

EFFICACY OF XUEFU ZHUYU DECOCTION FOR TREATMENT OF MODERATE TO SEVERE CANCER PAIN: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Le Thuy Chi, Nguyen Truong Nam, Le Tien Dat, Nguyen Duy Tuan*

Phenikaa University - Yen Nghia Ward, Ha Dong Dist, Hanoi City, Vietnam

Received: 25/09/2024

Revised: 09/10/2024; Accepted: 22/01/2025

ABSTRACT

This systematic review and meta-analysis evaluates efficacy of Xuefu Zhuyu decoction in patients with moderate to severe cancer pain. Four databases, including PubMed, Cochrane Library, CNKI and Wanfang Data, were searched from inception through 2024 August 8th. We selected randomized controlled trials that studied patients with moderate to severe cancer pain and compared plus Opioids versus Opioids alone. Outcomes were incidence of pain relief and pain intensity. Risk ratio (RR) or standardized mean difference (SMD) with 95% confidence interval (CI) were used to evaluate treatment effects. A total of 8 RCT with 448 patients in Xuefu Zhuyu decoction group and 446 patients in opioid group were included. Compared with opioid group, Xuefu Zhuyu decoction group had a higher incidence of pain relief (RR = 1,27; 95%CI = 1,17 to 1,39; $p < 0,001$) and lower pain intensity (SMD = -1,28; 95%CI = -2,13 to -0,42; $p < 0,001$). Xuefu Zhuyu decoction in combination with Opioids improved pain relief in patients with moderate to severe cancer pain compared to Opioids alone.

Keywords: Xuefu zhuyu decoction, traditional medicine, cancer pain, meta-analysis.

*Corresponding author

Email: tuan.nguyenduy@phenikaa-uni.edu.vn **Phone:** (+84) 828991883 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD1.2010**

TỔNG QUAN HỆ THỐNG VÀ PHÂN TÍCH GỘP HIỆU QUẢ GIẢM ĐAU CỦA BÀI THUỐC HUYẾT PHỦ TRỰC Ứ THANG ĐỐI VỚI ĐAU DO UNG THƯ MỨC ĐỘ VỪA ĐẾN NẶNG

Lê Thùy Chi, Nguyễn Trường Nam, Lê Tiến Đạt, Nguyễn Duy Tuân*

Trường Đại học Phenikaa - P. Yên Nghĩa, Q. Hà Đông, Tp. Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 25/09/2024

Chỉnh sửa ngày: 09/10/2024; Ngày duyệt đăng: 22/01/2025

TÓM TẮT

Nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp nhằm đánh giá hiệu quả giảm đau của bài thuốc Huyết phủ trực ứ thang trên bệnh nhân đau do ung thư mức độ vừa đến nặng. 4 cơ sở dữ liệu, bao gồm: PubMed, Cochrane Library, CNKI và Wanfang Data, đã được tìm kiếm đến ngày 8/8/2024. Các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng so sánh Huyết phủ trực ứ thang kết hợp Opioids với Opioids đơn thuần trên bệnh nhân ung thư có cơn đau vừa đến nặng được lựa chọn. Các chỉ số nghiên cứu bao gồm tỷ lệ giảm đau và cường độ đau. Tỷ lệ rủi ro (RR) hoặc hiệu số trung bình chuẩn hóa (SMD) với khoảng tin cậy 95% (CI) đã được sử dụng để đánh giá hiệu quả điều trị. 8 nghiên cứu với 894 bệnh nhân đã được đưa vào phân tích gộp. Nhóm sử dụng kết hợp Huyết phủ trực ứ thang với Opioids có tỷ lệ giảm đau cao hơn (RR = 1,27; 95%CI = 1,17-1,39; $p < 0,001$) và cường độ đau thấp hơn (SMD = -1,28; 95%CI = -2,13 đến -0,42; $p < 0,001$). Huyết phủ trực ứ thang kết hợp với Opioids đã cải thiện tình trạng đau ở bệnh nhân ung thư có cơn đau vừa đến nặng so với chỉ sử dụng Opioids đơn thuần.

Từ khóa: Huyết phủ trực ứ thang, thuốc y học cổ truyền, đau do ung thư, phân tích gộp.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đau là một trong những triệu chứng phổ biến nhất của bệnh nhân ung thư. Đau mức độ vừa đến nặng đã được ghi nhận ở 59% bệnh nhân trong giai đoạn điều trị ung thư, 64% ở những bệnh nhân mắc ung thư giai đoạn tiên triển/di căn, và 33% ở những bệnh nhân đã hoàn tất quá trình điều trị [1]. 50% bệnh nhân ung thư có triệu chứng đau không được kiểm soát đau đúng mức [2]. Đau ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng cuộc sống của người bệnh cũng như gia đình họ và xã hội. Quản lý đau do ung thư đang là một thách thức to lớn.

Hiện nay, Opioids vẫn đang đóng vai trò quan trọng nhất trong điều trị đau do ung thư mức độ vừa đến nặng, nhưng có đến 1/3 số bệnh nhân không đáp ứng hoặc đáp ứng kém với Opioids [3]. Điều trị bằng Opioids trong thời gian dài có thể dẫn đến tình trạng dung nạp Opioids, giảm hiệu quả và gia tăng tình trạng nghiện, lạm dụng Opioids [4]. Hơn nữa, phần lớn bệnh nhân điều trị bằng Opioids gặp phải các tác dụng không mong muốn như táo bón, nôn và buồn nôn, dẫn đến phải từ bỏ điều trị [4]. Vì vậy việc tìm ra những phương pháp mới điều trị đau do ung thư vẫn đang là nhu cầu cấp thiết.

Những năm gần đây, việc sử dụng thuốc y học cổ truyền kết hợp với Opioids trong điều trị đau do ung thư đã cho thấy những kết quả đầy hứa hẹn. Theo y học cổ truyền,

khí huyết ứ trệ, tạng phủ kinh lạc không lưu thông là một trong những cơ chế chính gây ra đau. Huyết phủ trực ứ thang xuất xứ từ tác phẩm Y Lâm Cái Thác của Vương Nhậm Thanh đời nhà Thanh, Trung Quốc, là một bài thuốc tiêu biểu có tác dụng hoạt huyết hóa ứ, thông lạc chỉ thống giảm đau. Đã có các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng báo cáo dùng kết hợp Opioids với Huyết phủ trực ứ thang giúp làm tăng hiệu quả giảm đau và cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư [5], [6]. Trong bối cảnh sự gia tăng rõ rệt các bằng chứng về vai trò của bài thuốc Huyết phủ trực ứ thang trong điều trị đau do ung thư, vẫn chưa có nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp nào đánh giá hiệu quả giảm đau của Huyết phủ trực ứ thang đối với đau do ung thư mức độ vừa đến nặng để cung cấp những bằng chứng có độ tin cậy cao cho thực hành lâm sàng. Mặt khác, mặc dù nhiều thử nghiệm lâm sàng báo cáo về hiệu quả của Huyết phủ trực ứ thang nhưng cũng có những thử nghiệm lâm sàng không ủng hộ kết quả này [7]. Vì vậy chúng tôi quyết định thực hiện nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp này để đánh giá hiệu quả giảm đau của bài thuốc Huyết phủ trực ứ thang đối với đau do ung thư mức độ vừa đến nặng, từ đó có thể cung cấp những bằng chứng y học có độ tin cậy cao cho thực hành lâm sàng.

*Tác giả liên hệ

Email: tuan.nguyenduy@phenikaa-uni.edu.vn Điện thoại: (+84) 828991883 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD1.2010>

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp được thực hiện từng bước theo bảng kiểm PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) phiên bản 2020 [8].

2.2. Nguồn dữ liệu và chiến lược tìm kiếm

Chúng tôi đã tìm kiếm các bài báo trong 4 cơ sở dữ liệu điện tử lớn về các nghiên cứu trong lĩnh vực y sinh học của thế giới và Trung Quốc là PubMed, Cochrane Library, CNKI (Chinese National Knowledge Infrastructure) và Wanfang Data. Giới hạn thời gian công bố là từ khi bắt đầu thành lập mỗi cơ sở dữ liệu cho đến ngày 8/8/2024. Không có hạn chế về ngôn ngữ đối với bất kỳ tìm kiếm nào.

Các bài báo được tìm kiếm trên 4 cơ sở dữ liệu trên với các từ khóa tương ứng bằng tiếng Anh và tiếng Trung: “đau do ung thư”, “huyết phủ trực ứ thang”, “thuốc y học cổ truyền”, “thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên”.

2.3. Tiêu chuẩn nạp vào và tiêu chuẩn loại trừ

Chúng tôi đã đưa vào phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với các tiêu chuẩn sau:

- Bệnh nhân ung thư được chẩn đoán dựa trên giải phẫu bệnh hoặc tế bào học, hoặc có kết quả đáng tin cậy từ các xét nghiệm chỉ điểm u, kết hợp với các triệu chứng lâm sàng, đồng thời kèm theo triệu chứng đau mức độ vừa đến nặng, đau mức độ vừa đến nặng được định nghĩa là những người có điểm số trên thang NRS (Numerical Rating Scale) ≥ 4 , hoặc điểm số trên thang VAS (Visual Analog Scale) $\geq 4,5$.

- So sánh bài thuốc Huyết phủ trực ứ thang kết hợp với Opioids (nhóm Huyết phủ trực ứ thang) và Opioids đường uống đơn thuần (nhóm Opioids).

- Chỉ số quan sát đầu ra là tỷ lệ giảm đau hoặc cường độ đau.

Các bài tổng quan hệ thống, nghiên cứu ca bệnh, chuỗi ca bệnh, tài liệu hội nghị, thí nghiệm trên động vật, hoặc các nghiên cứu trong ống nghiệm đã bị loại trừ.

2.4. Chỉ số quan sát

Chúng tôi trích xuất dữ liệu và phân tích gộp 2 chỉ số từ các nghiên cứu gốc là tỷ lệ giảm đau và cường độ đau. Cường độ đau được xác định theo thang điểm NRS hoặc VAS. Tỷ lệ giảm đau bao gồm giảm đau hoàn toàn (complete relief - CR) và giảm đau một phần (partial relief - PR); giảm đau nhẹ (mild relief - MR) và không giảm đau (no relief - NR) không được tính vào tỷ lệ giảm đau. Định nghĩa cụ thể về CR, PR, MR và NR theo 2 thang điểm VAS và NRS:

- CR: Tỷ lệ giảm điểm VAS/NRS $> 75\%$.

- PR: $50\% < \text{Tỷ lệ giảm điểm VAS/NRS} < 75\%$, giảm đau đáng kể, giấc ngủ không bị ảnh hưởng.

- MR: $25\% < \text{Tỷ lệ giảm điểm VAS/NRS} < 50\%$, đau giảm so với trước nhưng vẫn còn đau nhiều.

- NR: Tỷ lệ giảm điểm VAS/NRS $< 25\%$, không giảm đau.

2.5. Các bước tuyển chọn, sàng lọc tài liệu và trích xuất dữ liệu

Các nghiên cứu được sàng lọc độc lập bởi hai tác giả (LTC và LTD). Phần mềm Endnote X9 được sử dụng để quản lý, kiểm tra, loại bỏ các nghiên cứu trùng lặp. Tiêu đề và tóm tắt của mỗi nghiên cứu được sàng lọc trước tiên để loại bỏ những nghiên cứu không phù hợp. Tiến hành đọc toàn văn để xác định những nghiên cứu phù hợp theo tiêu chuẩn nạp vào và loại trừ, đồng thời chú thích rõ nguyên nhân cho các nghiên cứu bị loại. Các bất đồng được giải quyết thông qua thảo luận giữa hai tác giả hoặc xin ý kiến tác giả thứ ba nếu cần thiết.

Các dữ liệu được trích xuất từ các nghiên cứu gốc được đưa vào phân tích bao gồm: tên tác giả và năm công bố, loại Opioids, liều dùng của Huyết phủ trực ứ thang và Opioids, đặc điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu (cơ mẫu, độ tuổi, loại ung thư, giai đoạn ung thư, cường độ đau và thời gian nghiên cứu), và các chỉ số quan sát.

2.6. Đánh giá chất lượng các nghiên cứu nạp vào

Chúng tôi sử dụng công cụ Cochrane Risk of Bias 2 (RoB-2) để đánh giá chất lượng của mỗi nghiên cứu nạp vào dựa trên 5 tiêu chí: quy trình phân bổ ngẫu nhiên, sai lệch so với can thiệp dự kiến, mất số liệu kết quả đầu ra, đo lường kết quả đầu ra và lựa chọn kết quả báo cáo. Các bất đồng được giải quyết thông qua thảo luận giữa hai tác giả hoặc hỏi ý kiến tác giả thứ ba nếu cần thiết.

2.7. Phân tích dữ liệu

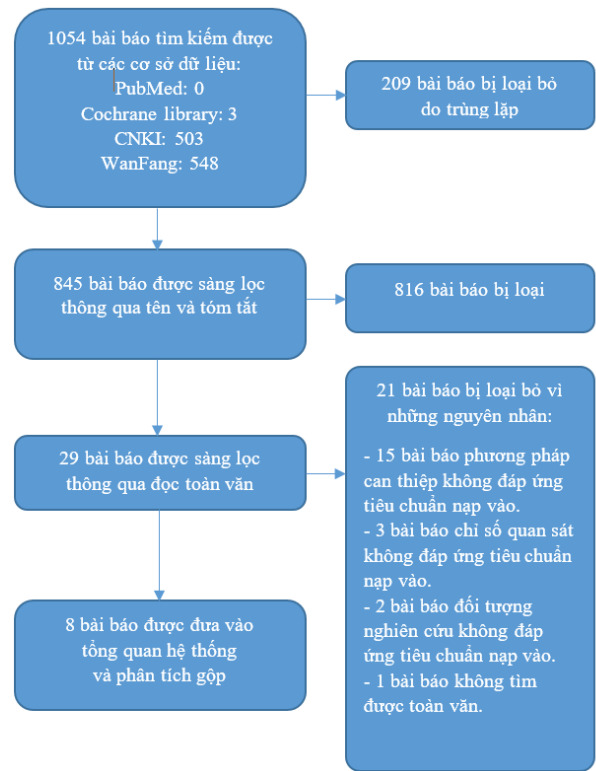
Phần mềm RevMan5.4 được sử dụng cho phân tích gộp. Chúng tôi sử dụng tỷ lệ rủi ro (RR) với khoảng tin cậy (CI) 95% cho các biến nhị phân và hiệu số trung bình chuẩn hóa (SMD) với 95%CI cho các biến liên tục để đánh giá hiệu quả điều trị. Thống kê I^2 được tính toán để đánh giá mức độ không đồng nhất giữa các nghiên cứu. $I^2 < 50\%$ thể hiện sự đồng nhất giữa các nghiên cứu, khi đó mô hình hiệu ứng cố định được sử dụng để tiến hành phân tích số liệu. $I^2 > 50\%$ thể hiện sự không đồng nhất giữa các nghiên cứu, trong trường hợp này mô hình hiệu ứng ngẫu nhiên được sử dụng để tiến hành phân tích số liệu. Biểu đồ phễu trực quan và Egger's test được sử dụng để đánh giá thiên lệch xuất bản nếu có ít nhất 10 nghiên cứu được bao gồm cho mỗi chỉ số quan sát.

3. KẾT QUẢ

3.1. Kết quả tìm kiếm và đặc điểm của các nghiên cứu nạp vào

1054 bài báo được tìm thấy ở 4 cơ sở dữ liệu, 8 nghiên cứu đủ điều kiện đã được đưa vào đánh giá tổng quan và phân tích gộp (hình 1).

Cả 8 nghiên cứu đều được tiến hành và công bố ở Trung Quốc trong khoảng thời gian từ năm 2014-2023. Tất cả nghiên cứu gốc đều sử dụng phương pháp can thiệp là Opioids kết hợp với Huyết phủ trực úc thang, nhóm đối chứng chỉ sử dụng Opioids đơn thuần. Morphine được sử dụng trong 6 nghiên cứu, Oxycodone được sử dụng trong 1 nghiên cứu và 1 nghiên cứu không báo cáo rõ loại Opioids được sử dụng. Các loại ung thư chủ yếu là ung thư phổi, gan, dạ dày, đại trực tràng. Thời gian nghiên cứu từ 14-180 ngày. Đặc điểm chi tiết của 8 nghiên cứu gốc được trình bày trong bảng 1.



Hình 1. Sơ đồ tìm kiếm và tuyển chọn các nghiên cứu

Bảng 1. Tóm tắt thông tin của các nghiên cứu gốc được đưa vào phân tích gộp

Nghiên cứu	Liều lượng HP-TUT	Liều lượng Opioid	Loại UT	Giai đoạn UT	Cỡ mẫu nhóm T	Cỡ mẫu nhóm C	Tuổi trung bình ± SD nhóm T	Tuổi trung bình ± SD nhóm C	Cường độ đau	Thời gian nghiên cứu (ngày)	Phương pháp làm mù/ Phương pháp chia nhóm ngẫu nhiên
Li, 2017	150 ml, ngày 2 lần	Oxycodone Hydrochloride 10 mg, ngày 2 lần	Hỗn hợp ^(a)	NR	60 (38 M, 22 F)	60 (39 M, 21 F)	51,1 ± 17,8	50,9 ± 18,4	Vừa đến nặng	14	NR/NR
Cheng, 2020	250 ml, ngày 2 lần	Morphine 10-30 mg, ngày 2 lần	UT phổi, UT gan, UT dạ dày, UT đại trực tràng	NR	40 (24 M, 16 F)	40 (22 M, 18 F)	61,1 ± 5,6	60,2 ± 6,1	Vừa đến nặng	28	NR/NR
Zheng, 2022	200 ml, ngày 2 lần	Morphine	NR	III-IV	115 (59 M, 56 F)	113 (61 M, 52 F)	61,9 ± 9,7	62,1 ± 9,4	Vừa đến nặng	21	NR/NR

Nghiên cứu	Liều lượng HP-TUT	Liều lượng Opioid	Loại UT	Giai đoạn UT	Cỡ mẫu nhóm T	Cỡ mẫu nhóm C	Tuổi trung bình \pm SD nhóm T	Tuổi trung bình \pm SD nhóm C	Cường độ đau	Thời gian nghiên cứu (ngày)	Phương pháp làm mù/ Phương pháp chia nhóm ngẫu nhiên
Ning, 2017	200 ml, ngày 2 lần	Morphin 10-30 mg, ngày 2 lần	UT phổi, UT gan, UT dạ dày, UT đại trực tràng	III-IV	33 (19 M, 14 F)	40 (27 M, 13 F)	56,8 \pm 2,2	56,4 \pm 2,0	Vừa đến nặng	30	NR/NR
Zhang, 2023	200 ml, ngày 2 lần	Morphin 10 mg, ngày 2 lần	UT gan	III-IV	54 (28 M, 26 F)	54 (30 M, 24 F)	65,5 \pm 1,5	65,7 \pm 1,3	Vừa đến nặng	28	NR/NR
Bao, 2018	200 ml, ngày 2 lần	Morphin 10-30 mg, ngày 2 lần	UT phổi, UT gan, UT dạ dày, UT đại trực tràng	III-IV	26 (13 M, 13 F)	26 (12 M, 14 F)	57,5 \pm 7,1	56,9 \pm 4,5	Vừa đến nặng	30	NR/NR
Chen, 2014	250 ml, ngày 2 lần	Morphin 10-30 mg, ngày 2 lần	UT phổi, UT gan, UT dạ dày, UT đại trực tràng	III-IV	50 (26 M, 24 F)	50 (28 M, 22 F)	62,0 \pm 13,0	59,0 \pm 15,0	Nặng	180	NR/NR
Li, 2018	- 200 ml, ngày 2 lần trong 10 ngày đầu - 10g, ngày 3 lần trong 20 ngày tiếp	Thuốc giảm đau 3 bậc ^(b)	NR	NR	80 (50 M, 30 F) ^(c)		55,1 \pm 5,2		Vừa đến nặng	90	NR/NR

Chú giải chữ viết tắt trong bảng 1:

- HPTUT: Huyết phù trực ứ thang; UT: Ung thư; T: Nhóm can thiệp; C: Nhóm đối chứng; NR: Không có thông tin; M: Nam; F: Nữ.

- (a): Có từ 5 loại ung thư trở lên; (b): Nghiên cứu này không báo cáo rõ loại Opioids được sử dụng; (c): Nghiên cứu này không báo cáo rõ số lượng nam/nữ trong từng nhóm nghiên cứu.

3.2. Đánh giá chất lượng của các nghiên cứu nạp vào

Có một số vấn đề cần lưu ý về nguy cơ thiên lệch đối với tất cả các nghiên cứu gốc được đưa vào phân tích gộp (hình 2). Tất cả các nghiên cứu đều có nguy cơ thiên lệch trong quy trình phân bổ ngẫu nhiên do chi tiết về phương pháp ngẫu nhiên hóa không được báo cáo. Tất cả nghiên cứu đều có nguy cơ thiên lệch trong sự sai lệch so với can thiệp dự kiến do sự không làm mù đối tượng nghiên cứu và những người thực hiện can thiệp. Tất cả nghiên cứu có nguy cơ thiên lệch trong việc đo lường kết quả do những người đánh giá kết quả không được làm mù.



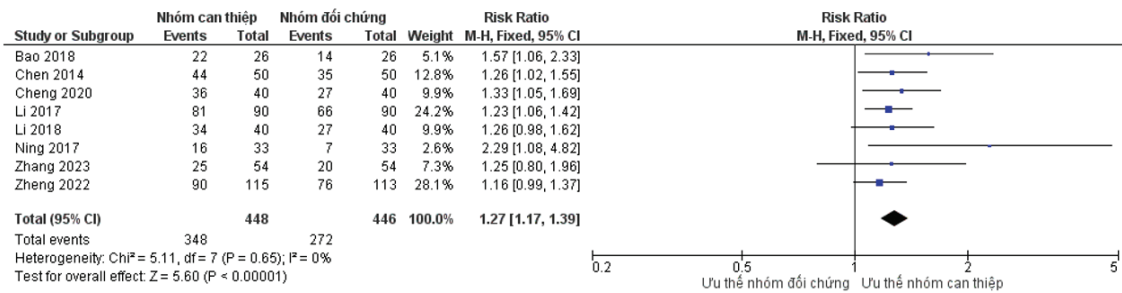
Hình 2. Đánh giá chất lượng của các nghiên cứu gốc theo công cụ RoB-2

3.3. Phân tích gộp hiệu quả giảm đau của bài thuốc Huyết phủ trực ứ thang

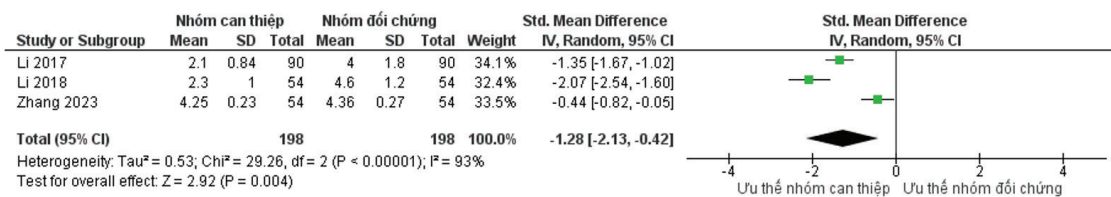
Tất cả 8 nghiên cứu gốc đều báo cáo chỉ số tỷ lệ giảm đau, bao gồm 448 bệnh nhân trong nhóm Huyết phủ trực ứ thang và 446 bệnh nhân trong nhóm Opioids (hình 3). Bệnh nhân trong nhóm Huyết phủ trực ứ thang có tỷ lệ giảm đau cao hơn đáng kể so với nhóm Opioids (RR = 1,27; CI 95% = 1,17-1,39; p < 0,001). Hiệu quả giảm đau của Huyết phủ trực ứ thang là đồng nhất trên tất cả các nghiên cứu gốc nạp vào (I² = 0%; p không đồng nhất = 0,65).

Có 3 nghiên cứu gốc báo cáo chỉ số quan sát cường độ đau. Nghiên cứu của Li (2017) và Zhang (2023) sử dụng thang điểm NRS, nghiên cứu của Li (2018) sử dụng thang điểm VAS. Nhóm Huyết phủ trực ứ thang có cường độ đau thấp hơn so với nhóm Opioids (SMD = -1,28; CI 95% = -2,13 đến -0,45; p < 0,001), tuy nhiên tồn tại sự không đồng nhất khá cao giữa 3 nghiên cứu (I² = 93%; P không đồng nhất = 0,004) (hình 4).

Do số nghiên cứu gốc được đưa vào phân tích gộp ở cả 2 chỉ tiêu quan sát đều nhỏ hơn 10 nên chúng tôi không tiến hành đánh giá thiên lệch xuất bản.



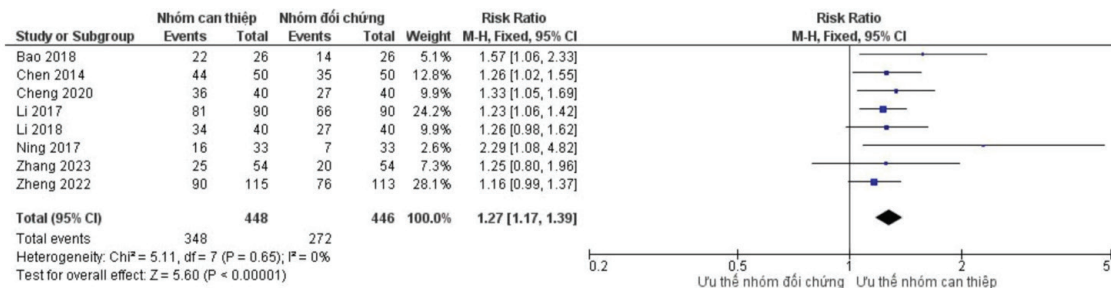
Hình 3. Biểu đồ rừng phân tích gộp tỷ lệ giảm đau

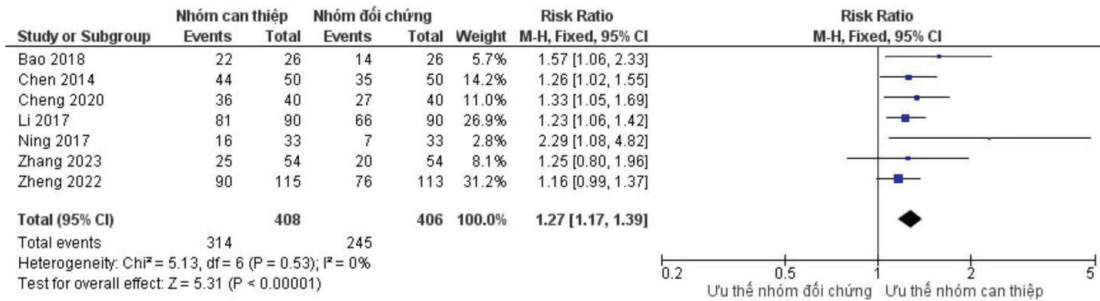


Hình 4. Biểu đồ rừng phân tích gộp cường độ đau

3.4. Phân tích độ nhạy

Nghiên cứu của Li (2018) không báo cáo cụ thể loại Opioids được sử dụng cũng như liều lượng nên chúng tôi thử loại trừ nghiên cứu này và tiến hành lại phân tích gộp, kết quả thu được bệnh nhân trong nhóm Huyết phủ trực ứ thang có tỷ lệ giảm đau cao hơn nhóm Opioids (RR = 1,27; CI95% = 1,17-1,39; p < 0,001) (hình 5), kết quả này không có sự khác biệt với kết quả trước khi loại trừ nghiên cứu của Li (2018), chứng tỏ kết quả phân tích gộp của chúng tôi là ổn định.





Hình 5. Biểu đồ rừng phân tích độ nhạy tỷ lệ giảm đau

4. BÀN LUẬN

Đau do ung thư theo y học hiện đại là một quá trình có cơ chế bệnh sinh phức tạp. Theo y học cổ truyền, cơ chế bệnh sinh của đau do ung thư là do khối u uất kết gây khí trệ huyết ứ, tạng phủ kinh lạc trở trệ, “bất thông tắc thống”; hoặc do khối u lưu trong cơ thể lâu ngày, khí huyết hư suy, tạng phủ kinh lạc bị thiếu nuôi dưỡng, “bất vinh tắc thống”. Huyết phủ trực ứ thang có tác dụng hoạt huyết hóa ứ, hành khí chỉ thông [5]. Trong bài thuốc, vị đào nhân (*Prunus persica* (L.) Batsch) phá huyết hành trệ lại nhuận táo; hồng hoa (*Carthamus tinctorius* L.) hoạt huyết khứ ứ chỉ thông; xích thược (*Paeonia veitchii* Lynch) và xuyên khung (*Ligusticum striatum* DC) bổ trợ 2 vị trên hoạt huyết hóa ứ; ngưu tất (*Achyranthes bidentata* Blume) có tác dụng dẫn các vị thuốc đi xuống, khứ huyết ứ thông huyết mạch; đương quy (*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels) và sinh địa (*Rehmannia glutinosa* (Gaertn.) DC.) thanh nhiệt hoạt huyết, ích huyết dưỡng âm; cát cánh (*Platycodon grandiflorus* (Jacq.) A. DC.) phối hợp với chỉ xác (*Citrus aurantium* L.) một thăng một giáng giúp hành khí; sài hồ (*Bupleurum marginatum* Wall. ex DC.) giải khí uất trệ vùng ngực [6].

Nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp này của chúng tôi đã chỉ ra rằng dùng kết hợp Huyết phủ trực ứ thang trên lâm sàng giúp tăng hiệu quả giảm đau ở những bệnh nhân đau do ung thư mức độ vừa đến nặng so với chỉ dùng Opioids đơn thuần. Kết quả này phù hợp với tổng quan hệ thống và phân tích gộp đã được công bố trước đó về hiệu quả của thuốc thảo dược đường uống có thể cải thiện tình trạng đau và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ung thư [9].

Quercetin, thành phần hóa học hoạt động trong Huyết phủ trực ứ thang có vai trò điều chỉnh nhiều chức năng sinh học của cơ thể, chẳng hạn như kiểm soát cái chết của tế bào, di căn và kích hoạt miễn dịch chống khối u [10]. Quercetin có thể ngăn chặn sự kích hoạt của hùy cốt bào, ức chế sự nhạy cảm ngoại vi và trung ương trong đau mạn tính [10]. Nghiên cứu của Zhang (2023) chỉ ra rằng có sự giảm mạnh các yếu tố gây đau PGE2 và NO ở nhóm điều trị với Huyết phủ trực ứ thang. Hydroxyl safflower yellow A trong hồng hoa có thể ức chế tổng hợp và giải phóng NO trong khi saponin trong ngưu tất làm giảm tổng hợp và bài tiết PGE2 [11]. Cập

thuốc đào nhân - hồng hoa có tác dụng chống viêm thông qua việc làm giảm các tác nhân gây viêm như IL-6 và TNF- α [12]. Hai hoạt chất của xuyên khung là ligustilide và axit ferulic có thể giảm đau do viêm thông qua việc ức chế các cytokine tiền viêm và các chemokine trung gian NF κ B, hoặc có thể làm giảm đau thần kinh [13].

Chúng tôi chưa đánh giá được hiệu quả trên các tác dụng không mong muốn của Huyết phủ trực ứ thang do không đủ dữ liệu đánh giá từ các nghiên cứu nạp vào. Tuy nhiên trong 8 nghiên cứu gốc được đưa vào phân tích, nghiên cứu của Li (2017) [5] chỉ ra rằng nhóm bệnh nhân dùng kết hợp Huyết phủ trực ứ thang và Opioids có tỷ lệ xảy ra các tác dụng không mong muốn như táo bón, nôn và buồn nôn, đau đầu, chán ăn thấp hơn so với nhóm chỉ dùng Opioids đơn thuần. Nghiên cứu của Zheng (2022) chỉ ra rằng không có sự khác biệt về các chỉ số xét nghiệm chức năng gan, thận và tổng phân tích tế bào máu ngoại vi giữa 2 nhóm can thiệp và đối chứng sau điều trị [7].

Nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp này tồn tại một số hạn chế. Đầu tiên, tất cả các nghiên cứu gốc được đưa vào đánh giá đều có nguy cơ thiên lệch từ không rõ ràng đến cao do không mô tả chi tiết phương pháp phân bố ngẫu nhiên và phương pháp mù. Với sự đặc thù trong thành phần, màu sắc và hương vị của thuốc y học cổ truyền, việc tạo ra một giả dược tương tự là rất khó khăn. Thứ hai, tất cả các nghiên cứu gốc đều được thực hiện ở Trung Quốc, vì vậy kết quả của chúng tôi cần được diễn giải cẩn thận đối với các quần thể bệnh nhân khác. Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trong tương lai cần có phương pháp làm mù và thiết kế đa trung tâm để nâng cao chất lượng nghiên cứu.

5. KẾT LUẬN

Kết quả của nghiên cứu cho thấy bài thuốc Huyết phủ trực ứ thang kết hợp với Opioids đã cải thiện tình trạng đau ở bệnh nhân ung thư có cơn đau vừa đến nặng so với chỉ sử dụng Opioids đơn thuần. Tuy nhiên do số lượng nghiên cứu gốc chưa nhiều và chất lượng của các nghiên cứu nạp vào chưa cao nên đòi hỏi phải có thêm nhiều nghiên cứu độc lập và toàn diện hơn nữa về hiệu quả và tính an toàn của bài thuốc Huyết phủ trực ứ thang

trong điều trị đau do ung thư từ trung bình đến nặng.

Các tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Van Den Beuken, Van M.H, Hochstenbach L.M, Joosten E.A, Tjan-Heijnen V.C, Janssen D.J, Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis, *Journal of Pain Symptom management*, 2016, 51 (6): 1070-1090. e9.
- [2] Nathan J.N, Shereef M.E, Ricardo H.A, Cancer pain: a review of epidemiology, clinical quality and value impact, *Future Oncology*, 2016, 13 (9): 833-841.
- [3] Corli O, Floriani I, Roberto A et al, Are strong Opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to Opioids, *Annals of Oncology*, 2016, 27 (6): 1107-1115.
- [4] Swegle J.M, Logemann C, Management of common opioid-induced adverse effects, *American family physician*, 2006, 74 (8): 1347-1354.
- [5] 李应宏, 张宇杰, 刘生永, 王沛, 沈海霞, 刘金鑫. 血府逐瘀汤联合盐酸羟考酮缓释片治疗血瘀型癌痛的疗效观察, *内科*, 2017, 12 (05): 605-608 + 611, doi:10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2017.05.01. Lý Anh Hùng, Trương Vũ Nhiên, Lưu Sinh Mạch, Vương Phái, Trầm Hải Hà, Lưu Kim Hâm, Quan sát hiệu quả lâm sàng của Huyết phủ trực ú thang kết hợp với Oxycodone Hydrochlorid trong điều trị đau do ung thư thể huyết ú, *Nội khoa*, 2017, 12 (05): 605-608 + 611, doi:10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2017.05.01.
- [6] 李秋荐. 血府逐瘀汤对气虚血瘀型癌症患者癌性疼痛的影响. *北方药学*, 2018;15(4):91, doi:10.3969/j.issn.1672-8351.2018.04.073. Lí Thu Kiện, Ảnh hưởng của Huyết phủ trực ú thang trên bệnh nhân đau do ung thư thể khí suy huyết ú, *Dược học Bắc Kinh*, 2018, 15 (4): 91, doi:10.3969/j.issn.1672-8351.2018.04.073.
- [7] 郑巧, 周铁成, 向生霞. 血府逐瘀汤治疗晚期肺癌瘀血阻络证癌痛患者的临床研究. *中药药理与临床*, 2022, 38 (02): 195-198, doi:10.13412/j.cnki.zyyl.2022.02.024. Trịnh Xảo, Chu Thiết Thành, Hướng Sinh Hà, Nghiên cứu lâm sàng của Huyết phủ trực ú thang điều trị bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn chứng ú huyết, *Lâm sàng và dược lý thuốc y học cổ truyền*, 2022, 38 (02): 195-198, doi:10.13412/j.cnki.zyyl.2022.02.024.
- [8] Page M.J, McKenzie J.E, Bossuyt P.M et al, The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews, *BMJ*, 2021, 372.
- [9] Wang Y.H, Chang J.Y, Feng L, Effect of oral Chinese medicine combined with Western medicine on cancer pain: a meta-analysis, *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2021, 27: 713-720.
- [10] Liu C, Liu D.Q, Tian Y.K et al, The emerging role of quercetin in the treatment of chronic pain, *Current Neuropharmacology*, 2022, 20 (12): 2346.
- [11] 林平冬, 翁霞萍, 刘发元, 刘献祥, 李西海, 叶蕪芝. 牛膝有效成分防治骨关节炎的作用机制探讨. *风湿病与关节炎*, 2015, 4 (02): 56-59. Lâm Bình Đông, Ông Hà Bình, Lưu Phát Nguyên, Lưu Hiến Tường, Lý Tây Hải, Hiệp Hồng Chi, Khảo sát cơ chế tác động của các thành phần hiệu quả từ ngưu tất trong việc phòng ngừa và điều trị viêm khớp, *Viêm xương và bệnh phong thấp*, 2015, 4 (02): 56-59.
- [12] Wang Y, Jia Q, Zhang Y, Wei J, Liu P, Taoren Honghua Drug Attenuates Atherosclerosis and Plays an Anti-Inflammatory Role in ApoE Knock-Out Mice and RAW264.7 Cells, *Frontiers in pharmacology*, 2020, 11: 1070, doi:10.3389/fphar.2020.01070.
- [13] Zhu M.D, Zhao L.X, Wang X.T, Gao Y.J, Zhang Z.J, Ligustilide inhibits microglia-mediated proinflammatory cytokines production and inflammatory pain. *Brain Research Bulletin*, 2014, 109: 54-60.