kg/ngày).

- Ở các thời điểm sau 30 ngày nghiên cứu, thể tích trung bình hồng cầu của chuột của lô uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,72 g/kg/ngày có sự khác biệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$).

Bảng 3. 5. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bo” đến số lượng bạch cầu trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Số lượng bạch cầu (G/l)			p (One-way ANOVA)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	$9,89 \pm 1,8$	$8,31 \pm 2,87$	$7,25 \pm 2,49$	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc	$8,8 \pm 1,97$	$9,38 \pm 3,19$	$11,52 \pm 2,92$	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	< 0,01	
Sau 30 ngày uống thuốc	$9,18 \pm 2,3$	$8,9 \pm 1,56$	$9,23 \pm 2,02$	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	< 0,05	

Kết quả ở bảng 3.5 cho thấy:

- Ở các thời điểm sau 30 ngày nghiên cứu, số lượng bạch cầu của chuột lô chứng sinh học và lô uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,24 g/kg/ngày không khác biệt so với trước nghiên cứu ($p > 0,05$), lô uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,72 g/kg/ngày có sự khác biệt có ý nghĩa so với trước nghiên cứu ($p < 0,05$).
- Ở các thời điểm sau 15 và 30 ngày nghiên cứu, số lượng bạch cầu của chuột của lô uống “Chế phẩm lá bo” cả 2 liều không khác biệt so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

Bảng 3. 6. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bo” đến công thức bạch cầu trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Công thức bạch cầu						<i>p</i>
	<i>Lô chứng</i>		<i>Lô trị 1</i>		<i>Lô trị 2</i>		
	<i>Lympho</i>	<i>Trung tính</i>	<i>Lympho</i>	<i>Trung tính</i>	<i>Lympho</i>	<i>Trung tính</i>	
Trước uống thuốc	6,68 ± 1,91	2,03 ± 1,32	5,82 ± 1,92	1,42 ± 0,62	4,64 ± 1,88	1,49 ± 0,65	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc	6,36 ± 1,71	1,33 ± 0,55	6,49 ± 2,3	1,62 ± 0,55	6,97 ± 2,5	2,25 ± 1,79	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc	6,53 ± 2,09	1,43 ± 1,07	6,73 ± 1,34	1,04 ± 0,31	6,48 ± 1,73	1,59 ± 1,21	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.6 cho thấy:

Sau 30 ngày uống “Chế phẩm lá bo”, xét nghiệm đánh giá công thức bạch cầu ở cả lô trị 1 (bạch cầu trung tính) (uống “Chế phẩm lá bo” liều tương đương lâm sàng 0,24 g/kg/ngày) và lô trị 2 (bạch cầu lympho) (uống “Chế phẩm lá bo” liều gấp 3 lần liều lâm sàng 0,72 g/kg/ngày) đều có sự khác biệt có ý nghĩa so với thời điểm trước khi uống thuốc thử ($p < 0,05$), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

Bảng 3. 7. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bo” đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/l)			p (One-way ANOVA)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	528,3 ± 158,84	607,9 ± 162,92	499,7 ± 104,18	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc	696,6 ± 351,19	647,23 ± 187,67	665,13 ± 181,97	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	< 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc	626,9 ± 183,09	571,12 ± 159,22	504,75 ± 119,68	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.7 cho thấy:

- Ở thời điểm sau 15 ngày, số lượng tiểu cầu của chuột lô uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,72 g/kg/ngày tăng có nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p < 0,05$). Ở thời điểm

sau 30 ngày nghiên cứu, số lượng tiểu cầu của chuột lô chứng sinh học và lô uống “Chế phẩm lá bo” cả 2 liều không khác biệt so với trước nghiên cứu ($p > 0,05$).

- Ở các thời điểm sau 15 và 30 ngày nghiên cứu, số lượng tiểu cầu của chuột của lô uống “Chế phẩm lá bo” cả 2 liều không khác biệt so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

3.1.3. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan

Bảng 3. 8. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bo” đến hoạt độ AST (GOT) trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Hoạt độ AST (UI/l)			p (One-way ANOVA)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	79,5 ± 19,88	77,2 ± 31,97	101 ± 31,5	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc	93,63 ± 22,6	75,56 ± 10,73	78,13 ± 17,2	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc	87,5 ± 24,61	67,89 ± 16,73	57,63 ± 13,71	< 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	< 0,05	

Kết quả ở bảng 3.8 cho thấy:

- Ở thời điểm sau 30 ngày nghiên cứu, hoạt độ AST của chuột lô uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,72 g/kg/ngày giảm có nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p < 0,05$),

hoạt độ AST của chuột lô chứng sinh học và lô uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,24 g/kg/ngày không khác biệt so với trước nghiên cứu ($p > 0,05$).

- Ở thời điểm sau 15 ngày nghiên cứu, hoạt độ AST của chuột của lô uống “Chế phẩm lá bo” cả 2 liều không khác biệt so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$). Ở thời điểm sau 30 ngày nghiên cứu, hoạt độ AST của chuột của lô uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,72 g/kg/ngày khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$).

Bảng 3. 9. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bo” đến hoạt độ ALT (GPT) trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Hoạt độ ALT (UI/l)			p (One-way ANOVA)
	<i>Lô chứng</i>	<i>Lô trị 1</i>	<i>Lô trị 2</i>	
Trước uống thuốc	57,2 ± 18,23	63,6 ± 33,14	57,8 ± 19,54	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc	52,63 ± 10,93	38,23 ± 5,07	60,88 ± 14,78	< 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	< 0,05	> 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc	55,1 ± 6,89	44,34 ± 8,65	42 ± 9,03	< 0,01
p (trước – sau)	> 0,05	< 0,05	< 0,05	

Kết quả ở bảng 3.9 cho thấy:

- Ở thời điểm sau 15 ngày và sau 30 ngày, hoạt độ ALT của chuột lô uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,24 g/kg/ngày giảm có nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p < 0,05$).

Ở thời điểm sau 30 ngày, hoạt độ ALT của chuột lô uống “Chế phẩm lá bo” cả 2 liều giảm có nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p < 0,05$).

- Ở thời điểm sau 15 ngày nghiên cứu, hoạt độ ALT của chuột của lô uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,24 g/kg/ngày giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$). Ở thời điểm sau 30 ngày nghiên cứu, hoạt độ ALT của chuột của lô uống “Chế phẩm lá bo” cả 2 liều khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$ đối với liều 0,24 g/kg/ngày. $p < 0,01$ đối với liều 0,72 g/kg/ngày).

3.1.4. Đánh giá chức năng gan

Bảng 3. 10. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bo” đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Bilirubin toàn phần($\mu\text{mol/l}$)			p (One-way ANOVA)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	$6,69 \pm 0,42$	$7,59 \pm 1,21$	$7,44 \pm 1,36$	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc	$6,88 \pm 0,5$	$6,83 \pm 1,65$	$7,42 \pm 2,06$	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc	$7,29 \pm 1,04$	$7,62 \pm 1,14$	$7,34 \pm 0,72$	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.10 cho thấy:

- Ở các thời điểm sau 15 ngày và sau 30 ngày, nồng độ bilirubin toàn phần của chuột của lô uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,24 g/kg/ngày không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p > 0,05$).

- Ở các thời điểm sau 15 và 30 ngày nghiên cứu, nồng độ bilirubin toàn phần của chuột của lô uống “Chế phẩm lá bo” cả 2 liều khác biệt không ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

Bảng 3. 11. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bo” đến nồng độ albumin trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Albumin (g/dl)			p (One-way ANOVA)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	$2,77 \pm 0,23$	$3,05 \pm 0,27$	$2,86 \pm 0,5$	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc	$2,82 \pm 0,23$	$2,65 \pm 0,32$	$2,73 \pm 0,45$	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	< 0,01	> 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc	$2,76 \pm 0,46$	$2,62 \pm 0,27$	$2,7 \pm 0,19$	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	< 0,01	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.11 cho thấy:

- Ở thời điểm sau 15 ngày, nồng độ albumin của chuột của lô uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,24 g/kg/ngày khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p < 0,05$). Ở thời điểm sau 30 ngày nghiên cứu, nồng độ albumin của chuột của lô uống “Chế

phẩm lá bơ” liều 0,24 g/kg/ngày khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p < 0,05$).

- Ở các thời điểm sau 15 và 30 ngày nghiên cứu, nồng độ albumin của chuột của lô uống “Chế phẩm lá bơ” cả 2 liều khác biệt không ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

Bảng 3. 12. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bơ” đến nồng độ cholesterol trong máu chuột cống trắng

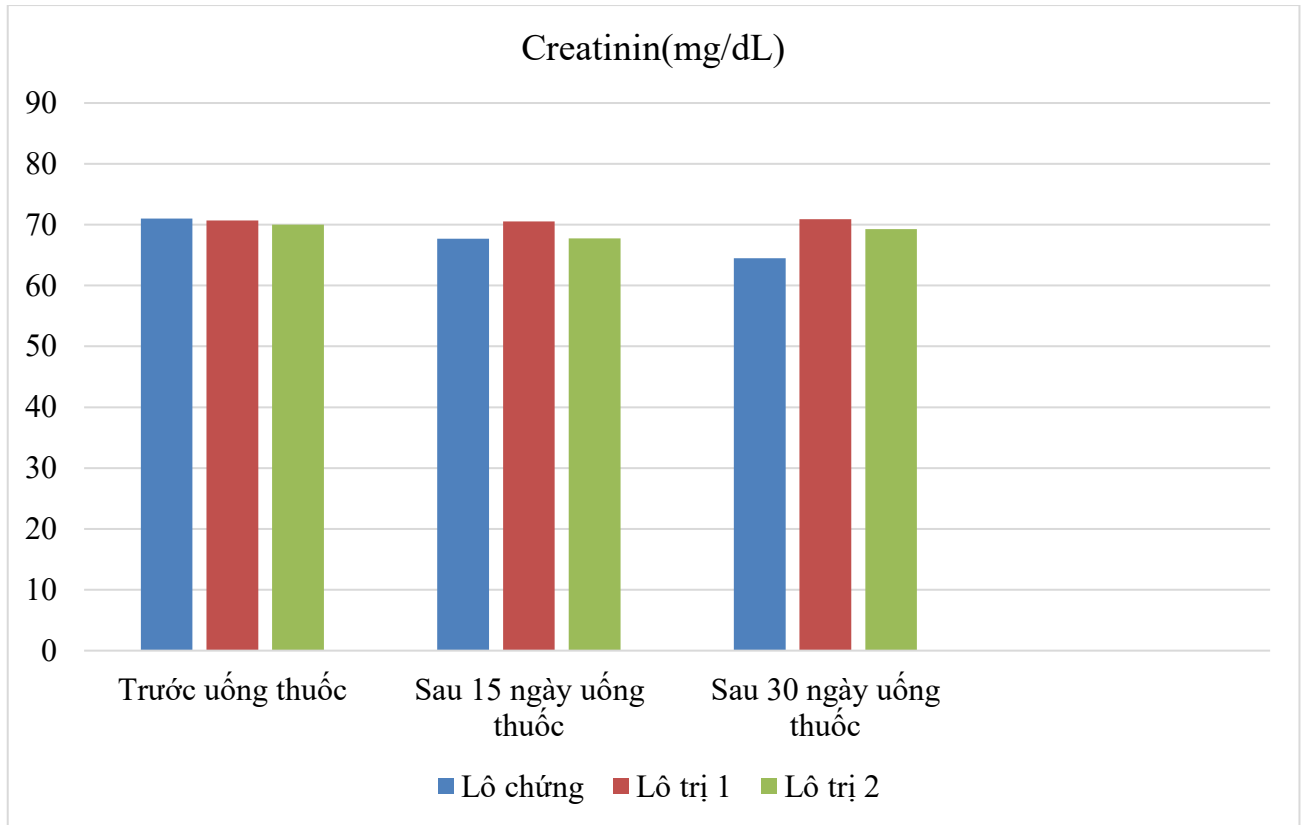
Thời gian	Cholesterol (mmol/l)			p (One-way ANOVA)
	<i>Lô chứng</i>	<i>Lô trị 1</i>	<i>Lô trị 2</i>	
Trước uống thuốc	41,47 ± 10,36	43,84 ± 8,99	40,29 ± 10,92	> 0,05
Sau 15 ngày uống thuốc	36,3 ± 12,08	40,78 ± 11,37	42,57 ± 12,3	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 30 ngày uống thuốc	36,58 ± 9,1	36,76 ± 5,91	34,08 ± 4,3	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3.12 cho thấy:

- Ở các thời điểm sau 15 và 30 ngày, nồng độ cholesterol của chuột của lô chứng sinh học và lô uống “Chế phẩm lá bơ” cả 2 liều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p > 0,05$).

- Ở các thời điểm sau 15 và 30 ngày nghiên cứu, nồng độ cholesterol của chuột của lô uống “Chế phẩm lá bơ” cả 2 liều khác biệt không ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

3.1.5. Đánh giá chức năng thận



Biểu đồ 3. 2. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bơ” đến nồng độ creatinine trong máu chuột

Kết quả ở biểu đồ 3.2 cho thấy:

- Ở các thời điểm sau 15 và 30 ngày nghiên cứu, nồng độ creatinin của chuột của lô uống “Chế phẩm lá bơ” cả 2 liều khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với trước nghiên cứu ($p > 0,05$).

- Ở các thời điểm sau 15 và 30 ngày nghiên cứu, nồng độ creatinin của chuột của lô uống “Chế phẩm lá bơ” cả 2 liều khác biệt không ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

3.1.6. Thay đổi về mô bệnh học

Sau 4 tuần uống thuốc

3.6.1.1. Đại thể

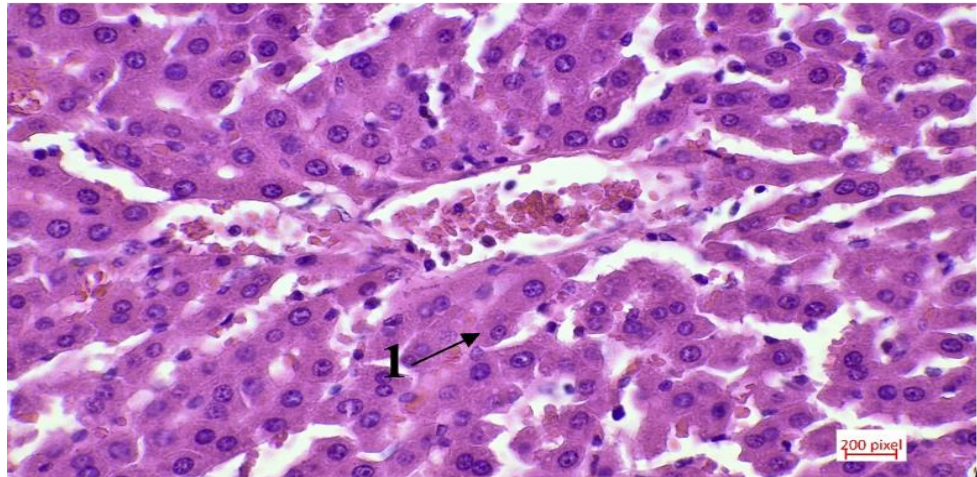
- Trên chuột cống trắng lô chứng, không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của chuột.
- Trên chuột cống trắng lô uống “Chế phẩm lá bơ” cả 2 liều, không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, lách, tụy, và hệ thống tiêu hoá của chuột.

3.6.1.2. Vi thể

- Hình thái vi thể gan:

Lô chuột	Tổn thương	Mức độ thoái hóa
Lô chứng	Mô gan rõ cấu trúc mô học, viêm trong khoảng cửa và tiểu thùy (từ 5 - 30%). Có thoái hóa hốc, thoái hóa hạt (từ 5 - 30%). Không thấy xơ gan hoặc hoại tử. Không thấy ứ mật.	1/3 mẫu bệnh phẩm có cấu trúc gan thoái hóa mức độ nhẹ 2/3 mẫu bệnh phẩm có cấu trúc gan bình thường
Lô uống “Chế phẩm lá bơ” liều 0,24 g/kg (Lô trị 1)	Mô gan rõ cấu trúc mô học, không quan sát thấy hiện tượng xâm nhập viêm. Các tế bào gan thoái hóa hạt mức độ vừa (31 - 70%) chủ yếu tập trung tại khoảng cửa và vùng giữa, giảm dần đến vùng trung tâm tiểu	1/3 mẫu bệnh phẩm có cấu trúc gan thoái hóa mức độ nhẹ 2/3 mẫu bệnh phẩm có cấu trúc gan thoái hóa mức độ vừa

	thủy. Không thấy xơ gan hoặc hoại tử. Không thấy ứ mật.	
Lô uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,72 g/kg (Lô trị 2)	Mô gan rõ cấu trúc mô học, mô đệm xâm nhập lympho bào tập trung thành các đám nhỏ trong nhu mô gan. Các tế bào gan thoái hóa hạt mức độ vừa (31 - 70%) chủ yếu tập trung tại khoảng cửa và vùng giữa, giảm dần đến vùng trung tâm tiểu thủy. Không thấy xơ gan hoặc hoại tử. Không thấy ứ mật.	3/3 mẫu bệnh phẩm có cấu trúc gan thoái hóa mức độ vừa

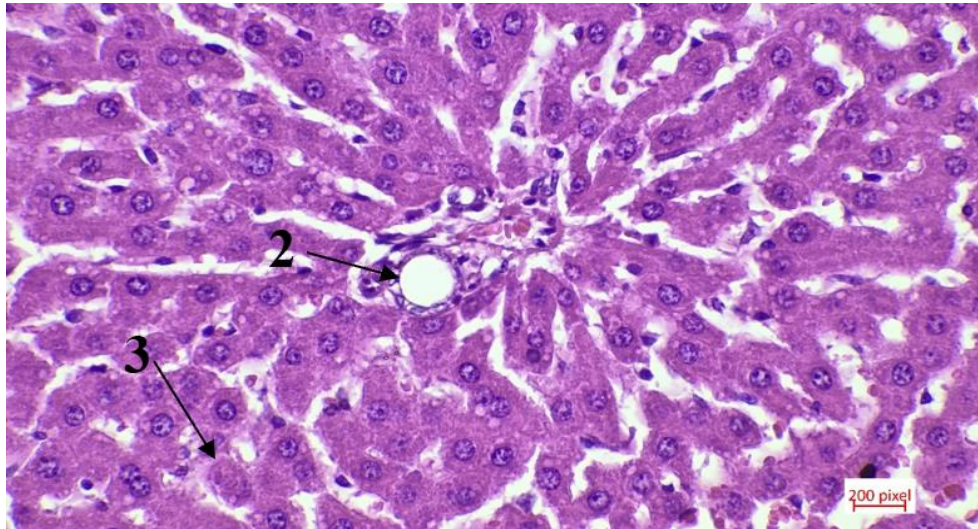


**Hình 3. 1. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô chứng
(chuột cống trắng số 03) (HE x 400)**

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

1: Tế bào gan

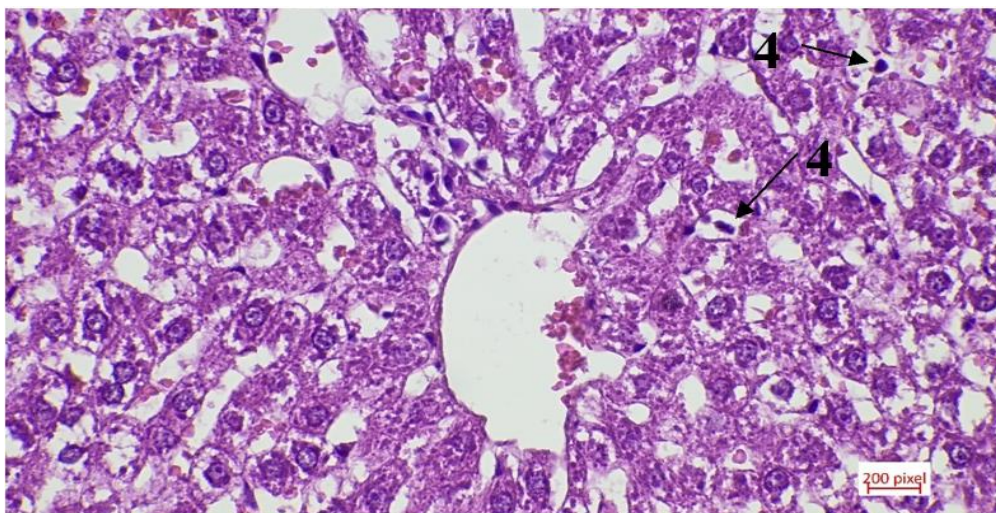
Cấu trúc mô học gan bình thường



Hình 3. 2. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô chứng
(chuột cống trắng số 04) (HE x 400)

2: Tĩnh mạch trung tâm 3: Tế bào gan thoái hóa hốc mức độ nhẹ

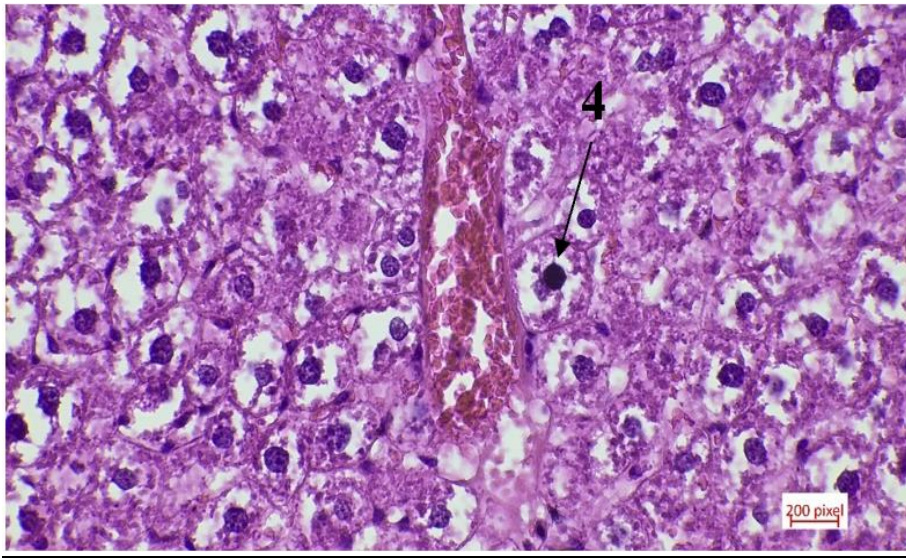
Tế bào gan thoái hóa hốc mức độ nhẹ



Hình 3. 3. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô trị 1
(chuột cống trắng số 146) (HE x 400)

4: Thoái hóa hạt mức độ vừa

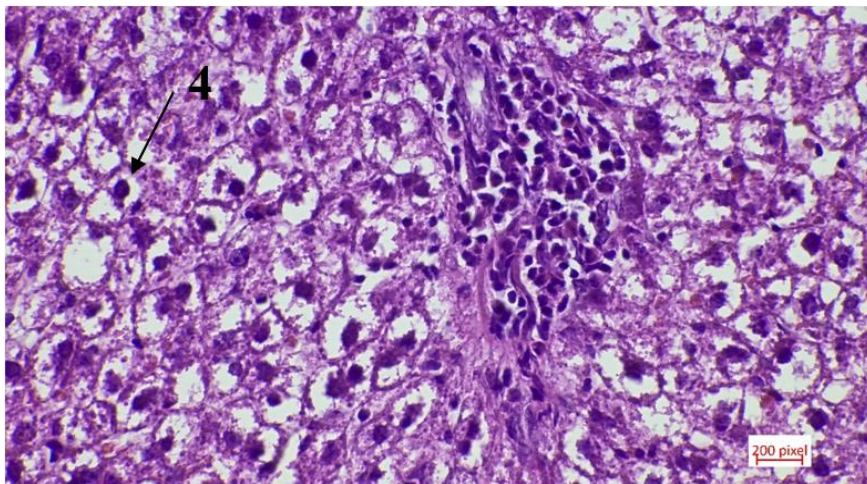
Tế bào gan thoái hóa hạt mức độ vừa



Hình 3. 4. Hình thái vi thể gan chuột công trắng lô trị 1
(chuột công trắng số 148) (HE x 400)

4: Thoái hóa hạt mức độ vừa

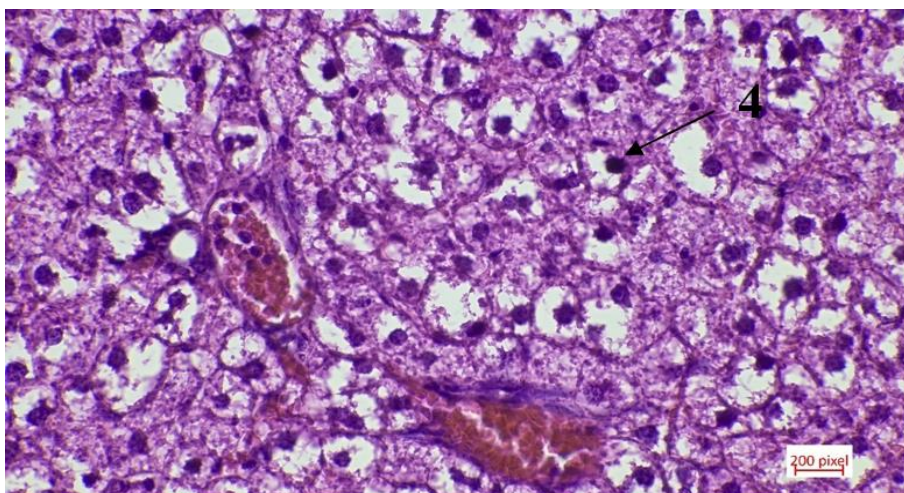
Tế bào gan thoái hóa hạt mức độ vừa



Hình 3. 5. Hình thái vi thể gan chuột công trắng lô trị 2
(chuột công trắng số 139) (HE x 400)

4: Thoái hóa hạt mức độ vừa

Tế bào gan thoái hóa hạt mức độ vừa, xâm nhập viêm mức độ nhẹ



Hình 3. 6. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô trị 2
(chuột cống trắng số 140) (HE x 400)

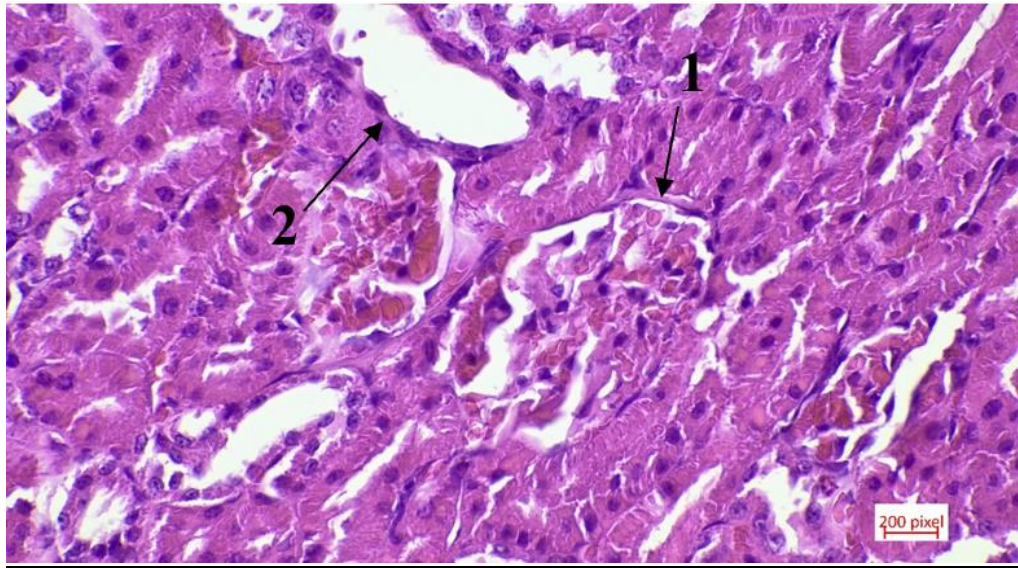
4: Thoái hóa hạt mức độ vừa

Tế bào gan thoái hóa hạt mức độ vừa

- *Hình thái vi thể thận:*

Lô chuột	Tổn thương	Mức độ thoái hóa
Lô chứng	Mô thận có hình thái và cấu trúc trong giới hạn bình thường. Không thấy viêm và xơ hóa cầu thận. Không viêm thoái hóa ống thận và mô kẽ thận. Không thấy trụ thận	3/3 mẫu bệnh phẩm có thận bình thường
Lô uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,24 g/kg (Lô trị 1)	Mô thận có hình thái và cấu trúc trong giới hạn bình thường. Không thấy viêm và xơ hóa cầu thận. Không viêm thoái hóa	3/3 mẫu bệnh phẩm có thận bình thường

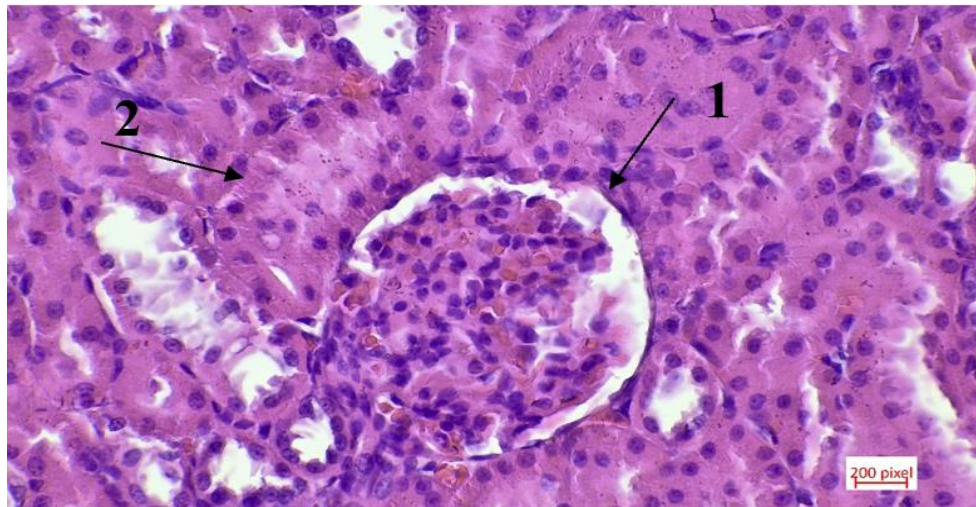
	ống thận và mô kẽ thận. Không thấy trụ thận.	
Lô uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,72 g/kg (Lô trị 2)	Mô thận có hình thái và cấu trúc trong giới hạn bình thường. Vùng vỏ thận thấy các tiểu cầu thận, ống lượn gần, ống lượn xa bình thường xen kẽ một số đám tế bào ống thận thoái hoá nhẹ. Vùng tủy thận có các cấu trúc ống góp, ống trung gian và ống nhú bình thường. Mô đệm không có hiện tượng xâm nhập viêm.	1/3 mẫu bệnh phẩm có thận bình thường 2/3 mẫu bệnh phẩm có tế bào ống thận thoái hóa nhẹ



Hình 3. 7. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô chứng
(chuột cống trắng số 03) (HE x 400)

1: Bao Bowman 2: Ống thận

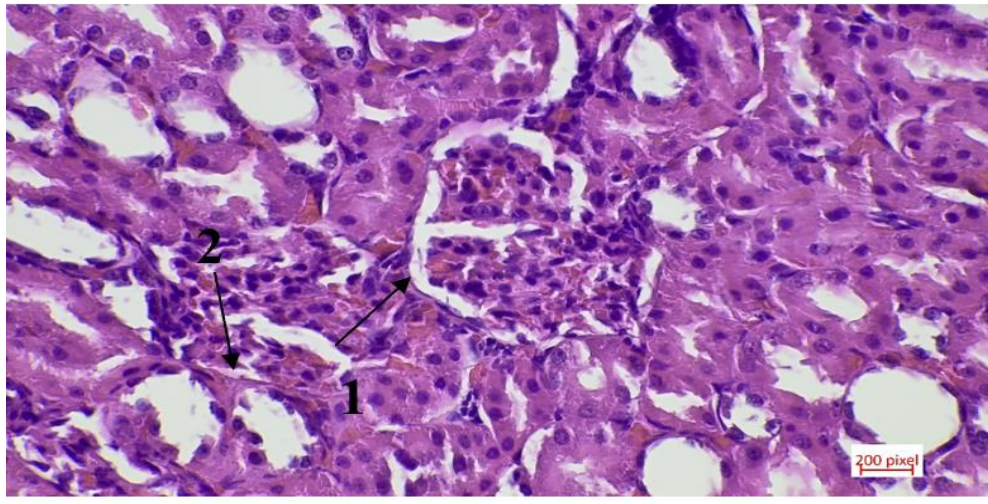
Cấu trúc nhu mô thận bình thường



Hình 3. 8. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô chứng
(chuột cống trắng số 04) (HE x 400)

1: Bao Bowman 2: Ống thận

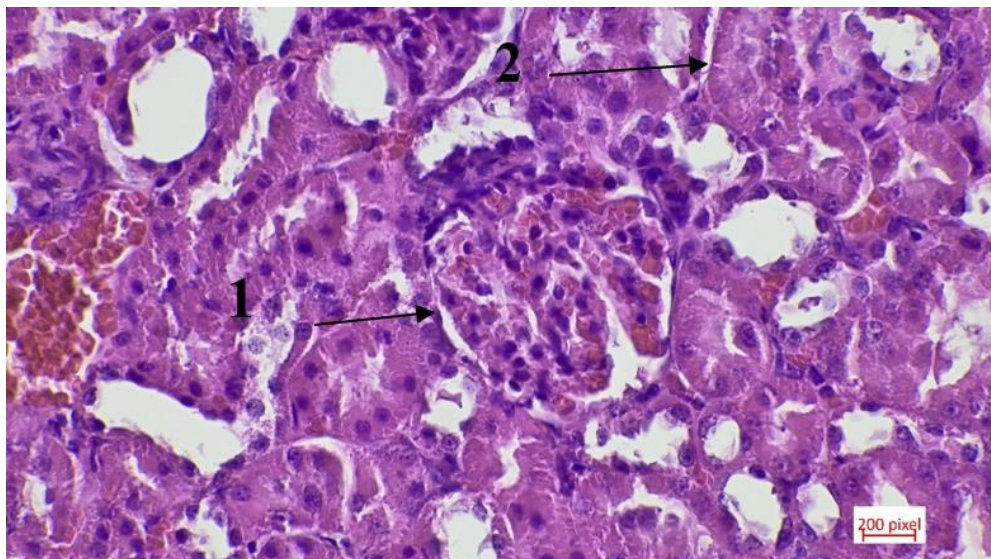
Cấu trúc nhu mô thận bình thường



Hình 3. 9. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô trị 1
(chuột cống trắng số 148) (HE x 400)

1: Bao Bowman 2: Ống thận

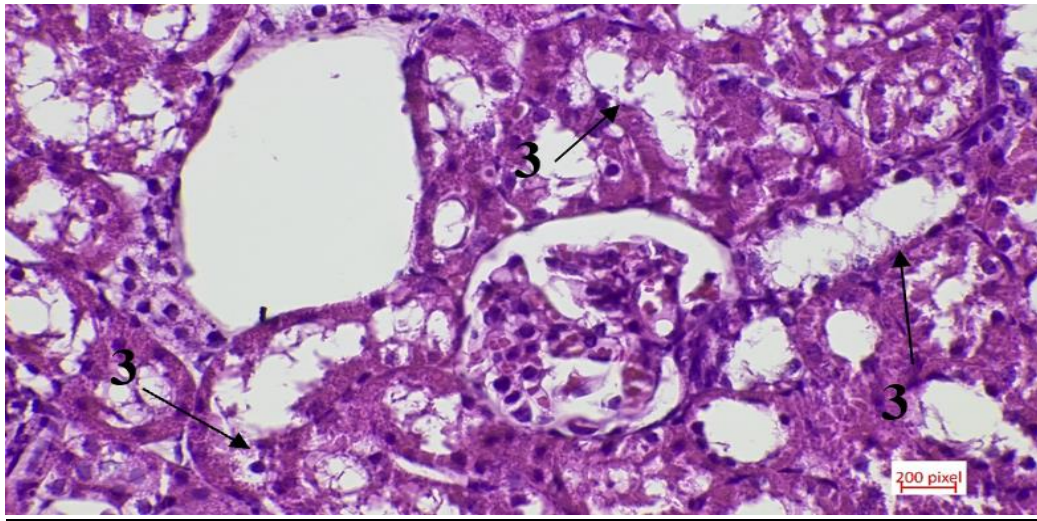
Cấu trúc nhu mô thận bình thường



Hình 3. 10. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô trị 1
(chuột cống trắng số 146) (HE x 400)

1: Bao Bowman 2: Ống thận

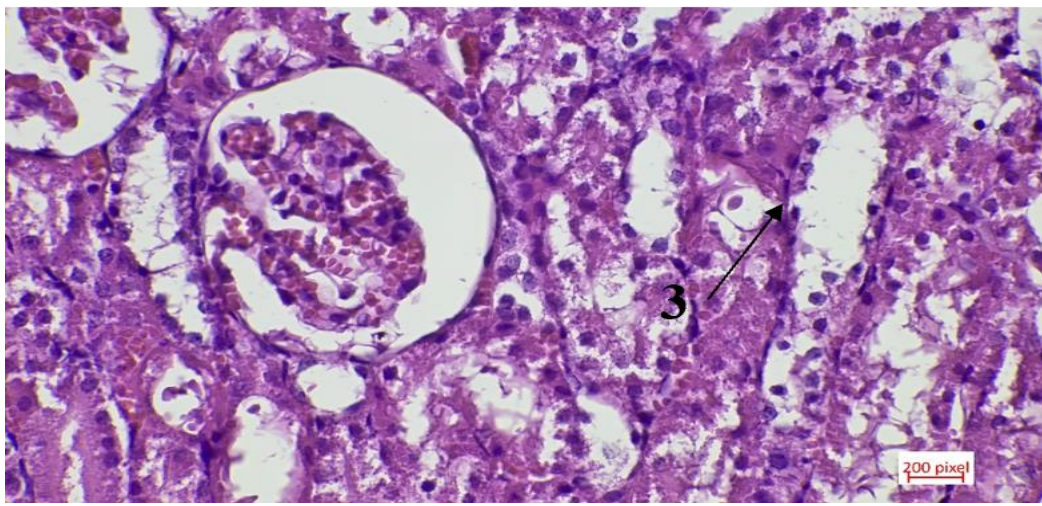
Cấu trúc nhu mô thận bình thường



Hình 3. 11. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô trị 2
(chuột cống trắng số 139) (HE x 400)

3: Tế bào ống thận thoái hóa nhẹ

Tế bào ống thận thoái hoá nhẹ



Hình 3. 12. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô trị 2
(chuột cống trắng số 140) (HE x 400)

3: Tế bào ống thận thoái hóa nhẹ

Tế bào ống thận thoái hoá nhẹ

3.2. Tác dụng điều chỉnh lipid máu của “Chế phẩm lá bo” trên mô hình rối loạn lipid máu nội sinh

Bảng 3. 13. Mô hình rối loạn lipid máu bằng Poloxamer 407

Chỉ số lipid	Chứng sinh học (n = 10) ($\bar{X} \pm SD$) (mmol/L)	Mô hình (n = 10) ($\bar{X} \pm SD$) (mmol/L)
TC	$2,08 \pm 0,43$	$5,86 \pm 1,04^{***}$
TG	$0,84 \pm 0,20$	$5,15 \pm 1,11^{***}$
HDL-C	$1,02 \pm 0,19$	$2,30 \pm 0,27^{***}$
non-HDL-C	$1,07 \pm 0,32$	$3,56 \pm 1,07^{***}$

***: $p < 0,001$

Kết quả bảng 3.13 cho thấy:

Tiêm màng bụng dung dịch P-407 2% liều 200 mg/kg (0,1mL/10g) có tác dụng gây tăng lipid máu rõ rệt: ở lô mô hình, TG tăng gấp 6,2 lần; TC tăng 2,8 lần; HDL-C tăng 2,3 lần và non-HDL-C tăng 3,2 lần, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Qua kết quả này cho thấy mô hình gây tăng lipid máu bằng Poloxamer 407 đã được gây thành công.

Bảng 3. 14. Tác dụng của “Chế phẩm lá bo” lên nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột nhắt trắng

Lô nghiên cứu (n=10)	Nồng độ cholesterol toàn phần (mmol/L)	Mức giảm so với lô mô hình	p so với lô 2	p so với lô 3
Lô 2: Mô hình	5,86 ± 1,04	-	-	-
Lô 3: Atorvastatin 100 mg/kg	4,48 ± 0,98	23,6 %	p < 0,01	-
Lô 4: “Chế phẩm lá bo” liều 0,48 g/kg/ngày	5,28 ± 0,55	9,9 %	p > 0,05	p < 0,05
Lô 5: “Chế phẩm lá bo” liều 1,44 g/kg/ngày	5,20 ± 0,91	11,3%	p > 0,05	p > 0,05

Kết quả bảng 3.14 cho thấy: Nồng độ cholesterol toàn phần của chuột nhắt trắng ở lô mô hình và các lô dùng thuốc tại thời điểm 24 giờ sau khi tiêm màng bụng dung dịch P-407 để gây rối loạn lipid máu theo cơ chế nội sinh.

- Lô uống atorvastatin liều 100 mg/kg làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần so với lô mô hình (giảm 23,6 %), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,01).

- “Chế phẩm lá bo” ở cả 2 mức liều làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần so với lô mô hình (giảm 9,9 %; 11,3%), tuy nhiên, sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

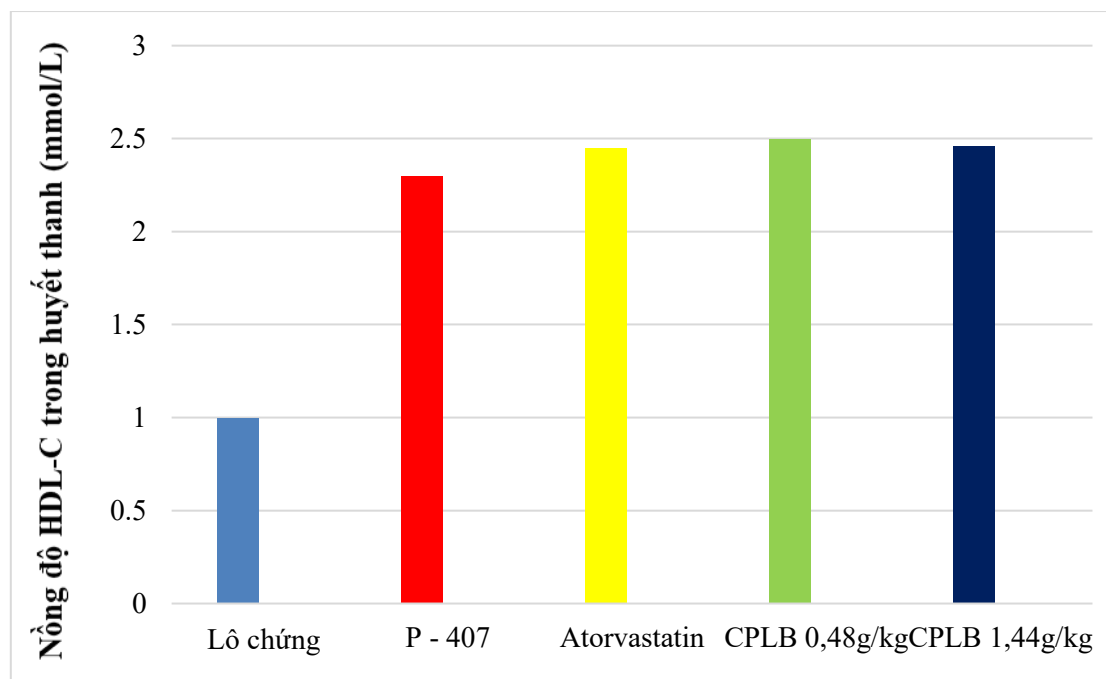
Bảng 3. 15. Tác dụng của “Chế phẩm lá bo” lên nồng độ triglycerid trong máu chuột nhắt trắng

Lô nghiên cứu (n=10)	Nồng độ Triglycerid (mmol/L)	Mức giảm so với lô mô hình	p so với lô 2	p so với lô 3
Lô 2: Mô hình	5,15 ± 1,11			
Lô 3: Atorvastatin 100 mg/kg	4,67 ± 1,05	9,4 %	p > 0,05	
Lô 4: “Chế phẩm lá bo” liều 0,48 g/kg/ngày	3,98 ± 1,14	22,8 %	p < 0,05	p > 0,05
Lô 5: “Chế phẩm lá bo” liều 1,44 g/kg/ngày	3,42 ± 1,04	33,6 %	p < 0,01	p < 0,05

Kết quả bảng 3.15 thể hiện:

Nồng độ triglycerid máu của chuột nhắt trắng ở các lô mô hình và các lô dùng thuốc tại thời điểm 24 giờ sau khi tiêm màng bụng dung dịch P-407 để gây rối loạn lipid máu theo cơ chế nội sinh.

- Lô uống atorvastatin liều 100mg/kg và các lô uống “Chế phẩm lá bo” (liều 0,48 g/kg/ngày và liều 1,44 g/kg/ngày) làm giảm nồng độ triglycerid so với lô mô hình (9,4 %; 22,8 %; 33,6 %). Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê được quan sát ở các lô uống CPLB cả 2 mức liều (p < 0,05 và p < 0,01). Lô uống CPLB liều cao làm giảm nồng độ TG tốt hơn so với lô uống atorvastatin (p < 0,05). Không có sự khác biệt về mức độ tác dụng giữa lô uống CPLB liều thấp so với lô uống atorvastatin.



**Biểu đồ 3. 3. Ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bo”
đến nồng độ HDL-C trong huyết thanh**

Kết quả biểu đồ 3 thể hiện: Nồng độ HDL-cholesterol trong máu của chuột nhắt trắng ở các lô mô hình và các lô dùng thuốc tại thời điểm 24 giờ sau khi tiêm màng bụng dung dịch P-407 để gây rối loạn lipid máu theo cơ chế nội sinh.

Ở lô uống atorvastatin 100 mg/kg/ngày và các uống “Chế phẩm lá bo” liều 0,48 g/kg/ngày và liều 1,44 g/kg/ngày đều có xu hướng làm tăng nồng độ HDL-C máu so với lô mô hình (mức tăng là 6,7%; 14,5 % và 7,1 %), tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Không có sự khác biệt về mức độ tác dụng giữa lô uống CPLB liều so với lô uống atorvastatin ($p > 0,05$).

Bảng 3. 16. Tác dụng của “Chế phẩm lá bo” lên nồng độ non-HDL-Cholesterol trong máu chuột nhắt trắng

Lô nghiên cứu (n=10)	Nồng độ non- HDL-Cholesterol (mmol/L)	Mức tăng so với lô mô hình	p so với lô 2	p so với lô 3
Lô 2: Mô hình	3,56 ± 1,07			
Lô 3: Atorvastatin 100 mg/kg	2,02 ± 0,91	43,2 %	p < 0,001	
Lô 4: “Chế phẩm lá bo” liều 0,48 g/kg/ngày	2,77 ± 0,70	22,1 %	p > 0,05	p > 0,05
Lô 5: “Chế phẩm lá bo” liều 1,44 g/kg/ngày	2,74 ± 0,66	23,2 %	p > 0,05	p > 0,05

Kết quả bảng 3.16 thể hiện: Nồng độ Non- HDL- Cholesterol máu của chuột nhắt trắng ở các lô mô hình và các lô dùng thuốc tại thời điểm 24 giờ sau khi tiêm màng bụng dung dịch P-407 để gây rối loạn lipid máu nội sinh.

- Lô uống atorvastatin liều 100mg/kg làm giảm nồng độ non-HDL-Cholesterol so với lô mô hình, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê (p < 0,001).

- Các lô uống “Chế phẩm lá bo” ở cả 2 mức có xu hướng làm giảm nồng độ non-HDL- Cholesterol so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về độc tính bán trường diễn của “Chế phẩm lá bo”

Hiện nay, một trong những nguyên nhân khiến các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu tự nhiên ngày càng được quan tâm bởi nhiều người cho rằng các chế phẩm có nguồn gốc từ tự nhiên an toàn. Tuy nhiên, với các bằng chứng khoa học hiện có cho thấy quan điểm này là thiếu cơ sở. Việc sử dụng theo kinh nghiệm mà không có hiểu biết đầy đủ về tiềm năng gây độc của chúng có thể dẫn đến hậu quả không mong muốn. Một vài nghiên cứu gần đây đã ghi nhận rằng, các chế phẩm có nguồn gốc từ dược liệu vẫn có thể gây độc, thậm chí dẫn đến tử vong [80]. Vì vậy, trong quá trình phát triển thuốc mới từ nguồn gốc thảo dược, bất kể thuốc thể hiện tác dụng dược lý ra sao thì việc đánh giá độc tính trên mô hình động vật thực nghiệm là cần thiết và cần được tiến hành ngay từ giai đoạn đầu. Kết quả đánh giá độc tính bước đầu có vai trò quan trọng trong việc phân loại mức độ độc của chế phẩm, dự đoán biểu hiện lâm sàng khi ngộ độc và đề xuất các biện pháp xử trí phù hợp. Đồng thời cũng góp phần xác định khoảng liều sử dụng cho các thử nghiệm độc tính và tác dụng dược lý tiếp theo, cũng như thiết lập phạm vi an toàn của thuốc thử trong nghiên cứu.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành xác định độc tính bán trường diễn của “Chế phẩm lá bo” theo hướng dẫn của OECD và WHO. Đây là quy trình đang được áp dụng rộng rãi trên toàn thế giới để đánh giá độc tính nhằm nhận diện và đánh giá các nguy cơ tiềm ẩn của chế phẩm có nguồn gốc từ tự nhiên [81]. Theo quy định của Bộ Y tế, hướng dẫn của OECD và WHO, thời gian đánh giá độc tính bán trường diễn đối với chế phẩm có nguồn gốc từ dược liệu thường gấp 2-3 lần thời gian dự kiến dùng trên người. Tuy nhiên, do hạn chế về kinh phí và thời gian nghiên cứu nên trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ đánh giá độc tính bán trường diễn của “Chế phẩm lá bo” trong 28 ngày với 2 mức liều: liều 0,24 g/kg/ngày (tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng, hệ số quy đổi là 6) và liều 0,72 g/kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng). Cũng theo OECD và WHO, để đánh giá độc tính bán trường diễn cần

dựa trên các chỉ tiêu: tình trạng chung và thay đổi trọng lượng, các chỉ số huyết học, các chỉ số sinh hoá đánh giá chức năng gan thận, đặc điểm giải phẫu bệnh [82].

4.1.1. Bàn luận về ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bo” lên tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột

Tình trạng chung: bao gồm hành vi, lông, ăn uống, hoạt động là những dấu hiệu không đặc hiệu nhưng rất nhạy để phát hiện độc tính chung. Nhiều chất độc gây ra dấu hiệu thay đổi hành vi, giảm ăn, giảm vận động, tăng tiết nước bọt, tiêu chảy. Những dấu hiệu này là cơ sở để quyết định theo dõi thêm, thay đổi liều hoặc chấm dứt thử nghiệm nếu thấy chuột có biểu hiện đau hoặc suy sụp nặng [83], [84].

Thay đổi trọng lượng cơ thể: là một chỉ số tổng hợp của tình trạng dinh dưỡng, hấp thu, chuyển hóa và kích ứng hệ cơ quan. Giảm trọng lượng hoặc tăng chậm so với kiểm soát thường phản ánh độc tính hệ tiêu hóa, giảm ăn, rối loạn chuyển hóa hoặc độc tính toàn thân; tăng trọng lượng bất thường có thể phản ánh tích nước, gan to, tăng mỡ hoặc rối loạn nội tiết. Trọng lượng cơ thể rất dễ đo cho phép phát hiện sớm các tác động có ý nghĩa sinh học trước khi xuất hiện tổn thương mô học [85].

Trong suốt thời gian nghiên cứu, chuột cống trắng ở lô chứng sinh học và hai lô uống “Chế phẩm lá bo” hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Không nhận thấy biểu hiện bất thường gì ở ba lô chuột này. Không có sự khác biệt giữa sự gia tăng trọng lượng chuột ở hai lô chuột uống “Chế phẩm lá bo” và lô chứng sinh học ($p > 0,05$). Từ đó cho thấy, “Chế phẩm lá bo” với hai mức liều 0,24 g/kg/ngày (liều tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng) và 0,72 g/kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng) không ảnh hưởng tới tình trạng chung và mức độ gia tăng trọng lượng chuột trong suốt thời gian 4 tuần dùng thuốc.

4.1.2. Bàn luận về ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bo” lên chức năng tạo máu

Đánh giá chức năng tạo máu là một chỉ số quan trọng và được coi là bắt buộc trong nghiên cứu độc tính [86]. Nếu thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì trước

hết các thành phần của máu sẽ bị thay đổi, đặc biệt thường làm giảm số lượng bạch cầu. Sự giảm số lượng hồng cầu hoặc hemoglobin có thể là dấu hiệu sớm về tình trạng ức chế tủy xương, thiếu máu tan huyết hoặc mất máu kín đáo [87]. Trong khi tăng bạch cầu hoặc thay đổi công thức bạch cầu thường phản ánh tình trạng đáp ứng viêm hoặc tình trạng kích hoạt hệ thống miễn dịch. Sự giảm tiểu cầu có thể liên quan đến độc tính trên tủy xương, rối loạn đông máu hoặc tổn thương cơ quan đích gây giảm tiểu cầu. Những biến đổi này không chỉ cho phép phát hiện độc tính sớm mà còn giúp định hướng cơ chế tổn thương. Theo khuyến cáo của WHO, đánh giá càng nhiều chỉ số huyết học thì độc tính của thuốc càng được đánh giá chính xác [88].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bo” lên chức năng tạo máu thông qua các chỉ số: số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu. Sau 30 ngày cho uống thuốc thử, kết quả cho thấy các chỉ số huyết học ở lô chứng sinh học và cả hai lô trị đều trong giới hạn bình thường ở các thời điểm sau 15 ngày và 30 ngày uống liên tục thuốc thử. Như vậy, “Chế phẩm lá bo” không thể hiện độc tính trên các cơ quan tạo máu.

4.1.3. Bàn luận về ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bo” lên chức năng gan, thận

Trong cơ thể, gan đóng vai trò trung tâm trong chuyển hóa và thải trừ các chất, do đó đây là cơ quan dễ chịu tác động bất lợi khi đưa thuốc vào cơ thể. Việc sử dụng thuốc trong thời gian nhất định có thể ảnh hưởng đến hoạt động sinh lý của gan, thậm chí gây tổn thương tế bào gan nếu không bảo đảm an toàn. Vì lý do này, đánh giá ảnh hưởng của chế phẩm lên chức năng gan là một nội dung không thể thiếu trong các nghiên cứu độc tính tiền lâm sàng [89]. Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, người ta thường định lượng hoạt độ của các enzym gan đặc hiệu trong huyết thanh, đặc biệt là alanine aminotransferase (ALT) và aspartate aminotransferase (AST). ALT và AST thuộc nhóm aminotransferase, chủ yếu được tập trung trong tế bào gan, và khi màng tế bào gan bị tổn hại do độc tính hoặc stress sinh học, các enzym này sẽ được giải

phóng vào tuần hoàn, dẫn đến tăng nồng độ trong huyết thanh. Do đó, sự gia tăng hoạt độ ALT và AST được coi là một chỉ dấu sinh hóa quan trọng phản ánh tổn thương tế bào gan và mức độ ảnh hưởng của tác nhân thử nghiệm lên gan. Ngoài ra, người ta còn đánh giá chức năng gan qua các chỉ số nồng độ bilirubin toàn phần, cholesterol toàn phần và albumin trong máu [90]. Kết quả cho thấy sau 15 ngày và 30 ngày uống “Chế phẩm lá bo”, các chỉ số hoạt độ AST, ALT, nồng độ bilirubin toàn phần, cholesterol toàn phần và albumin trong máu đều nằm trong giới hạn bình thường.

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể, nhu mô thận rất dễ tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh. Vì vậy, khi đưa thuốc vào cơ thể thuốc có thể gây tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận [89]. Creatinin là thành phần đậm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phục thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm hơn ure. Do vậy, creatinin máu là chỉ tiêu tin cậy và quan trọng hơn ure máu, nên hiện nay dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận [91]. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ creatinin trong máu chuột sau khi dùng “Chế phẩm lá bo” không có sự thay đổi khác biệt với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử.

4.1.4. Bàn luận về ảnh hưởng của “Chế phẩm lá bo” lên cấu trúc đại thể và vi thể gan, thận

Theo hướng dẫn của WHO, giải phẫu đại thể và vi thể gan thận là chỉ số bắt buộc khi đánh giá độc tính bán trường diễn. Ngoài ra, xét nghiệm vi thể còn là tiêu chuẩn vàng để đánh giá tổn thương 2 cơ quan chính chịu trách nhiệm chuyển hóa và thải trừ thuốc là gan và thận [89]. Trên tất cả chuột nghiên cứu, không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan. Kết quả giải phẫu bệnh cho thấy có tổn thương cấu trúc vi thể gan của chuột ở mức độ vừa và tổn thương cấu trúc vi thể thận ở mức độ nhẹ, tuy nhiên chưa làm ảnh hưởng đến các chỉ số chức năng gan và thận trên xét nghiệm sinh hóa.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với một số kết quả nghiên cứu tính an toàn của Chế phẩm lá bơ đã được công bố trên thế giới. Theo công bố của Kamagate M và cộng sự, trong nghiên cứu độc tính cấp, chiết xuất lá bơ dung nạp tốt ở mức liều 2 g/kg trên chuột cống trắng, tuy nhiên, độc tính nhẹ trên gan được quan sát thấy trên chuột cống trắng [92]. Trong một nghiên cứu của Yakubu MA và cộng sự, độc tính bán trường diễn của Chế phẩm lá bơ được đánh giá ở mức liều từ 400 – 1600 mg/kg uống liên tục trong 28 ngày. Kết quả nghiên cứu cho thấy tổn thương gan và thận được phát hiện ở lô dùng Chế phẩm lá bơ liều cao, trong khi các chỉ số sinh hóa không có sự thay đổi đáng kể [93]. Dựa trên các công bố về độc tính của Chế phẩm lá bơ có thể thấy nguyên nhân dẫn đến độc tính trên gan và thận trong các nghiên cứu thực nghiệm là chưa rõ. Theo một bài viết tổng quan của Juma I (2025), trong lá bơ có một hợp chất có thể gây độc tính là persin, một chất tan tốt trong lipid, có thể dẫn đến tổn thương các cơ quan nghiêm trọng khi dùng một lượng lớn lá bơ. Do vậy, đây có thể là nguyên nhân dẫn đến độc tính trên gan và thận của Chế phẩm lá bơ trong nghiên cứu này [90]. Một số chế phẩm tiềm năng trong điều chỉnh RLLM có nguồn gốc từ dược liệu khi nghiên cứu độc tính bán trường diễn cũng ghi nhận kết quả tương tự. Theo Phạm Thủy Phương và cộng sự, viên nang “Hạ mỡ NK” với liều 0,75 g/kg gây tổn thương tế bào gan [94]. Kết quả này cho thấy, các chế phẩm có nguồn gốc dược liệu không đồng nghĩa với tuyệt đối an toàn.

4.2. Bàn luận về tác dụng của “Chế phẩm lá bơ” trên mô hình gây rối loạn lipid máu nội sinh

Các mô hình gây rối loạn lipid máu nội sinh được sử dụng phổ biến nhằm tái tạo tình trạng tăng lipid huyết tương mà không cần áp dụng chế độ ăn gây xơ vữa. Ba tác nhân được dùng nhiều nhất hiện nay gồm Triton WR-1339, Tween 80 và Poloxamer 407. Mặc dù cùng mục đích làm tăng lipid máu nhưng các tác nhân này khác nhau về cơ chế tác động, mức độ ổn định của mô hình, độc tính và khả năng mô phỏng sinh lý bệnh rối loạn lipid máu [95], [96].

Triton WR-1339 là tác nhân kinh điển, hoạt động chủ yếu thông qua ức chế mạnh LPL, từ đó làm giảm thanh thải lipoprotein giàu TG và gây tăng TG nhanh sau tiêm. Tuy nhiên, mô hình này thể hiện nhiều hạn chế. Triton gây độc tính gan – thận, phản ứng viêm hệ thống và stress oxy hóa, làm tăng nguy cơ gây nhiều kết quả khi đánh giá tác dụng của thuốc đối với chuyển hóa lipid. Ngoài ra, mức tăng lipid do Triton gây ra biến thiên lớn giữa các cá thể, làm giảm khả năng tái lập. Triton cũng không tạo được sự tăng đồng thời và kéo dài cả TG và TC khiến mô hình này kém phù hợp trong các nghiên cứu đòi hỏi đánh giá toàn diện rối loạn lipid máu. Vì các lý do này, Triton WR-1339 ngày càng ít được ưu tiên sử dụng trong nghiên cứu thực nghiệm [97].

Tween 80 cũng được sử dụng nhằm gây rối loạn lipid máu nội sinh, nhưng hiệu quả không ổn định và cơ chế tác động không đặc hiệu. Tween 80 có thể ảnh hưởng cấu trúc màng tế bào và thay đổi tính chất vận chuyển của lipoprotein, từ đó gây tăng lipid mức độ nhẹ đến trung bình. Tuy nhiên, mức tăng lipid thường thấp, khó dự đoán và khả năng tái lập mô hình không cao. Tween 80 cũng không tạo được sự gia tăng rõ rệt các phân đoạn lipoprotein giàu nguy cơ xơ vữa như VLDL và LDL, khiến giá trị mô hình hạn chế trong nghiên cứu cơ chế bệnh sinh và thử nghiệm can thiệp. Do vậy, Tween 80 nhìn chung không phải lựa chọn tối ưu cho nghiên cứu được lý hiện đại [98].

Chúng tôi lựa chọn tác nhân P-407 bởi tác nhân này được xem là phù hợp hơn nhờ khả năng gây tăng lipid mạnh, ổn định và độc tính thấp. P-407 là polymer không ion hóa thuộc nhóm poloxamer, ít gây tổn thương mô và ít tác động không mong muốn so với Triton [99]. Sau tiêm, P-407 gây rối loạn lipid máu thông qua nhiều cơ chế cùng lúc: (1) ức chế hoạt tính LPL hơn 90%, làm giảm thanh thải triglyceride và gây tích tụ nhanh VLDL và chylomicron; (2) ức chế hepatic lipase và đồng thời tăng hoạt tính LCAT và CETP, làm tăng hình thành các lipoprotein giàu cholesterol ester và TG; (3) tác động lên điều hòa nội sinh, bao gồm tăng hoạt tính HMG-CoA reductase và giảm biểu hiện LDL receptor, từ đó làm tăng TC và LDL. Do đó, P-407 tạo được mô hình tăng lipid máu đồng thời ở cả TG và TC, đặc biệt tăng mạnh VLDL và LDL là các phân

đoạn đặc trưng của rối loạn lipid nội sinh [96]. Nồng độ TG sau khi tiêm P-407 tăng quá cao ($> 4,52$ mmol/L) nên công thức Friedewald không còn đủ độ tin cậy để tính toán chỉ số LDL-C [100]. Vì vậy, trong nghiên cứu này, chỉ số LDL-C đã được thay thế bằng non-HDL-C

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn atorvastatin là một thuốc ức chế HMG-CoA reductase làm thuốc chứng dương vì khả năng làm giảm cholesterol nội sinh và tăng cường thanh thải LDL-C; trong mô hình rối loạn lipid nội sinh do P-407, hậu quả tăng TG và VLDL xuất hiện rất nhanh và mức độ tăng rất lớn, do đó nhiều nghiên cứu thực nghiệm chọn dùng atorvastatin ở liều cao để đảm bảo hiệu ứng được lực rõ rệt trong khung thời gian thí nghiệm. Liều 100 mg/kg được chọn bởi các lí do: (1) đã được sử dụng làm chuẩn trong nhiều báo cáo thực nghiệm và cho hiệu quả hạ TC/TG đáng kể trên mô hình P-407; (2) khác biệt được động giữa chuột và người nên đòi hỏi liều lớn hơn để đạt nồng độ tác động tương đương; (3) atorvastatin có biên an toàn đủ rộng ở chuột để chấp nhận dùng liều này trong nghiên cứu ngắn hạn [101], [102].

Kết quả cho thấy, “Chế phẩm lá bơ” ở cả 2 mức liều 0,48 g/kg/ngày (tương đương với liều dự kiến dùng trên lâm sàng) và 1,44 g/kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương liều dự kiến trên lâm sàng) làm giảm có ý nghĩa thống kê nồng độ TG so với lô mô hình trên chuột nhắt trắng gây mô hình rối loạn lipid máu bằng P-407. Đặc biệt, lô uống “Chế phẩm lá bơ” liều 1,44 g/kg/ngày làm giảm nồng độ TG tốt hơn lô uống atorvastatin ($p < 0,05$), trong khi liều 0,48 g/kg/ngày không có sự khác biệt ($p < 0,05$) cho thấy tác dụng này phụ thuộc vào liều. “Chế phẩm lá bơ” ở cả 2 mức liều 1,44 g/kg/ngày và liều 0,48 g/kg/ngày có xu hướng làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần và nồng độ non-HDL cholesterol; đồng thời có xu hướng làm tăng nồng độ HDL-C so với lô mô hình trên chuột nhắt trắng gây mô hình rối loạn lipid máu bằng P-407. Như vậy, “Chế phẩm lá bơ” thể hiện tác dụng điều chỉnh RLLM trên mô hình gây RLLM nội sinh.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với một số kết quả nghiên cứu hiệu quả điều chỉnh rối loạn lipid máu của “Chế phẩm lá bơ” đã được công bố trước đó. Theo báo cáo của Kolawole và cộng sự trong nghiên cứu tác dụng điều chỉnh RLLM, chiết xuất methanol từ lá bơ ở mức liều 20 mg/kg và 40 mg/kg đã làm giảm TC, TG và LDL-C và tăng HDL ở chuột bị tăng lipid do chế độ ăn giàu cholesterol [103]. Brai và cộng sự đã nghiên cứu tác động của chiết xuất lá bơ dạng nước và dạng methanol lên tổng lượng TC, LDL-C và HDL-C ở chuột. Kết quả cho thấy chiết xuất lá bơ dạng nước và dạng methanol làm giảm giảm TC (lần lượt là 8% và 5%) và LDL-C (lần lượt là 19% và 20%) và làm tăng nồng độ HDL-C trong huyết tương (lần lượt 85% và 68%) [104]. Kouamé và cộng sự cũng có những báo cáo tương tự họ quan sát thấy chiết xuất lá bơ điều chỉnh thành phần lipid của chuột mắc bệnh tiểu đường, đưa nồng độ TC và HDL-C về mức bình thường, đồng thời làm giảm nồng độ TG, VLDL-C, lipoprotein toàn phần, LDL-C và AIP [105]. Các điểm tương đồng cụ thể giữa nghiên cứu của chúng tôi và những báo cáo trước bao gồm: xu hướng thay đổi lipid giống nhau (giảm TC, TG, LDL-C và tăng HDL-C), tính phụ thuộc liều (liều cao thể hiện tác dụng tốt hơn liều thấp), thời gian điều trị ngắn đều đủ để tạo ra thay đổi lipid có ý nghĩa. Tuy nhiên, vẫn cần phải thận trọng khi so sánh kết quả bởi mô hình gây tăng lipid khác nhau dẫn đến cơ chế bệnh sinh không giống nhau, dạng chiết xuất và liều cũng không đồng nhất. Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với một số kết quả nghiên cứu hiệu quả điều chỉnh RLLM của chế phẩm có nguồn gốc từ dược liệu khác. Phạm Thủy Phương và cộng sự đã nghiên cứu tác dụng điều chỉnh RLLM của viên nang cứng “Hạ mỡ NK” trên động vật thực nghiệm. Kết quả cho thấy, viên nang cứng “Hạ mỡ NK” ở 2 mức liều 0,25 g/kg/ngày và 0,75 g/kg/ngày làm giảm đáng kể LDL-C trong huyết thanh trên mô hình RLLM nội sinh [65]. Mặc dù khác biệt về thành phần dược liệu, tuy nhiên, kết quả này cho thấy rằng các chế phẩm hạ lipid máu có nguồn gốc từ dược liệu có tiềm năng trong điều trị RLLM.

4.3. Bàn luận về tác dụng của “Chế phẩm lá bơ” theo y học cổ truyền

RLLM trong YHHĐ và chứng đàm ẩm trong YHCT có nhiều điểm tương đồng về nguyên nhân, biểu hiện và định hướng điều trị. Về nguyên nhân, RLLM thường liên quan đến chế độ ăn giàu năng lượng, đặc biệt là ăn nhiều đồ ngọt, dẫn đến thừa cân, béo phì và rối loạn chuyển hóa lipid; lối sống ít vận động làm tăng nguy cơ tăng cân và kháng insulin; căng thẳng tinh thần kéo dài ảnh hưởng đến quá trình điều hòa chuyển hóa; quá trình lão hóa làm suy giảm chức năng chuyển hóa của cơ thể; và yếu tố di truyền đóng vai trò nền tảng. Tương ứng với đó, theo YHCT, các yếu tố như ẩm thực bất điều gây tổn thương Tỳ, làm thấp trệ hóa đàm; thói quen ít vận động được mô tả qua các khái niệm “cửu ngoại thương khí, cửu tọa thương nhục”; tình chí uất kết làm tổn hại chức năng tạng phủ; tuổi cao dẫn đến suy giảm thiên quý và công năng tạng phủ; cùng với tình trạng tiên thiên bất túc đều là những căn nguyên quan trọng hình thành chứng đàm ẩm. Về biểu hiện lâm sàng, người mắc RLLM thường có tăng lipid máu, thừa cân, béo phì, tăng huyết áp và nguy cơ cao mắc các bệnh lý tim mạch, trong khi người thuộc thể đàm thấp trong YHCT thường biểu hiện cảm giác nặng nề, huyền vựng, tâm quý và các rối loạn chức năng toàn thân. Trên cơ sở những điểm tương đồng đó, định hướng điều trị của hai hệ thống y học đều nhấn mạnh vai trò của việc điều chỉnh chế độ ăn uống, sinh hoạt và luyện tập; trong đó YHHĐ sử dụng các biện pháp thay đổi lối sống kết hợp thuốc điều hòa chuyển hóa, còn YHCT chú trọng các phương pháp kiện vận tạng phủ, trừ đàm thấp, phối hợp với luyện tập khí công dưỡng sinh và sử dụng các vị thuốc phù hợp.

Từ kết quả nghiên cứu và những nhận định ban đầu về tính, vị, quy kinh của lá bơ có thể được suy luận lá bơ là một dược liệu hóa đàm, có vị đắng, tính hàn hoặc lương. Theo YHCT, vị đắng thuộc tính hạ, có khuynh hướng làm giáng và làm khô, nhờ đó có khả năng phá trệ và tiêu kết. Trong bệnh lý đàm ẩm, đặc biệt là đàm kết tồn lưu lâu ngày, đàm thường gây trở ngại cho sự vận hành của khí và thủy dịch, dẫn đến tình trạng ứ trệ kéo dài. Vị đắng với đặc tính giáng hạ và hóa kết có thể góp phần làm

tiêu trừ các yếu tố ứ trệ này, từ đó hỗ trợ quá trình tiêu đàm và phục hồi sự vận hành bình thường của khí hóa trong cơ thể. Tính hàn hoặc lương có tác dụng chủ yếu là thanh giải nhiệt tà và làm dịu các phản ứng bệnh lý do nhiệt gây ra. Khi nhiệt tà được thanh trừ, môi trường bệnh lý thuận lợi cho sự hình thành và tồn lưu của đàm cũng được cải thiện, qua đó hỗ trợ gián tiếp cho quá trình hóa đàm. Cách suy luận này vừa tuân thủ nguyên tắc lý – pháp – phương – dược vừa cung cấp cơ sở lý luận vững chắc để nghiên cứu và ứng dụng lá bơ trong điều trị chứng đàm thấp và rối loạn lipid máu, mở ra hướng nghiên cứu mới cho YHCT kết hợp lý luận hiện đại.

Các nghiên cứu hiện tại chỉ ra rằng thể đàm thấp không chỉ là một khái niệm trong YHCT mà còn có mối liên hệ rõ ràng với rối loạn chuyển hóa, trong đó có RLLM. Điều này phản ánh rằng các biểu hiện lâm sàng của chứng đàm thấp như tích tụ thấp, rối loạn vận hành thủy dịch có thể tương ứng với những bất thường chuyển hóa quan sát được trong khoa học hiện đại bao gồm tăng TG, TC, LDL-C, giảm HDL-C [106]. Ngược lại, từ góc nhìn dược lý, những dược liệu có tiềm năng điều chỉnh RLLM như lá bơ cũng có thể có cơ chế trừ đàm ẩm trong YHCT.

KẾT LUẬN

5.1. Kết luận về độc tính bán trường diễn của “Chế phẩm lá bo”

“Chế phẩm lá bo” liều 0.24g/kg/ngày và liều cao gấp 3 lần lâm sàng 0.72g/kg/ngày chưa xác định được độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng bằng đường uống.

5.2. Kết luận về tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của “Chế phẩm lá bo” trên mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế nội sinh

“Chế phẩm lá bo” ở cả 2 mức liều 0,48g/kg/ngày và liều 1,44g/kg/ngày làm giảm có ý nghĩa thống kê nồng độ triglycerid so với lô mô hình trên chuột nhắt trắng gây mô hình rối loạn lipid máu bằng P-407.

“Chế phẩm lá bo” ở cả 2 mức liều 0,48g/kg/ngày và liều 1,44g/kg/ngày có xu hướng làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần và nồng độ non-HDL cholesterol; đồng thời có xu hướng làm tăng nồng độ HDL-C so với lô mô hình trên chuột nhắt trắng gây mô hình rối loạn lipid máu bằng P-407.

KHUYẾN NGHỊ

Dựa trên kết quả thu thập được trên đề tài của chúng tôi, nhóm nghiên cứu kiến nghị:

- Thực hiện thêm trên các mô hình nghiên cứu độc tính thời gian dài hơn để đánh giá và nhận định chính xác hơn đối với sản phẩm nghiên cứu.
- Đánh giá thêm tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của “Chế phẩm lá bơ” trên mô hình gây rối loạn lipid máu theo cơ chế ngoại sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. National survey on the risk factors of noncommunicable diseases in Viet Nam, 2021. <<https://www.who.int/publications/i/item/9789290620266>>, accessed: 12/03/2025.
2. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., and Shaw J. (2006). Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*, **23**(5), 469–480.
3. Wang Q., Dong L., Jian Z., et al. (2017). Effectiveness of a PRECEDE-based education intervention on quality of life in elderly patients with chronic heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*, **17**(1), 262.
4. Phạm Tử Dương (2002). Hội chứng rối loạn lipid máu và vữa xơ động mạch. *Bài giảng sau đại học Cục Quân Y*. Hà Nội, 11–18.
5. Botham K.M. and Mayes P.A. (2023). Lipids of Physiologic Significance. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 32nd Edition, McGraw Hill Education, New York, NY.
6. Tạ Thành Văn, Đặng Thị Ngọc Dung (2020). Hóa học Lipid. *Hóa sinh*. Nhà xuất bản Y học, 118–131.
7. Nelson C.L., Cox M.M., and Hoskins A.A. (2021), *Lehninger principles of biochemistry*, Macmillan Learning.
8. Wengrofsky P., Lee J., Makaryus A.N., et al. (2019). Dyslipidemia and Its Role in the Pathogenesis of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Implications for Evaluation and Targets for Treatment of Dyslipidemia Based on Recent Guidelines. *Dyslipidemia*. IntechOpen.
9. Gabani M., Shapiro M.D., and Toth P.P. (2023). The Role of Triglyceride-rich Lipoproteins and Their Remnants in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Eur Cardiol*, **18**, e56.
10. Pappan N., Awosika A.O., and Rehman A. (2025). Dyslipidemia. *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

11. Mosca S., Araújo G., Costa V., et al. (2022). Dyslipidemia Diagnosis and Treatment: Risk Stratification in Children and Adolescents. *J Nutr Metab*, **2022**, 4782344.
12. Kopin L. and Lowenstein C. (2017). Dyslipidemia. *Ann Intern Med*, **167**(11), ITC81–ITC96.
13. Arvanitis M. and Lowenstein C.J. (2023). Dyslipidemia. *Ann Intern Med*, **176**(6), ITC81–ITC96.
14. Sampson M., Ballout R.A., Soffer D., et al. (2021). A new phenotypic classification system for dyslipidemias based on the standard lipid panel. *Lipids in Health and Disease*, **20**(1), 170.
15. De Gennes J.L. (1994). [Frameworks of recognition and classification of primary hyperlipidemia]. *Bull Acad Natl Med*, **178**(3), 381–388; discussion 388-391.
16. Beaumont J.L., Carlson L.A., Cooper G.R., et al. (1970). Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. *Bull World Health Organ*, **43**(6), 891–915.
17. Lippincott Williams & Wilkins (1972). Classification of Hyperlipidemias and Hyperlipoproteinemias. *Circulation*, **45**(2), 501–508.
18. Reiner Ž., Catapano A.L., De Backer G., et al. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, **32**(14), 1769–1818.
19. Dron J.S. and Hegele R.A. (2020). Genetics of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*, **11**, 455.
20. Mosca S., Araújo G., Costa V., et al. (2022). Dyslipidemia Diagnosis and Treatment: Risk Stratification in Children and Adolescents. *J Nutr Metab*, **2022**, 4782344.

21. Mosca S., Araújo G., Costa V., et al. (2022). Dyslipidemia Diagnosis and Treatment: Risk Stratification in Children and Adolescents. *J Nutr Metab*, **2022**, 4782344.
22. Bayraktar R., Bertilaccio M.T.S., and Calin G.A. (2019). The Interaction Between Two Worlds: MicroRNAs and Toll-Like Receptors. *Front Immunol*, **10**, 1053.
23. Khalafi M., Sakhaei M.H., Kazeminasab F., et al. (2023). Exercise training, dietary intervention, or combined interventions and their effects on lipid profiles in adults with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, **33**(9), 1662–1683.
24. Đào Văn Phan (2021). Thuốc điều trị rối loạn lipoprotein máu. *Dược lý lâm sàng*. NXB Y học, 188–194.
25. Park S., Lee J., Seok J.W., et al. (2024). Comprehensive lifestyle modification interventions for metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Nurs Scholarsh*, **56**(2), 249–259.
26. Li J.-J., Zhao S.-P., Zhao D., et al. (2023). 2023 Chinese guideline for lipid management. *Front Pharmacol*, **14**, 1190934.
27. Sizar O., Khare S., Patel P., et al. (2024). Statin Medications. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
28. Singh G. and Correa R. (2025). Fibrate Medications. *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
29. Djadjo S. and Bajaj T. (2025). Niacin. *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
30. McKenney J. (2003). Niacin for dyslipidemia: considerations in product selection. *Am J Health Syst Pharm*, **60**(10), 995–1005.
31. Boden W.E., Sidhu M.S., and Toth P.P. (2014). The therapeutic role of niacin in dyslipidemia management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, **19**(2), 141–158.
32. Nutescu E.A. and Shapiro N.L. (2003). Ezetimibe: a selective cholesterol absorption inhibitor. *Pharmacotherapy*, **23**(11), 1463–1474.

33. Scheen A.J. (2004). [Ezetimibe (Ezetrol)]. *Rev Med Liege*, **59**(4), 246–250.
34. Brar K. (2004). Ezetimibe (Zetia). *Med J Armed Forces India*, **60**(4), 388–389.
35. McClintick D.J. and Giugliano R.P. (2023). Ups and downs in PCSK9 inhibition in the cardiovascular arena: a review. *Curr Opin Lipidol*, **34**(6), 243–251.
36. Hoàng Bảo Châu (2010). Nội khoa Y học cổ truyền. Nhà xuất bản Thời đại, 163–173; 370–375; 539–552.
37. Hải Thượng Lãn Ông (2012). Hải thượng Y tông tâm lĩnh, quyển 1. Nhà xuất bản Y học, 332–333, 352–356.
38. Nguyễn Bá Tĩnh (1998). Tuệ Tĩnh toàn tập. Nhà xuất bản Y học, 245–248.
39. Tuệ Tĩnh (1993). Nam dược thần hiệu. Nhà xuất bản Y học, 87–90.
40. Học viện Trung y Nam Kinh (1992). Trung y học khái luận, tái bản lần 3. Lớp Giảng viên Viện Đông y dịch, Hà Nội.
41. Trần Thúy, Vũ Nam, Nguyễn Văn Toại (2005), *Lý luận Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học.
42. Trường Đại học y Hà Nội, Khoa Y học cổ truyền (2014). Nội kinh. Nhà xuất bản Y học, 107–161.
43. Trần Quốc Bảo (2017). Lý luận cơ bản Y học cổ truyền. Nhà xuất bản Y học, 193–325; 420–432.
44. Zhang Z. and Hu J. (2016). Recent Advances and Perspective of Studies on Phlegm Syndrome in Chinese Medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2016**(1), 6463270.
45. Nguyễn Nhược Kim (1996). Đàm và phương pháp điều trị đàm qua các bài thuốc cổ phương. Tạp chí Y học cổ truyền, 11, 7–8.
46. Dịch: Chu Văn Phong (2004). Đàm chứng. *Đông y chẩn đoán học*. NXB Đông y dược Trung Quốc, 171–172.
47. Trần Thúy, Trương Việt Bình, Đào Thanh Thủy (1996). Đàm ẩm. *Chuyên đề nội khoa y học cổ truyền*. Nhà xuất bản Y học, 392–399.

48. 中華人民共和國衛生部 (2002). 中藥新藥臨床研究指導則. 北京. 中國醫藥科技出版社, 86.

Bộ Y tế nước Cộng hòa Nhân dân Trung Hoa (2002). Hướng dẫn nghiên cứu lâm sàng thuốc Trung dược mới. Bắc Kinh: Nhà xuất bản Khoa học Kỹ thuật Y Dược Trung Quốc, tr. 86.

49. 邓中甲 (2021), 方剂学, 中国中医药出版社.

Đặng Trung Giáp (2021). Phương tễ học. Nhà xuất bản Trung Y Dược Trung Quốc.

50. 贾波 · 李冀 (2012), 方剂学, 上海科学技术出版社.

Giả Ba, Lý Ký (2012). Phương tễ học. Nhà xuất bản Khoa học Kỹ thuật Thượng Hải.

51. Lê Bảo Lưu (2021). Phương tễ học. Nhà xuất bản Y học, 89, 124, 130, 135, 139, 274.

52. Bộ Y tế (2015), *Quyết định về việc ban hành “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu,”*.

53. Viện Dược liệu (2006), *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật.

54. Leon C., Wasan K.M., Sachs-Barrable K., et al. (2006). Acute P-407 administration to mice causes hypercholesterolemia by inducing cholesterolgenesis and down-regulating low-density lipoprotein receptor expression. *Pharm Res*, **23**(7), 1597–1607.

55. Usharani P., Merugu P.L., and Nutalapati C. (2019). Evaluation of the effects of a standardized aqueous extract of *Phyllanthus emblica* fruits on endothelial dysfunction, oxidative stress, systemic inflammation and lipid profile in subjects with metabolic syndrome: a randomised, double blind, placebo controlled clinical study. *BMC Complement Altern Med*, **19**, 97.

56. Lin H.-Y., Lin C.-H., Kuo Y.-H., et al. (2024). Antidiabetic and Antihyperlipidemic Activities and Molecular Mechanisms of *Phyllanthus emblica* L. Extract in Mice on a High-Fat Diet. *Curr Issues Mol Biol*, **46(9)**, 10492–10529.
57. Dai N., Zhao F., Fang M., et al. (2022). *Gynostemma pentaphyllum* for dyslipidemia: A systematic review of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*, **13**.
58. Wang J. and Ryu H.K. (2015). The effects of *Momordica charantia* on obesity and lipid profiles of mice fed a high-fat diet. *Nutr Res Pract*, **9(5)**, 489–495.
59. Amini M.R., Rasaei N., Jalalzadeh M., et al. (2024). The Effects of Bitter Melon (*Mormordica charantia*) on Lipid Profile: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Phytother Res*, **38(12)**, 5949–5961.
60. Sahebkar A., Pirro M., Banach M., et al. (2018). Lipid-lowering activity of artichoke extracts: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*, **58(15)**, 2549–2556.
61. Mokhtari I., Shahat A.A., Noman O.M., et al. (2024). Effects of *Cynara scolymus* L. Bract Extract on Lipid Metabolism Disorders Through Modulation of HMG-CoA Reductase, Apo A-1, PCSK-9, p-AMPK, SREBP-2, and CYP2E1 Expression. *Metabolites*, **14(12)**, 728.
62. Nguyễn Thùy Hương, Nguyễn Minh Trang, Hoàng Thị Liên (2013). Nghiên cứu tác dụng của viên nén “Hạ mỡ” trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu. *Y học thực hành*, 10, 101–104.
63. Trần Thị Hồng Ngải, Nguyễn Duy Thuần, Nguyễn Thế Thịnh (2017). Nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn chuyển hóa lipid máu trên mô hình nội sinh. **10/2017**, 30–34.
64. Tạ Thu Thủy, Trần Quốc Bình (2016). Đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của cao lỏng Đại an trên lâm sàng. *Tạp chí y học thực hành*, 1, 174–177.

65. Phuong P.T., Binh P.Q., Minh D.T.H., et al. (2021). Effects of Hamo NK hard capsule on serum lipid profiles in dyslipidemia experimental animals. *TCNCYH*, **141(5)**, 10–18.
66. Phạm Thuỷ Phương (2022). Tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của viên nang cứng “hạ mỡ NK” trên lâm sàng. *TCNCYH*, **156(8)**, 74–83.
67. Bergh B.O. (1986). *Persea Americana. Handbook of Flowering*. CRC Press.
68. Tabeshpour J., Razavi B.M., and Hosseinzadeh H. (2017). Effects of Avocado (*Persea americana*) on Metabolic Syndrome: A Comprehensive Systematic Review. *Phytotherapy Research*, **31(6)**, 819–837.
69. Brai B.I.C., Odetola A.A., and Agomo P.U. (2007). Hypoglycemic and Hypocholesterolemic Potential of *Persea americana* Leaf Extracts. *Journal of Medicinal Food*, **10(2)**, 356–360.
70. 李亚婷, 李强, 李娜 (2023). 牛油果油对肥胖小鼠体重、血清生化指标和肝脏中胆固醇代谢相关基因表达的影响. *动物营养学报*, **35(11)**, 7389–7400.
- Lý Á Đình, Lý Cường, Lý Na (2023). Ảnh hưởng của dầu bơ đến khối lượng cơ thể, các chỉ số sinh hóa huyết thanh và biểu hiện các gen liên quan đến chuyển hóa cholesterol tại gan ở chuột béo phì. *Tạp chí Dinh dưỡng Động vật*, **35(11)**, 7389–7400
71. Precious Adesola A., Sunday Abiodun M., and Oluwole Steve I. (2025). Nutritional, phytochemical and functional properties of avocado (*Persea Americana* Mill) leaf: Evaluation of its derivative extraction. *Food Chemistry Advances*, **6**, 100869.
72. Osakabe N., Shimizu T., Fujii Y., et al. (2024). Sensory Nutrition and Bitterness and Astringency of Polyphenols. *Biomolecules*, **14(2)**.
73. Adeyemi O.O., Okpo S.O., and Ogunti O.O. (2002). Analgesic and anti-inflammatory effects of the aqueous extract of leaves of *Persea americana* Mill (Lauraceae). *Fitoterapia*, **73(5)**, 375–380.

74. Le T.N.C., Nguyen V.L., Vo M.T., et al. (2025). Anti-Helicobacter pylori and anti-inflammatory activities of Persea americana leaf extract and its isolated avocadene: a promising natural therapeutic candidate. *Nat Prod Res*, 1–10.
75. Ogunmoyole T., Dada I., and Adebamigbe O.A. (2021). Ameliorative potentials of Persea americana leaf extract on toxicants - induced oxidative assault in multiple organs of wistar albino rat. *Clin Phytosci*, **7**(1), 27.
76. Bộ Y tế (2017). *Dược điển Việt Nam V*. Nhà xuất bản Y học.
77. Busia K. (2024). Herbal Medicine Dosage Standardisation. *Journal of Herbal Medicine*, **46**, 100889.
78. Turner B. (2001). Organization for Economic Co-Operation and Development (OECD). *The Statesman's Yearbook 2002: The Politics, Cultures and Economies of the World*. Palgrave Macmillan UK, London, 49–50.
79. Millar J.S., Cromley D.A., McCoy M.G., et al. (2005). Determining hepatic triglyceride production in mice: comparison of poloxamer 407 with Triton WR-1339. *J Lipid Res*, **46**(9), 2023–2028.
80. Bemidinezhad A., Zojaji S.A., Taraz Jamshidi S., et al. (2023). Evaluation of acute, subacute, and subchronic toxicity of a hepatoprotective herbal formulation. *Toxicology Reports*, **11**, 452–459.
81. Lv F., Li P., Yuan N., et al. (2024). Toxicological safety evaluation of zengye granule through acute and 30-day toxicity studies in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **318**, 116884.
82. World Health Organization (2000). General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine.
<<https://www.who.int/publications/i/item/9789241506090>>
83. Browne P., Friedman K.P., Boekelheide K., et al. (2024). Adverse effects in traditional and alternative toxicity tests. *Regul Toxicol Pharmacol*, **148**, 105579.
84. OECD (2025). Test No. 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents. *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4*.

85. Lazic S.E., Semenova E., and Williams D.P. (2020). Determining organ weight toxicity with Bayesian causal models: Improving on the analysis of relative organ weights. *Sci Rep*, **10**(1), 6625.
86. Arika W., Nyamai D., Ndile M., et al. (2016). Hematological Markers of In Vivo Toxicity. *Journal of Hematology & Thromboembolic Diseases*, **04**.
87. Ambali S.F., Ayo J.O., Esievo K.A.N., et al. (2011). Hemotoxicity Induced by Chronic Chlorpyrifos Exposure in *Wistar* Rats: Mitigating Effect of Vitamin C. *Vet Med Int*, **2011**, 945439.
88. WHO (1999). Indicators for monitoring national drug policies: A practical manual, second edition. 162–163.
89. Organization W.H. (2007), *WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues*, World Health Organization.
90. Juma I. (2025). A review on avocado (*Persea americana* Mill.) leaf: morphology, nutritional and phytochemical profiles, functional properties, health benefits, and toxicity. *Genet Resour Crop Evol*, **72**(8), 9087–9103.
91. Huang W., Percie du Sert N., Vollert J., et al. (2020). General Principles of Preclinical Study Design. *Handb Exp Pharmacol*, **257**, 55–69.
92. Mamadou K., N’Goran M.K., Eugene K., et al. (2016). Acute toxicity and hypoglycaemic activity of the leaf extracts of *Persea americana* Mill. (Lauraceae) in *Wistar* rats. *Afr J Pharm Pharmacol*, **10**(33), 690–698.
93. Yakubu M.A., Adedapo A.A., Oyagbemi A.A., et al. (2025). Acute and sub-chronic toxicity assessment of methanol leaf extract of *Persea americana* (avocado) in *Wistar* rats. *JASVM*, **10**(3), 310–324.
94. Binh P.Q., Anh P.T.V., Hien D.T.T., et al. TOXICITY EVALUATION OF ACUTE AND SUB-CHRONIC ORAL TOXICITY OF HAMO NK HARD CAPSULE IN EXPERIMENTAL ANIMALS. *JMR*, **136**(12), 31–39.

95. Kellner A., Correll J.W., and Ladd A.T. (1951). Sustained hyperlipemia induced in rabbits by means of intravenously injected surface-active agents. *J Exp Med*, **93**(4), 373–384.
96. Palmer W.K., Emeson E.E., and Johnston T.P. (1997). The poloxamer 407-induced hyperlipidemic atherogenic animal model. *Med Sci Sports Exerc*, **29**(11), 1416–1421.
97. Friedman M. and Byers S.O. (1957). Mechanism underlying hypercholesteremia induced by triton WR-1339. *Am J Physiol*, **190**(3), 439–445.
98. Daher C.F., Baroody G.M., and Howland R.J. (2003). Effect of a surfactant, Tween 80, on the formation and secretion of chylomicrons in the rat. *Food Chem Toxicol*, **41**(4), 575–582.
99. Chaudhary H.R. and Brocks D.R. (2013). The single dose poloxamer 407 model of hyperlipidemia; systemic effects on lipids assessed using pharmacokinetic methods, and its effects on adipokines. *J Pharm Pharm Sci*, **16**(1), 65–73.
100. McNamara J.R., Cohn J.S., Wilson P.W., et al. (1990). Calculated values for low-density lipoprotein cholesterol in the assessment of lipid abnormalities and coronary disease risk. *Clin Chem*, **36**(1), 36–42.
101. Johnston T.P., Baker J.C., Hall D., et al. (2000). Regression of poloxamer 407-induced atherosclerotic lesions in C57BL/6 mice using atorvastatin. *Atherosclerosis*, **149**(2), 303–313.
102. Mohamed A.S., Ibrahim W.M., Zaki N.I., et al. (2019). Effectiveness of *Coelatura aegyptiaca* Extract Combination with Atorvastatin on Experimentally Induced Hyperlipidemia in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, **2019**, 9726137.
103. Kolawole O.T., Kolawole S.O., Ayankunle A.A., et al. (2012). Methanol Leaf Extract of *Persea americana* Protects Rats against Cholesterol-Induced Hyperlipidemia. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 235–242.

104. Juma I. (2024). Nature's Pharmacy: Avocado (*Persea americana* Mill.) Leaves as a Novel Therapeutic Agent for Diabetes, Hypertension, High Cholesterol, Gastric Ulcers, Kidney Stones and Gout. **13**.
105. Kouamé N.M., Koffi C., N'Zoué K.S., et al. (2019). Comparative Antidiabetic Activity of Aqueous, Ethanol, and Methanol Leaf Extracts of *Persea americana* and Their Effectiveness in Type 2 Diabetic Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, **2019**, 5984570.
106. Ma Y., Yao H., Yang W., et al. (2017). Correlation between Traditional Chinese Medicine Constitution and Dyslipidemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*, **2017**, 1896746.