

KHÁM PHÁ MỐI QUAN HỆ LIỀU – ĐÁP ỨNG CỦA BẠCH THƯỢC BẰNG KHAI THÁC DỮ LIỆU DỰA TRÊN THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG NGẪU NHIÊN

TÓM TẮT

Nguyễn Đỗ Quỳnh Trang^{1*}, Vũ Thị Ly Na¹, Võ Thanh Phong¹

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm khám phá mối quan hệ liều lượng – đáp ứng của vị thuốc Bạch thược (Paeoniae radix lactiflora) bằng thuật toán khai thác dữ liệu.

Phương pháp: Nghiên cứu được thực hiện bằng cách thu thập các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCTs) có sử dụng vị thuốc Bạch thược trong can thiệp thông qua các cơ sở dữ liệu điện tử bao gồm PubMed, Cochrane, Embase, Web of Science, CNKI, Wanfang và VIP từ khi thành lập đến tháng 05/2023. Thu thập các RCTs liên quan đến bài thuốc hoặc chế phẩm thuốc Y học cổ truyền (YHCT) có thành phần xuất hiện vị thuốc Bạch thược với liều lượng và công dụng theo YHCT được mô tả cụ thể được đưa vào sàng lọc và phân tích. Sau đó dữ liệu được tiến hành xây dựng mô hình liên kết với độ hỗ trợ là 1%, độ tin cậy là 10% và độ nâng > 1. Nguy cơ sai lệch được đánh giá bằng công cụ rủi ro sai lệch của Cochrane.

Kết quả: 71 RCTs liên quan đến 6765 người tham gia được đưa vào phân tích. Xét về tổng thể có 59% nghiên cứu được đánh giá nguy cơ sai lệch tổng thể là thấp, còn lại là từ trung bình đến cao. Mối quan hệ Bạch thược liều 10g/ngày và công dụng bổ huyết, bổ âm, liễm âm với độ hỗ trợ 9,86%, độ tin cậy 77,8% và độ nâng 1,26. Mối quan hệ Bạch thược liều 15g/ngày và công dụng bổ huyết, nhu can với độ hỗ trợ 9,86%, độ tin cậy 87,5% và độ nâng 1,41. Mối quan hệ Bạch thược 30g/ngày và công dụng hoạt huyết, chỉ thống với độ hỗ trợ 2,82%, độ tin cậy 66,7% và độ nâng 2,15.

Kết luận: Nghiên cứu cho thấy mức liều thường dùng của Bạch thược trên lâm sàng là 10g/ngày và 15g/ngày. Với mức liều 10g/ngày công dụng đạt được là bổ huyết, bổ âm, liễm âm. Với mức liều 15g/ngày công dụng đạt được là bổ huyết, nhu can. Ở mức liều cao 30g/ngày, Bạch thược đạt được công dụng mới đáng quan tâm là hoạt huyết, chỉ thống.

1. Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh

*Tác giả chính: Nguyễn Đỗ Quỳnh Trang

Email: drquynhtrang1510@gmail.com

Ngày nhận bài: 29/9/2024

Ngày phản biện: 16/10/2024

Ngày duyệt bài: 19/10/2024

Từ khóa: Paeoniae radix lactiflora; mối quan hệ liều lượng – đáp ứng; quy tắc kết hợp; khai thác dữ liệu; thuật toán Apriori

DISCUSSION ON THE DOSE-EFFECT RELATIONSHIP OF PAEONIAE RADIX LACTIFLORA IN RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIALS BASED ON DATA MINING

ABSTRACT

Objective: This research aims to explore the clinical dose-effect relationship of Paeoniae radix lactiflora based on data mining.

Method: This research was conducted by collecting randomized controlled clinical trials (RCTs) using Bach dahlia medicine in intervention through electronic databases including PubMed, Cochrane, Embase, Web of Science, CNKI, Wanfang, and VIP from inception to May 2023. Collect RCTs related to traditional medicine remedies or medicinal preparations containing the medicinal ingredient Paeoniae radix lactiflora with specifically described dosages and uses to be included for screening, and analysis. Then data proceeds to build the association model with support of 1%, confidence of 10%, and lift > 1. The risk of bias was assessed using the Cochrane risk-of-bias tool.

Results: 71 RCTs involving 6765 participants were included. Overall, 59% of researchs were assessed as low overall risk of bias, the rest were medium to high. The relationship between a dose of 10g/day and its effects of nourishing blood, nourishing yin, and preserving yin with support of 9.86%, confidence of 77.8%, and lift of 1.26. The relationship between a dose of 15g/day and the effect of nourishing blood and calming the liver yang with support of 9.86%, confidence of 87.5%, and lift of 1.41. The relationship between 30g/day and the effect of invigorating blood and relieving pain with support of 2.82%, confidence of 66.7%, and lift of 2.15.

Conclusion: Research shows that the commonly used clinical dose of Paeoniae radix lactiflora is 10g/day and 15g/day. With a dose of 10g/day, it responds to nourish blood, nourish yin, and preserve yin. With a dose of 15g/day, it responds to nourish blood and calm the liver yang. At a

high dose of 30g/day, it responds to nourish yin, invigorate blood, calm the liver yang, and relieve pain.

Keywords: Paeoniae radix lactiflora; Dose-effect relationship; Association rule; Data mining; Apriori algorithm

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch thược (Paeoniae radix lactiflora) là vị thuốc quan trọng thường xuyên được sử dụng làm quân dược trong các bài thuốc kinh điển như Bổ can thang, Thược dược thang, Tứ vật thang [1] và có nhiều công dụng như bổ huyết, dưỡng âm, thư cân, bình can, chỉ thống [2]. Liều dùng của Bạch thược trong các bệnh lý khác nhau có sự khác biệt và đặc biệt trong cùng một bệnh lý cũng thay đổi đáng kể điển hình như liều điều trị thoái hóa khớp gối trong nghiên cứu của Chen Qiqing và cs (2015) là 10 g [3], Li Xihai và cs (2010) là 9 g [4], Chan Kinho và cs (2020) là 12 g và có thể dùng tối đa là 15 g [5] hoặc trong điều trị đau đầu dạng căng thẳng theo Peng và cs (2014), Liu và cs (2008) dùng liều 20 g, theo Zhang và cs (2012), Huang và cs (2010) dùng liều lên đến 40 g, khoảng liều Bạch thược thường dùng dao động từ 2-20 g [6]. Liều lượng của vị thuốc quyết định hiệu quả chữa bệnh và cũng liên quan mật thiết đến độc tính [7]. Wang Li và cs (2017) khẳng định cần có nhiều hơn các nghiên cứu dùng các phương pháp khoa học để đánh giá mối quan hệ liều – đáp ứng của vị thuốc [8], tuy nhiên vị thuốc Bạch thược chưa được thực hiện. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu khảo sát mối quan hệ liều – đáp ứng của vị thuốc Bạch thược dựa trên các RCTs nhằm cung cấp bằng chứng khoa học cho việc áp dụng hợp lý liều lượng Bạch thược trong thực hành lâm sàng giúp sử dụng thuốc hiệu quả, an toàn, kinh tế và hạn chế quá liều.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tìm kiếm dữ liệu

Nguồn dữ liệu tìm kiếm nghiên cứu dựa trên cơ sở dữ liệu điện tử bao gồm PubMed, Cochrane, Embase, Web of Science, CNKI, Wanfang và VIP từ có chứa Paeoniae radix lactiflora bao gồm ứng dụng lâm sàng kinh nghiệm, hồ sơ bệnh án và quan sát lâm sàng đã được tổng hợp và phân loại. Các tiêu đề chủ đề y tế (MeSH) và các từ văn bản miễn phí được sử dụng. Thiết kế nghiên cứu

được sử dụng là thuật toán khai thác dữ liệu (data mining) dựa trên các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCTs), thời gian từ khi cơ sở dữ liệu thành lập cho đến tháng 05/2023, từ khóa là “Bai Shao” hoặc “Paeonia lactiflora” hoặc “Paeoniae Radix” hoặc “Radix Paeoniae” hoặc “白芍” hoặc “芍药” và “random” và “divided” và “group”. Các nghiên cứu thỏa tiêu chuẩn chọn và không có tiêu chuẩn loại được đánh giá nguy cơ sai lệch và đưa vào phân tích theo sơ đồ PRISMA được mô tả ở Hình 1.

Lựa chọn nghiên cứu

Các nghiên cứu được đưa vào khi đủ các điều kiện sau: (1) Là các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCTs); (2) Bài thuốc hoặc chế phẩm thuốc YHCT điều trị có thành phần xuất hiện vị thuốc Bạch thược; (3) Liều lượng và công dụng YHCT của Bạch thược phải được nêu cụ thể, rõ ràng. Tiêu chí loại ra là: (1) Các nghiên cứu có thiết kế không phải là RCTs; (2) Dữ liệu không đầy đủ theo tiêu chuẩn chọn; (3) Các nghiên cứu tổng hợp kinh nghiệm, các công trình được công bố và đánh giá trùng lặp.

Đánh giá chất lượng nghiên cứu đưa vào

Nguy cơ thiên lệch của mỗi nghiên cứu được đưa vào sẽ được đánh giá bằng công cụ nguy cơ bias Cochrane sửa đổi cho các thử nghiệm ngẫu nhiên (ROB 2) [9]. Các lĩnh vực đánh giá bao gồm: (1) quá trình ngẫu nhiên hóa; (2) sai lệch so với các biện pháp can thiệp dự kiến; (3) thiếu dữ liệu kết quả; (4) đo lường kết quả; (5) lựa chọn kết quả được báo cáo. Có một số câu hỏi báo hiệu bắt buộc phải trả lời “Có (Y)”, “Có thể là Có (PY)”, “Có thể là Không (PN)”, “Không (N)” hoặc “Không có thông tin (NI)” cho mỗi lĩnh vực. Sau đó, rủi ro thiên lệch được phân loại thành 3 mức độ: rủi ro cao, cần quan tâm về rủi ro và rủi ro thấp. Các phán đoán từng lĩnh vực này sẽ thông báo rủi ro tổng thể về phán đoán thiên lệch đối với kết quả [10].

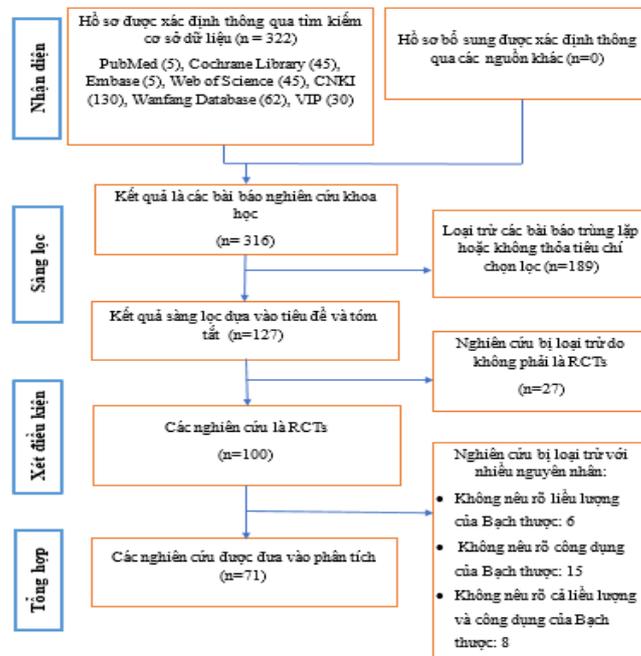
Xây dựng mô hình liên kết

Dữ liệu sau khi được trích xuất và làm sạch sẽ tiến hành xây dựng mô hình liên kết với thuật toán Apriori bằng phần mềm R với package “rule”, và mô hình hóa bằng package “aruleViz”. Các giá trị mô hình được thiết lập bao gồm ngưỡng tối thiểu của giá trị support là 1%, ngưỡng tối thiểu của giá trị confidence là 10%, độ nâng lift >1. Số lượng tối thiểu của các mục là 2 [10].

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm các nghiên cứu đưa vào

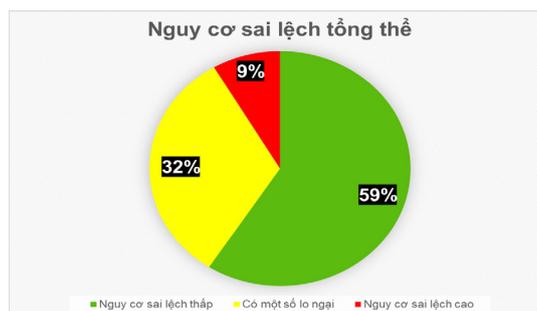
Trong quá trình tìm kiếm thu thập tổng cộng 322 nghiên cứu, thông qua quá trình sàng lọc theo quy trình PRISMA, 71 nghiên cứu còn lại cuối cùng đã được đưa vào phân tích tìm kiếm mối quan hệ liều – đáp ứng. Tất cả các nghiên cứu đưa vào phân tích đều được xuất bản tại Trung Quốc. Tổng cộng có 6765 đối tượng được đưa vào phân tích, trong đó hầu hết các nghiên cứu chia bệnh nhân thành 2 nhóm là nhóm chứng và nhóm can thiệp, bài thuốc hoặc chế phẩm YHCT chứa vị thuốc Bạch thược được sử dụng ở nhóm can thiệp. Thời gian điều trị của các thử nghiệm đều không quá 16 tuần. Trong bảng dữ liệu đưa vào, chúng tôi đã thống kê được 11 mức liều và 15 công dụng Y học cổ truyền của Bạch thược được báo cáo. 11 mức liều bao gồm: 4g, 6g, 7g, 9g, 10g, 12g, 15g, 18g, 20g, 24g, 30g. Trong đó, liều Bạch thược 10g và 15g được báo cáo trong nhiều nghiên cứu so với các mức liều còn lại với 24 nghiên cứu báo cáo liều 10g và 20 nghiên cứu báo cáo liều 15g. Có 12 công dụng của Bạch thược được trích xuất là bổ huyết, liễm âm, nhu can, chỉ thống, bổ âm, bình can, bổ can, hoạt huyết, thư cân, lương huyết, hành khí, giải kinh, trong đó bổ huyết là công dụng có tần suất sử dụng cao nhất được báo cáo trong 44 nghiên cứu.



Hình 1. Sơ đồ quy trình thu thập dữ liệu theo PRISMA

3.2. Đánh giá nguy cơ sai lệch

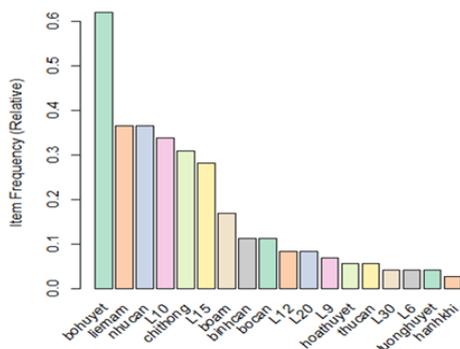
Nhìn chung, hầu hết các nghiên cứu trong 71 nghiên cứu đều phạm phải sai lầm về quá trình phân bổ ngẫu nhiên, chiếm khoảng 30%. Phương pháp sử dụng để tạo chuỗi ngẫu nhiên được sử dụng như: dùng bảng số, tung đồng xu, bốc thăm, ... Nếu che giấu phân bổ không được thực hiện, có lý do để nghi ngờ rằng việc điều tra viên hoặc người tham gia đã biết về sự phân bổ sắp tới. Xét về tổng thể, có 59% nghiên cứu được đánh giá nguy cơ sai lệch tổng thể là thấp, còn lại là từ trung bình đến cao được minh họa như Hình 2.



Hình 2. Nguy cơ sai lệch tổng thể

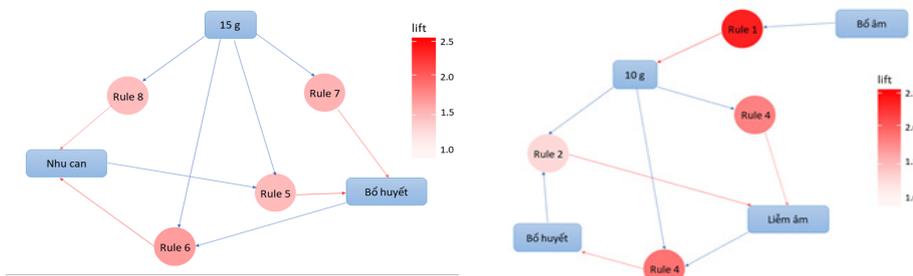
3.3. Kết quả phân tích liên kết

Hình 3 cho thấy các mức liều và công dụng của Bạch thược có mức độ xuất hiện thường xuyên trong bộ dữ liệu đưa vào. Qua đó ta thấy, có 7 mức liều của Bạch thược thường sử dụng được trích xuất là 6g, 9g, 10g, 12g, 15g, 20g, 30g. Trong đó, mức liều 10g và 15g có tần suất sử dụng cao và mức liều 6g và 30g ít được sử dụng nhất. Với 15 công dụng được trích xuất trong bảng dữ liệu, thuật toán cho kết quả bổ huyết là công dụng có tần suất báo cáo cao nhất; liễm âm, nhu can và chỉ thống cũng là 3 công dụng thường được dùng.

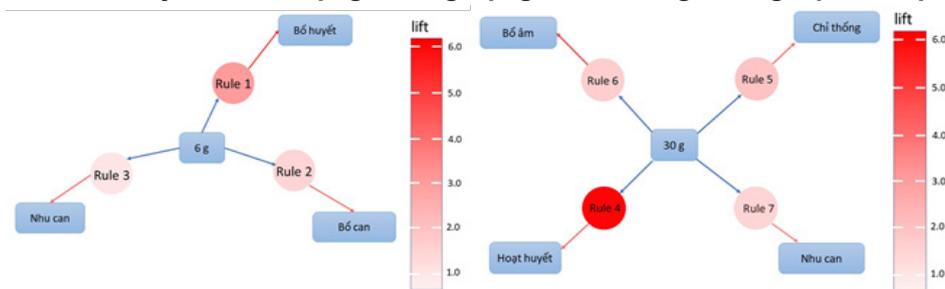


Hình 3. Liều và công dụng thường dùng của Bạch thược

Xem xét toàn diện kết quả phân tích tương quan, có thể kết luận rằng với liều lượng 10g Bạch thược liên quan mạnh đến công dụng bổ huyết, bổ âm, liễm âm; với liều lượng 15g liên quan mạnh với công dụng bổ huyết, nhu can được minh họa ở Hình 4. Để xem xét được toàn diện hơn chúng tôi khảo sát thêm mức liều thấp là 6g và mức liều cao là 30g của Bạch thược. Kết quả thuật toán liên kết cho thấy, khi dùng Bạch thược với liều lượng thấp 6g/ngày liên quan mạnh đến công dụng bổ huyết, nhu can, bổ can. Khi dùng Bạch thược với liều lượng cao ở mức 30g/ngày thì liên quan mạnh đến công dụng bổ âm, hoạt huyết, chỉ thống, nhu can được thể hiện trong Hình 5.



Hình 4. Quy tắc liều lượng – công dụng với liều 10g và 15g Bạch thược



Hình 5. Quy tắc liều lượng – công dụng với liều 6g và 30g Bạch thược

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, thuật toán liên kết được sử dụng để khám phá liệu có mối quan hệ nào giữa liều lượng Bạch thược và các công dụng YHCT khác nhau hay không. Từ đó, xác định sơ bộ mối quan hệ giữa liều – đáp ứng của Bạch thược thông qua quy tắc kết hợp. So sánh với dữ liệu các sách

cổ phương, theo Bensky và cs (2004) [11] liều lượng Bạch thược thường dùng là 6g – 15g, theo Chang và cs (2014) [12] liều thông thường là 5g – 10g, trong một số trường hợp liều Bạch thược sử dụng có thể lên đến 15g – 30g. Điều này cũng phù hợp với kết quả bảng dữ liệu thu thập của

ngiên cứu này cho thấy hiệu quả lâm sàng liều lượng Bạch thược là 4g ~ 30g. Kết quả dữ liệu thu thập cho thấy phạm vi liều lượng thực tế của Bạch thược trong thực hành lâm sàng khá rộng, ứng dụng linh hoạt và có thể thay đổi tùy công dụng mà tác giả muốn đạt được. Xem xét kết quả dữ liệu từ Hình 2 cho thấy liều lượng 10g Bạch thược thì liên quan mạnh với công dụng bổ huyết, bổ âm, liễm âm. Theo lý luận YHCT, mối quan hệ giữa bổ huyết, bổ âm và liễm âm rất chặt chẽ. Huyết là một phần của âm, huyết có chức năng chính là đưa các chất tinh hoa nuôi dưỡng cơ thể, hình thành các màu sắc tự nhiên của các bộ phận trên cơ thể như tóc đen, da hồng hào, niêm mạc hồng [13]. Âm hư thì huyết cũng thiếu và ngược lại huyết hư lâu ngày cũng dẫn đến âm hư [14]. Vì thế, khi đạt công dụng bổ âm, liễm âm thì phần huyết sẽ được nuôi dưỡng, phát huy được công dụng bổ huyết, điều trị được chứng huyết hư [15]. Do đó, dữ liệu trích xuất của chúng tôi với liều 10g Bạch thược liên quan mạnh với công dụng bổ huyết, bổ âm, liễm âm là phù hợp với lý luận YHCT. Với mức liều 15g Bạch thược liên quan mạnh với công dụng bổ huyết, nhu can. So sánh với các bài thuốc cổ phương, với liều 15g Bạch thược trong bài Thược dược thang [16] được sử dụng với công dụng bổ huyết, nhu can hoặc trong bài Trấn can tức phong thang được sử dụng với công dụng bổ âm, thư cân hoặc trong bài Tứ nghịch tán với 15g Bạch thược có công dụng bổ huyết, nhu can. Theo lý luận YHCT, mối quan hệ giữa các công dụng bổ huyết, nhu can rất chặt chẽ. Chức năng Can tàng huyết của tạng Can giúp cân bằng cán cân Can âm và Can dương nên khi huyết thiếu có thể gây ra tình trạng mất cân bằng, Can dương vượng lên, tạng Can xảy ra tình trạng cương cứng [13]. Khi bổ vào phần huyết sẽ giúp cân bằng lại cán cân Can âm và Can dương, giúp tạng Can giảm cương cứng, từ đó phát huy công dụng nhu can [16]. Vì thế điều quan trọng là cần phải bổ huyết để cân bằng âm – dương giúp phát huy công năng nhu can [11]. Từ đó cho thấy mối quan hệ giữa hai công dụng bổ huyết và nhu can rất chặt chẽ. Với những phân tích trên, chúng tôi kết luận rằng với liều 15g Bạch thược liên quan mạnh với công dụng bổ huyết, nhu can là phù hợp với lý luận YHCT. Theo bảng dữ liệu được trích xuất từ thuật toán, chúng tôi khuyến nghị khi sử dụng Bạch thược có thể sử dụng trong khoảng liều thường dùng 10g – 30g, trong đó 2 mức liều thường dùng là 10g và 15g. Từ những phân tích ở trên, chúng tôi khuyến nghị khi muốn đạt công dụng bổ huyết, bổ âm, liễm âm thì dùng

Bạch thược liều 10g/ngày; khi muốn đạt công dụng bổ huyết, nhu can thì dùng Bạch thược 15g/ngày, khi cần công dụng hoạt huyết, nhu can, chỉ thống thì dùng Bạch thược mức liều Bạch thược lên đến 30g/ngày được tóm tắt trong Bảng 1.

Bảng 1. Khuyến nghị liều lượng – đáp ứng của Bạch thược

| Công dụng | Liều lượng Bạch thược |
|---------------------------------------|-----------------------|
| Bổ huyết, bổ âm, liễm âm | 10 g |
| Bổ huyết, nhu can | 15 g |
| Bổ âm, hoạt huyết, nhu can, chỉ thống | 30 g |

Chúng tôi ghi nhận thêm điểm nổi bật trong kết quả là ở mức liều thấp 6g/ngày đã đáp ứng được với công dụng bổ huyết, tuy nhiên với các mức liều cao hơn như 10g/ngày hoặc 15 g/ngày công dụng bổ huyết vẫn được đáp ứng, tức là với liều 6g và 15g đều có công dụng bổ huyết, điều này có thể do trong tình trạng huyết hư nhẹ thì liều 6g đã có tác dụng và nếu huyết hư nặng hơn thì cần dùng liều cao hơn là 15g. Yifan Yang và cs (2010) [16] khẳng định rằng liều lượng của các mỗi vị thuốc trong một đơn thuốc nên được thay đổi tùy theo mức độ của triệu chứng. Do đó, trong thực tiễn lâm sàng, các bác sĩ khi kê đơn vị thuốc để đạt công dụng nào đó, cần cá thể hóa mức liều tùy vào mức độ nặng nhẹ của triệu chứng tương ứng trên bệnh nhân.

Ngoài ra, một điểm đáng quan tâm ở đây chúng tôi thấy việc tăng liều lượng của Bạch thược đáp ứng với các công dụng khác nhau. Với liều thấp 6g/ngày, công dụng bổ huyết đi kèm với nhu can, tăng lên liều 10g/ngày công dụng bổ huyết sẽ mạnh hơn, đi kèm với công dụng bổ âm, liễm âm, nâng lên đến mức liều cao 30g/ngày, lúc này công dụng bổ huyết không còn được trích xuất mà chuyển từ bổ huyết sang hoạt huyết đi kèm với nhu can, chỉ thống. Giải thích cho điều này là khi sử dụng Bạch thược ở mức liều thấp 6g hoặc mức liều thông thường là 10g và 15g tức là đang dùng thuốc ở pha bổ với mục đích “bổ”, vì thế các công dụng ghi nhận được từ bảng dữ liệu hầu hết là bổ can, bổ huyết, bổ âm. Tuy nhiên, khi tăng liều Bạch thược lên đến mức liều cao 30g, Bạch thược không còn công dụng bổ huyết mà chuyển sang hoạt huyết do hiệu ứng chuyển pha của dược liệu từ pha bổ sang pha tả với mục đích “tả” như đã giải thích ở trên [17]. Do đó, chúng tôi đưa ra khuyến nghị khi muốn đạt công dụng tả là hoạt huyết của Bạch thược cần dùng ở mức liều cao từ 30g trở lên mới có thể đạt được hiệu quả điều trị mong muốn.

V. KẾT LUẬN

Với mục tiêu khảo sát khảo sát mối quan hệ liều – đáp ứng của vị thuốc Bạch thược bằng thuật toán liên kết AR dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCTs), nghiên cứu này của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên trên thế giới được thực hiện. Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi giúp đưa ra các hướng dẫn trong thực hành lâm sàng về việc sử dụng liều Bạch thược để đạt được đúng công dụng mong muốn của bác sĩ lâm sàng. Cụ thể như sau: (1) Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mức liều thường dùng của Bạch thược trên lâm sàng là 10g/ngày và 15g/ngày. Với mức liều 10g/ngày công dụng đạt được là bổ huyết, bổ âm, liễm âm. Với mức liều 15g/ngày công dụng đạt được là bổ huyết, nhu can (2) Ở mức liều cao 30g/ngày, Bạch thược đạt được công dụng mới đáng quan tâm là hoạt huyết, chỉ thống. Điều này sẽ giúp các bác sĩ lâm sàng áp dụng vào việc sử dụng liều lượng của Bạch thược trong đơn thuốc Y học cổ truyền. Từ đó giúp cho việc sử dụng vị thuốc Bạch thược khi kê đơn đạt hiệu quả như mong muốn, an toàn, kinh tế và hạn chế tình trạng quá liều.

Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn một vài điểm hạn chế như sau: (1) Cỡ mẫu: Cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi là 71 nghiên cứu RCTs, một con số nhỏ do đó có thể xảy ra sai lệch. Bên cạnh đó, một số nghiên cứu có số lượng người tham gia ít, điều này có thể hạn chế độ chính xác của bằng chứng. (2) Đối tượng nghiên cứu: Mặc dù chúng tôi đã tìm kiếm cơ sở dữ liệu tiếng Trung và tiếng Anh, nhưng tất cả các thử nghiệm bao gồm đều được tiến hành ở Trung Quốc và chỉ bao gồm các bệnh nhân Trung Quốc, điều này có thể hạn chế việc áp dụng kết quả của nghiên cứu trên đối tượng người Việt Nam. (3) Chất lượng nghiên cứu: Chất lượng các nghiên cứu RCT đưa vào phân tích chưa cao nên khả năng có thể xảy ra sai lệch. (4) Thời gian đánh giá: Thời gian điều trị của tất cả các nghiên cứu bao gồm không quá 16 tuần và không có bằng chứng về hiệu quả và độ an toàn của việc sử dụng lâu dài bài thuốc và chế phẩm có chứa vị thuốc Bạch thược.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Yifan Yang:** Chinese Herbal Formulas. Jeremy Ross 2010:169-170.
2. **Bộ Y tế:** Dược điển Việt Nam V tập 2. NXB Y học Hà Nội 2017:1076-1077.
3. **Qiqing Chen, Hongting Jin, Bin He, Liang Wang:** Effect of Huqian Wan on liver-Yin and kidney-Yin deficiency patterns in patients with knee

osteoarthritis. Journal of Traditional Chinese Medicine 2015, 35(4):417-421.

4. **Li Xi-hai, Liang Wen-na, Liu Xian-xiang:** Clinical Observation on Curative Effect of Dissolving Phlegm-Stasis on 50 Cases of Knee Osteoarthritis. Journal of Traditional Chinese Medicine 2010, 30(2):108-112.
5. **Chan Kin Ho, Ching Jessica, Chan Kam Leung, Lau Hoi Yi, Chu Ka Man, Chan Kenny:** Effectiveness of Combined Tui-Na and Oral Chinese Medicine on Knee Osteoarthritis—a Randomized Wait-List Controlled Trial Study Protocol. 2020.
6. **Choi Eun-Ji, Kwon Chan-Young, Han Kyung-Hun:** Herbal Medicine for Tension-type Headache: Systematic Review and Meta Analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of Oriental Neuropsychiatry 2015, 26(4):383-406.
7. 袁德俊, 陈诗敏, 周英敏: 2015年9月—2016年9月广州中医药大学附属骨伤科医院骨伤科门诊中药饮片处方药物剂量调查分析. 中国中医药信息杂志 2018:121-123.
8. 王丽, 李翔, 黄萍: 中药处方药物剂量应用研究. 药物与临床 2017:44-46.
9. **Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM:** RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *bmj* 2019, 366.
10. **Lu Xiao, Liqing Niu:** Comparative efficacy of Chinese herbal injections for treating severe pneumonia. *Plos one* 2022:1-11.
11. **Bensky D, Clavey S, Stoger E:** Chinese Herbal Medicine: Materia Medica 3rd edition. Lilian Lai Bensky 2004:752-755.
12. **Chang Zhang-fu, Jia De-xian, James Bare:** Chinese Materia Medica. International Standard Library of Chinese Medicine 2014:597-599.
13. **Bảo TQ:** Lý luận Cơ bản Y học Cổ truyền. Nhà xuất bản Y học 2010:342-382.
14. **Maciocia G:** The Foundations of Chinese Medicine (Third Edition): A Comprehensive Text. Elsevier 2015.
15. **Thường TTD, Nga TT:** Bệnh học Y học cổ truyền. Nhà xuất bản Y học; 2021.
16. **Yang Y:** Chinese Herbal Formulas: Treatment Principles and Composition Strategies. Elsevier 2010.
17. **Wang D, Calabrese EJ, Lian B, Lin Z, Calabrese V:** Hormesis as a mechanistic approach to understanding herbal treatments in traditional Chinese medicine. *Pharmacology & therapeutics* 2018, 184:42-50.