

thư biểu mô tuyến bất kể biểu hiện PD-L1 với pembrolizumab (200 mg mỗi ba tuần trong tối đa 35 chu kỳ) cộng với hóa trị liệu (FU 800 mg/ m<sup>2</sup> IV ngày 1 đến 5 cứ sau ba tuần trong tối đa 35 chu kỳ) và cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> IV mỗi ba tuần trong tối đa 6 chu kỳ) hoặc chỉ dùng cùng một lịch trình hóa trị liệu. Tiêu chí chính là tỷ lệ sống thêm toàn bộ và PFS. Trong một phân tích tạm thời với thời gian theo dõi trung bình là 22,6 tháng, tỷ lệ sống sót trung bình tốt hơn đáng kể khi điều trị kết hợp (12,4 so với 9,8 tháng, HR 0,73, KTC 95% 0,62-0,86), cũng như PFS trung bình (6,3 so với 5,8 tháng, HR). 0,65, KTC 95% 0,55-0,76). Tỷ lệ đáp ứng khách quan được xác nhận là cao hơn với liệu pháp kết hợp (45 so với 29%), với thời gian đáp ứng trung bình là 8,3 so với 6,0 tháng và tỷ lệ mắc các tác dụng phụ liên quan đến thuốc từ độ 3 đến độ 5 là 86 so với 83%.

#### IV. KẾT LUẬN

Mục tiêu của hóa trị liệu ở bệnh nhân ung thư thực quản dạ dày tiến triển là giảm nhẹ triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm.

Đối với những bệnh nhân ung thư thực quản vảy tiến triển có bộc lộ PD-L1 cao (TPS  $\geq$ 1 phần trăm hoặc CPS  $\geq$ 10), liệu pháp đầu tay bằng hóa trị cộng với liệu pháp miễn dịch thay vì hóa trị đơn thuần được ưu tiên (Cấp 2B).

Đối với những người có khối u có biểu hiện PD-L1 thấp, hóa trị liệu cộng với liệu pháp miễn dịch thay vì chỉ hóa trị liệu (Cấp độ 2C) dựa trên lợi ích sống sót trong một phân tích tổng hợp. Tuy nhiên, có ngưỡng thấp hơn để bỏ qua hoặc ngừng liệu pháp miễn dịch ở nhóm đối tượng này do các đặc điểm không thuận lợi, vì khả

năng đạt được lợi ích thấp hơn ở những bệnh nhân như vậy. Nhiều nghiên cứu không ủng hộ liệu pháp miễn dịch đơn thuần do lo ngại về sự tiến triển/tử vong sớm so với chỉ dùng hóa trị liệu.

Mặc dù trụ cột của hóa trị liệu trong các nghiên cứu CheckMate và KEYNOTE là cisplatin cộng với fluorouracil (FU), có thể dùng phối hợp trên lâm sàng pembrolizumab hoặc nivolumab kết hợp với phác đồ dựa trên oxaliplatin như oxaliplatin cộng với leucovorin với bolus cộng với FU ngắn hạn (FOLFOX).

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Chu KI, Peterson B, Serritella A, và cộng sự.** Sự không đồng nhất về không gian và thời gian của biểu hiện PD-L1 và gánh nặng đột biến khối u trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày thực quản khi chẩn đoán cơ bản và sau khi hóa trị. Ung thư lâm sàng Res 2020; 26:6453.
- Catenacci DVT, Moya S, Lomnicki S, và cộng sự.** Kháng thể cá nhân hóa cho ung thư biểu mô tuyến dạ dày thực quản (PANGEA): Nghiên cứu giai đoạn II đánh giá chiến lược điều trị cá nhân hóa cho bệnh di căn. Ung thư Discov 2021; 11:308.
- Shitara K, Ajani JA, Moehler M, và cộng sự.** Nivolumab cộng với hóa trị liệu hoặc ipilimumab trong ung thư dạ dày thực quản. Thiên nhiên 2022; 603:942.
- Rha SY, Oh DY, Yañez P, và cộng sự.** Pembrolizumab cộng với hóa trị liệu so với giả được cộng với hóa trị liệu đối với bệnh ung thư dạ dày tiến triển âm tính HER2 (KEYNOTE-859): thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, giai đoạn 3. Lancet Oncol 2023; 24:1181.
- Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, và cộng sự.** Hiệu quả và độ an toàn của Pembrolizumab hoặc Pembrolizumab Plus Hóa trị so với Hóa trị đơn thuần cho bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn một, giai đoạn tiến triển: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên giai đoạn 3 KEYNOTE-062. JAMA Oncol 2020; 6:1571.

## NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VI RÚT B MẠN TÍNH CỦA BÀI THUỐC “LONG SÀI THANG” TRÊN LÂM SÀNG

Nguyễn Công Thực<sup>1</sup>, Lê Hồng Phú<sup>1</sup>

#### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu hiệu quả điều trị viêm gan vi rút B mạn tính của bài thuốc “Long sài thang” trên lâm sàng. **Phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu được tiến hành trên 60 bệnh nhân viêm gan vi rút B

mạn tính, được ngẫu nhiên chia 2 nhóm: Nhóm điều trị gồm 32 bệnh nhân được uống thuốc sắc “Long sài thang” mỗi ngày 01 thang, ngày sắc 2 lần. Nhóm đối chứng được uống thuốc “Ích can ninh” mỗi lần 3 viên, ngày uống 2 lần. Liệu trình điều trị 3 tháng. Kết quả được đánh giá sau 2 liệu trình điều trị. **Kết quả:** nhóm nghiên cứu cơ bản điều trị khỏi: 56,25%, có kết quả: 37,50%, không có kết quả: 6,25%, tổng hiệu quả đạt: 93,75%. Nhóm đối chứng cơ bản điều trị khỏi: 14,29%, có kết quả: 46,43%, không có kết quả: 39,28%, tổng hiệu quả đạt: 60,72%. So sánh giữa 2 nhóm sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với P<0.01. **Kết luận:** Bài thuốc “Long sài thang” là bài thuốc dựa

<sup>1</sup>Viện Y học Cổ truyền Quân đội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Hồng Phú

Email: hongphu70@yahoo.com

Ngày nhận bài: 21.11.2023

Ngày phản biện khoa học: 21.12.2023

Ngày duyệt bài: 22.01.2024

trên những cơ sở lý luận của y học cổ truyền để điều trị viêm gan vi rút B mạn tính. Bài thuốc có hiệu quả tương đối tốt trong điều trị.

**Từ khoá:** Viêm gan vi rút B, Long sài thang

## SUMMARY

### STUDY ON THE CLINICAL EFFECTS OF TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B OF THE REMEDY "LONG SAI THANG"

**Objectives:** Research on the clinical effects of "Longchaitang" in treating chronic hepatitis Virus B. **Methods:** 60 patients with chronic hepatitis Virus B were randomly divided into two groups, 32 in treating group and 28 in control group. The treating group was treated with "Longchaitang" One dose for 1 day. Each decoction was decocted two times. The control group was treated with Silibinin tablets. Patients were asked to take 3 tablets in one time, 2 times a day. Course of treatment 3 months is one of course of treatment for both groups and effect were estimated after 2 courses of treatment. **Results:** As for the treating group, basic cure rate is 56.25%, effect rate is 37.5%, nullity rate is 6.25% and the total effect rate is 93.75%. As for the control group, basic cure rate is 14.29%, effect rate is 46.43%, nullity rate is 39.28% and the total effect rate is 60.72%. Basic cure rate and total effect rate are significantly different between the two groups ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** "Longchaitang" based on the theoretical basis of traditional medicine to treat chronic hepatitis B virus. "Longchaitang" a is quite effective in treating chronic hepatitis B virus.

**Keywords:** hepatitis Virus B, Longchaitang

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan vi rút B mạn tính là một loại bệnh truyền nhiễm nguy hiểm đối với sức khoẻ nhân loại [1] [2]. Việt Nam nằm trong khu vực có tỷ lệ phát bệnh rất cao [3], bệnh có thể dẫn tới xơ gan, ung thư gan... đe dọa lớn tới sức khoẻ nhân dân. Việc nghiên cứu để tìm ra những phương pháp và các bài thuốc, vị thuốc của y học cổ truyền để điều trị viêm gan vi rút B đạt hiệu quả cao đang được nhiều người quan tâm. Trên cơ sở lý luận của y học cổ truyền, dựa trên kinh nghiệm thực tiễn lâm sàng điều trị viêm gan vi rút B mạn tính của Giáo sư Kim Thực, trường Đại học Trung y dược Nam Kinh, chúng Tôi đã tiến hành nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị viêm gan vi rút B mạn tính của bài thuốc "Long sài thang" trên lâm sàng với mục đích:

- Đánh giá hiệu quả điều trị viêm gan vi rút B mạn tính của bài thuốc "Long sài thang" trên lâm sàng.

- Theo dõi tác dụng phụ và tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị bằng bài thuốc "Long sài thang"

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu

được tiến hành trên 60 bệnh nhân đến khám bệnh, điều trị tại bệnh viện lâm sàng số 1, trường đại học Trung y dược thành phố Nam Kinh - Trung Quốc, không mắc các bệnh viêm gan khác, không nghiện rượu, không mắc các bệnh nặng về: tim, thận, não, ung thư hoặc phụ nữ có thai... tuổi từ 16 đến 60 được chẩn đoán viêm gan vi rút B mạn tính phù hợp với các tiêu chuẩn chẩn đoán trong hội nghị chuyên đề về bệnh truyền nhiễm và ký sinh trùng họp tại thành phố Tây An - Trung Quốc tháng 9 năm 2000 [4], [5] như sau:

- Quá trình mắc bệnh viêm gan vi rút cấp trên 6 tháng, hoặc có tiền sử HBsAg (+) mà thấy xuất hiện các triệu chứng viêm gan, xét nghiệm có men gan tăng.

- Bệnh nhân không rõ thời gian mắc bệnh hoặc không có tiền sử viêm gan nhưng các xét nghiệm sinh hoá máu, siêu âm, giải phẫu bệnh phù hợp với các tiêu chuẩn chẩn đoán viêm gan mạn.

- Có một trong 2 tiêu chuẩn trên mà xét nghiệm có một trong các dấu hiệu: HBsAg, HBV-DNA, kháng - HBCIgM huyết thanh (+).

### 2.2. Chất liệu nghiên cứu

- Bài thuốc "Long sài thang" gồm:

Long quì thảo	12 g
Sài hồ bắc	08g
Hoàng cầm	10 g
Bán hạ chế	10 g
Kê cốt thảo	20 g
Uất kim	10 g
Hạ khô thảo	15 g
Bạch H.xà T.thảo	30 g
Thuỳ bồn thảo	30 g
Nữ trinh tử	15 g
Bạch truật	10 g
Cam thảo	05 g

- Thuốc "Ích can ninh", mỗi viên có hàm lượng Silibinin 38,5 mg do xưởng bào chế số 3 thành phố Trấn Giang - Trung Quốc sản xuất, được lưu hành toàn Trung Quốc.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả. Phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên phân tầng: bệnh nhân chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tuổi, giới và mức độ nặng của bệnh.

- Nhóm nghiên cứu được uống thuốc sắc bài thuốc "Long sài thang", mỗi ngày sắc 01 thang, ngày sắc 2 lần, uống trước ăn trưa và ăn tối khoảng 1 giờ.

- Nhóm đối chứng được uống thuốc "Ích can ninh", mỗi viên có hàm lượng Silibinin 38,5 mg, mỗi lần uống 3 viên, ngày uống 2 lần, thời gian

uống thuốc như trên.

Quá trình điều trị kéo dài 2 liệu trình, mỗi liệu trình 3 tháng. Kết quả được đánh giá tại thời điểm kết thúc 1 liệu trình và 2 liệu trình theo tiêu chuẩn của hội nghị Tây An về bệnh truyền nhiễm và ký sinh trùng tháng 9 năm 2000 [5]:

- Đánh giá sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng: mệt mỏi, ăn kém, đau tức hạ sườn, đau bụng, bụng chướng, buồn nôn, sợ mỡ, vàng da, nước tiểu vàng... để tính điểm từ 0 đến 3 theo mức độ từ nhẹ đến nặng.

- Hiệu quả điều trị được đánh giá theo tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả điều trị bệnh của các thuốc Trung thảo dược đã được Bộ Y tế Trung Quốc qui định năm 1993 [5] như sau:

+ Cơ bản điều trị khỏi: bệnh nhân tự thấy hết các triệu chứng bệnh, gan không to ra hoặc teo nhỏ, ấn gỗ không đau, xét nghiệm ALT, AST về bình thường (dưới 40 IU/L), các chỉ tiêu xét nghiệm miễn dịch được cải thiện rõ.

+ Có tác dụng: hết các triệu chứng bệnh hoặc các triệu chứng bệnh thuyên giảm rõ, xét nghiệm ALT, AST về bình thường (dưới 40 IU/L) hoặc giảm trên 50%.

+ Không tác dụng: xét nghiệm ALT, AST không giảm, triệu chứng lâm sàng không cải thiện.

- Theo dõi các tác dụng phụ, tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị thông qua các triệu chứng lâm sàng.

- Xử lý số liệu theo các thuật toán thống kê y học sử dụng phần mềm SPSS 10.0.

**2.4. Đạo đức nghiên cứu.** Nghiên cứu được thực hiện dưới sự cho phép của Ban lãnh đạo bệnh viện lâm sàng số 1, trường đại học Trung y dược thành phố Nam Kinh - Trung Quốc. Việc lấy mẫu chỉ được thực hiện khi có sự đồng ý của đối tượng tham gia và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Chúng tôi cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Kết quả cải thiện các triệu chứng lâm sàng

**Bảng 1: So sánh sự cải thiện một số triệu chứng chính của 2 nhóm trên lâm sàng sau 1 liệu trình điều trị theo thang điểm của hội nghị Tây An – Trung Quốc**

Triệu chứng	Nhóm nghiên cứu			Nhóm đối chứng			p
	n	Trước điều trị	Sau điều trị	n	Trước điều trị	Sau điều trị	
Mệt mỏi	29	2.03±0.57	1.24±0.74**	28	1.82±0.67	1.61±0.57*	< 0.01
ăn kém	28	1.54±0.58	0.93±0.72**	25	1.52±0.59	1.32±0.56*	< 0.01
Đau hạ sườn	25	1.40±0.58	0.56±0.65**	21	1.24±0.54	1.00±0.55*	< 0.01
Bụng chướng	26	1.50±0.71	0.96±0.60**	23	1.26±0.45	1.13±0.46	< 0.01
Sợ mỡ	13	1.08±0.49	0.92±0.28**	18	1.28±0.46	1.11±0.47	< 0.05
Vàng da	10	1.20±0.42	1.10±0.32**	8	1.38±0.52	1.25±0.71	< 0.05
Nước tiểu vàng	29	1.34±0.61	1.07±0.46**	28	1.29±0.53	1.11±0.50**	< 0.05

Ghi chú: so sánh trước sau điều trị: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

**Nhận xét:** sau 1 liệu trình (3 tháng) điều trị, nhóm nghiên cứu các triệu chứng cơ bản như mệt mỏi, ăn kém, đau tức hạ sườn, bụng chướng, nước tiểu vàng đã được cải thiện ( $p < 0,01$ ) và cải thiện rõ hơn so với nhóm đối

chứng với  $p < 0,01$  (trừ triệu chứng nước tiểu vàng). Các triệu chứng mệt mỏi, ăn kém, đau tức hạ sườn, bụng chướng, nước tiểu vàng ở nhóm đối chứng cũng được cải thiện sau 1 liệu trình điều trị ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ).

**Bảng 2: So sánh sự cải thiện một số triệu chứng chính của 2 nhóm trên lâm sàng sau 2 liệu trình điều trị theo thang điểm của hội nghị Tây An – Trung Quốc**

Triệu chứng	Nhóm nghiên cứu			Nhóm đối chứng			p
	n	Trước điều trị	Sau điều trị	n	Trước điều trị	Sau điều trị	
Mệt mỏi	29	2.03±0.57	0.45±0.57**	28	1.82±0.67	1.14±0.80**	< 0.01
ăn kém	28	1.54±0.58	0.29±0.46**	25	1.52±0.59	0.68±0.69**	< 0.01
Đau hạ sườn	25	1.40±0.58	0.16±0.37**	21	1.24±0.54	0.52±0.51**	< 0.01
Bụng chướng	26	1.50±0.71	0.31±0.47**	23	1.26±0.45	0.70±0.64**	< 0.01
Sợ mỡ	13	1.08±0.49	0.31±0.48**	18	1.28±0.46	0.50±0.51**	< 0,05
Vàng da	10	1.20±0.42	0.40±0.52**	8	1.38±0.52	1.00±0.93	< 0,05
Nước tiểu vàng	29	1.34±0.61	0.48±0.51**	28	1.29±0.53	0.96±0.51**	< 0.01

Ghi chú: so sánh trước sau điều trị: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

**Nhận xét:** Kết quả bảng 2 cho thấy sau 2 liệu trình (6 tháng) điều trị nhóm nghiên cứu tất

cả các triệu chứng cơ bản như: mệt mỏi, ăn kém, đau tức hạ sườn, bụng chướng, sợ mỡ,

vàng da, nước tiểu vàng đều đã được cải thiện ( $p < 0,01$ ) và các triệu chứng cải thiện rõ hơn so với nhóm đối chứng như: mệt mỏi, ăn kém, đau tức hạ sườn, bụng chướng, nước tiểu vàng ( $p < 0,01$ ). Các triệu chứng mệt mỏi, ăn kém, đau

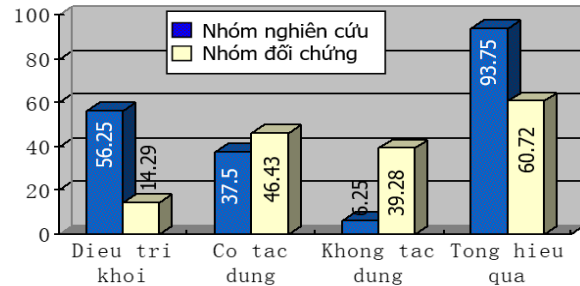
tức hạ sườn, bụng chướng, sợ mỡ, tiểu tiện vàng ở nhóm đối chứng cũng được cải thiện sau 2 liệu trình điều trị ( $p < 0,01$ ).

**3.2. Hiệu quả điều trị chung**

**Bảng 3: So sánh hiệu quả điều trị giữa 2 nhóm sau 2 liệu trình điều trị theo tiêu chuẩn đánh giá của hội nghị Tây An – Trung Quốc**

TT	Nhóm	n	Kết quả điều trị			
			Cơ bản điều trị khỏi	Có tác dụng	Không tác dụng	Tổng hiệu quả
1	Nghiên cứu	32	18(56,25%)	12(37,50%)	2(6,25%)	93,75%
2	Đối chứng	28	4(14,29%)	13(46,43%)	11(39,28%)	60,72%
	p		<0,01			<0,01

Dựa trên tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị viêm gan virus B mạn tính của hội nghị Tây An – Trung Quốc, bảng 3 cho thấy số ca bệnh cơ bản điều trị khỏi và tổng hiệu quả giữa 2 nhóm thì đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .



**Biểu đồ 1: So sánh hiệu quả điều trị giữa 2 nhóm sau 2 liệu trình điều trị**

**3.3. Tác dụng phụ và tác dụng không mong muốn.** Trong quá trình điều trị cả 2 nhóm không thấy tác dụng phụ hoặc tác dụng không mong muốn

**IV. BÀN LUẬN**

Viêm gan vi rút B thuộc các chứng "Hoàng đản"; "Hiếp thống", "Can ôn"... của y học cổ truyền. Cơ chế phát sinh bệnh: nguyên nhân chính thường là do cảm thụ ngoại tà dịch độc kết hợp với ẩm thực thất điều, lao quyền nội thương, tình chí rối loạn... làm chính khí hư tổn mà phát sinh bệnh. Diễn biến bệnh cũng phụ thuộc vào công năng của các tạng phủ như can, tỳ, thận do đó thường xuất hiện các triệu chứng như: mệt mỏi, kém ăn, đau tức hạ sườn, chướng bụng, sợ mỡ, vàng da, nước tiểu vàng...

Điều trị bệnh nên chú ý kết hợp biện chứng và biện bệnh để nâng cao hiệu quả điều trị. Bệnh trong giai đoạn hoạt động mạnh nên lấy thanh nhiệt lương huyết, giải độc hoá thấp làm chủ. Bệnh lý tại can, tỳ nên sơ can kiện tỳ. Chính khí hư nhiều thì nên dưỡng can, bổ tỳ, ích thận và phù chính.

Bài thuốc "Long sài thang" gồm các vị: Long quí thảo, Bạch hoa xà thiệt thảo, Kế cốt thảo, Thủy bồn thảo, Hoàng cầm có tác dụng thanh nhiệt lương huyết giải độc tả hỏa làm Quân; Nữ trinh tử, Bạch truật, Cam thảo ích khí bổ trung, bổ ích can thận, phù chính khứ tà là Thần; Sài hồ, Uất kim, Bán hạ chế sơ can giải uất, hoá thấp hành ứ là Tá; Cam thảo có tác dụng điều hoà và dẫn thuốc làm Sứ. Các vị thuốc cùng hiệp đồng phát huy tác dụng để tạo nên công hiệu của bài thuốc.

Tuy vẫn còn hạn chế về số lượng mẫu tham gia nghiên cứu và một số chỉ tiêu cận lâm sàng, nhưng kết quả nghiên cứu của bài thuốc thu được trên lâm sàng đã chứng tỏ bài thuốc có tác dụng tốt đối với bệnh viêm gan vi rút B mạn tính. Các triệu chứng lâm sàng như mệt mỏi, ăn kém, đau hạ sườn, bụng chướng, nước tiểu vàng được cải thiện rõ rệt.

**V. KẾT LUẬN**

Bài thuốc "Long sài thang" là bài thuốc dựa trên những cơ sở lý luận của y học cổ truyền để điều trị viêm gan vi rút B mạn tính đã mang lại hiệu quả tương đối khả quan.

Dựa trên những kết quả nghiên cứu đã thu được, trên lâm sàng cần mở rộng nghiên cứu để đánh giá trước khi đề nghị sử dụng làm thang cơ bản để điều trị bệnh viêm gan virus B mạn tính.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

- Arie J.Zuckerman, Howard C.Thomas.** Viral hepatitis, second edition. Harcourt asia Churchill Livingston, 2001: 108.
- 金实, 周珉.** 病毒性肝炎中医治疗学。南京中医药大学、进修课教材, 2001:9.
- Lê Quân Huân.** Bệnh viêm gan do vi rút. Nhà xuất bản Y học Hà Nội năm 2000: 37.
- 王浴生、邓文龙、薛春生,** 中药药理与应用, 第二版, 人民卫生出版社, 北京2000年:250.
- 郑筱萸, 任德权, 等.** 中药新药临床研究指导原则 (试行)。中国医药科技出版社, 北京, 2002:144-145.