

TỔNG QUAN VỀ CÁC NGHIÊN CỨU THUỐC Y HỌC CỔ TRUYỀN TRONG HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ COVID-19

Trần Thị Vân Anh¹, Nguyễn Công Phi¹

TÓM TẮT

Đại dịch COVID-19 đang gây ra tình trạng khẩn cấp nghiêm trọng về sức khỏe của con người trên khắp thế giới. Các nghiên cứu tìm vaccin và thuốc điều trị COVID-19 đang được tiến hành trên toàn thế giới nhằm tìm giải pháp ngăn chặn đại dịch. Các quốc gia Châu Á trong đó có Việt Nam thúc đẩy hướng vận dụng các bài thuốc y học cổ truyền (YHCT) trong hỗ trợ điều trị COVID-19. Với những đặc thù riêng, thuốc YHCT có những trở ngại lớn trong việc chứng minh một cách khoa học, rõ ràng về cơ chế tác dụng và hiệu quả trong điều trị. Dược lý mạng lưới là mô hình nghiên cứu được sử dụng để tiếp cận cơ chế tác dụng của bài thuốc thảo dược và nghiên cứu lâm sàng thường dùng để chứng minh hiệu quả của của bài thuốc YHCT. Bài viết này tổng hợp các thông tin về hướng nghiên cứu các thuốc YHCT trong điều trị COVID-19 dựa trên các báo cáo khoa học.

Từ khóa: Y học cổ truyền, COVID-19, dược lý mạng lưới

ABSTRACT

REVIEW OF STUDIES ON TRADITIONAL MEDICINES FOR SUPPORTIVE TREATMENT OF COVID-19

Tran Thi Van Anh, Nguyen Cong Phi

* Ho Chi Minh City Journal of Medicine * Vol. 25 - No. 6 - 2021: 1 - 9

The COVID-19 pandemic has caused a serious global health emergency. Scientists around the world have developed treatments and vaccines to control the spread of the COVID-19 pandemic. The Asian countries, including Vietnam, promote the application of traditional medicines as the supportive treatment of COVID-19. With many particularities, traditional medicines face major obstacles to understand the pharmacological mechanism and to be proven the efficacy with the scientific evidence. The network pharmacology is a research paradigm used to approach the mechanism of action of herbal formulae and the clinical studies strengthen the evidence base for COVID-19 management. This article aims to review some informational orientations in the studies of traditional medicines for the treatment of COVID-19 based on scientific reports.

Keywords: Traditional medicine, COVID-19, network pharmacology

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bắt đầu vào cuối năm 2019, một loạt ca viêm hô hấp cấp tính xác định do một loại virus corona mới được đặt tên là SARS-CoV-2 xuất hiện ở Vũ Hán, Trung Quốc. Chỉ trong thời gian ngắn, virus đã lây lan nhanh chóng và đến tháng 3/2020 Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã phải công bố COVID-19 (bệnh do nhiễm SARS-CoV-2) là đại dịch toàn cầu^(1,2). Cho đến nay COVID-19 đã lan rộng đến 193 quốc gia và lãnh thổ trên thế giới và hiện đang ảnh hưởng nghiêm trọng đến Việt Nam trong

làn sóng lây nhiễm thứ tư với biến chủng Delta nguy hiểm⁽³⁾. Các quốc gia Châu Á với nền y học cổ truyền tồn tại và song song phát triển với y học hiện đại đã vận dụng các kinh nghiệm sử dụng các bài thuốc y học cổ truyền, bài thuốc dân gian từ cây cỏ để hỗ trợ điều trị COVID-19⁽⁴⁾. Tuy nhiên để có thể phổ biến bài thuốc cổ truyền trong điều trị cũng như phát triển các chế phẩm hiện đại trên nền tảng này, đồng thời kết hợp giữa Đông và Tây y trong điều trị bệnh, các nghiên cứu nhằm cung cấp bằng chứng khoa học về hiệu quả thuốc cổ truyền luôn được quan tâm và chú ý.

¹Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: PGS.TS.DS. Trần Thị Vân Anh

ĐT: 0918852989

Email: ttvananh@ump.edu.vn

Quan điểm y học cổ truyền đối với bệnh COVID-19

Theo Y học cổ truyền, tình trạng khỏe mạnh là trạng thái hài hòa giữa mạng lưới các yếu tố sinh lý bên trong cơ thể của cá nhân và của môi trường bên ngoài. Khi trạng thái hài hòa này bị phá vỡ, bệnh tật sẽ sinh ra⁽⁵⁾. Theo đó, COVID-19 được xếp vào nhóm bệnh ngoại cảm (bệnh do tác nhân bên ngoài tấn công) thuộc phạm vi “Ôn dịch” với các đặc điểm khởi bệnh bằng sốt cao, diễn tiến nhanh, cấp tính có thể khởi tự nhiên nhưng cũng có thể diễn biến nặng gây tử vong. Cơ chế gây bệnh là do Chính khí của người bệnh suy yếu bị Tà khí xâm nhập làm mất trạng thái cân bằng^(5,6). Tùy thuộc vào tình trạng bệnh lý và diễn tiến bệnh mà sử dụng phương pháp và thuốc cho phù hợp.

Các bài thuốc trong hỗ trợ điều trị COVID-19

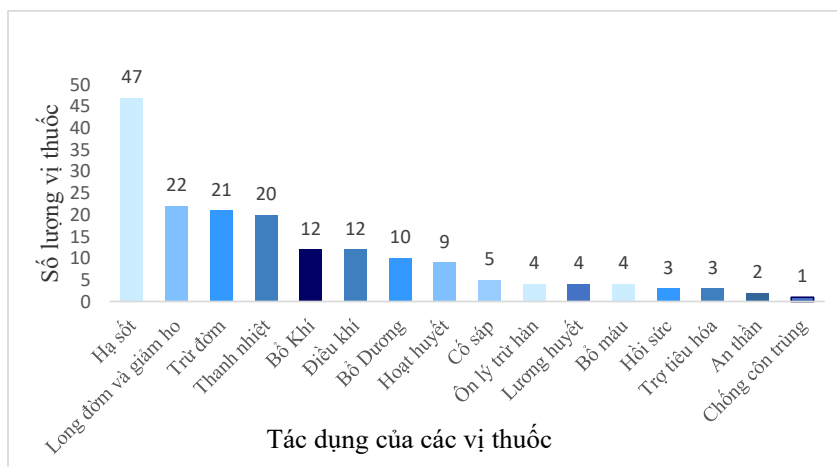
Với nền y học cổ truyền (YHCT) lâu đời, Trung Quốc nơi COVID-19 khởi phát đã có nhiều nghiên cứu trong việc sử dụng YHCT trong hỗ trợ điều trị COVID. YHCT Trung Quốc chia các mức độ điều trị COVID-19 ở các giai đoạn khởi phát nhẹ, bệnh trung bình, nặng và nghiêm trọng với các phương thuốc phù hợp và có kết hợp cả Tây y⁽⁷⁾.

Trung Quốc đã áp dụng nhiều bài thuốc cổ phương cũng như nhiều bài thuốc được liệu trong điều trị COVID-19. Trong các ấn phẩm Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19 của Ủy ban Y tế Quốc gia và các tỉnh, địa phương Trung Quốc đã thống kê được 166 bài thuốc trong đó có 99 bài thuốc cổ phương và các bài thuốc mới được hướng dẫn sử dụng (số liệu từ 3/2020). Nghiên cứu thống kê từ các bài thuốc này có tổng cộng 179 vị thuốc xuất hiện 2760 lần, trong đó 10 vị thuốc sử dụng nhiều nhất là: Cam thảo (*Radix et Rhizome Glycyrrhizae*), Hoàng cầm (*Radix Scutellariae*), Hạnh nhân (*Semen Armeniacae amarum*), Kim ngân hoa (*Flos Lonicerae japonicae*), Liên kiều (*Fructus Forsythiae*), Ma hoàng (*Herba Ephedrae*), Phục linh (*Poria*), Hoắc hương (*Herba Pogostemon cablin*), Trần bì (*Pericarpium Citri reticulatae*) và Cát cánh (*Radix*

Platycodonis). Trong đó Cam thảo là vị thuốc được sử dụng trong tất cả các giai đoạn của bệnh từ nhẹ, trung bình, nặng và cả nghiêm trọng. Hoàng cầm và Hạnh nhân thường dùng trong giai đoạn bệnh trung bình và nặng. Các dược liệu này chủ yếu có tác dụng hạ sốt, long đờm, giảm ho, bổ phổi⁽⁸⁾. Tác dụng của vị thuốc và số lượng trình bày ở Hình 1.

Hàn Quốc cũng là quốc gia có sử dụng y học cổ truyền trong điều trị COVID-19 mặc dù không phổ biến rộng rãi như ở Trung Quốc. Các chuyên gia y học của Hàn Quốc đã dựa trên cơ sở các bài thuốc của Trung Quốc, thay đổi các vị thuốc phù hợp với điều kiện ở Hàn Quốc đã đề nghị 8 bài thuốc trong hỗ trợ điều trị COVID-19 (số liệu từ tháng 3/2020). Thống kê 8 bài thuốc này cho thấy có tất cả 48 vị thuốc xuất hiện 96 lần trong các bài thuốc, có 6 vị thuốc có tần suất lặp lại cao nhất là Cam thảo (*Radix Glycyrrhizae*), Thanh bì (*Pericarpium Citri*), Sài hồ (*Radix Bupleuri*), Sinh khương (*Rhizoma Zingiberis*), Bạch truật (*Rhizoma Alba Atractylodis*) và Nhân Sâm (*Radix Ginseng*)⁽⁸⁾.

Bộ Y tế Việt Nam cũng đã ban hành công văn 1306 (17/3/2020) về vấn đề tăng cường phòng, chống bệnh viêm đường hô hấp cấp do SARS-CoV-2 bằng thuốc và các phương pháp YHCT. Trong công văn có hướng dẫn 15 bài thuốc YHCT sử dụng trong 3 giai đoạn khởi phát, toàn phát và hồi phục. Hướng dẫn ghi rõ tùy theo tình trạng của người bệnh và triệu chứng biểu hiện sử dụng bài thuốc cho phù hợp. Thống kê các vị thuốc trong bài thuốc theo hướng dẫn do Bộ Y tế VN ban hành cho thấy có tất cả 61 vị thuốc xuất hiện 131 lần, trong đó Cam thảo (*Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*) là vị thuốc sử dụng nhiều nhất, có trong 12/15 bài thuốc, ngoài ra các vị thuốc như Cát cánh (*Radix Platycodi grandiflori*), Bạc hà (*Herba Menthae*), Đẳng sâm (*Radix Codonopsis pilosulae*), Mạch môn (*Radix Ophiopogonis japonici*), Sinh địa (*Radix Rehmanniae glutinosae*) cũng được sử dụng trong nhiều bài thuốc. Đặc biệt vị thuốc Xuyên tâm liên (*Herba Andrographitis*) được thêm vào các bài thuốc dùng trong giai đoạn khởi phát và toàn phát⁽⁹⁾.



Hình 1. Tương quan giữa số lượng các vị thuốc và tác dụng điều trị trong các bài thuốc của Trung Quốc dùng hỗ trợ điều trị COVID-19⁽⁵⁾

Hướng tiếp cận chứng minh hiệu quả và tác dụng của các bài thuốc YHCT trong điều trị COVID-19

Các bài thuốc y học cổ truyền đã được sử dụng trong thời gian dài từ hàng trăm năm cho tới hàng nghìn năm. Mức độ an toàn được đánh giá cao do đó nhiều quốc gia cho phép áp dụng thử nghiệm trong điều trị mà không cần trải qua nhiều bước thử lâm sàng như các loại thuốc mới khác. Tuy nhiên, hiệu quả cũng như cơ chế tác dụng của bài thuốc YHCT trong hỗ trợ điều trị COVID-19 vẫn cần có các cơ sở khoa học chứng minh. Một số phương pháp nghiên cứu được sử dụng hiện nay là dược lý mạng lưới và docking phân tử, khảo sát tác động của dịch chiết trên mô hình *in vitro*, *in vivo* và thu thập, phân tích các dữ liệu kết quả lâm sàng trên bệnh nhân.

Dược lý mạng lưới (network pharmacology) và docking phân tử

Các bài thuốc YHCT thường có nhiều vị thuốc, mỗi vị thuốc có rất nhiều thành phần chất phức tạp. Nghiên cứu cơ chế tác dụng sẽ rất khó thực hiện cho một hỗn hợp đa thành phần. Tuy nhiên, vị thuốc riêng lẻ trong bài thuốc thường đã có những nghiên cứu về thành phần hóa học cũng như các tác động dược lý riêng biệt. Với mục tiêu chuyển từ hướng “một mục tiêu, một thuốc” sang “hệ thống mục tiêu, đa thành phần” phương pháp nghiên cứu

cứu dược lý mạng lưới (*network pharmacology*) hình thành. Dược lý mạng lưới nghiên cứu các liên hệ giữa “chất – protein/ gen – bệnh”, mô tả các tương tác phức tạp giữa các hệ thống sinh học, thuốc và bệnh bằng các kết nối mạng do phần mềm vi tính tạo ra từ đó dự đoán cơ chế và tác động của bài thuốc⁽⁹⁾. Gần đây, các nghiên cứu về cơ chế tác dụng của các bài thuốc YHCT của Trung Quốc tập trung theo hướng này do họ đã xây dựng nền tảng cơ sở dữ liệu thành phần hóa học của vị thuốc, các gen mục tiêu, các protein liên quan đến triệu chứng bệnh (Hình 2).

Hướng nghiên cứu này sẽ tạo cơ sở dữ liệu về thành phần các hợp chất từ các vị thuốc của bài thuốc, lựa chọn các hợp chất chính tiềm năng với các tiêu chí của một hợp chất giống như thuốc (*drug-like*). Các protein mục tiêu liên quan đến các hoạt chất được lựa chọn từ ngân hàng dữ liệu. Từ dữ liệu về protein sẽ truy xuất các gen mã hóa protein liên quan. Phần mềm vi tính sẽ thiết lập tính toán sự tương tác giữa chất và mục tiêu protein cũng như liên hệ giữa các protein trong hệ thống sinh lý cơ thể. Các mục tiêu protein liên quan đến triệu chứng COVID-19 sẽ được lựa chọn là mục tiêu chính. Các tương tác protein-protein sẽ được tính toán và thiết lập biểu hiện bằng các điểm giao giữa các mục tiêu tác động của các chất trong bài thuốc và mục tiêu liên quan đến triệu chứng COVID-19. Các điểm giao sẽ tiếp tục được phân tích sự liên hệ trong các

con đường chuyển hóa, hoạt động phân tử. Trên các phân tích này sẽ tìm ra các phân tử có tác dụng và các phân tử có tiềm năng với mục tiêu chuyên biệt của virus SAR-CoV-2 như thụ thể ACE2 (Angiotensin-converting enzyme 2, thụ thể cho virus bám vào và xâm nhập tế bào), 3CL-pro (3-chymotrypsin-like protease, protein đóng vai trò trong quá trình sao chép virus), từ đó tiến hành docking để chứng minh tác động của các chất trên mục tiêu cụ thể⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

Nghiên cứu dược lý mạng lưới đã được thực hiện phân tích tổng hợp thành phần 3 bài thuốc và 3 chế phẩm dược liệu được xem là hiệu quả và được chấp nhận trong hỗ trợ điều trị COVID-19 ở Trung Quốc là cốm Kim hoa thanh cảm (Jinhua Quinggan 金花清感, JHQG), viên/ cốm Liên hoa thanh ôn (Lianhua Quingwen 莲花清, LHQW), thuốc tiêm Huyết tất tịnh (Xuebijing 血必净, XBJ), bài thuốc Thanh phong bại độc (Qingfei Paidu, 清肺排毒, QFPD), Hoa thấp bại độc (HuaShiBaiDu 化湿败毒, HSBĐ), cốm Tuyên phế bại độc (Xuanfeibaidu, 宣肺败毒, XFBD) (Bảng 1)^(10,11). Kết quả nghiên cứu xác định 12 hợp chất điều hòa các yếu tố phiên mã và miRNA của ACE2 là acid chenodeoxycholic, genistein, quercetin, chrysoeriol, wedelolacton, tectorigenin, glabridin, isoarnebin, yohimbine, fisetin, Rg1 và acid gallic. Trong đó 3 hợp chất tiềm năng nhất là quercetin, glabridin và acid gallic tác động làm giảm biểu hiện của ACE2 từ đó có khả năng ngăn chặn sự xâm nhập virus⁽¹⁰⁾.

Nghiên cứu dược lý mạng lưới độc lập trên bài thuốc Hoa Thấp Bại độc (HuaShiBaiDu) đã cho kết quả bài thuốc có tác động trên 45 mục tiêu điều trị trong đó có 13 mục tiêu trung tâm, 4 vị thuốc chính là Cam thảo, Ma hoàng, Bạch truật và Hoàng kỳ và 11 hợp chất chính có tác dụng là quercetin, kaempferol, beta-sitosterol, isorhamnetin, naringenin, luteolin, (+)-catechin, delphinidin, aloe emodin, baicalein and irisolidone. Các chất này được đánh giá là có tác dụng kháng viêm và điều hòa miễn dịch cùng

khả năng kháng virus⁽¹²⁾. Một nghiên cứu khác trên bài thuốc này đã tìm ra 8 hợp chất có vai trò tương tác với ACE2 là quercetin, kaempferol, beta-sitosterol, stigmasterol, isorhamnetin, baicalein, naringenin và formononetin. Kết quả docking cho thấy baicalein có ái lực mạnh với SARS-CoV-2, protein 3CL-pro và quercetin có ái lực mạnh với thụ thể ACE2⁽¹³⁾.

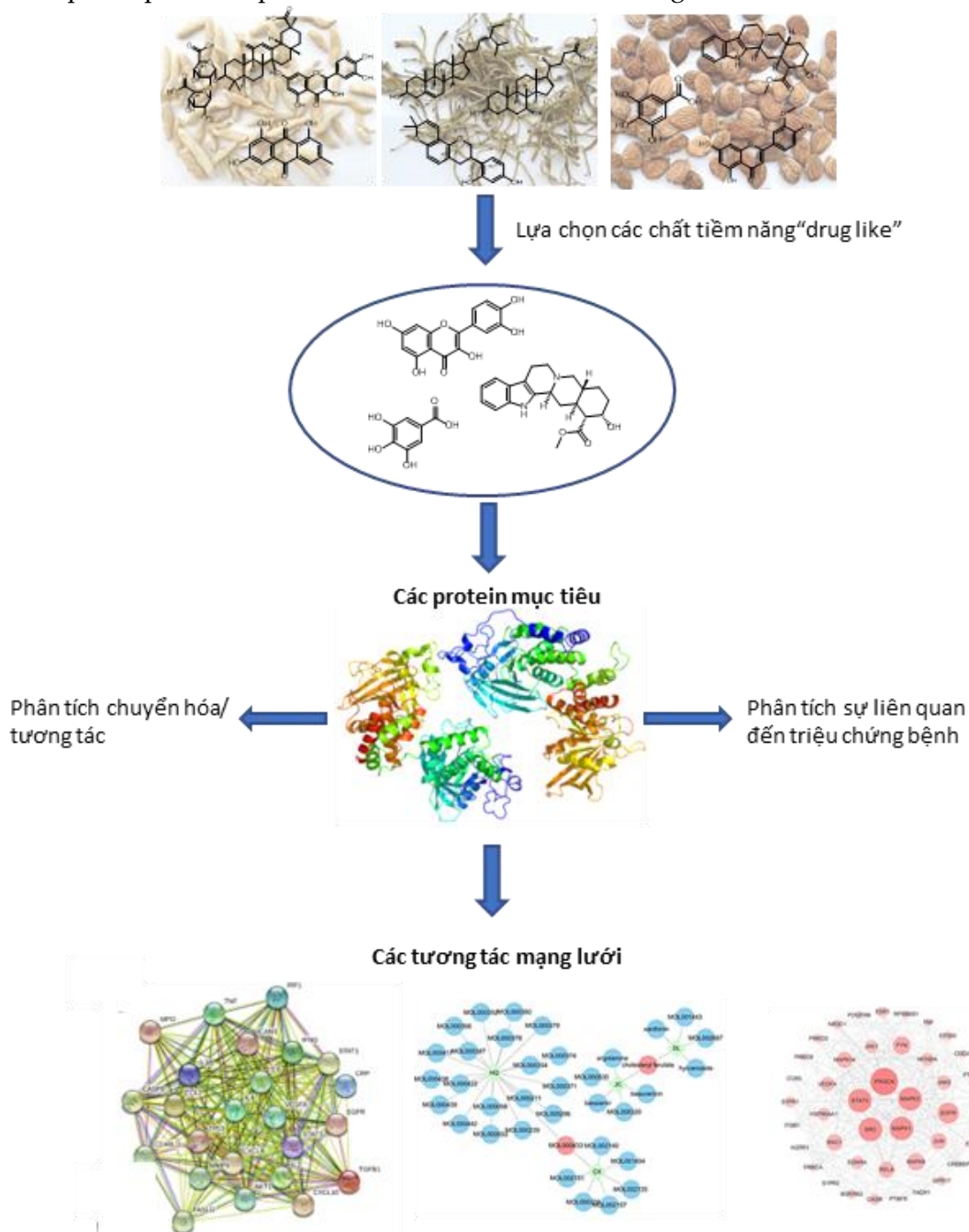
Chế phẩm Liên Hoa Thanh Ôn (Lianhua Quingwen) gồm 13 dược liệu cũng đã được nghiên cứu cơ chế và thành phần tác dụng theo phương pháp dược lý mạng lưới. Kết quả đã chứng minh chế phẩm này có tác động chuyên biệt trong điều trị bệnh phổi, các thành phần chất trong bài thuốc có tác dụng điều hòa quá trình viêm và ngăn chặn cơn bão cytokine, đồng thời bài thuốc có tương tác với 189 protein có liên quan đến các protein đồng biểu hiện của ACE2. Liên Hoa Thanh Ôn cũng dự đoán có khả năng cải thiện các triệu chứng do rối loạn biểu hiện ACE2 gây ra⁽¹⁴⁾.

Bài thuốc Thanh phế bại độc còn có tên gọi là Lung Cleansing and Detoxifying Decoction (LCDD)^(11,15) là bài thuốc được đề nghị áp dụng trong điều trị COVID-19 ở Trung Quốc do có những lợi ích thấy rõ ở giai đoạn bệnh nhẹ lẫn bệnh nặng⁽¹⁵⁾. Nghiên cứu tìm hiểu cơ chế của bài thuốc bằng phương pháp dược lý mạng lưới đã xác định 5 hợp chất hiện diện nhiều nhất là stigmasterol, quercetin, luteolin, beta-sitosterol, kaempferol. Trong đó kaempferol và quercetin dự đoán có tác dụng khóa sự nhân đôi của của SARS-CoV-2 bằng cách ức chế 3CLpro (3-chymotrypsin like protease) và PLCLs (papain-like cysteine protease) - enzyme đóng vai trò trong quá trình sao chép của virus. Ngoài ra 19 hợp chất chính có trong bài thuốc được chứng minh có tác dụng kháng viêm. Các thành phần trong dược liệu sử dụng có tác dụng kháng viêm và tác động trên các enzyme liên quan đến triệu chứng bệnh như sốt, ho⁽¹⁵⁾.

Cơ chế tác động của các bài thuốc y học cổ truyền rất khó để xác định rõ ràng do có nhiều

thành phần phức tạp. Trong đó các thành phần hoạt tính không phải lúc nào cũng là các phân tử ban đầu ở trạng thái tự nhiên của nó, chúng có thể là chất chuyển hóa đặc trưng cho cá thể hoặc phức hợp các phân tử được hình thành của nhiều loại dược liệu thành phần. Bản chất đa thành phần của thuốc cổ truyền dẫn đến nhiều tương tác phân tử tiềm năng, nhiều mục tiêu và vô số các sản phẩm phụ của quá trình trao đổi

chất, đòi hỏi một cách tiếp cận toàn diện và định hướng^(5,9). Cách tiếp cận theo hướng dược lý mạng lưới giúp đánh giá và dự đoán được cơ chế tác động của các thành phần trong bài thuốc đồng thời có thể giúp điều chỉnh và đưa ra những công thức tối ưu. Tuy nhiên đây chỉ là cơ sở bước đầu cho quá trình nghiên cứu, các nghiên cứu thực nghiệm vẫn cần thiết để chứng minh tác dụng thực tế.



Hình 2. Các bước thực hiện trong nghiên cứu dược lý mạng lưới⁽⁹⁾

Bảng 1. Thành phần vị thuốc của 6 bài thuốc hiệu quả với COVID-19 ở Trung Quốc^(10,11)

	Qingfei Paidu (QFPD) Thanh phế bại độc	Jinhua Qinggan (JHQG) Kim hoa thanh cảm	Lianhua Qingwen (LHQW) Liên hoa thanh ôn	Xuanfeibaidu (XFBD) Tuyên phế bại độc	HuaShiBaiDu (HSBD) Hoa thập bại độc
1	Quế chi <i>Ramulus Cinnamomi</i>	Bạc hà <i>Herba Menthae Haplocalycis</i>	Diếp cá <i>Herba Houttuyniae</i>	Ý dĩ <i>Semen Coicis</i>	Hoắc hương <i>Herba Agastachis</i>
2	Chích cam thảo <i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae Praeparata cum Melle</i>	Cam thảo <i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae</i>	Cam thảo <i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae</i>	Cam thảo <i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae</i>	Cam thảo <i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae</i>
3	Khoản đồng hoa <i>Flos Farfarae</i>	Chiết bối mẫu <i>Bulbus Fritillariae thunbergii</i>	Quảng hoắc hương <i>Herba Patchouli</i>	Quảng hoắc hương <i>Herba Patchouli</i>	Phục linh <i>Poria</i>
4	Hạnh nhân <i>Semen Armeniacae amarum</i>	Hạnh nhân <i>Semen Armeniacae amarum</i>	Hạnh nhân <i>Semen Armeniacae amarum</i>	Hạnh nhân <i>Semen Armeniacae amarum</i>	Hạnh nhân <i>Semen Armeniacae amarum</i>
5	Hoàng cầm <i>Radix Scutellariae</i>	Hoàng cầm <i>Radix Scutellariae</i>	Bản lam căn <i>Radix Isatidis</i>	Cốt khí <i>Rhizoma et Radix Polygoni cuspidati</i>	Hoàng kỳ <i>Radix Astragali</i>
6	Tế tân <i>Radix et Rhizoma Asari</i>	Kim ngân hoa <i>Flos Loniceræ japonicae</i>	Kim ngân hoa <i>Flos Loniceræ japonicae</i>	Xạ can <i>Rhizoma Belamcandae</i>	Thảo quả <i>Fructus Tsaoko</i>
7	Tử uyển <i>Radix et Rhizoma Asteris</i>	Liên kiều <i>Fructus Forsythiae</i>	Liên kiều <i>Fructus Forsythiae</i>	Mã tiên thảo <i>Herba Verbenae</i>	Xích thược <i>Radix Paeoniae Rubra</i>
8	Ma hoàng <i>Herba Ephedrae</i>	Ma hoàng <i>Herba Ephedra</i>	Ma hoàng <i>Herba Ephedrae</i>	Ma hoàng <i>Ephedrae Herba</i>	Ma hoàng <i>Herba Ephedrae</i>
9	Khuông bán hạ <i>Rhizoma Pinelliae Praeparatum cum Zingibere et Alumine</i>	Ngưu bàng <i>Fructus Arctii</i>	Hồng cảnh thiên <i>Radix et Rhizoma Crenulatae</i>	Vỏ quả bưởi <i>Exocarpium Citri grandis</i>	Bán hạ <i>Rhizoma Pinelliae</i>
10	Thạch cao <i>Gypsum fibrosum</i>	Thạch cao <i>Gypsum fibrosum</i>	Thạch cao <i>Gypsum fibrosum</i>	Thạch Cao <i>Gypsum fibrosum</i>	Thạch cao <i>Gypsum fibrosum</i>
11	Chỉ thực <i>Fructus Aurantii immaturus</i>	Thanh hoa hoa vàng <i>Herba Artemisiae annuae</i>	Đại hoàng <i>Radix et Rhizoma Rhei</i>	Thanh hao hoa vàng <i>Herba Artemisiae annuae</i>	Đại hoàng <i>Radix et Rhizoma Rhei</i>
12	Trần bì <i>Pericarpium Citri reticulatae</i>	Tri mẫu <i>Rhizoma Anemarrhenae</i>	Quán chủng <i>Rhizoma Dryopteridis crassirhizomatis</i>	Đình lịch tử <i>Semen Descurainiae</i>	Đình lịch tử <i>Semen Descurainiae</i>
13	Sinh khương <i>Rhizoma Zingiberis Recens</i>		Menthol	Thương truật <i>Rhizoma Atractylodis lanceae</i>	Thương truật <i>Rhizoma Atractylodis lanceae</i>
14	Phục linh <i>Poria</i>	Xuebijing (XBJ) Tuyên phế bại độc		Cỏ tranh <i>Rhizoma Imperatae</i>	Hậu phác <i>Cortex Magnoliae officinalis</i>
15	Hoắc hương núi <i>Herba Agastachis</i>	Đương qui <i>Radix Angelica sinensis</i>			
16	Sơn dược <i>Rhizoma Dioscoreae</i>	Đan sâm <i>Radix et Rhizoma Salviae miltiorrhizae</i>			
17	Xạ can <i>Rhizoma Belamcandae</i>	Hồng hoa <i>Flos Carthami</i>			
18	Trạch tả <i>Rhizoma Alismatis</i>	Xích thược <i>Radix Paeoniae Rubra</i>			
19	Trư linh <i>Polyporus</i>	Xuyên khung <i>Rhizome Ligustici</i>			
20	Bạch truật <i>Rhizoma Atractylodis macrocephalae</i>	Đương qui <i>Radix Angelica sinensis</i>			
21	Radix Sài hồ <i>Bupleuri</i>				

Các nghiên cứu thử nghiệm *in vitro*, *in vivo*

Qua tra cứu, các bài thuốc cổ phương dùng hỗ trợ điều trị COVID-19 ở Trung Quốc có khá ít các nghiên cứu trên mô hình *in vitro* và *in vivo* về tác động đối virus SAR-CoV-2. Các bài thuốc YHCT được áp dụng điều trị ngay trên bệnh nhân COVID-19, nguyên nhân là các bài thuốc YHCT đã có cơ sở áp dụng trên lâm sàng của những bệnh tương tự trước đó và các dữ liệu trên lâm sàng sẽ là minh chứng tốt nhất cho hiệu quả điều trị. Đa số các bài thuốc được nghiên cứu theo hướng dược lý mạng lưới xác định các thành phần chính và các mục tiêu liên quan. Chỉ một số bài thuốc cải tiến được đăng ký bản quyền có các dữ liệu nghiên cứu cơ bản trên mô hình *in vitro*. Trong đó, bài thuốc Liên Hoa Thanh Ôn (Lianhua Qingwen) có nhiều báo cáo liên quan nhất⁽¹⁶⁾.

Liên Hoa Thanh Ôn (LHQW) được báo cáo có tác dụng ức chế sự nhân lên của virus SARS-CoV-2 với giá trị IC_{50} là 411,2 $\mu\text{g/mL}$ trên tế bào Vero E6 gây nhiễm SARS-CoV-2, so với thuốc đối chứng là remdesivir cho IC_{50} là 0,651 μM . Lượng tế bào nhiễm virus trong môi trường có dịch chiết LHQW 600 $\mu\text{g/mL}$ giảm đáng kể so với tế bào đối chứng khi soi dưới kính hiển vi điện tử truyền qua. Nghiên cứu cũng xác định LHQW ức chế sự biểu hiện của 6 cytokine TNF- α , IL-6, CCL-2/MCP-1 và CXCL-10/IP-10, tác động này phụ thuộc theo liều thử nghiệm^(16,17).

Ngoài nghiên cứu tác dụng trực tiếp của LHQW trên virus SAR-CoV-2, chế phẩm dạng viên được nghiên cứu đánh giá hiệu quả bảo vệ biểu mô trong mô hình tổn thương phổi cấp. LHQW được báo cáo có tác dụng bảo vệ mô phổi khỏi tác động của trạng thái viêm và giảm lượng kháng sinh sử dụng trên mô hình chuột gây tổn thương phổi cấp bằng lipopolysaccharide. Nghiên cứu sâu về cơ chế cho thấy LHQW ức chế biểu hiện và sản sinh các phân tử viêm theo hướng tác động trên các mục tiêu ở đại thực bào⁽¹⁸⁾.

Phân tích dữ liệu lâm sàng

Phân tích các dữ liệu lâm sàng là minh chứng rõ nhất cho hiệu quả điều trị của thuốc. Tuy nhiên các báo cáo phân tích dữ liệu lâm sàng trên các bài thuốc YHCT thường gặp vấn đề hạn chế về số lượng cỡ mẫu cũng như cách thiết kế nghiên cứu.

Bài thuốc Thanh phế bại độc thang (Qingfei Paidu, QFPD) hiện được sử dụng trong điều trị COVID-19 kết hợp với thuốc Tây y cho thấy kết quả khả quan. Nghiên cứu thực hiện trên 63 bệnh nhân xác nhận nhiễm virus SAR-CoV-2. Trong 14 ngày đầu tiên nhập viện, bệnh nhân có chuyển biến nặng được dùng QFBD với thuốc Tây y (thuốc kháng virus lopinavir hoặc arbidol). Các đặc điểm lâm sàng và các chỉ số xét nghiệm máu (chỉ số thường quy, các yếu tố viêm và các chỉ số sinh hóa đa cơ quan) được kiểm tra, và tổng điểm mức độ nặng của phổi được đánh giá ở mỗi bệnh nhân bằng kết quả chụp CT lồng ngực trước khi điều trị và khi kết thúc điều trị. Sự kết hợp của QFBD với thuốc Tây y cho thấy hiệu quả chống viêm đáng kể so với khi chỉ dùng thuốc Tây ở bệnh nhân COVID-19 ở mức độ nhẹ và trung bình; tuy nhiên không làm thay đổi thời gian nằm viện và tỷ lệ tử vong. Ngoài ra, phương pháp điều trị kết hợp có xu hướng giảm thiểu mức độ suy đa cơ quan. Tuy nhiên các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên dài hạn với các đánh giá tiếp theo cần được thực hiện để khẳng định kết quả⁽¹⁹⁾.

Một nghiên cứu khác phân tích dữ liệu bệnh nhân COVID-19 gồm 782 người (nam 56%, tuổi trung bình 46) xem xét sự liên quan của việc sử dụng sớm bài thuốc Thanh phế bại độc thang với thời gian xuất viện. Kết quả cho thấy khi sử dụng thuốc sớm trong vòng 3 tuần đầu khi phát hiện bệnh (sớm 1 tuần, 1-2 tuần, 2-3 tuần) sẽ làm giảm thời gian bệnh từ 34 đến 24 ngày, 21 và 18 ngày so với nhóm dùng muộn hơn và thời gian nằm viện cũng giảm 1-4 ngày. Nghiên cứu cho thấy điều trị sớm có kết quả thuận lợi và hồi phục nhanh hơn, thời gian giảm lượng virus và nằm viện cũng được

rút ngắn. Tuy nhiên, các nghiên cứu lâm sàng thiết kế phù hợp với cỡ mẫu lớn hơn cần được tiến hành để xác nhận lợi ích của việc điều trị sớm bằng QFBD⁽²⁰⁾. Đánh giá hiệu quả của QFBD trong việc giảm tỉ lệ tử vong với bệnh nhân COVID-19 được tiến hành với dữ liệu thu thập từ 8939 bệnh nhân. Trong đó tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân COVID-19 có điều trị bằng QFBD là 1,2% thấp hơn nhóm không điều trị bằng QFBD là 4,8%). Nhóm bệnh nhân nhập viện dùng QFBD cũng không thấy nguy cơ tổn thương gan và thận cấp⁽²¹⁾.

Chế phẩm Liên hoa thanh ôn (LHQW) cũng có nhiều đánh giá lâm sàng trong hỗ trợ điều trị COVID-19. Trong một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên đa trung tâm đánh giá trên 284 bệnh nhân COVID-19 cho thấy điều trị thông thường kết hợp với viên nang LHQW (4 viên/ ba lần mỗi ngày trong 14 ngày) có tỷ lệ hồi phục cao hơn đáng kể và thời gian trung bình để phục hồi triệu chứng ngắn hơn so với nhóm chứng. Ngoài ra, nhóm LHQW cũng có thời gian hồi phục sốt, mệt mỏi và ho ngắn hơn, và tỷ lệ cải thiện cao hơn trong kết quả chụp CT scan. Tuy nhiên, cả hai nhóm không khác nhau về tỷ lệ chuyển sang các trường hợp nặng hoặc kết quả xét nghiệm virus⁽²²⁾.

Đánh giá hệ thống và phân tích tổng hợp các nghiên cứu lâm sàng thuốc YHCT của Trung Quốc trong điều trị COVID-19 cho thấy đa phần các nghiên cứu thuộc dạng nghiên cứu bệnh chứng (case study) nhiều hơn các nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng. Điều này cũng có thể hiểu do các bài thuốc cổ phương có thể được áp dụng lâm sàng ngay dựa trên những hiệu quả và tính an toàn trước đó, các bài thuốc cải tiến và các chế phẩm bào chế hiện đại mới cần có các thiết kế các thử nghiệm lâm sàng để được công nhận. Kết quả phân tích tổng hợp lựa chọn phân tích 19 nghiên cứu lâm sàng trong tổng số 1910 nghiên cứu công bố cho thấy chất lượng chứng cứ của các nghiên cứu lâm sàng thu thập ở mức độ chất lượng rất thấp đến thấp. Tuy nhiên, tổng

hợp kết quả phân tích cho thấy điều trị COVID-19 bằng phương pháp kết hợp thuốc YHCT và các loại thuốc Tây y có thể có hiệu quả trong việc kiểm soát các triệu chứng và giảm tốc độ tiến triển của bệnh. Vấn đề đặt ra là mức độ an toàn của phương pháp kết hợp này vẫn chưa được biết rõ và cần có thêm các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên chất lượng cao với lượng mẫu lớn tiến hành ở nhiều đơn vị trong cùng thời gian⁽²³⁾.

KẾT LUẬN

Thuốc YHCT đã được sử dụng từ rất lâu và đã giúp con người vượt qua bệnh tật trước khi có các thuốc Tây y xuất hiện. Quan điểm lý luận về bệnh tật của Đông y thì COVID-19 cũng như những chứng bệnh ngoại cảm (cảm nhiễm các nguyên nhân gây bệnh từ môi trường bên ngoài cơ thể) và có thể điều trị với các phương thuốc như các chứng bệnh tương tự đã có. Nghiên cứu bài thuốc YHCT trong điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân COVID-19 là một xu hướng tiềm năng để tìm ra giải pháp ngăn chặn đại dịch này. Tuy nhiên để có thể làm rõ cơ chế tác dụng của bài thuốc YHCT và cung cấp những minh chứng khoa học rõ ràng là điều không đơn giản. Hướng nghiên cứu được lý mạng lưới và sử dụng máy tính trong sàng lọc, docking là chìa khóa để giải bài toán này. Tuy nhiên nghiên cứu thực nghiệm vẫn rất quan trọng để chứng minh hiệu quả trên thực tế. Mặc dù vậy, các kết quả phân tích tính toán có thể giúp thiết kế bài thuốc theo hướng hoàn thiện hơn cũng như định hướng các thành phần chính có tác dụng của bài thuốc. Bên cạnh đó, nghiên cứu về tiêu chuẩn hóa và kiểm soát chất lượng của thuốc YHCT cũng là những vấn đề đáng quan tâm.

Lời cảm ơn

Đề tài được tài trợ từ Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798):270-273.

2. WHO (2020). Coronavirus disease (covid-19) pandemic. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (access on 5/9/2021).
3. WHO (2021). Covid-19 Weekly epidemiological update, edition 55. UR: (<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19-31-august-2021>). (access on 5/9/2021).
4. Ang L, Lee HW, Choi JY, Zhang J, Lee SM (2020). Herbal medicine and pattern identification for treating COVID-19: A rapid review of guidelines. *Integrative Medicine Research*, 9(2):100407.
5. Luo L, Jiang J, Wang C, Fitzgerald M, Hu W, Zhou Y, Zhang H, Chen S (2020). Analysis on herbal medicines utilized for treatment of COVID-19. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(7):1192-1204.
6. Bộ Y Tế (2020). Hướng dẫn sử dụng thuốc cổ truyền, phương pháp y học cổ truyền trong phòng và hỗ trợ điều trị viêm đường hô hấp cấp do SARS-CoV-2 (Ban hành theo công văn 1306/ BYT-YDCT ngày 17 tháng 3 năm 2020 của Bộ trưởng, Bộ Y tế).
7. National Health Commission of the People's Republic of China and National Administration of Traditional Chinese Medicine of the People's Republic of China (2020). Diagnosis and treatment plan of Corona Virus Disease 2019 (tentative sixth edition). *Global Health Journal*, 4(1):1-5.
8. Lee BJ, Lee JA, Kim KI, Choi JY, Jung HJ (2020). A consensus guideline of herbal medicine for coronavirus disease 2019. *Integrative Medicine Research*, 9(3):100470.
9. Li S, Zhang B (2013). Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 11(2):110-120.
10. Niu W, Wu F, Cui H, Cao W, Chao Y, Wu Z, Fan M, Liang C (2020). Network pharmacology analysis to identify phytochemicals in Traditional Chinese Medicines that may regulate ACE2 for the treatment of COVID-19. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, ID 7493281:1-14.
11. Huang K, Zhang P, Zhang Z, Youn JY, et al (2021). Traditional Chinese Medicine (TCM) in the treatment of COVID-19 and other viral infections: Efficacies and mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics*, 225:107843.
12. Zhu YW, Yan XF, Ye TJ, Hu J, Wang XL, Qiu FJ, Liu CH, Hu XD (2021). Analyzing the potential therapeutic mechanism of Huashi Baidu Decoction on severe COVID-19 through integrating network pharmacological methods. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 11(2):180-187.
13. Tao Q, Du J, Li X, Zeng J, Tan B, Xu J, Lin W, Chen XL (2020). Network pharmacology and molecular docking analysis on molecular targets and mechanisms of Huashi Baidu formula in the treatment of COVID-19. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(8):1345-1353.
14. Zheng SC, Baak JP, Li S, Xiao W, Ren H, Yang H, Gan Y, Wen C (2020). Network pharmacology analysis of the therapeutic mechanisms of the traditional Chinese herbal formula LianHuaQingWen in Corona virus disease 2019 (COVID-19), gives fundamental support to the clinical use of LHQW. *Phytomedicine*, 79:153336.
15. Zhang DH, Zhang X, Peng B, et al (2020). Network pharmacology suggests biochemical rationale for treating COVID-19 symptoms with a Traditional Chinese Medicine. *Communications Biology*, 3:466.
16. Huang YF, Bai C, He F, Xie Y, Zhou H (2020). Review on the potential action mechanisms of Chinese medicines in treating Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Pharmacological Research*, 158:104939.
17. Runfeng L, Yunlong H, Jicheng H, Weiqi P, Qin Hai M, Yongxia S, et al (2020). Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Pharmacological Research*, 156:104761.
18. Li Q, Ran Q, Sun L, Yin J, et al (2020). Lian Hua Qing Wen Capsules, a potent epithelial protector in acute lung injury model, block proapoptotic communication between macrophages, and alveolar epithelial cells. *Frontiers in Pharmacology*, 11:522729.
19. Xin S, Cheng X, Zhu B, Liao X, Yang F, Song L, et al (2020). Clinical retrospective study on the efficacy of Qingfei Paidu decoction combined with Western medicine for COVID-19 treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 129:110500.
20. Shi N, Liu, B, Liang N, Ma Y, Ge Y, et al (2020). Association between early treatment with QingfeiPaidu decoction and favorable clinical outcomes in patients with COVID-19: A retrospective multicenter cohort study. *Pharmacological Research*, 161:105290.
21. Zhang L, Zheng X, Bai X, Wang Q, Chen B, et al (2021). Association between use of QingfeiPaidu Tang and mortality in hospitalized patients with COVID-19: A national retrospective registry study. *Phytomedicine*, 85:153531.
22. Hu K, Guan WJ, Bi Y, Zhang W, Li L, et al (2021). Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Phytomedicine*, 85:153242.
23. Luo X, Ni X, Lin J, Zhang Y, Wu L, et al (2021). The add-on effect of Chinese herbal medicine on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*, 85:153282.

Ngày nhận bài báo:	07/09/2021
Ngày phân biện nhận xét bài báo:	25/10/2021
Ngày bài báo được đăng:	20/12/2021