

Đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của chế phẩm CB-02 theo mô hình ngoại sinh trên động vật thực nghiệm

Assessment of the lipid-regulating effects of the CB-02 formulation in an exogenous hyperlipidemia animal model

Hoàng Lan Hiệp^{1*}, Nguyễn Đình Nhân¹,
Nguyễn Hoàng Ngân², Lê Hồng Phú¹,
và Phan Văn Thuận¹

¹Viện Y học cổ truyền Quân đội,
²Học viện Quân y

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của chế phẩm CB-02 trên mô hình tăng lipid máu ngoại sinh ở chuột thực nghiệm. **Đối tượng và phương pháp:** Mô hình rối loạn lipid máu được gây ra trên chuột cống trắng Wistar bằng hỗn hợp dầu cholesterol theo phương pháp của Nassiri cải tiến. Tổng cộng 50 chuột được chia thành 5 nhóm (n = 10): Nhóm chứng sinh lý, nhóm mô hình bệnh, hai nhóm điều trị bằng CB-02 với liều 336mg/kg và 672mg/kg, và nhóm đối chứng tham chiếu sử dụng atorvastatin 10mg/kg. Các chỉ số lipid máu gồm cholesterol toàn phần (TC), triglycerid (TG), lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C), lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C) và chỉ số xơ vữa (Atherogenic Index - A.I) được theo dõi vào ngày 0, 14 và 28. **Kết quả:** Chế phẩm CB-02 cho thấy hiệu quả điều chỉnh rối loạn lipid máu rõ rệt: Làm giảm nồng độ TC, TG, LDL-C và A.I, đồng thời làm tăng HDL-C có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Cả hai liều CB-02 đều cho hiệu quả tương đương với atorvastatin ở liều tham chiếu sau 14 và 28 ngày sử dụng điều trị. **Kết luận:** Chế phẩm CB-02 với liều 336mg/kg và 672mg/kg có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu rõ rệt trên động vật thực nghiệm, tương đương thuốc điều trị là atorvastatin 10mg/kg. Kết quả bước đầu cho thấy tiềm năng ứng dụng của CB-02 trong điều chỉnh rối loạn lipid máu.

Từ khóa: Chế phẩm CB-02, rối loạn lipid máu, mô hình ngoại sinh.

Summary

Objective: This study aimed to evaluate the effects of the CB-02 formulation in modulating dyslipidemia in an experimental rat model of exogenous hyperlipidemia. **Subject and method:** A model of dyslipidemia was established in Wistar rats using a modified cholesterol-oil mixture, based on a modified method of Nassiri et al. A total of 50 rats were randomly divided into five groups (n = 10 each): A physiological control group, a disease model group, two CB-02 treatment groups (336mg/kg and 672mg/kg), and a reference control group receiving atorvastatin at a dose of 10mg/kg. Blood lipid indices, including total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and the atherogenic index (A.I), were measured on days 0, 14, and 28. **Result:** CB-02 demonstrated significant lipid-modulating effects, with statistically significant reductions in TC, TG, LDL-C, and A.I, along with an increase in HDL-C (p<0.05). Both tested doses of CB-02

Ngày nhận bài: 21/4/2025, ngày chấp nhận đăng: 12/6/2025

* Tác giả liên hệ: hoanghiệp.yhct@gmail.com - Viện Y học cổ truyền Quân đội

showed comparable efficacy to the reference dose of atorvastatin after 14 and 28 days of treatment.

Conclusion: CB-02 at doses of 336mg/kg and 672mg/kg exerted significant lipid-modulating effects in a rat model of exogenous hyperlipidemia, comparable to those of atorvastatin at 10mg/kg. These preliminary results suggest the potential applicability of CB-02 in the management of dyslipidemia.

Keywords: CB-02 formulation, dyslipidemia, exogenous model.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn lipid máu (RLLPM) là một trong những yếu tố nguy cơ chính dẫn đến các bệnh lý tim mạch như bệnh mạch vành và tai biến mạch máu não. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO, 2024), bệnh tim mạch là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong toàn cầu, chiếm trên 30% tổng số ca tử vong¹. Tại Việt Nam, tình trạng RLLPM đang ngày càng phổ biến, đặc biệt do lối sống ít vận động, chế độ ăn nhiều chất béo, căng thẳng kéo dài và thói quen hút thuốc lá. Kết quả điều tra dinh dưỡng toàn quốc năm 2023 cho thấy khoảng 41,6% người trưởng thành có ít nhất một chỉ số lipid máu bất thường; trong đó, tăng LDL-C chiếm 64,2%, tăng triglycerid chiếm 36,8%, và giảm HDL-C chiếm 23,1%².

Hiện nay, statin, điển hình là atorvastatin, là thuốc điều trị chuẩn cho RLLPM nhờ khả năng ức chế enzyme HMG-CoA reductase, giảm tổng hợp cholesterol nội sinh. Tuy nhiên, việc sử dụng kéo dài statin có thể dẫn đến tác dụng phụ như tăng men gan, đau cơ, hoặc tăng nguy cơ đái tháo đường type 2, làm hạn chế khả năng tuân thủ điều trị lâu dài³. Do đó, nhu cầu phát triển các chế phẩm từ dược liệu có hiệu quả hạ lipid, ít độc tính và an toàn khi sử dụng dài hạn là rất cần thiết.

Trong y học cổ truyền, nhiều dược liệu đã được chứng minh có tác dụng điều chỉnh rối loạn chuyển hóa lipid. Giảo cổ lam chứa gypenosides - các saponin có khả năng ức chế HMG-CoA reductase, đồng thời tăng hoạt động của enzyme lipoprotein lipase (LPL), giúp chuyển hóa TG và LDL-C^{4,5}. Ngoài ra, giảo cổ lam còn có flavonoid như quercetin, rutin, kaempferol và acid chlorogenic giúp chống oxy hóa, ngăn quá trình oxy hóa LDL-C, một trong những bước khởi đầu của xơ vữa động mạch⁶. Thạch học tía có chứa polysaccharide và alkaloid giúp điều hòa enzyme C7αH, tăng chuyển hóa cholesterol thành acid mật, đồng thời cải thiện chức năng gan - cơ

quan chính chuyển hóa lipid^{7,8}. Chiết xuất từ Me rừng (*Phyllanthus emblica*) cũng đã được chứng minh làm tăng biểu hiện LDL receptor và giảm hoạt tính HMG-CoA reductase⁹.

Tuy nhiên, hiện chưa có nghiên cứu hệ thống nào đánh giá hiệu quả phối hợp của các dược liệu này trong một chế phẩm bào chế hoàn chỉnh. CB-02 là chế phẩm dạng viên nang cứng kết hợp ba dược liệu trên. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu của CB-02 trên mô hình thực nghiệm tăng lipid máu ngoại sinh ở chuột Wistar, từ đó cung cấp cơ sở khoa học cho việc ứng dụng trên lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu sử dụng 50 chuột cống trắng dòng Wistar, 2 giống, khỏe mạnh, 7-8 tuần tuổi, cân nặng trung bình 180-200g. Chuột được cấp bởi Bộ môn Động vật thí nghiệm - Học viện Quân y, được nuôi trong điều kiện tiêu chuẩn: Nhiệt độ 22-25°C, độ ẩm 55 ± 10%, chu kỳ sáng/tối 12/12 giờ, thức ăn dạng viên và nước đun sôi để nguội được cung cấp tự do. Chuột được thích nghi tối thiểu 7 ngày trước thí nghiệm và được theo dõi sức khỏe hàng ngày trong suốt 28 ngày thử nghiệm.

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 10/2022 đến tháng 6/2023 tại Viện Đào tạo Dược - Học viện Quân y.

2.2. Phương pháp

Tiến hành nghiên cứu theo mô hình của Nassiri và cộng sự (2009), được Nguyễn Trọng Thông cải tiến^{10,11}. Chuột cống trắng (chủng Wistar) đủ tiêu chuẩn thí nghiệm, được phân ngẫu nhiên vào 5 lô, mỗi lô 10 con.

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

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

Lô 3 (trị 1): Hàng ngày uống hỗn hợp dầu cholesterol 10ml/kg, sau 2 giờ uống mẫu thử liều 336mg/kg (tương đương với liều điều trị trên lâm sàng).

Lô 4 (trị 2): Hàng ngày uống hỗn hợp dầu cholesterol 10ml/kg, sau 2 giờ uống mẫu thử liều 672mg/kg (gấp 2 lần liều điều trị trên lâm sàng).

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

Thuốc nghiên cứu: Chế phẩm CB-02 (viên nang cứng CB-02) được bóc loại bỏ vỏ nang, thu thập dạng bột thuốc, hòa với nước cất tạo hỗn dịch đặc (1 gram chế phẩm pha với 1,5ml nước cất) để cho chuột uống qua đường miệng bằng ống sonde, 1 lần/ngày trong 28 ngày. Liều 336mg/kg được lựa chọn tương đương liều điều trị trung bình trên người theo công thức quy đổi liều theo diện tích bề mặt cơ thể (Reagan-Shaw và cộng sự 2008)^{12,13}. Liều

672mg/kg là gấp đôi liều điều trị, nhằm đánh giá đáp ứng theo liều.

Thuốc đối chứng: Atorvastatin (Lipitor 10mg, Pfizer) được pha loãng và cho chuột uống qua đường miệng 1 lần/ngày, tương đương liều điều trị thông thường trên người, cũng quy đổi theo công thức Reagan-Shaw^{12,13}.

Máu được lấy vào ngày 0, 14 và 28 qua tĩnh mạch đùi, đảm bảo vô khuẩn. Mẫu máu được ly tâm để tách huyết thanh, sau đó định lượng các chỉ số lipid máu gồm: Tổng cholesterol (TC), triglycerid (TG), LDL-C, HDL-C và chỉ số xơ vữa (Atherogenic index - A.I). Chỉ số A.I được tính theo công thức: $A.I = (TC - HDL-C)/HDL-C$.

Xử lý số liệu

Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0. Các biến định lượng được trình bày dưới dạng trung bình $\pm$ SD. Đối với các so sánh hai nhóm độc lập, sử dụng kiểm định T-Test nếu biến có phân phối chuẩn; nếu không, sử dụng kiểm định Mann-Whitney. Mức ý nghĩa thống kê được xác định tại $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

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

Kết quả được trình bày ở Bảng 1.

Bảng 1. Thay đổi hàm lượng cholesterol toàn phần trong máu chuột

Thời điểm xét nghiệm Lô nghiên cứu	Chỉ số cholesterol toàn phần (mmol/l) (n = 10 ở mỗi lô, $\bar{X} \pm SD$)			
	Trước thí nghiệm (a)	Sau 14 ngày (b)	Sau 28 ngày (c)	p
Chứng sinh lý (1)	1,99 ± 0,32	2,05 ± 0,51	2,10 ± 0,31	p>0,05
Mô hình (2)	1,97 ± 0,27	3,31 ± 0,57	4,20 ± 0,56	p _a <0,01
Trị 1 (3)	1,85 ± 0,28	2,80 ± 0,48*	3,29 ± 0,76**	
Trị 2 (4)	1,91 ± 0,30	2,67 ± 0,39**	3,21 ± 0,53**	
Tham chiếu (5)	1,98 ± 0,40	2,69 ± 0,36**	3,27 ± 0,68**	
p	> 0,05	p _{3,4-5} ; p ₃₋₄ >0,05	p _{3,4-5} ; p ₃₋₄ >0,05	-
		p ₋₁ < 0,01; * p ₋₂ < 0,05; ** p ₋₂ < 0,01		

* p-1: p so sánh các nhóm với nhóm 1

Nhận xét:

Chuột uống hỗn hợp dầu cholesterol đã làm tăng rõ rệt hàm lượng cholesterol trong máu, thể hiện:

So với lô chứng sinh lý, tại các thời điểm sau 14 và sau 28 ngày, hàm lượng cholesterol toàn phần trong máu chuột ở các lô từ lô 2 đến lô 5 đều tăng có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,01$.

So sánh trong cùng một lô, các lô chuột từ lô 2 đến lô 5 có hàm lượng cholesterol toàn phần trong máu tại các thời điểm sau 14 và 28 ngày tăng có ý nghĩa thống kê so với trước thí nghiệm, với $p < 0,01$.

Lô thuốc thử và atorvastatin đều thể hiện rõ tác dụng hạ cholesterol toàn phần trong máu, thể hiện:

Tại thời điểm sau 14 ngày, lô Trị 2 và lô dùng thuốc tham chiếu atorvastatin có hàm lượng cholesterol toàn phần trong máu thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,01$, lô Trị 1 giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Lô trị 1, lô trị 2 và lô tham chiếu thay đổi hàm lượng cholesterol không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$

Tại thời điểm sau 28 ngày, lô trị 1, lô trị 2, và lô tham chiếu atorvastatin có hàm lượng cholesterol toàn phần trong máu đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,01$. Ngoài ra, chỉ số cholesterol ở 3 lô điều trị thuốc thử và atorvastatin thay đổi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2. Sự thay đổi hàm lượng triglycerit (TG) máu chuột

Kết quả được trình bày ở Bảng 2.

Bảng 2. Thay đổi hàm lượng TG trong máu chuột

Thời điểm xét nghiệm Lô nghiên cứu	Chỉ số triglycerit (mmol/l), (n = 10 ở mỗi lô, $\bar{X} \pm SD$)			
	Trước thí nghiệm (a)	Sau 14 ngày (b)	Sau 28 ngày (c)	p
Chứng sinh lý (1)	0,71 ± 0,12	0,74 ± 0,14	0,73 ± 0,12	p>0,05
Mô hình (2)	0,76 ± 0,13	0,92 ± 0,17 [#] △	1,03 ± 0,18 ^{##} ▲	[#] p _{-a} <0,05 ^{##} p _{-a} <0,01
Trị 1 (3)	0,72 ± 0,11	0,83 ± 0,11	0,91 ± 0,12 [#] ▲*	
Trị 2 (4)	0,73 ± 0,14	0,79 ± 0,12	0,86 ± 0,13 [#] ▲*	
Tham chiếu (5)	0,75 ± 0,12	0,81 ± 0,08	0,89 ± 0,12 [#] ▲*	-
p	> 0,05	p ₋₂ > 0,05	p _{3,4-5} ; p ₃₋₄ > 0,05	
		△p ₁ <0,05; ▲p ₁ <0,01; *p ₃ >0,05		

Nhận xét:

Chuột uống hỗn hợp dầu cholesterol đã làm tăng rõ rệt hàm lượng TG trong máu, thể hiện:

So với lô chứng sinh lý, tại các thời điểm sau 14 và sau 28 ngày, hàm lượng TG trong máu chuột ở các lô từ lô 2 đến lô 5 đều tăng. Ở lô 2 sự tăng có ý nghĩa thống kê tại cả thời điểm sau 14 ngày và sau 28 ngày với $p < 0,05$ và $p < 0,01$ (tương ứng). Ở các lô từ lô 3 đến lô 5, tại thời điểm sau 28 ngày, hàm lượng TG tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

So sánh trong cùng một lô, tại thời điểm sau 14 ngày hàm lượng TG ở lô mô hình lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với trước thí nghiệm ($p < 0,05$); tại thời điểm sau 28 ngày, hàm lượng TG ở các lô mô hình và

các lô dùng thuốc lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với trước thí nghiệm ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

Thuốc thử và atorvastatin đều thể hiện tác dụng hạ TG trong máu, thể hiện:

Tại thời điểm sau 14 ngày, hàm lượng TG trong máu chuột ở lô các lô dùng thuốc đều thấp hơn so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Tại thời điểm sau 28 ngày, hàm lượng TG trong máu chuột ở lô các lô dùng thuốc đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$). Còn sự thay đổi hàm lượng TG giữa 3 lô dùng thuốc là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3. Sự thay đổi hàm lượng HDL-cholesterol máu chuột

Kết quả được trình bày ở Bảng 3.

Bảng 3. Thay đổi hàm lượng HDL-cholesterol máu chuột

Thời điểm xét nghiệm Lô nghiên cứu	Chỉ số HDL-cholesterol (mmol/l), (n = 10 ở mỗi lô, $\bar{X} \pm SD$)		
	Trước thí nghiệm (a)	Sau 14 ngày (b)	Sau 28 ngày (c)
Chứng sinh lý (1)	0,95 $\pm$ 0,17	0,94 $\pm$ 0,13	0,98 $\pm$ 0,11
Mô hình (2)	0,94 $\pm$ 0,22	0,90 $\pm$ 0,10	0,88 $\pm$ 0,11
Trị 1 (3)	0,89 $\pm$ 0,20	0,98 $\pm$ 0,08*	0,99 $\pm$ 0,11*
Trị 2 (4)	0,90 $\pm$ 0,25	1,01 $\pm$ 0,13*	1,02 $\pm$ 0,13*
Tham chiếu (5)	0,91 $\pm$ 0,23	0,99 $\pm$ 0,10*	1,01 $\pm$ 0,12*
p	>0,05		

Nhận xét: So sánh tại cùng một thời điểm sau 14 và 28 ngày, hàm lượng HDL-cholesterol ở các lô dùng thuốc đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$). Ở cả thời điểm 14 ngày và 28 ngày, sự khác biệt chỉ số HDL-cholesterol giữa các Lô trị 1, Lô trị 2 và lô tham chiếu không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.4. Sự thay đổi hàm lượng LDL-cholesterol máu chuột

Kết quả được trình bày ở Bảng 4.

Bảng 4. Thay đổi hàm lượng LDL-cholesterol máu chuột

Thời điểm xét nghiệm Lô nghiên cứu	Chỉ số LDL-cholesterol (mmol/l), (n = 10 ở mỗi lô, $\bar{X} \pm SD$)			
	Trước thí nghiệm (a)	Sau 14 ngày (b)	Sau 28 ngày (c)	p
Chứng sinh lý (1)	0,72 ± 0,23	0,77 ± 0,42	0,80 ± 0,25	p>0,05
Mô hình (2)	0,69 ± 0,24	1,99 ± 0,62	2,85 ± 0,63	p _a <0,01
Trị 1 (3)	0,63 ± 0,14	1,44 ± 0,44	1,88 ± 0,65*	
Trị 2 (4)	0,68 ± 0,15	1,30 ± 0,34*	1,79 ± 0,61**	
Tham chiếu (5)	0,75 ± 0,25	1,33 ± 0,43*	1,86 ± 0,62**	
p	> 0,05	p ₂₋₁ < 0,01; * p ₂ < 0,05; ** p ₂ < 0,01 p ₃₋₄₋₅ >0,05; p ₃₋₄ >0,05		-

Nhận xét:

Chuột uống hỗn hợp dầu cholesterol đã làm tăng rõ rệt hàm lượng LDL-cholesterol trong máu, thể hiện:

So với lô chứng sinh lý, tại các thời điểm sau 14 và sau 28 ngày, hàm lượng LDL-cholesterol trong máu chuột ở các lô từ lô 2 đến lô 5 đều tăng có ý nghĩa thống kê so với lô 1 (chứng sinh lý), với $p < 0,01$.

So sánh trong cùng một lô, các lô chuột từ lô 2 đến lô 5 có hàm lượng LDL-cholesterol trong máu tại các thời điểm sau 14 và 28 ngày tăng có ý nghĩa thống kê so với trước thí nghiệm, với $p < 0,01$.

Viên nang cứng CB-02 và atorvastatin đều thể hiện rõ tác dụng hạ cholesterol toàn phần trong máu, thể hiện:

Tại thời điểm sau 14 ngày, lô trị 1, lô trị 2 và lô tham chiếu có hàm lượng LDL-cholesterol trong máu thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).

Tại thời điểm sau 28 ngày, lô trị 1, trị 2, và lô tham chiếu có hàm lượng LDL-cholesterol trong máu thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$ và $p < 0,01$).

Ở cả 2 thời điểm 14 ngày và 28 ngày, sự khác biệt chỉ số LDL-cholesterol của Lô trị 1, Lô trị 2 và lô tham chiếu không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

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

Kết quả được trình bày ở Bảng 5.

Bảng 5. Thay đổi chỉ số Atherogenic index (A.I)

Thời điểm xét nghiệm Lô nghiên cứu	Chỉ số Atherogenic index (A.I), ($n = 10$, $\bar{X} \pm SD$)			
	Trước thí nghiệm (a)	Sau 14 ngày (b)	Sau 28 ngày (c)	p
Chứng sinh lý (1)	$1,12 \pm 0,39$	$1,16 \pm 0,32$	$1,16 \pm 0,25$	$p > 0,05$
Mô hình (2)	$1,17 \pm 0,42$	$2,76 \pm 0,88^{\Delta\#}$	$3,87 \pm 1,19^{\Delta\#}$	$\# p_a < 0,05$ $^{\#} p_a < 0,01$
Trị 1 (3)	$1,12 \pm 0,29$	$1,86 \pm 0,47^{*\#}$	$2,30 \pm 0,56^{\Delta***}$	
Trị 2 (4)	$1,21 \pm 0,38$	$1,68 \pm 0,44^{**}$	$2,21 \pm 0,78^{\Delta***}$	
Tham chiếu (5)	$1,22 \pm 0,32$	$1,76 \pm 0,58^{**}$	$2,24 \pm 0,53^{\Delta***}$	
p	$> 0,05$	$\Delta p_{-1} < 0,05$; $^{\Delta} p_{-1} < 0,01$; $^* p_{-2} < 0,05$; $^{**} p_{-2} < 0,01$ $p_{3,4-5} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$		-

Nhận xét:

Chuột uống hỗn hợp dầu cholesterol đã làm tăng chỉ số Atherogenic index (A.I), thể hiện:

So với lô chứng sinh lý, tại các thời điểm sau 14 và sau 28 ngày, các lô chuột từ lô 2 đến lô 5 có chỉ số Atherogenic index (A.I) đều cao hơn. Chỉ số này ở lô mô hình tại cả 2 thời điểm sau 14 và 28 ngày, và lô Trị 1 tại thời điểm sau 28 ngày tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; ở lô Trị 2 và lô tham chiếu tại thời điểm sau 28 ngày tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

So sánh trong cùng một lô, các lô chuột từ lô 2 đến lô 5 có chỉ số Atherogenic index (A.I) tại các thời điểm sau 14 và 28 ngày đều tăng so với trước thí nghiệm. Chỉ số này ở lô mô hình tại cả 2 thời điểm sau 14 và 28 ngày tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; ở lô Trị 1 tại cả 2 thời điểm sau 14 và 28 ngày, ở lô Trị 2 và lô tham chiếu tại thời điểm sau 28 ngày tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Thuốc thử và atorvastatin đều thể hiện tác dụng hạ chỉ số Atherogenic index (A.I), thể hiện:

Tại thời điểm sau 14 ngày và sau 28 ngày, các lô dùng thuốc thử và lô dùng thuốc tham chiếu

atorvastatin đều có chỉ số Atherogenic index (A.I) giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình, với $p < 0,01$ (ở lô 3 tại thời điểm sau 28 ngày, lô 4, 5 tại cả 2 thời điểm sau 14 và 28 ngày) và $p < 0,05$ (ở lô 3 tại thời điểm sau 14 ngày).

Ở cả 2 thời điểm 14 ngày và 28 ngày, sự khác biệt chỉ số AI giữa các Lô trị 1, Lô trị 2 và lô tham chiếu không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng mô hình gây tăng lipid máu ngoại sinh theo phương pháp của Nassiri và cộng sự (2009) được cải tiến bởi Nguyễn Trọng Thông và cộng sự (2013) ^{10, 11}. Mô hình sử dụng hỗn hợp dầu cholesterol có bổ sung acid cholic và PTU giúp làm tăng hấp thu cholesterol và giảm chuyển hoá cholesterol thành acid mật - từ đó tạo được mô hình ổn định, đồng nhất trong thời gian ngắn. Việc áp dụng mô hình này trên chuột cống trắng Wistar tại Việt Nam cho thấy độ phù hợp cao và khả năng đánh giá chính xác hiệu quả điều trị của các thuốc.

Chế phẩm CB-02 được bào chế dưới dạng viên nang cứng (Viên nang cứng CB-02) đạt tiêu chuẩn cơ sở, nghiên cứu, bào chế tại Học viện Quân y, và sản xuất tại Công ty Cổ phần dược phẩm Phú Tín (Thường Tín - Hà Nội). Mỗi viên nang CB-02 chứa 400mg bột cao khô CB-02 tương ứng với các dược liệu Bột cao khô me rừng (*Phyllanthus emblica* L.) 224mg, Bột cao khô Thạch học tía (*Dendrobium catenatum* Lindl) 86mg, Bột cao khô Giảo cổ lam (*Gynostemma pentaphyllum*) 90mg. Để xác định liều dùng của thuốc trên động vật thực nghiệm, chúng tôi dựa vào nguyên tắc ngoại suy liều với hệ số ngoại suy trên chuột cống trắng là 7^{12, 13}. Như vậy với liều dùng trên lâm sàng là 48mg cao/kg TLCT người/24giờ (6 viên nang cứng CB-02/ ngày/người), liều ngoại suy trên chuột cống trắng sẽ là 336mg/kg/24giờ. Trong nghiên cứu, chuột cống trắng được dùng thuốc chế phẩm CB-02 ở Lô trị 1 (liều 336mg/kg/24giờ tương đương liều dùng trên lâm sàng), Lô trị 2 (liều 672mg/kg/24giờ gấp 2 liều dùng tương đương trên lâm sàng).

Kết quả nghiên cứu cho thấy, sau khi sử dụng CB-02 với hai liều 336mg/kg và 672mg/kg trong 14 và 28 ngày điều trị, các chỉ số lipid máu của chuột được cải thiện rõ rệt ở các chỉ số TC; TG; LDL-C; Atherogenic index và làm tăng HDL-C. Các thay đổi này đều có ý nghĩa thống kê và không có sự khác biệt so với nhóm dùng atorvastatin 10mg/kg ($p>0,05$), cho thấy hiệu quả điều trị của CB-02 tương đương với statin - thuốc điều trị chuẩn hiện nay.

Những thay đổi có ý nghĩa thống kê này phù hợp với các cơ chế sinh học đã được công bố trong y văn liên quan đến các thành phần của CB-02. Gypenosides trong Giảo cổ lam đã được chứng minh có khả năng ức chế enzym HMG-CoA reductase - enzym then chốt trong con đường tổng hợp cholesterol nội sinh tại gan - và đồng thời hoạt hóa lipoprotein lipase (LPL), từ đó thúc đẩy chuyển hóa triglycerid và VLDL-C. Cơ chế này có thể góp phần lý giải cho sự giảm rõ rệt của TG và LDL-C được ghi nhận trong nghiên cứu^{4,5}. Bên cạnh đó, sự hiện diện của các hợp chất flavonoid (quercetin, kaempferol, rutin) và acid chlorogenic trong công thức còn mang lại tác dụng chống oxy hóa mạnh, giúp ngăn

cản quá trình oxy hóa LDL-C - yếu tố quan trọng trong hình thành mảng xơ vữa động mạch. Sự cải thiện A.I ở nhóm dùng CB-02 là bằng chứng gián tiếp cho thấy tác dụng này có thể đã được phát huy trên thực nghiệm⁶. Thạch học tía - một thành phần khác trong chế phẩm - được biết đến với hàm lượng polysaccharide, alkaloid và dendrobium có khả năng điều hòa enzym cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1), qua đó tăng chuyển hóa cholesterol thành acid mật và thúc đẩy thải trừ cholesterol qua gan. Đồng thời, các nghiên cứu gần đây cũng cho thấy chiết xuất từ *Dendrobium* có tác dụng bảo vệ tế bào gan và hỗ trợ điều hòa chuyển hóa lipid⁷. Ngoài ra, *Dendrobium* cải thiện chức năng gan - cơ quan chính chuyển hóa lipid, nhờ đó hỗ trợ điều chỉnh lipid máu và hạn chế tổn thương gan do chế độ ăn nhiều cholesterol⁸. Me rừng: rất giàu vitamin C, acid ellagic và polyphenol. Theo nghiên cứu của Antony và cộng sự (2006), chiết xuất từ *P. emblica* có tác dụng làm giảm lipid máu và cải thiện chỉ số xơ vữa do tăng biểu hiện LDL receptor và giảm hoạt tính HMG-CoA reductase⁹. Nghiên cứu của Yokozawa et al. (2003) cũng cho thấy dịch chiết từ *P. emblica* làm giảm TC, TG, LDL-C và tăng HDL-C trên chuột gây rối loạn chuyển hóa¹⁴.

So với các chế phẩm y học cổ truyền đã nghiên cứu trước đây cho thấy CB-02 có nhiều ưu điểm. Cao lỏng Đại An (Tạ Thu Thủy, 2016) ở liều 4,8–9,6 g/kg giúp giảm TC, LDL-C nhưng tác dụng tăng HDL-C không rõ rệt. Cốm hạ mỡ máu (Nguyễn Thị Ngọc Châu, 2019) gồm nhiều vị thuốc như Sơn tra, Trạch tả, Hạ khô thảo, có tác dụng giảm TC 25,1%, LDL-C 39% nhưng tác dụng cải thiện A.I chưa rõ rệt, thời gian dùng 4 tuần. Gần đây, viên nang Tiêu tích giáng phì - HV (Lê Huyền Trang, 2024) giúp giảm rõ rệt TC, TG, LDL-C, A.I sau 4 tuần, tuy nhiên chỉ có tác dụng tăng nhẹ HDL-C (dưới 10%), và liều điều trị cao hơn CB-02 (442,8–1328mg/kg/ngày).

Đáng chú ý, một nghiên cứu lâm sàng của Zhang và cộng sự (2012) về trà giảo cổ lam trên người cho thấy sau 12 tuần sử dụng, HDL-C tăng ~13% và LDL-C giảm ~23%. Kết quả này tương đương với mức cải thiện quan sát được ở chuột dùng CB-02 sau 4 tuần trong nghiên cứu của chúng

tôi, gợi ý rằng CB-02 có tiềm năng ứng dụng hiệu quả trên lâm sàng trong thời gian ngắn hơn nhờ sự phối hợp các dược liệu ⁴.

Như vậy, có thể thấy rằng CB-02 là một chế phẩm hạ lipid máu có triển vọng, hội tụ ưu điểm của các dược liệu, vừa tác động giảm lipid "xấu" (TC, LDL-C, non-HDL-C) vừa tăng lipid "tốt" (HDL-C), qua đó cải thiện chỉ số nguy cơ tim mạch. Hiệu quả đạt được tương đương với atorvastatin liều 10mg/kg cân nặng. CB-02 bước đầu có thể được xem là lựa chọn thay thế hoặc phối hợp với statin trong kiểm soát RLLPM.

V. KẾT LUẬN

Chế phẩm CB-02 (viên nang cứng CB-02) liều 336mg/kg/ngày và liều 672mg/kg/ngày có tác dụng tốt trong điều chỉnh rối loạn lipid máu theo mô hình ngoại, tương đương với atorvastatin liều 10mg/kg cân nặng: Làm giảm các chỉ số xét nghiệm lipid trong máu, gồm: Hàm lượng TG, cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol, chỉ số vữa xơ mạch (chỉ số Atherogenic index - A.I). Làm tăng HDL-cholesterol trong máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- World Health Organization (2024) *Cardiovascular diseases (CVDs) Key facts*. Geneva: WHO. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- Viện Dinh dưỡng Quốc gia (2023) *Điều tra Dinh dưỡng Toàn quốc 2023 - Báo cáo tổng quan*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2023.
- Bộ Y tế (2015) *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết - chuyển hóa*. Nhà xuất bản Y học. Hà Nội, tr. 208-219.
- Zhang Z, Li B, Xu P, & Yang J (2012) *Hypolipidemic effect of Gynostemma pentaphyllum in hyperlipidemic subjects: A randomized controlled trial*. *Lipids in Health and Disease* 11(1): 10.
- Megalli S, Aktan F, Davies NM, & Roufogalis BD (2005) *Pharmacological effects of Gynostemma pentaphyllum extract on lipid metabolism in rats*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 57(2): 259-265.
- Liu J, Li X, Lin J et al (2018) *Antioxidant and lipid-lowering effects of flavonoids from Gynostemma pentaphyllum in high-fat diet rats*. *Food and Chemical Toxicology* 113: 68-75.
- Lin X, Zhang X, Wang Y et al (2020) *Polysaccharides from Dendrobium species: Structure and biological activity*. *Carbohydrate Polymers* 237: 111-125.
- Zhao Y, Zhang L, Liu Y et al (2021) *Hepatoprotective activity of Dendrobium officinale polysaccharide against high-fat-diet-induced liver injury in rats*. *Journal of Ethnopharmacology* 269: 113-121.
- Antony B, Merina B, Iyer V et al (2006) *Clinical evaluation of the hypolipidemic effect of Emblica officinalis fruit extract in hyperlipidemic patients*. *Phytomedicine* 13(9-10): 565-571.
- Nassiri-Asl M, Zamansoltani F, Abbasi E, Daneshi MM, Zangivand AA (2009) *Effects of Urtica dioica extract on lipid profile in hypercholesterolemic rats*. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 7(5): 428-433.
- Nguyễn Trọng Thông, Nguyễn Phương Thanh (2013) *Xây dựng mô hình gây rối loạn lipid máu bằng hỗn hợp dầu cholesterol chứa lượng thấp acid cholic trên chuột cống trắng*. Tạp chí Nghiên cứu Dược và thông tin thuốc, số 5.
- Reagan-Shaw S, Nihal M & Ahmad N (2008) *Dose translation from animal to human studies revisited*. *FASEB Journal* 22(3): 659-661.
- Bộ Y tế, Cục Khoa học công nghệ và đào tạo (2015) *Quyết định về việc ban hành dược liệu chuyên môn*. Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu, số 141/QĐ-K2ĐT.
- Yokozawa T, Kim HY, Kim HJ et al (2003) *Amla (Emblica officinalis Gaertn.) prevents dyslipidemia and oxidative stress in rats*. *Life Sciences* 73(21): 2667-2678.