

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



TRẦN THU NGÀ

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA PHƯƠNG PHÁP
NHĨ HOÀN KẾT HỢP TIÊU PHONG TÁN
TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM DA CƠ ĐỊA**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH – NĂM 2026

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

TRẦN THU NGÀ

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA PHƯƠNG PHÁP
NHĨ HOÀN KẾT HỢP TIÊU PHONG TÁN
TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM DA CƠ ĐỊA

CHUYÊN NGÀNH: Y HỌC CỔ TRUYỀN

MÃ SỐ: 9720115

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

GS.TS. TRỊNH THỊ DIỆU THƯỜNG

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH – NĂM 2026

LỜI CẢM ƠN

Sau thời gian tiến hành nghiên cứu và hoàn thành luận án, từ tận đáy lòng, tôi xin trân trọng cảm ơn GS.TS. Trịnh Thị Diệu Thường! Cô là Người Thầy đã luôn quan tâm, chỉ dạy, động viên và đồng hành, hướng dẫn tôi từng bước hoàn thành luận văn và các học phần trong chương trình đào tạo Nghiên cứu sinh của mình.

Bên cạnh đó, tôi cũng chân thành cảm ơn quý Lãnh đạo cùng tập thể y bác sĩ của Cơ sở 3 – Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và Bệnh viện Y học cổ truyền TP. Hồ Chí Minh đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi tiến hành thực hiện đề tài nghiên cứu khoa học. Trong đó, tôi xin gửi lời cảm ơn đặc biệt đến TS. Kiều Xuân Thy – Phó trưởng phụ trách Cơ sở 3; TTUT.BSCKII. Đỗ Tân Khoa – Giám đốc Bệnh viện Y học cổ truyền TP. Hồ Chí Minh; BSCKII. Ngô Thị Bạch Yến – Trưởng đơn vị điều trị - chăm sóc Da, Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Y học cổ truyền TP. Hồ Chí Minh; ThS.BSNT. Trần Hòa An – Giảng viên Bộ môn Châm cứu, Khoa YHCT - Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

Ngoài ra, tôi cũng xin cảm ơn Đảng ủy – Ban chủ nhiệm Khoa YHCT – Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, cùng quý Thầy cô, đồng nghiệp đã nhiệt tình hỗ trợ tôi trong suốt quá trình học Nghiên cứu sinh. Sau cùng, tôi xin chân thành cảm ơn quý Thầy Cô trong Hội đồng đánh giá luận án đã đóng góp ý kiến giúp tôi hoàn thiện luận án tốt nhất có thể.

Trân trọng cảm ơn.

TP. Hồ Chí Minh, ngày 3 tháng 3 năm 2026

Tác giả

Trần Thu Nga

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên Trần Thu Nga, là Nghiên cứu sinh ngành Y học cổ truyền, khóa 2022 – 2025, xin cam đoan:

1. Luận án là do chính bản thân tôi thực hiện, dưới sự hướng dẫn khoa học của GS.TS. Trịnh Thị Diệu Thường, không do người khác làm thay;
2. Các tài liệu tham khảo được tôi xem xét, chọn lọc kỹ lưỡng, trích dẫn và liệt kê tài liệu tham khảo đầy đủ;
3. Kết quả trình bày trong luận án được hoàn thành dựa trên các kết quả nghiên cứu của bản thân tôi và các kết quả nghiên cứu này chưa được dùng cho bất cứ đề tài cùng cấp nào khác.

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 3 tháng 3 năm 2026

Người hướng dẫn

Tác giả thực hiện

GS.TS. Trịnh Thị Diệu Thường

Trần Thu Nga

MỤC LỤC

Trang

LỜI CẢM ƠN	i
LỜI CAM ĐOAN	ii
DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT	iii
DANH MỤC CÁC BẢNG.....	v
DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ	vi
DANH MỤC CÁC HÌNH	vi
DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ.....	vi
ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Viêm da cơ địa theo y học hiện đại.....	3
1.2. Viêm da cơ địa theo y học cổ truyền	16
1.3. Bài thuốc Tiêu phong tán	21
1.4. Liệu pháp nhĩ hoàn.....	25
1.5. Các nghiên cứu liên quan đến sử dụng châm cứu và bài thuốc Tiêu phong tán trong điều trị viêm da cơ địa.....	28
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	33
2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	33
2.2. Đối tượng nghiên cứu	33
2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	35
2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu	35
2.5. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc	36
2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu.....	40
2.7. Quy trình nghiên cứu	49
2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu	50
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu.....	52
Chương 3. KẾT QUẢ.....	54
3.1. Đặc điểm mẫu	55
3.2. Cải thiện điểm SCORAD	57
3.3. Cải thiện triệu chứng ngứa và chất lượng cuộc sống.....	75
3.4. Cải thiện nồng độ IgE toàn phần.....	83
3.5. Biến cố bất lợi của nhĩ hoàn.....	85

Chương 4. BÀN LUẬN	86
4.1. Đặc điểm mẫu	86
4.2. Cải thiện điểm SCORAD	91
4.3. Cải thiện triệu chứng ngứa và chất lượng cuộc sống.....	103
4.4. Cải thiện nồng độ IgE toàn phần.....	112
4.5. Biến cố bất lợi của nhĩ hoàn.....	118
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ.....	123
DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ	125
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tên đầy đủ tiếng Anh	Tên đầy đủ tiếng Việt
AAD	American Academy of Dermatology	Học viện Da liễu Hoa Kỳ
ABVN	Auricular Branch of the Vagus Nerve	Nhánh tai của dây thần kinh phế vị
AD	Atopic Dermatitis	Viêm da cơ địa
AVAP	Auriculovagal Afferent Pathway	Đường dẫn truyền hướng tâm nhĩ – phế vị
BI	Blinding Index	Chỉ số làm mù
CI	Confidence Interval	Khoảng tin cậy
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials	Tiêu chuẩn báo cáo thử nghiệm lâm sàng
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone	Hormone giải phóng corticotropin
DLQI	Dermatology Life Quality Index	Chỉ số chất lượng cuộc sống da liễu
EASI	Eczema Area and Severity Index	Chỉ số diện tích và mức độ nặng chàm
ECLIA	Electrochemiluminescence Immunoassay	Xét nghiệm miễn dịch hóa phát quang điện
HPA	Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis	Trục hạ đồi – tuyến yên – thượng thận
IgE	Immunoglobulin E	Kháng thể IgE
IL	Interleukin	Interleukin
IQR	Interquartile Range	Khoảng tứ phân vị
ITT	Intention-to-Treat	Phân tích theo nguyên tắc dự định điều trị
MCID	Minimal Clinically Important Difference	Mức khác biệt nhỏ nhất có ý nghĩa lâm sàng
MD	Mean Difference	Hiệu số trung bình
NADA	National Acupuncture Detoxification Association	Hiệp hội quốc gia về châm cứu cai nghiện
NMFs	Natural Moisturizing Factors	Yếu tố giữ ẩm tự nhiên

NTS	Nucleus of the Solitary Tract	Nhân bó đơn độc
OR	Odds Ratio	Tỷ số chênh
PDE4	Phosphodiesterase 4	Phosphodiesterase 4
PNI	Psychoneuroimmunology	Tâm thần – thần kinh – miễn dịch học
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure	Thang đo bệnh chàm định hướng người bệnh
RCT	Randomized Clinical Trial	Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng
RR	Risk Ratio	Tỷ số nguy cơ
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis	Thang điểm viêm da cơ địa
SD	Standard Deviation	Độ lệch chuẩn
STRICTA	Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture	Tiêu chuẩn báo cáo can thiệp trong thử nghiệm lâm sàng châm cứu
TCI	Topical Calcineurin Inhibitors	Thuốc ức chế calcineurin bôi tại chỗ
TCS	Topical Corticosteroids	Corticoid bôi tại chỗ
TEWL	Transepidermal Water Loss	Mất nước qua biểu bì
TLR4	Toll-Like Receptor 4	Thụ thể giống Toll số 4
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới
YHCT		Y học cổ truyền
YHHĐ		Y học hiện đại

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm da cơ địa – AAD 2014	9
Bảng 2.1. Thành phần bài thuốc Tiêu phong tán.....	41
Bảng 2.2. Lịch trình thu thập dữ liệu và can thiệp	50
Bảng 3.1. Đặc điểm người tham gia nghiên cứu (N=156)	55
Bảng 3.2. Điểm SCORAD tổng các thành phần giữa hai nhóm (N=156)	57
Bảng 3.3. Khác biệt trung bình mức giảm điểm SCORAD tổng các thành phần giữa hai nhóm (N=156)	59
Bảng 3.4. Điểm SCORAD-A tổng các thành phần giữa hai nhóm (N=156)	60
Bảng 3.5. Khác biệt trung bình mức giảm điểm SCORAD-A giữa hai nhóm (N=156)	62
Bảng 3.6. Điểm SCORAD-B tổng các thành phần giữa hai nhóm (N=156)	63
Bảng 3.7. Khác biệt trung bình mức giảm điểm SCORAD-B giữa hai nhóm (N=156)	65
Bảng 3.8. Điểm SCORAD-C tổng các thành phần giữa hai nhóm (N=156)	66
Bảng 3.9. Khác biệt trung bình mức giảm điểm SCORAD-C giữa hai nhóm (N=156)	68
Bảng 3.10. Mô hình tương tác giữa nhóm điều trị và điểm SCORAD nền (N=156) ...	70
Bảng 3.11. Mô hình tương tác giữa nhóm điều trị và IgE nền (N=156).....	71
Bảng 3.12. Mô hình tương tác giữa nhóm điều trị và thời gian mắc bệnh (N=156).....	72
Bảng 3.13. Mô hình tương tác giữa nhóm điều trị và mức độ nặng (N=156).....	73
Bảng 3.14. Mô hình tương tác giữa nhóm điều trị và giai đoạn bệnh (N=156).....	74
Bảng 3.15. Điểm VAS ngứa giữa hai nhóm (N=156).....	75
Bảng 3.16. Khác biệt trung bình mức giảm điểm VAS ngứa giữa hai nhóm (N=156).	77
Bảng 3.17. Khác biệt trung bình nhu cầu sử dụng fexofenadine 60 mg giữa hai nhóm (N=156)	79
Bảng 3.18. Khác biệt trung bình điểm DLQI giữa hai nhóm (N=156)	81
Bảng 3.19. Hiệu quả làm mù thông qua chỉ số James và Bang BI.....	82
Bảng 3.20. Mức giảm IgE huyết thanh giữa hai nhóm (N=156).....	84
Bảng 3.21. Biến cố bất lợi liên quan nhĩ hoàn và giả nhĩ hoàn (N=156).....	85

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Hiệu quả giảm điểm SCORAD tổng các thành phần giữa hai nhóm (N=156)	58
Biểu đồ 3.2. Hiệu quả giảm điểm SCORAD-A giữa hai nhóm (N=156).....	61
Biểu đồ 3.3. Hiệu quả giảm điểm SCORAD-B giữa hai nhóm (N=156).....	64
Biểu đồ 3.4. Hiệu quả giảm điểm SCORAD-C giữa hai nhóm (N=156).....	67
Biểu đồ 3.5. Kết quả mô hình hồi quy logistic đa biến xác định các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị (N=156)	69
Biểu đồ 3.6. Hiệu quả giảm điểm VAS ngứa giữa hai nhóm (N=156)	76
Biểu đồ 3.7. Nhu cầu sử dụng fexofenadine 60 mg giữa hai nhóm (N=156)	78
Biểu đồ 3.8. Điểm DLQI giữa hai nhóm (N=156)	80
Biểu đồ 3.9. Nồng độ IgE giữa hai nhóm (N=156)	83

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 2.1. Gói thuốc Tiêu phong tán	42
Hình 2.2. Vị trí các huyết nghiên cứu trên loa tai	43
Hình 2.3. Dụng cụ nhĩ hoàn thật (a) và giả nhĩ hoàn (b).....	45
Hình 2.4. Quy tắc số 9 tính diện tích tổn thương da SCORAD-A	46
Hình 2.5. Thang VAS ngứa và mất ngủ	47

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 3.1. Quá trình tuyển chọn và tham gia nghiên cứu	54
--	----

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm da cơ địa còn được gọi là chàm hoặc chàm thể tạng, là tình trạng viêm da mạn tính phổ biến nhất ở người lớn, ảnh hưởng đến khoảng 5% dân số này [1]. Tình trạng này gây ra sự khó chịu về thể chất, căng thẳng tâm lý và tác động kinh tế xã hội đáng kể. Viêm da cơ địa thường được đặc trưng bởi cảm giác ngứa dai dẳng, các mảng da đỏ và có vảy, đóng vảy, nứt nẻ, lichen hóa và trong một số trường hợp có rỉ dịch hoặc chảy nước, đặc biệt trong các đợt bùng phát cấp tính [2,3].

Việc điều trị viêm da cơ địa tập trung vào việc phục hồi hàng rào bảo vệ da, giảm viêm và giảm ngứa. Chăm sóc cơ bản bao gồm sử dụng chất dưỡng ẩm, dầu tắm và tránh tiếp xúc với dị nguyên. Các liệu pháp bôi tại chỗ phổ biến là corticosteroid, thuốc ức chế calcineurin, liệu pháp tia cực tím và phương pháp băng ướt [3,4]. Nếu các phương pháp điều trị tại chỗ không đủ hiệu quả, có thể sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch toàn thân như corticosteroid, cyclosporin A, methotrexate, mycophenolate mofetil hoặc azathioprine [5]. Tuy nhiên, việc sử dụng lâu dài có thể gây ra các tác dụng phụ như teo da, ban xuất huyết, mụn trứng cá và suy tuyến thượng thận [5,6].

Trong y học cổ truyền, viêm da cơ địa thường được quy cho sự tích tụ của phong, thấp và nhiệt, đây là những yếu tố được cho là cơ chế nền tảng của các triệu chứng lâm sàng. Các hội chứng bệnh thường gặp bao gồm phong thấp nhiệt, Tỳ hư thấp trệ, Tỳ hư kiêm huyết hư và phong táo. Theo đó, nguyên tắc điều trị thường là thanh nhiệt, táo thấp và tán phong [7]. Dựa trên các pháp trị này, Tiêu phong tán đã được sử dụng rộng rãi như một bài thuốc chủ đạo trong điều trị viêm da cơ địa có biểu hiện phong thấp nhiệt [8].

Ngoài ra, các phương pháp châm cứu cũng đã cho thấy hiệu quả tiềm năng trong việc cải thiện cả triệu chứng chủ quan và khách quan của viêm da cơ địa, đồng thời nâng cao chất lượng cuộc sống [9]. Trong số các phương pháp châm cứu, nhĩ hoàn có những lợi thế thực tiễn. Phương pháp này cho phép kích thích kéo dài bằng cách cố định kim hoặc hạt dán vào các huyệt vị trên loa tai trong thời gian lên đến một tuần. Kỹ thuật này ít xâm lấn, dễ thực hiện, dung nạp tốt và phù hợp với ứng dụng lâm sàng. Trong nghiên cứu trước của Trịnh Thị Diệu Thường và cộng sự (2023) [10], nhĩ hoàn đã cho

thấy an toàn và hiệu quả vượt trội so với giả nhĩ hoàn trong việc giảm mức độ nghiêm trọng của viêm da cơ địa và cải thiện chất lượng cuộc sống.

Với những tiềm năng này, nhĩ hoàn có thể đóng vai trò là một phương pháp hỗ trợ hiệu quả cho điều trị bằng thuốc y học cổ truyền. Một nghiên cứu của Ngô Thị Bạch Yến và cộng sự (2023) [11] đã cho thấy việc kết hợp cấy chỉ vào bài thuốc Tiêu phong tán giúp tăng cường hiệu quả điều trị viêm da cơ địa so với chỉ dùng bài thuốc Tiêu phong tán. Tuy nhiên, hiện vẫn còn rất ít bằng chứng về việc kết hợp nhĩ châm với thuốc y học cổ truyền, đặc biệt là nhĩ hoàn kết hợp với Tiêu phong tán. Nghiên cứu này nhằm đánh giá rằng liệu việc bổ sung nhĩ hoàn vào bài thuốc Tiêu phong tán có thể cải thiện hiệu quả điều trị so với chỉ dùng Tiêu phong tán đơn thuần trên người bệnh viêm da cơ địa hay không với câu hỏi nghiên cứu “Nhĩ hoàn bằng kim kết hợp bài thuốc Tiêu phong tán có hiệu quả điều trị tốt hơn so với chỉ sử dụng bài thuốc Tiêu phong tán đơn thuần trên người bệnh viêm da cơ địa hay không?”. Để trả lời câu hỏi này, nghiên cứu có các mục tiêu cụ thể như sau:

1. So sánh hiệu quả điều trị, mức độ cải thiện bệnh theo thang điểm SCORAD của phương pháp nhĩ hoàn kết hợp bài thuốc Tiêu phong tán và phương pháp chỉ dùng bài thuốc Tiêu phong tán trên người bệnh viêm da cơ địa sau 04 tuần điều trị

2. So sánh mức độ cải thiện chất lượng cuộc sống theo thang điểm DLQI và VAS ngứa của phương pháp nhĩ hoàn kết hợp bài thuốc Tiêu phong tán và phương pháp chỉ dùng bài thuốc Tiêu phong tán trên người bệnh viêm da cơ địa sau 04 tuần điều trị.

3. So sánh mức độ giảm nồng độ IgE huyết thanh toàn phần của phương pháp nhĩ hoàn kết hợp bài thuốc Tiêu phong tán và phương pháp chỉ dùng bài thuốc Tiêu phong tán trên người bệnh viêm da cơ địa sau 04 tuần điều trị.

4. Xác định tỷ lệ người bệnh gặp biến cố bất lợi (nếu có) của phương pháp nhĩ hoàn kết hợp bài thuốc Tiêu phong tán trên người bệnh viêm da cơ địa trong 04 tuần điều trị.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Viêm da cơ địa theo y học hiện đại

1.1.1. Định nghĩa

Viêm da cơ địa (Atopic dermatitis - AD) còn được biết đến với tên gọi chàm thể tạng, là một bệnh lý viêm da mạn tính, có xu hướng tái phát, đặc trưng bởi ba dấu hiệu cốt lõi: ngứa dữ dội, da khô và sự xuất hiện của các tổn thương da dạng chàm [4]. Bệnh lý này gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến chức năng hàng rào bảo vệ của da, vốn đã bị suy yếu ở những cá nhân này [4]. Diễn biến của bệnh không liên tục mà theo từng đợt, xen kẽ giữa các giai đoạn bùng phát và giai đoạn thuyên giảm. Con ngứa, đặc biệt tăng nặng về ban đêm, là triệu chứng chủ quan nổi bật nhất và gây ảnh hưởng nặng nề nhất đến người bệnh [4]. Các biểu hiện lâm sàng của AD rất đa dạng, không đồng nhất giữa các người bệnh và thay đổi một cách đặc trưng tùy thuộc vào độ tuổi, từ giai đoạn nhũ nhi, trẻ em đến tuổi trưởng thành [12].

1.1.2. Dịch tễ học

AD là một trong những bệnh da phổ biến nhất trên phạm vi toàn cầu, với ước tính ảnh hưởng đến khoảng 220 triệu người [12]. Trong những thập kỷ gần đây, tỷ lệ mắc bệnh đã cho thấy xu hướng gia tăng đáng kể, gấp 2 đến 3 lần ở các quốc gia công nghiệp hóa, phản ánh sự tương tác phức tạp giữa yếu tố di truyền và các yếu tố môi trường hiện đại [13]. Theo điều tra Gánh nặng Bệnh tật Toàn cầu của Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization - WHO), gánh nặng do AD gây ra được xếp hạng cao nhất trong số các bệnh da không gây tử vong [12]. Tác động của bệnh vượt ra ngoài các triệu chứng thể chất, ảnh hưởng sâu sắc đến chất lượng cuộc sống của không chỉ người bệnh mà còn cả gia đình và những người trực tiếp chăm sóc họ [12]. Gánh nặng kinh tế cũng là một vấn đề lớn, bao gồm cả chi phí y tế trực tiếp (thăm khám, thuốc men) và chi phí gián tiếp (giảm năng suất lao động, nghỉ làm để chăm sóc) [13].

AD ảnh hưởng đến một tỷ lệ đáng kể dân số, đặc biệt là trẻ em, với tỷ lệ mắc ước tính khoảng 15 - 20% ở nhóm tuổi này và từ 1% đến 10% ở người lớn trên toàn thế giới [12]. Tại Việt Nam, hiện nay chưa có nghiên cứu về tỷ lệ hiện mắc bệnh viêm da cơ địa. Theo một báo cáo của phòng khám Viện Da liễu quốc gia, viêm da cơ địa chiếm khoảng

20% số người bệnh đến khám tại phòng khám [14]. Theo truyền thống, AD thường được xem là một bệnh lý của thời thơ ấu. Dữ liệu cho thấy khoảng 45% trường hợp bệnh khởi phát trong 6 tháng đầu đời và có đến 80-90% trường hợp khởi phát trước khi trẻ được 5 tuổi [12].

Tuy nhiên, quan điểm này đang dần thay đổi. Các phân tích tổng hợp và nghiên cứu hệ thống gần đây đã không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mắc bệnh giữa các nhóm tuổi trước và sau tuổi thiếu niên. Điều này cho thấy một tỷ lệ đáng kể người bệnh không khởi bệnh khi lớn lên mà tiếp tục bị bệnh kéo dài hoặc tái phát ở tuổi trưởng thành hoặc thậm chí khởi phát bệnh lần đầu ở tuổi trưởng thành [12]. Sự thay đổi trong nhận thức này có ý nghĩa lâm sàng sâu sắc, chuyển đổi cách tiếp cận AD từ một bệnh nhi khoa cấp tính sang một bệnh lý mạn tính kéo dài suốt đời, đòi hỏi các chiến lược quản lý dài hạn và chủ động, tương tự như các bệnh mạn tính khác như đái tháo đường hay tăng huyết áp. Điều này cũng đặt ra yêu cầu các bác sĩ đa khoa và chuyên khoa cho người lớn phải có đủ kiến thức và kỹ năng để quản lý AD, thay vì chỉ tập trung ở lĩnh vực nhi khoa. Về mặt hệ thống y tế, điều này đòi hỏi phải xây dựng các lộ trình chăm sóc sức khỏe suốt đời và các nghiên cứu cần tập trung hơn vào các kiểu hình lâm sàng, tính an toàn của điều trị dài hạn và cơ chế bệnh sinh của AD ở người lớn.

Về mặt địa lý, bệnh có tỷ lệ mắc cao hơn ở các khu vực có vĩ độ cao. Giả thuyết được đưa ra là điều này có thể liên quan đến các yếu tố môi trường như giảm tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và độ ẩm không khí thấp hơn, những yếu tố có thể ảnh hưởng đến chức năng hàng rào của da [15].

Sinh bệnh học của AD là kết quả của sự tương tác phức tạp giữa khuynh hướng di truyền và các yếu tố môi trường [16]. Yếu tố di truyền đóng một vai trò cực kỳ quan trọng. Tiền sử gia đình có các bệnh lý cơ địa (atopy) là yếu tố nguy cơ mạnh nhất. Nếu một trong hai cha mẹ mắc bệnh cơ địa, nguy cơ con của họ phát triển các triệu chứng cơ địa là trên 50%. Con số này tăng lên đến 80% nếu cả cha và mẹ đều mắc bệnh [15].

AD thường là biểu hiện đầu tiên của một chuỗi các bệnh lý dị ứng. Đây là một quá trình diễn tiến tự nhiên, trong đó một đứa trẻ bị AD có nguy cơ cao phát triển thêm các bệnh dị ứng khác theo thời gian, điển hình là dị ứng thực phẩm, sau đó là hen phế quản và viêm mũi dị ứng khi lớn lên [15]. AD, hen phế quản và viêm mũi dị ứng tạo thành bộ ba cơ địa, một nhóm bệnh lý có chung nền tảng di truyền và cơ chế miễn dịch.

1.1.3. Sinh bệnh học

Sinh bệnh học của AD là một quá trình đa yếu tố, bắt nguồn từ sự tương tác giữa khuynh hướng di truyền và các tác nhân từ môi trường, dẫn đến hai rối loạn cốt lõi: suy giảm chức năng hàng rào thượng bì và rối loạn điều hòa hệ thống miễn dịch [16]. Viêm trong AD không chỉ là một hiện tượng tại da mà còn là một quá trình viêm hệ thống [4].

1.1.3.1. Rối loạn chức năng hàng rào thượng bì

Rối loạn chức năng hàng rào bảo vệ của da được xem là bước khởi đầu trong chuỗi bệnh sinh của AD [12]. Yếu tố di truyền có liên quan mạnh mẽ nhất đến sự suy yếu này là các đột biến mất chức năng trong gen mã hóa filaggrin. Filaggrin là một protein cấu trúc thiết yếu, đóng vai trò quan trọng trong việc hình thành và duy trì sự toàn vẹn của lớp sừng. Khi bị phân hủy, nó tạo ra các yếu tố giữ ẩm tự nhiên (Natural Moisturizing Factors - NMFs), giúp duy trì độ ẩm cho da. Sự thiếu hụt filaggrin do đột biến gen dẫn đến giảm NMFs, làm tăng mất nước qua thượng bì (Transepidermal Water Loss - TEWL) và gây ra tình trạng khô da đặc trưng của AD [12].

Ngoài filaggrin, hàng rào thượng bì còn bị suy yếu do sự thiếu hụt các lipid gian bào, đặc biệt là ceramides. Ceramides đóng vai trò như vữa liên kết các tế bào sừng, ngăn chặn sự mất nước và sự xâm nhập của các tác nhân bên ngoài. Nồng độ ceramide giảm làm cho hàng rào da trở nên lỏng lẻo hơn [15]. Hơn nữa, da của người bệnh AD cũng sản xuất ít các peptide kháng khuẩn hơn, làm giảm khả năng phòng vệ tự nhiên của da [12]. Hậu quả tổng hợp của những khiếm khuyết này là một hàng rào da bị tổn thương, dễ dàng cho phép các chất kích ứng, dị nguyên và vi sinh vật (đặc biệt là tụ cầu vàng - *Staphylococcus aureus*) xâm nhập vào các lớp sâu hơn của da, từ đó kích hoạt một chuỗi phản ứng viêm của hệ miễn dịch.

1.1.3.2. Rối loạn điều hòa miễn dịch

Phản ứng miễn dịch trong AD là một quá trình phức tạp và năng động, tiến triển từ giai đoạn cấp tính sang giai đoạn mạn tính với sự thay đổi của các con đường miễn dịch chủ đạo.

Giai đoạn cấp tính của AD đặc trưng bởi sự thống trị của đáp ứng miễn dịch Type 2. Khi các dị nguyên xâm nhập qua hàng rào da bị tổn thương, chúng kích hoạt các tế bào lympho T hỗ trợ type 2 (Th2) và các tế bào lympho bẩm sinh type 2 (ILC2s). Các

tế bào này sản xuất một loạt các cytokine tiền viêm, trong đó quan trọng nhất là Interleukin-4 (IL-4), Interleukin-5 (IL-5) và Interleukin-13 (IL-13) [4].

IL-4 và IL-13 là những trung gian chính trong sinh bệnh học AD. Chúng có nhiều tác động: làm suy yếu thêm chức năng hàng rào thượng bì bằng cách ức chế sự sản xuất các protein cấu trúc như filaggrin và loricrin; thúc đẩy các tế bào B chuyển đổi lớp kháng thể để sản xuất Immunoglobulin E (IgE), gây ra tình trạng mẫn cảm dị ứng; và thu hút các tế bào viêm khác đến da, lan rộng phản ứng viêm [4]. Một cytokine quan trọng khác của trục Type 2 là IL-31, được mệnh danh là cytokine gây ngứa. Nồng độ IL-31 trong huyết thanh có tương quan thuận với mức độ nặng của bệnh và nó tác động trực tiếp lên các đầu dây thần kinh cảm giác ở da để gây ra cảm giác ngứa dữ dội [4].

Khi bệnh kéo dài và chuyển sang giai đoạn mạn tính, bức tranh miễn dịch trở nên phức tạp hơn. Mặc dù đáp ứng Type 2 vẫn còn hiện diện và đóng vai trò quan trọng, có sự tham gia thêm của các con đường miễn dịch khác, bao gồm Type 1 (Th1), Type 17 (Th17) và Type 22 (Th22) [4]. Sự thay đổi này được thúc đẩy bởi tình trạng viêm dai dẳng và các tổn thương da do gãi mạn tính.

Sự hoạt hóa của các tế bào Th22 và Th17 dẫn đến việc sản xuất các cytokine tương ứng là IL-22 và IL-17. Các cytokine này góp phần gây ra sự tăng sinh của tế bào sừng và làm dày lớp thượng bì, dẫn đến hiện tượng lichen hóa (da dày, các lần da nổi rõ) – một đặc điểm lâm sàng kinh điển của AD mạn tính. Sự kết hợp đa dạng của các cytokine từ các trục miễn dịch khác nhau (Type 2, Type 1, Type 17, Type 22) tạo ra các kiểu hình lâm sàng không đồng nhất của AD, giải thích tại sao biểu hiện bệnh có thể khác nhau rất nhiều giữa các người bệnh [4].

Sự tiến triển của phản ứng miễn dịch này có ý nghĩa quan trọng đối với việc lựa chọn phương pháp điều trị. Trong giai đoạn cấp tính, với các tổn thương rỉ dịch, phù nề và ngứa dữ dội, việc nhắm vào con đường Type 2 được cho là sẽ mang lại hiệu quả cao. Ngược lại, trong giai đoạn mạn tính với các tổn thương dày, lichen hóa, một tác nhân có khả năng điều hòa nhiều con đường miễn dịch cùng có thể mang lại lợi ích lớn hơn, đặc biệt ở những trường hợp bệnh nặng và kháng trị. Điều này cung cấp một cơ sở lý luận vững chắc về mặt cơ chế cho việc sử dụng các nhóm thuốc khác nhau ở các giai đoạn và kiểu hình bệnh khác nhau.

1.1.3.3. Tương tác giữa hệ thần kinh và miễn dịch

Ngứa không chỉ đơn thuần là một triệu chứng của AD; nó là một yếu tố trung tâm trong cơ chế bệnh sinh. Cảm giác ngứa dữ dội, không thể chịu đựng được, khởi phát một phản xạ gãi không thể kiểm soát. Hành động gãi này gây ra tổn thương vật lý trực tiếp lên hàng rào da, làm nó càng trở nên suy yếu hơn. Da bị trầy xước sẽ giải phóng thêm các chất trung gian gây viêm và các cytokine gây ngứa như IL-31, từ đó làm cơn ngứa trở nên tồi tệ hơn. Điều này tạo ra một vòng luẩn quẩn không hồi kết, được gọi là vòng xoắn ngứa-gãi, làm cho bệnh ngày càng nặng và khó kiểm soát.

1.1.3.4. Vai trò của hệ vi sinh vật trên da

Da của người bệnh AD có sự mất cân bằng hệ vi sinh vật. Đặc điểm nổi bật nhất là sự gia tăng quá mức của vi khuẩn *Staphylococcus aureus* (tụ cầu vàng), được tìm thấy ở hơn 90% vùng da tổn thương của người bệnh [15]. *S. aureus* không chỉ gây ra các đợt nhiễm trùng thứ phát (chốc lở, viêm mô tế bào) mà còn đóng vai trò tích cực trong việc duy trì và làm trầm trọng thêm tình trạng viêm. Vi khuẩn này tiết ra các độc tố hoạt động như những siêu kháng nguyên, có khả năng kích thích một lượng lớn tế bào T một cách không đặc hiệu, đặc biệt là các tế bào Th2, từ đó khuếch đại và duy trì phản ứng viêm Type 2, góp phần làm cho bệnh nặng hơn và dễ tái phát [17].

1.1.4. Chẩn đoán viêm da cơ địa

Chẩn đoán AD chủ yếu dựa trên các đặc điểm lâm sàng, bao gồm tiền sử bệnh, hình thái và sự phân bố của các tổn thương da. Không có một xét nghiệm cận lâm sàng đơn lẻ nào có thể xác định chẩn đoán một cách chắc chắn [18].

1.1.4.1. Biểu hiện lâm sàng

Các đặc điểm lâm sàng của AD thay đổi một cách đặc trưng theo độ tuổi của người bệnh, đây là một yếu tố quan trọng trong việc chẩn đoán [12,15]:

- Giai đoạn nhũ nhi (dưới 2 tuổi): Bệnh thường biểu hiện dưới dạng tổn thương cấp tính. Các sẩn và mảng da đỏ, phù nề, trên có các mụn nước nhỏ, dễ vỡ, gây rỉ dịch và đóng vảy tiết màu vàng mật. Vị trí tổn thương điển hình là ở hai má (thường chừa lại vùng quanh miệng, mũi và mắt), da đầu và mặt duỗi của các chi (khủy tay, đầu gối). Một đặc điểm đáng chú ý là vùng da quần tã thường không bị ảnh hưởng, có thể do độ ẩm cao ở khu vực này giúp bảo vệ hàng rào da.

- Giai đoạn trẻ em (từ 2 đến 12 tuổi): Khi trẻ lớn hơn, các tổn thương có xu hướng chuyển sang dạng bán cấp và mạn tính. Da ít rỉ dịch hơn, thay vào đó là các mảng da khô, dày, có vảy. Vị trí tổn thương cũng thay đổi, di chuyển đến các nếp gấp của cơ thể, đặc biệt là hố khuỷu (nếp gấp mặt trong khuỷu tay) và hố khoeo (nếp gấp mặt sau đầu gối). Cổ, cổ tay và cổ chân cũng là những vị trí thường bị ảnh hưởng.

- Giai đoạn thanh thiếu niên và người lớn: Ở nhóm tuổi này, tổn thương chủ yếu là mạn tính. Đặc điểm nổi bật là hiện tượng lichen hóa, tức là da trở nên dày, cứng, thô ráp và các làn da tự nhiên nổi rõ lên do hành động gãi và chà xát kéo dài. Da cũng rất khô và có thể bong vảy. Các vị trí thường gặp bao gồm các nếp gấp, mặt, cổ và đặc biệt là bàn tay, gây ra tình trạng chàm bàn tay ảnh hưởng nhiều đến sinh hoạt và công việc.

1.1.4.2. Cận lâm sàng

Hiện tại, không có một dấu ấn sinh học đặc hiệu nào được khuyến nghị sử dụng thường quy trong thực hành lâm sàng để chẩn đoán hoặc đánh giá mức độ nặng của AD [18]. Chẩn đoán vẫn chủ yếu dựa vào các đặc điểm lâm sàng.

a) Nồng độ immunoglobulin E và tế bào ái toan

Nhiều người bệnh AD, đặc biệt là những người có cơ địa dị ứng rõ rệt, có thể có nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh tăng cao và số lượng bạch cầu ái toan trong máu tăng. Tuy nhiên, những phát hiện này không phải là hằng định; một số người bệnh AD (đặc biệt là thể không do dị ứng) có nồng độ IgE hoàn toàn bình thường. Hơn nữa, tăng IgE và bạch cầu ái toan cũng có thể gặp trong nhiều bệnh lý khác (ví dụ: nhiễm ký sinh trùng, các bệnh dị ứng khác), do đó chúng có độ đặc hiệu thấp [19]. Vì vậy, việc đo IgE toàn phần không được khuyến nghị một cách thường quy cho mục đích chẩn đoán [20].

b) Test lấy da và các dấu ấn sinh học

Test lấy da hoặc xét nghiệm máu đo IgE đặc hiệu với các dị nguyên (như dị nguyên thực phẩm, mạt bụi nhà, phấn hoa) có thể được chỉ định trong một số trường hợp, đặc biệt là ở những người bệnh có bệnh dai dẳng, khó điều trị hoặc có nghi ngờ về vai trò của một dị nguyên cụ thể [15]. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng một kết quả dương tính chỉ cho thấy sự mẫn cảm của cơ thể với dị nguyên đó, chứ không đồng nghĩa với việc dị nguyên đó là nguyên nhân gây ra hoặc làm nặng thêm bệnh AD trên lâm sàng.

Các nghiên cứu đang tích cực tìm kiếm những dấu ấn sinh học mới, đáng tin cậy hơn để hỗ trợ chẩn đoán và theo dõi bệnh. Một trong những ứng cử viên hứa hẹn nhất là TARC, hay còn gọi là CCL17. Đây là một chemokine có vai trò thu hút các tế bào Th2 đến da. Nồng độ TARC/CCL17 trong huyết thanh đã được chứng minh là có sự tương quan mạnh mẽ với mức độ nặng của bệnh trên lâm sàng. Tuy nhiên, hiện tại, các xét nghiệm này vẫn chủ yếu được sử dụng trong môi trường nghiên cứu và chưa được áp dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng hàng ngày [21].

1.1.4.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định của Hội Da liễu Hoa Kỳ

Để chuẩn hóa việc chẩn đoán, Hội Da liễu Hoa Kỳ 2014 (AAD 2014) đã phát triển một bộ tiêu chuẩn chẩn đoán thực hành, dựa trên việc sửa đổi và đơn giản hóa bộ tiêu chuẩn Hanifin và Rajka kinh điển để dễ áp dụng hơn trong lâm sàng [20]. Theo bộ tiêu chuẩn này, việc chẩn đoán AD đòi hỏi phải có sự hiện diện của các đặc điểm thiết yếu, được hỗ trợ thêm bởi các đặc điểm quan trọng và các đặc điểm liên quan, đồng thời phải loại trừ các bệnh da khác có biểu hiện tương tự.

Bảng 1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm da cơ địa – AAD 2014

Loại đặc điểm	Đặc điểm lâm sàng
ĐẶC ĐIỂM THIẾT YẾU (Bắt buộc phải có)	1. Ngứa 2. Sang thương Chàm: biểu hiện cấp tính, bán cấp hoặc mạn tính, VỚI hình thái và sự phân bố điển hình theo từng lứa tuổi 3. Tiền sử bệnh mạn tính hoặc tái phát.
ĐẶC ĐIỂM QUAN TRỌNG (Hỗ trợ chẩn đoán)	1. Khởi phát sớm (thường ở thời thơ ấu) 2. Cơ địa dị ứng: Tiền sử cá nhân hoặc gia đình mắc các bệnh cơ địa khác (hen phế quản, viêm mũi dị ứng, AD) 3. Da khô 4. IgE tăng
ĐẶC ĐIỂM LIÊN QUAN (Gợi ý chẩn đoán)	Dày sừng nang lông, vảy phấn trắng, các lằn chỉ tay đậm, viêm môi, nếp gấp Dennie-Morgan, quầng thâm quanh mắt,...
CÁC BỆNH LÝ CẦN LOẠI TRỪ	Ghẻ, viêm da tiết bã, viêm da tiếp xúc (dị ứng hoặc kích ứng), vảy nến, u lympho tế bào T ở da (giai đoạn chàm), các bệnh suy giảm miễn dịch,...

Nguồn: Eichenfield LF. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):338-51.

1.1.5. Đánh giá toàn diện người bệnh

Việc đánh giá một người bệnh AD không chỉ dừng lại ở việc chẩn đoán mà còn cần phải xác định mức độ nặng của bệnh và tác động của nó lên chất lượng cuộc sống. Đây là những yếu tố then chốt để lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp và theo dõi hiệu quả can thiệp.

1.1.5.1. Đánh giá mức độ nặng của bệnh

Việc lượng giá khách quan mức độ nặng của AD là cực kỳ quan trọng, đặc biệt trong các thử nghiệm lâm sàng để đánh giá hiệu quả của các phương pháp điều trị mới và cũng hữu ích trong thực hành lâm sàng để theo dõi tiến triển của người bệnh. Một số thang điểm đã được phát triển và xác thực cho mục đích này, trong đó thang điểm Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) là một trong những công cụ được sử dụng phổ biến và được công nhận rộng rãi nhất [21].

SCORAD là một công cụ đánh giá tổng hợp, được thiết kế để cung cấp một cái nhìn toàn diện về tình trạng bệnh tại một thời điểm [22]. Thang điểm này bao gồm ba phần chính:

- Mức độ lan rộng (Phần A): Đánh giá phần trăm diện tích bề mặt cơ thể bị ảnh hưởng bởi các tổn thương đang hoạt động, dựa trên quy tắc số 9.

- Cường độ (Phần B): Đánh giá mức độ nặng của sáu dấu hiệu lâm sàng khách quan: (1) hồng ban, (2) phù/sẩn, (3) rỉ dịch/đóng mủ, (4) trầy xước, (5) lichen hóa và (6) khô da. Mỗi dấu hiệu được cho điểm từ 0 (không có) đến 3 (nặng).

- Các triệu chứng chủ quan (Phần C): Người bệnh (hoặc cha mẹ) tự đánh giá mức độ ngứa và mất ngủ trong ba ngày đêm qua trên một thang đo trực quan (Visual Analogue Scale - VAS) từ 0 (không có) đến 10 (tồi tệ nhất có thể tưởng tượng).

Điểm SCORAD cuối cùng được tính theo công thức $A/5 + 7B/2 + C$: Tổng điểm dao động từ 0 đến 103, với điểm càng cao thì bệnh càng nặng. Mức độ nặng thường được phân loại như sau: Nhẹ (< 25 điểm), Trung bình (25 - 50 điểm) và Nặng (> 50 điểm) [22].

Bên cạnh đó, mức thay đổi tối thiểu có ý nghĩa lâm sàng (Minimal Clinically Important Difference - MCID) đóng vai trò quan trọng trong việc diễn giải sự thay đổi

của điểm số SCORAD theo thời gian. MCID được định nghĩa là mức thay đổi nhỏ nhất của điểm số mà người bệnh cảm nhận được là có ý nghĩa về mặt lâm sàng, phản ánh sự cải thiện (hoặc xấu đi) thực sự của bệnh, chứ không chỉ là biến thiên ngẫu nhiên hay sai số đo lường. Trong bối cảnh AD, việc xác định MCID giúp phân biệt giữa những thay đổi điểm SCORAD mang ý nghĩa lâm sàng với những thay đổi chỉ có ý nghĩa thống kê. MCID của thang điểm này được xác định là khoảng 8,7 điểm. Điều này có nghĩa rằng giảm ít nhất 8,7 điểm SCORAD có thể được xem là một cải thiện tối thiểu có ý nghĩa lâm sàng đối với người bệnh AD. Giá trị MCID này là cơ sở quan trọng để đánh giá hiệu quả điều trị, diễn giải kết quả các nghiên cứu lâm sàng, cũng như lập kế hoạch và ước tính cỡ mẫu cho các thử nghiệm trong tương lai [23].

1.1.5.2. Đánh giá chất lượng cuộc sống

AD gây ra những ảnh hưởng sâu sắc và đa chiều đến chất lượng cuộc sống của người bệnh, không chỉ do các triệu chứng thể chất như ngứa và đau rát, mà còn do mất ngủ, cảm giác mặc cảm, lo âu và các hạn chế trong hoạt động xã hội và công việc [16]. Do đó, việc đánh giá chất lượng cuộc sống là một phần không thể thiếu trong quản lý toàn diện người bệnh AD.

Thang điểm Dermatology Life Quality Index (DLQI) là một công cụ được sử dụng rộng rãi nhất cho mục đích này. Đây là một bảng câu hỏi đơn giản gồm 10 mục, do người bệnh tự điền, nhằm đánh giá mức độ ảnh hưởng của bệnh da liễu lên các khía cạnh khác nhau của cuộc sống trong tuần lễ vừa qua [24]. Các câu hỏi bao gồm các lĩnh vực như triệu chứng và cảm xúc, sinh hoạt hàng ngày, công việc/học tập, các mối quan hệ cá nhân và ảnh hưởng của việc điều trị. Tổng điểm DLQI dao động từ 0 đến 30, với điểm càng cao cho thấy chất lượng cuộc sống càng bị suy giảm nghiêm trọng. Việc cải thiện điểm DLQI được xem là một trong những mục tiêu quan trọng của việc điều trị, phản ánh sự thành công của can thiệp không chỉ trên các tổn thương da mà còn trên toàn bộ cuộc sống của người bệnh [22].

1.1.6. Các phương pháp điều trị hiện đại

Mục tiêu điều trị AD là kiểm soát các triệu chứng, đặc biệt là ngứa, làm lành da, ngăn ngừa các đợt bùng phát và cải thiện chất lượng cuộc sống. Cách tiếp cận điều trị thường theo bậc thang, tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh.

1.1.6.1. Nền tảng điều trị

Đây là nền tảng của mọi phác đồ điều trị, áp dụng cho tất cả người bệnh AD ở mọi mức độ nặng.

- Phục hồi hàng rào da: Việc sử dụng thường xuyên và đầy đủ các chất làm mềm và dưỡng ẩm là biện pháp quan trọng nhất. Chúng giúp phục hồi chức năng hàng rào bảo vệ của da, giảm mất nước qua thượng bì, giảm khô da và giảm nhu cầu sử dụng các thuốc kháng viêm [12].

- Tránh các yếu tố khởi phát: Người bệnh cần được tư vấn để xác định và tránh các yếu tố có thể gây bùng phát bệnh, bao gồm các chất kích ứng (xà phòng, chất tẩy rửa, len), các dị nguyên đã được xác định (thực phẩm, mạt bụi nhà), nhiệt độ quá nóng hoặc quá lạnh và stress tâm lý [12].

- Giáo dục người bệnh: Việc cung cấp thông tin đầy đủ cho người bệnh và gia đình về bản chất mạn tính của bệnh, cách chăm sóc da đúng cách, cách sử dụng thuốc an toàn và hiệu quả và cách nhận biết các dấu hiệu bùng phát sớm là cực kỳ quan trọng để đảm bảo sự tuân thủ điều trị và quản lý bệnh lâu dài thành công [12].

1.1.6.2. Điều trị tại chỗ

Đây là phương pháp điều trị chính cho các đợt bùng phát ở mức độ nhẹ đến trung bình và là một phần của điều trị phối hợp cho bệnh nặng [12].

a) Corticosteroid tại chỗ và thuốc ức chế calcineurin tại chỗ

Corticosteroid tại chỗ (Topical Corticosteroids - TCS): Là liệu pháp kháng viêm đầu tay và hiệu quả nhất để kiểm soát các đợt bùng phát. Có nhiều loại TCS với hiệu lực khác nhau, việc lựa chọn loại nào phụ thuộc vào mức độ nặng của tổn thương, vị trí tổn thương và độ tuổi của người bệnh [18].

Thuốc ức chế Calcineurin tại chỗ (Topical Calcineurin Inhibitors - TCI): Bao gồm Tacrolimus và Pimecrolimus. Đây là các thuốc kháng viêm không chứa steroid, là một lựa chọn thay thế hiệu quả cho TCS, đặc biệt hữu ích cho việc điều trị ở các vùng da nhạy cảm như mặt, mí mắt và các nếp gấp. TCI cũng đóng vai trò quan trọng trong liệu pháp chủ động, tức là sử dụng ngắt quãng (thường là 2 lần/tuần) lên những vùng da đã lành để ngăn ngừa tái phát [18].

b) Các tác nhân mới

Những năm gần đây đã chứng kiến sự ra đời của các loại thuốc mới với cơ chế tác động khác:

- Thuốc ức chế Phosphodiesterase 4 (PDE4) tại chỗ: Crisaborole là một thuốc kháng viêm không steroid, được chỉ định cho AD mức độ nhẹ đến trung bình [18].

- Các thuốc mới hơn: Các nghiên cứu gần đây đã đưa ra các tác nhân mới như Dupilumab (kháng thể đơn dòng), Tapinarof (chất chủ vận thụ thể Aryl hydrocarbon) và Ruxolitinib (thuốc ức chế JAK tại chỗ), mở rộng thêm các lựa chọn điều trị tại chỗ cho AD [25].

1.1.6.3. Điều trị toàn thân

Điều trị toàn thân được chỉ định cho những người bệnh AD ở mức độ trung bình đến nặng không đáp ứng đầy đủ với các liệu pháp tại chỗ [16]. Lĩnh vực này đã có những bước tiến vượt bậc trong thập kỷ qua.

a) Quang trị liệu và các thuốc ức chế miễn dịch cổ điển

- Quang trị liệu: Sử dụng tia cực tím (UV), đặc biệt là UVB dải hẹp, là một phương pháp điều trị hiệu quả cho AD lan rộng [15].

- Các thuốc ức chế miễn dịch toàn thân cổ điển: Bao gồm cyclosporine, methotrexate, azathioprine và mycophenolate mofetil. Các thuốc này có hiệu quả trong việc kiểm soát AD nặng, nhưng việc sử dụng chúng trong dài hạn bị hạn chế bởi nguy cơ tác dụng phụ đáng kể lên các cơ quan khác như thận, gan và tủy xương, đòi hỏi phải theo dõi chặt chẽ [15].

b) Liệu pháp sinh học nhắm đích

Sự hiểu biết sâu sắc hơn về sinh bệnh học phân tử của AD đã dẫn đến sự phát triển của các liệu pháp sinh học nhắm đích, tạo ra một cuộc cách mạng trong điều trị [16].

- Dupilumab: Là một kháng thể đơn dòng nhắm vào tiểu đơn vị alpha của thụ thể IL-4, qua đó ức chế đồng thời đường dẫn tín hiệu của cả hai cytokine then chốt trong miễn dịch Type 2 là IL-4 và IL-13. Dupilumab đã chứng minh hiệu quả và độ an toàn vượt trội trong việc điều trị AD mức độ trung bình đến nặng ở cả người lớn và trẻ em,

giúp cải thiện đáng kể các tổn thương da, giảm ngứa và nâng cao chất lượng cuộc sống [16].

- Các thuốc sinh học mới hơn: Tiếp nối thành công của Dupilumab, các kháng thể đơn dòng khác đang được phát triển và đưa vào sử dụng, nhắm vào các mục tiêu cụ thể khác trong con đường viêm, như Lebrikizumab (nhắm vào IL-13) và Nemolizumab (nhắm vào thụ thể của IL-31), hứa hẹn mang lại hiệu quả cao trong việc kiểm soát bệnh và đặc biệt là triệu chứng ngứa [26].

c) Các phân tử nhỏ

Thuốc ức chế JAK: Là một nhóm thuốc uống dạng phân tử nhỏ, bao gồm Upadacitinib, Abrocitinib và Baricitinib. Các thuốc này hoạt động bằng cách ức chế họ enzyme Janus Kinase, vốn là một điểm hội tụ quan trọng trong đường dẫn tín hiệu nội bào của rất nhiều cytokine gây viêm liên quan đến sinh bệnh học AD (bao gồm cả các cytokine từ trực Th1, Th2, Th17, Th22). Do đó, thuốc ức chế JAK cung cấp một cơ chế tác động kháng viêm rộng hơn so với các liệu pháp sinh học chỉ nhắm vào một hoặc hai cytokine [16]. Chúng cho thấy hiệu quả rất cao và khởi phát tác dụng nhanh chóng, nhưng cần được theo dõi cẩn thận về các tác dụng phụ tiềm tàng liên quan đến tác động ức chế miễn dịch rộng của chúng [26].

Sự phát triển nhanh chóng của các liệu pháp điều trị AD, từ các thuốc ức chế miễn dịch phổ rộng đến các liệu pháp nhắm đích phân tử có độ chính xác cao, phản ánh sự tiến bộ trong hiểu biết về cơ chế bệnh sinh. Điều này cũng tạo ra một thách thức lâm sàng mới rằng trong số các thuốc hiệu quả này, thuốc nào là tốt nhất cho người bệnh cụ thể này. Việc lựa chọn giữa một liệu pháp sinh học có tính đặc hiệu cao (như Dupilumab) và một thuốc ức chế JAK có phổ tác động rộng hơn không phải lúc nào cũng rõ ràng. Xu hướng này cho thấy một nhu cầu cấp thiết về việc phát triển các dấu ấn sinh học tiên đoán. Tương lai của việc quản lý AD có thể sẽ tiến tới y học chính xác, nơi mà hồ sơ miễn dịch đặc trưng của một người bệnh như biểu hiện IL-13 cao so với IL-22 cao có thể giúp bác sĩ lựa chọn liệu pháp nhắm đích hiệu quả nhất. Các nghiên cứu về dấu ấn sinh học như TARC/CCL17 chính là những bước đi đầu tiên theo hướng này [4].

1.1.7. Tiên lượng và biến chứng

1.1.7.1. Tiên lượng

Mặc dù nhiều người bệnh có sự cải thiện triệu chứng khi lớn lên, AD thường là một bệnh lý mạn tính, có thể kéo dài hàng thập kỷ, thậm chí suốt đời [15]. Quan niệm trước đây cho rằng hầu hết trẻ em sẽ khỏi bệnh khi đến tuổi dậy thì đã được chứng minh là không hoàn toàn chính xác. Các nghiên cứu dài hạn cho thấy tỷ lệ bệnh tồn tại hoặc tái phát sau tuổi dậy thì có thể lên tới 40 - 60% [27]. Bệnh có diễn biến đặc trưng là các đợt tái phát và thuyên giảm, đòi hỏi một chiến lược quản lý lâu dài và kiên trì [15]. Một số yếu tố đã được chứng minh là có thể làm bệnh nặng hơn hoặc gây bùng phát, bao gồm stress tâm lý và các yếu tố thời tiết, đặc biệt là vào mùa thu và mùa đông ở các vùng khí hậu ôn đới [28].

1.1.7.2. Các biến chứng thường gặp

Do chức năng hàng rào bảo vệ của da bị suy yếu và hệ thống miễn dịch tại chỗ bị rối loạn, người bệnh AD có nguy cơ cao bị các biến chứng nhiễm trùng thứ phát tại da [15]:

- Nhiễm khuẩn: Đây là biến chứng phổ biến nhất. Sự gia tăng quá mức của vi khuẩn *Staphylococcus aureus* trên da người bệnh AD tạo điều kiện thuận lợi cho nhiễm trùng. Các biểu hiện có thể từ nhẹ như chốc lở (đặc trưng bởi các tổn thương có vảy màu vàng mật) đến nặng hơn như viêm mô tế bào hoặc hình thành áp-xe.

- Nhiễm virus: Người bệnh AD đặc biệt nhạy cảm với virus Herpes simplex. Khi virus này nhiễm vào vùng da bị chàm, nó có thể gây ra một biến chứng nghiêm trọng gọi là Eczema Herpeticum. Biến chứng này đặc trưng bởi sự xuất hiện đột ngột của các cụm mụn nước lõm giữa, gây đau đớn, có thể lan rộng nhanh chóng và kèm theo các triệu chứng toàn thân như sốt, mệt mỏi. Eczema Herpeticum là một tình trạng cấp cứu y tế, có thể đe dọa tính mạng nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời bằng thuốc kháng virus toàn thân.

1.2. Viêm da cơ địa theo y học cổ truyền

1.2.1. Chứng trạng

Trong hệ thống lý luận của y học cổ truyền (YHCT), không có một danh từ bệnh học nào tương đương chính xác với AD. Thay vào đó, bệnh lý này được mô tả và quy vào nhiều chứng bệnh khác nhau dựa trên các biểu hiện lâm sàng đặc trưng ở từng giai đoạn và lứa tuổi. Các tên gọi cổ xưa thường được sử dụng bao gồm chứng Tiễn (dày da), Tứ loan phong (chỉ các tổn thương ở nếp gấp tứ chi), Nãi tiễn (chàm sữa ở trẻ em), hoặc Thấp sang (mụn lở do thấp). Các chứng trạng cốt lõi được YHCT nhận diện bao gồm: ngứa (do Phong), da đỏ và nóng rát (do Nhiệt), mụn nước và chảy dịch (do Thấp), ở giai đoạn mạn tính, da trở nên khô, dày và bong vảy (do Huyết hư, Phong táo) [29].

1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

Theo YHCT, sự phát sinh của bệnh tật là do sự mất cân bằng Âm-Dương, rối loạn chức năng của các Tạng-Phủ bên trong cơ thể, tạo điều kiện cho các tác nhân gây bệnh từ bên ngoài xâm nhập.

1.2.2.1. Nguyên nhân

a) Bất nội ngoại nhân

Yếu tố cơ địa, hay bẩm tố, được xem là gốc rễ của bệnh. Một cơ thể có bẩm tố bất túc thường có chức năng của các tạng phủ bị suy yếu, đặc biệt là ba tạng Tỳ, Phế và Thận [29]:

- Tỳ hư: Tỳ có chức năng vận hóa thủy thấp. Khi Tỳ hư, chức năng này suy giảm, thủy thấp không được vận hóa mà ngưng tụ lại, tràn ra bì phu, gây ra các triệu chứng như phù nề, mụn nước, rỉ dịch.

- Phế hư: Phế chủ bì mao, có chức năng tuyên phát và túc giáng, bảo vệ phần biểu của cơ thể. Khi Phế khí hư, vệ khí không vững chắc, da và lỗ chân lông dễ bị các tác nhân gây bệnh từ bên ngoài (tà khí) xâm nhập.

- Thận hư: Thận tàng tinh, chủ thủy, là gốc của Âm - Dương trong cơ thể. Thận hư có thể dẫn đến âm hư, huyết kém, không đủ để nuôi dưỡng da, gây ra tình trạng da khô, ngứa.

b) Ngoại nhân

Các yếu tố gây bệnh từ môi trường bên ngoài, được gọi là lục dâm (phong, hàn, thử, thấp, táo, hỏa), có thể xâm nhập vào cơ thể khi chính khí suy yếu. Đối với AD, 3 tác nhân ngoại tà thường gặp nhất là Phong, Thấp và Nhiệt [29]:

- Phong tà: Có đặc tính di chuyển, biến đổi nhanh và gây ngứa. Đây là nguyên nhân chính gây ra triệu chứng ngứa dữ dội và sự lan rộng của tổn thương.

- Thấp tà: Có đặc tính dính trệ, nặng nề, có xu hướng đi xuống. Thấp tà gây ra các triệu chứng như chảy dịch, sưng nề và làm cho bệnh dai dẳng, khó chữa.

- Nhiệt tà: Có đặc tính nóng, gây viêm. Nhiệt tà gây ra các triệu chứng như da đỏ, cảm giác nóng rát và khi kết hợp với thấp tạo thành thấp nhiệt, gây ra các tổn thương rỉ dịch vàng, dính.

1.2.2.2. Cơ chế bệnh sinh

Cơ chế bệnh sinh của AD theo YHCT là kết quả của một cuộc đấu tranh giữa chính khí và tà khí trên nền tảng cơ địa suy yếu. Khi chính khí không đủ mạnh để chống lại sự xâm nhập của tà khí, các yếu tố phong, thấp, nhiệt sẽ kết hợp với nhau, uất kết lại ở da và kinh lạc, gây ra các triệu chứng của bệnh ở giai đoạn cấp tính. Nếu bệnh kéo dài không được điều trị triệt để, tà khí sẽ làm hao tổn khí huyết và tân dịch của cơ thể. Điều này dẫn đến tình trạng huyết hư, da không được nuôi dưỡng đầy đủ, trở nên khô ráp, sinh ra phong và táo nội sinh, gây ra các triệu chứng của giai đoạn mạn tính như da dày, khô, lichen hóa và ngứa dai dẳng.

1.2.3. Chẩn đoán theo Y học cổ truyền

Chẩn đoán trong YHCT không tập trung vào một tên bệnh duy nhất mà dựa trên quá trình biện chứng luận trị để xác định bản chất của rối loạn tại một thời điểm cụ thể, được gọi là thể bệnh hoặc hội chứng. Các thể lâm sàng thường gặp của AD bao gồm [30]:

1.2.3.1. Phong thấp nhiệt

Triệu chứng: Các mảng da đỏ tươi, sưng nề, trên bề mặt có nhiều sẩn và mụn nước dày đặc, dễ vỡ, gây chảy dịch vàng, dính. Người bệnh cảm thấy ngứa dữ dội, có thể kèm cảm giác nóng rát tại chỗ. Toàn thân có thể có các triệu chứng của nhiệt như

tâm phiền, miệng khát, thích uống nước mát, táo bón, nước tiểu vàng. Lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng và nhớt. Mạch hoạt sắc [30,31].

Cơ chế: Do tà khí thấp và nhiệt cùng xâm nhập vào cơ thể, hoặc do tà khí lâu ngày không giải, uất kết lại ở bì phu [30,31].

1.2.3.2. Tỳ hư thấp trệ

Triệu chứng: Màu da bết đỏ tươi, tổn thương chủ yếu là các sẩn, da bắt đầu dày lên, có vảy tiết và rỉ dịch ít hơn. Ngứa vẫn còn nhiều, khi gãi dễ làm da bị trầy xước, trợt loét. Người bệnh thường có các triệu chứng toàn thân của Tỳ hư như người mệt mỏi, ăn uống kém, bụng đầy, hay đi ngoài phân lỏng. Lưỡi thường nhạt, bệu, rêu lưỡi trắng và nhớt. Mạch nhu hoãn [30,31].

Cơ chế: Do chức năng Tỳ Vị suy yếu, không vận hóa được thủy thấp, làm thấp tà ứ đọng lại ở da, gây bệnh dai dẳng [30,31].

1.2.3.3. Huyết hư phong táo

Triệu chứng: Da ở vùng tổn thương trở nên khô, dày, thô ráp, có hiện tượng lichen hóa rõ rệt, bong vảy, sắc da thường sẫm màu hoặc tăng sắc tố. Ngứa là triệu chứng nổi bật, thường dai dẳng và tăng nhiều về ban đêm. Toàn thân có thể có các biểu hiện của huyết hư như hoa mắt, chóng mặt, da dễ xanh xao, ngủ kém, hay mơ. Lưỡi thường có màu đỏ nhạt, ít rêu hoặc không có rêu. Mạch tế [30,31].

Cơ chế: Do bệnh kéo dài làm hao tổn âm huyết, huyết không đủ để nuôi dưỡng da. Khi huyết hư sẽ sinh phong (ngứa) và hóa táo (khô), dẫn đến các biểu hiện của bệnh mạn tính [30,31].

1.2.4. Điều trị theo Y học cổ truyền

1.2.4.1. Pháp trị

Pháp trị được xây dựng tương ứng với từng thể bệnh đã được chẩn đoán [31]:

- Phong thấp nhiệt: Thanh nhiệt, lợi thấp, khu phong, chỉ dưỡng.
- Tỳ hư thấp trệ: Kiện tỳ, trừ thấp, khu phong, chỉ dưỡng.
- Huyết hư phong táo: Dưỡng huyết, nhuận táo, khu phong, chỉ dưỡng.

1.2.4.2. Các bài thuốc cổ phương

Tiêu phong tán: Đây là bài thuốc kinh điển và được sử dụng phổ biến nhất để điều trị thể Phong thấp nhiệt. Bài thuốc này bao gồm nhiều vị thuốc có tác dụng khu phong (Kinh giới, Phòng phong), thanh nhiệt (Thạch cao, Tri mẫu), trừ thấp (Thương truật, Trạch tả) [32]. Các nghiên cứu dược lý hiện đại đã chỉ ra rằng bài thuốc Tiêu phong tán có các hoạt tính kháng viêm, chống dị ứng và điều hòa miễn dịch, đặc biệt là khả năng điều chỉnh sự mất cân bằng giữa tế bào Th1 và Th2, vốn là một cơ chế quan trọng trong sinh bệnh học của AD theo y học hiện đại (YHHĐ) [29].

Các bài thuốc khác: Tùy thuộc vào thể bệnh và các triệu chứng cụ thể, thầy thuốc có thể sử dụng hoặc gia giảm các bài thuốc khác như: Long đờm tả can thang để thanh nhiệt trừ thấp mạnh hơn; Sâm linh bạch truật tán để kiện tỳ trừ thấp trong thể Tỳ hư; hoặc Tứ vật thang gia giảm các vị thuốc khu phong để dưỡng huyết trong thể Huyết hư phong táo [32].

1.2.5. Quan điểm về y học tích hợp trong điều trị viêm da cơ địa

Hiện nay, có một sự quan tâm ngày càng lớn đối với việc kết hợp YHCT và YHHĐ để tối ưu hóa hiệu quả điều trị AD, đặc biệt ở những ca bệnh mạn tính và khó chữa [7]. YHCT có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc duy trì sự ổn định của bệnh trong dài hạn, giảm tần suất tái phát và có thể giúp giảm sự phụ thuộc vào các thuốc có tác dụng phụ như corticosteroid [33]. Tuy nhiên, để YHCT được công nhận và áp dụng rộng rãi hơn, cần có thêm nhiều thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên (Randomize Clinical Trial – RCT) với chất lượng cao để cung cấp các bằng chứng khoa học vững chắc về hiệu quả và tính an toàn của các can thiệp này [34].

Khung chẩn đoán của YHCT về bản chất là một hệ thống phân loại kiểu hình lâm sàng tinh vi đã tồn tại từ lâu trước khi y học phân tử ra đời. Có một sự tương đồng đáng chú ý giữa các thể bệnh của YHCT và các kiểu hình miễn dịch mà YHHĐ đã xác định. Điển hình, hội chứng Phong thấp nhiệt trong YHCT thường tương ứng với giai đoạn cấp của AD, khi tổn thương nổi bật bởi đỏ da, nóng rát, sưng nề, rỉ dịch/mụn nước và ngứa dữ dội. Về mặt cơ chế, “Nhiệt” phản ánh tình trạng viêm cấp và giãn mạch do trục miễn dịch type 2 (Th2) chi phối; các cytokine Th2 như IL-4 và IL-13 thúc đẩy hoạt hóa tế bào mast/bạch cầu ái toan và giải phóng các chất trung gian (histamine, prostaglandin), tạo nên ban đỏ và cảm giác nóng tại tổn thương [35]. Đồng thời,

TARC/CCL17 là các chemokine được cảm ứng bởi cytokine Th2 ở tế bào sừng và tế bào đuôi gai, đóng vai trò thu hút thêm tế bào Th2 đến da và có tương quan chặt với mức độ ban đỏ cũng như điểm SCORAD, giúp “Nhiệt” có thể được lượng giá gián tiếp bằng biomarker hiện đại [36,37]. Yếu tố “Thấp” biểu hiện bằng rỉ dịch và phù nề, phù hợp với spongiosis trong mô bệnh học, liên quan đến tăng tính thấm thành mạch và rối loạn các liên kết chặt của biểu bì dưới tác động phối hợp của IL-4/IL-13 và histamine [38,39]; thể bệnh này cũng thường đi kèm IgE tăng cao, phản ánh cơ chế quá mẫn type I và củng cố đặc tính “Thấp trọc” [40]. “Phong” được biểu hiện bằng ngứa khởi phát nhanh và dữ dội; IL-31 (chủ yếu từ tế bào Th2) là cytokine then chốt gây ngứa, tác động trực tiếp lên các đầu mút thần kinh cảm giác, và các thụ thể như TRPV1 cùng tín hiệu NF- κ B góp phần tạo nên thành phần thần kinh–miễn dịch của ngứa trong giai đoạn cấp [38,41].

Ngược lại, hội chứng Huyết hư phong táo thường gặp ở giai đoạn mạn tính hoặc tái phát kéo dài, với nền da khô, bong vảy, dày sừng và lichen hóa. Theo YHCT, “Huyết hư” hàm ý da thiếu nuôi dưỡng và kém nhuận; trong sinh học hiện đại, điều này tương ứng với suy giảm hàng rào thượng bì, nổi bật bởi thiếu hụt/đột biến filaggrin (FLG) làm giảm yếu tố giữ ẩm tự nhiên (NMF) và tăng mất nước qua thượng bì, gây xerosis dai dẳng, cùng với thiếu hụt ceramide chuỗi dài trong lớp lipid gian bào làm nặng thêm rối loạn hàng rào [42,43]. Trên nền hàng rào da suy sụp, đáp ứng miễn dịch có xu hướng chuyển từ Th2 đơn thuần sang viêm hỗn hợp với sự tham gia của Th1/Th17/Th22: IFN- γ từ Th1 góp phần rối loạn biệt hóa tế bào sừng và ức chế tổng hợp lipid, làm tăng tính “Táo” (khô, nứt nẻ) và ngứa mạn tính; IL-17 của Th17 thúc đẩy viêm dai dẳng và huy động bạch cầu trung tính, đặc biệt ở một số kiểu hình mạn/“intrinsic” [36,44]. Lichen hóa là dấu ấn lâm sàng điển hình, phản ánh tình trạng tăng sinh và tái cấu trúc biểu bì dưới tác động của IL-22 (Th22), gây dày lớp gai và lớp sừng; đồng thời, viêm mạn kéo dài có thể kích hoạt xơ hóa lớp bì, cung cấp cơ sở sinh học cho khái niệm “Huyết ú”/tái cấu trúc mô trong YHCT [44].

1.3. Bài thuốc Tiêu phong tán

1.3.1. Tổng quan

Tiêu phong tán là một bài thuốc cổ phương nổi tiếng trong YHCT, được ghi nhận trong các y văn cổ, có nguồn gốc từ tác phẩm Ngoại Khoa Chính Tông của Trần Thực Công [45]. Trong đó, Kinh giới, Phòng phong, Ngưu bàng tử, Thuyền thoái là Quân, các vị Thương truật, Khổ sâm, Trạch tả làm Thần, riêng Cam thảo là Sứ và các vị thuốc còn lại giữ vai trò Tá: Thạch cao, Tri mẫu, Đương quy, Sinh địa. Bài thuốc có công dụng sơ phong dưỡng huyết, thanh nhiệt trừ thấp. Chỉ định của bài thuốc là chữa các chứng Phong chẩn, thấp chẩn do phong thấp, phong nhiệt hoặc phong thấp nhiệt tán công cơ thể, biểu hiện da nổi ban đỏ, sau khi gãi vết thương rỉ dịch, ngứa, rêu lưỡi trắng hoặc vàng, mạch phù sắc. Chống chỉ định đối với người chỉ có khí huyết hư nhược. Theo lý luận YHCT, AD thường được quy vào bệnh cảnh phong thấp nhiệt tích tụ ở da gây ngứa và viêm. Tiêu phong tán được xem là bài thuốc cốt lõi để điều trị thể bệnh này. Sự tin nhiệm đối với bài thuốc này không chỉ dừng lại ở lịch sử mà còn được thể hiện trong thực hành lâm sàng hiện đại; các nghiên cứu dịch tễ được học tại Đài Loan cho thấy Tiêu phong tán là một trong những bài thuốc được kê đơn thường xuyên nhất cho bệnh chàm và mề đay, phản ánh sự đồng thuận của các thầy thuốc YHCT về tính hiệu quả của nó [29].

Các bằng chứng lâm sàng hiện đại đã củng cố vững chắc cho giá trị của Tiêu phong tán. Một RCT mang tính bước ngoặt của Cheng và cộng sự (2011) đã đánh giá hiệu quả của Tiêu phong tán trên các người bệnh AD nặng và khó chữa [46]. Kết quả cho thấy sau 8 tuần điều trị, nhóm sử dụng Tiêu phong tán có mức giảm tổng điểm tổn thương da một cách ngoạn mục là 79,7%, so với chỉ 13,5% ở nhóm dùng giả dược ($p < 0,001$). Các triệu chứng quan trọng khác như ban đỏ, tổn thương bề mặt da, mức độ ngứa và chất lượng giấc ngủ cũng được cải thiện đáng kể ở nhóm điều trị [46].

Một điểm đáng chú ý là hiệu quả điều trị này không chỉ mang tính nhất thời. Tại thời điểm theo dõi 12 tuần (tức là 4 tuần sau khi kết thúc liệu trình), các lợi ích về giảm tổn thương bề mặt, giảm ngứa và cải thiện giấc ngủ vẫn còn duy trì ý nghĩa thống kê so với nhóm giả dược [46]. Điều này cho thấy Tiêu phong tán không chỉ đơn thuần là một liệu pháp ức chế triệu chứng. Việc duy trì hiệu quả sau khi ngưng thuốc gợi ý rằng bài thuốc có khả năng điều chỉnh các rối loạn bệnh lý nền của AD. Thay vì chỉ ngăn chặn

quá trình viêm, nó dường như tác động để thiết lập lại các con đường miễn dịch bị rối loạn hoặc củng cố chức năng hàng rào bảo vệ da, giúp cơ thể duy trì trạng thái ổn định lâu dài hơn.

Hơn nữa, một phân tích tổng hợp về việc kết hợp YHCT và YHHĐ trong điều trị chàm đã khẳng định thêm vai trò của các bài thuốc như Tiêu phong tán. Kết quả cho thấy phác đồ kết hợp mang lại tỷ lệ hiệu quả cao hơn (Tỷ số chênh [Odds Ratio – OR] = 4,50), tỷ lệ chữa khỏi cao hơn (OR = 2,60), giảm diện tích tổn thương và cải thiện đáng kể triệu chứng ngứa so với chỉ dùng thuốc Tây y đơn thuần [47]. Về tính an toàn, nghiên cứu không ghi nhận bất kỳ tác dụng phụ nào, mặc dù một số người bệnh cho rằng thuốc có vị khó uống [46]. Những dữ liệu này xác lập Tiêu phong tán là một liệu pháp hiệu quả và dung nạp tốt cho AD.

1.3.2. Cơ chế tác động hiệp đồng của các vị thuốc

Hiệu quả của Tiêu phong tán nằm ở sự kết hợp của 12 vị thuốc tạo ra một tác động hiệp đồng, đa mục tiêu:

- Kinh giới (*Herba Schizonepetae*): Khu phong, giải biểu, chỉ dưỡng. Có khả năng ức chế trực tiếp các cytokine gây viêm và dị ứng then chốt như IFN- γ , TNF- α , IL-4 và IL-6 và trong dưỡng bào [48]. Hoạt tính kháng viêm của nó được thực hiện thông qua việc ức chế con đường tín hiệu Toll-like receptor 4 (TLR4), từ đó ngăn chặn sự kích hoạt của các kinase MAP (MAPKs) và yếu tố phiên mã NF- κ B [49]. Ngoài ra, Kinh giới còn có đặc tính điều hòa miễn dịch [50].

- Phòng phong (*Radix Saposhnikoviae*): Khu phong, tán hàn, trừ thấp, chỉ thống. Có hoạt tính kháng viêm, giảm đau và điều hòa miễn dịch đáng kể. Vị thuốc này làm giảm viêm bằng cách điều chỉnh con đường tín hiệu TNF- α , ức chế sự phân cực của đại thực bào M1 (gây viêm) và thúc đẩy sự phân cực của đại thực bào M2 (kháng viêm) [51]. Nó cũng ức chế con đường NF- κ B [52].

- Đương quy (*Radix Angelicae sinensis*): Bổ huyết, hoạt huyết. Cho thấy hiệu quả điều trị AD bằng cách ức chế các chất trung gian gây dị ứng và viêm. Nó làm giảm đáng kể hành vi gãi, sự thâm nhiễm của dưỡng bào và nồng độ IgE trong huyết thanh [53]. Đương quy còn có tác dụng điều hòa miễn dịch, chống oxy hóa [54] và ức chế sản xuất eicosanoid, một con đường gây viêm quan trọng [55].

- Sinh địa (*Radix Rehmanniae*): Thanh nhiệt, lương huyết, dưỡng âm. Có thể ức chế AD do dị nguyên mặt bụi nhà, làm giảm điểm số viêm da, histamine huyết thanh và sự biểu hiện của IL-4, TNF- α , cũng như các phân tử kết dính (VCAM-1, ICAM-1) [56]. Nó ức chế các cytokine tiền viêm (IL-1 β , IL-6) và các enzyme gây viêm (COX-2, 5-LO) trong dưỡng bào [57]. Polysaccharide từ Sinh địa điều chỉnh con đường tín hiệu TLR4/NF- κ B để giảm viêm [58].

- Khô sâm (*Radix Sophorae Flavescentis*): Thanh nhiệt, táo thấp, sát trùng, chỉ dưỡng. Một thành phần hoạt tính chính là formononetin giúp làm giảm AD bằng cách ức chế sự hình thành Bẫy ngoại bào của bạch cầu trung tính thông qua việc ức chế con đường PAD4/MPO. Điều này làm giảm sự thâm nhiễm của tế bào T, dưỡng bào, bạch cầu trung tính và ức chế biểu hiện cytokine gây viêm [59]. Các flavonoid và alkaloid khác từ vị thuốc này cũng cho thấy tác dụng kháng viêm mạnh mẽ bằng cách ức chế sản xuất cytokine/chemokine (IL-6, IL-8) thông qua con đường NF- κ B [60].

- Thương truật (*Rhizoma Atractylodis*): Táo thấp, kiện Tỳ. Có tác dụng kháng viêm thông qua việc ức chế con đường tín hiệu TLR4 [61]. Nó cũng điều hòa tình trạng viêm và cải thiện chức năng hàng rào bảo vệ ruột, một yếu tố có liên quan trong AD thông qua trục não-ruột-da [62].

- Thuyền thoái (*Periostracum Cicadae*): Tán phong, thanh nhiệt, chỉ dưỡng. Thể hiện tác dụng ức chế miễn dịch bằng cách ngăn chặn sự kích hoạt và trưởng thành của tế bào tua và làm giảm các cytokine tiền viêm (IL-12, IL-6, TNF- α) [63]. Nó còn bảo vệ tế bào sừng khỏi stress oxy hóa và viêm do tia UVB gây ra bằng cách điều hòa giảm NF- κ B [64].

- Ngưu bàng tử (*Fructus Arctii*): Sơ tán phong nhiệt, giải độc. Có tác dụng chống dị ứng và kháng viêm. Nó ức chế sự giải phóng hạt của dưỡng bào (thông qua giải phóng β -hexosaminidase) và ức chế sự biểu hiện của các cytokine Th2 (IL-4, IL-5) bằng cách điều hòa giảm sự kích hoạt của MAPKs và NF- κ B [65]. Đặc tính chống oxy hóa của nó cũng có lợi cho sức khỏe làn da [66].

- Tri mẫu (*Rhizoma Anemarrhenae*): Thanh nhiệt, tả hỏa, dưỡng âm. Chứa anemarsaponin B, có tác dụng kháng viêm bằng cách làm giảm iNOS, COX-2, TNF- α và IL-6. Tác dụng này được trung gian qua sự điều hòa âm tính của các con đường NF- κ B và p38 [67]. Đây là một vị thuốc thanh nhiệt kinh điển [68].

- Thạch cao (*Gypsum Fibrosum*): Thanh nhiệt, tả hỏa ở phần khí. Theo truyền thống được dùng đường uống để thanh nhiệt và giảm viêm [69]. Nó có tác dụng hạ sốt đã được ghi nhận và có thể ức chế con đường tín hiệu TLR4/NF- κ B để làm giảm các cytokine tiền viêm như IL-6 và TNF- α [70].

- Trạch tả (*Rhizoma Alismatis*): Lợi thủy, thẩm thấp. Các triterpenoid từ Trạch tả có hoạt tính kháng viêm và lợi tiểu [71]. Nó được dùng để điều trị viêm và phù nề và các chiết xuất của nó có thể điều hòa chuyển hóa glucose và lipid, những quá trình có thể bị rối loạn trong các trạng thái viêm mạn tính [72].

- Cam thảo (*Radix Glycyrrhizae*): Bổ khí, điều hòa và giảm nhẹ tính vị của các vị thuốc khác, thanh nhiệt, giải độc. Có hoạt tính kháng viêm và điều hòa miễn dịch mạnh. Nó có thể làm giảm các phản ứng viêm bằng cách điều chỉnh con đường tín hiệu NOD2/RIP2/NF- κ B và điều hòa giảm TNF- α [73].

Phân tích chi tiết các thành phần cho thấy một chiến lược điều trị vô cùng tinh vi. Thứ nhất, bài thuốc thể hiện sự nhắm mục tiêu vào các con đường viêm cốt lõi. Nhiều vị thuốc khác nhau như Kinh giới, Phòng phong, Sinh địa, Khổ sâm, Thương truật và Thạch cao cùng hội tụ để ức chế con đường tín hiệu TLR4/NF- κ B [49]. Bằng cách tấn công cùng một con đường quan trọng từ nhiều góc độ với các hoạt chất sinh học khác nhau, bài thuốc có thể đạt được hiệu quả ức chế mạnh mẽ và toàn diện hơn bất kỳ một vị thuốc đơn lẻ nào, đồng thời giảm khả năng phát triển sự kháng thuốc của con đường tín hiệu này.

Thứ hai, bài thuốc triển khai một chiến lược điều hòa miễn dịch đa tầng. Nó không chỉ đơn thuần ngăn chặn phản ứng viêm mà còn chủ động tái điều chỉnh đáp ứng miễn dịch ở nhiều cấp độ để giải quyết sự phức tạp của AD. Cụ thể, nó tác động lên:

- Dưỡng bào: Đương quy, Sinh địa và Ngưu bàng tử ức chế hoạt động và sự giải phóng hạt của dưỡng bào [53].

- Tế bào tua: Thuyền thoái ức chế sự trưởng thành của tế bào tua, một bước quan trọng trong việc khởi phát đáp ứng dị ứng [63].

- Cytokine Th2: Ngưu bàng tử và Sinh địa trực tiếp ức chế các cytokine Th2 then chốt như IL-4 và IL-5 [56].

- Cơ chế mới: Khổ sâu nhắm vào NETs, một yếu tố gây viêm mới được xác định trong các bệnh lý da [59].

1.4. Liệu pháp nhĩ hoàn

1.4.1. Định nghĩa và cơ chế tác dụng

Liệu pháp nhĩ hoàn là một hình thức của nhĩ châm hay liệu pháp loa tai [74]. Kỹ thuật này bao gồm việc dán các hạt nhỏ hoặc các kim loại nhỏ lên các huyệt vị đặc hiệu trên loa tai bằng miếng dán [75]. Phương pháp này tạo ra một sự kích thích liên tục, ở mức độ thấp và người bệnh có thể tự tăng cường kích thích bằng cách ấn vào các hạt này định kỳ [76]. Đây là một kỹ thuật không xâm lấn, an toàn và dễ thực hiện.

Nền tảng của liệu pháp này dựa trên khái niệm loa tai là một vi hệ thống, phản ánh toàn bộ cơ thể dưới hình dạng một bào thai lộn ngược [74]. Việc kích thích các điểm trên vi hệ thống này có thể tạo ra các hiệu ứng điều trị ở các bộ phận tương ứng ở xa trên cơ thể [77].

Cơ chế sinh học thần kinh trung tâm giải thích cho tác dụng này là Con đường Hướng tâm Tai - Phế vị (Auriculovagal Afferent Pathway - AVAP). Nhánh tai của dây thần kinh phế vị (Auricular Branch of the Vagus Nerve - ABVN) là nhánh ngoại biên duy nhất của dây thần kinh này và nó phân bố dày đặc ở vùng xoắn tai. Khi các huyệt ở vùng này được kích thích, các tín hiệu thần kinh hướng tâm sẽ được truyền đến Nhân bó đơn độc (Nucleus of the Solitary Tract - NTS) ở thân não. NTS hoạt động như một trạm chuyển tiếp trung tâm, từ đó truyền tín hiệu lên các trung tâm cao hơn của não bộ (như vùng dưới đồi, hạch hạnh nhân) và điều chỉnh các chức năng của hệ thần kinh tự chủ, nội tiết và miễn dịch trên toàn cơ thể [78].

Các tác động hạ nguồn của kích thích thần kinh phế vị bao gồm:

- Con đường kháng viêm Cholinergic: Kích thích phế vị có thể khởi động việc giải phóng acetylcholine, chất này tác động lên các tế bào miễn dịch (như đại thực bào) để ức chế sản xuất các cytokine tiền viêm. Quá trình này được gọi là con đường kháng viêm cholinergic [79].

- Điều hòa trục hạ đồi - tuyến yên - thượng thận (Hypothalamic–pituitary–adrenal axis - HPA): NTS có các đường liên hệ đến vùng dưới đồi, ảnh hưởng đến trục HPA.

Điều này có thể điều chỉnh việc giải phóng các hormone kháng viêm nội sinh như cortisol [80].

Từ những cơ chế này, có thể thấy rằng liệu pháp nhĩ hoàn cho AD không phải là một phương pháp điều trị tại chỗ trên da. Đây thực chất là một hình thức điều biến thần kinh trung ương. Phương pháp này tận dụng cấu trúc giải phẫu đặc biệt của loa tai để tác động vào các con đường điều hòa kháng viêm và stress chính của cơ thể. AD không chỉ là viêm da cục bộ mà còn liên quan đến các yếu tố toàn thân như stress và rối loạn miễn dịch. Con đường AVAP cung cấp một đường truyền trực tiếp từ bề mặt cơ thể (loa tai) đến trung tâm kiểm soát ở thân não (NTS). Bằng cách kích thích con đường này, về mặt lý thuyết, có thể đồng thời điều hòa giảm viêm toàn thân (qua con đường cholinergic) và tái cân bằng đáp ứng stress (qua điều hòa trục HPA). Do đó, việc lựa chọn các huyệt vị trên loa tai là một chiến lược gửi các tín hiệu điều chỉnh cụ thể đến não bộ để khắc phục các rối loạn trung ương góp phần gây ra AD, tạo thành một phương pháp điều trị từ trên xuống bổ sung cho tác động dược lý từ dưới lên của thảo dược.

1.4.2. Lựa chọn huyệt vị điều trị

Việc lựa chọn huyệt nhĩ hoàn dựa trên các nguyên tắc chính gồm: lựa chọn các huyệt tương ứng với tạng phủ bị bệnh, lựa chọn huyệt tương ứng với vùng cơ thể cần tác động và lựa chọn huyệt theo cơ chế bệnh sinh YHHĐ. Nghiên cứu này sử dụng các huyệt gồm Phế, Thần môn, Nội tiết và Thượng thận. Cơ sở lựa chọn các huyệt này như sau:

- Huyệt Phế (CO14): Phế chủ bì mao, tức là Phế cai quản da và lông. Tác động lên Phế không chỉ là tác động lên hệ hô hấp mà còn tác động được lên hệ thống da toàn thân [81]. Huyệt Phế nằm ở vùng xoắn tai, khu vực được chi phối dày đặc bởi dây thần kinh phế vị [78]. Kích thích huyệt này sẽ trực tiếp tác động vào con đường AVAP. Dây phế vị đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa chức năng hô hấp và tình trạng viêm ở đường thở [82]. Do AD thường đi kèm với hen suyễn và viêm mũi dị ứng (hiện tượng hành trình atopy), việc kích thích huyệt Phế có thể giúp điều chỉnh tình trạng quá mẫn dị ứng toàn thân chung cho các bệnh này [81]. Đây cũng là một huyệt quan trọng trong phác đồ của Hiệp hội quốc gia Hoa Kỳ về châm cứu cai nghiện (National Acupuncture Detoxification Association, NADA) được sử dụng để cải thiện sức khỏe tổng thể và giải độc [83].

- **Huyết Thần Môn (TF4):** Đây là huyết chủ đạo để an thần, giảm lo âu và điều trị mất ngủ. AD đặc trưng bởi vòng luân quần ngưng-gãi, vốn bị làm trầm trọng thêm bởi stress tâm lý và giấc ngủ kém [84]. Kích thích huyết Thần Môn đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc giảm stress, lo âu và các rối loạn giấc ngủ [83]. Về mặt cơ chế, nó được cho là có tác dụng điều hòa hệ thần kinh tự chủ, làm giảm hoạt động quá mức của hệ giao cảm và tăng cường trương lực của hệ phó giao cảm [79]. Bằng cách làm dịu hệ thần kinh trung ương, nó tác động trực tiếp vào thành phần thần kinh của cảm giác ngưng và phá vỡ vòng xoắn stress-ngưng, một yếu tố then chốt trong việc quản lý AD.

- **Huyết Nội Tiết (CO18):** Huyết này được dùng để điều hòa các tuyến nội tiết của cơ thể và khôi phục lại sự cân bằng hormone. Bệnh sinh AD liên quan đến các rối loạn phức tạp về miễn dịch và nội tiết. Kích thích huyết Nội Tiết được cho là có khả năng điều biến hệ thống thần kinh-nội tiết [85]. Điều này có thể giúp bình thường hóa chức năng miễn dịch và các phản ứng viêm bị ảnh hưởng bởi sự dao động của hormone [86].

- **Huyết Thượng thận (TG2):** Huyết này tương ứng với tuyến thượng thận, trong YHCT có liên quan đến hệ Thận, chủ về khả năng chống đỡ stress và sức mạnh căn bản của cơ thể. Đây là mối liên kết trực tiếp nhất đến cơ chế kháng viêm hiện đại. Tuyến thượng thận sản xuất corticosteroid nội sinh (như cortisol) và catecholamine (như dopamine). Kích thích huyết Thượng thận được giả thuyết là sẽ kích hoạt trục HPA và hệ thống giao cảm-tủy thượng thận. Điều này dẫn đến việc tăng giải phóng các chất kháng viêm tự nhiên của cơ thể, tạo ra một hiệu ứng steroid tự nhiên để giảm viêm và phản ứng dị ứng một cách toàn thân [80]. Huyết này thường được đưa vào các phác đồ điều trị đau và lo âu nhờ vào tác dụng kháng viêm và điều hòa stress mạnh mẽ của nó [87].

Như vậy phác đồ tích hợp kết hợp các huyết với mục tiêu tác động đa cơ chế. Trong đó, huyết Phế đóng vai trò là đầu vào chính cho hệ thống kháng viêm phế vị. Huyết Thần môn giải quyết thành phần thần kinh trung ương, làm dịu căng thẳng gây ra vòng luân quần ngưng - gãi. Huyết Nội tiết giúp tái cân bằng hệ thống nội tiết và miễn dịch. Cuối cùng, huyết Thượng thận cung cấp một sự thúc đẩy có mục tiêu cho quá trình sản xuất chất kháng viêm nội sinh của cơ thể. Sự kết hợp này tạo ra một cuộc tấn công đa hướng vào các cơ chế bệnh sinh cốt lõi của AD: giảm viêm, làm dịu hệ thần kinh và khôi phục sự cân bằng toàn thân.

1.5. Các nghiên cứu liên quan đến sử dụng châm cứu và bài thuốc Tiêu phong tán trong điều trị viêm da cơ địa

1.5.1. Các nghiên cứu trong nước

Gần đây, xu hướng áp dụng y học chứng cứ ngày càng phát triển, kéo theo sự gia tăng các nghiên cứu lâm sàng về YHCT ở Việt Nam. Các công trình này đã được đăng tải trên nhiều tạp chí khoa học, đóng góp những minh chứng bước đầu quan trọng cho hiệu quả điều trị của YHCT.

Một nghiên cứu đáng chú ý là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên của Trịnh Thị Diệu Thường và cộng sự (2023) [10], được công bố trên tạp chí MedPharmRes, đánh giá hiệu quả của phương pháp nhĩ hoàn dùng kim kết hợp với YHHĐ trên người bệnh viêm AD ở người lớn. Nghiên cứu này được thiết kế ngẫu nhiên, mù đơn trên 65 người bệnh, chia thành hai nhóm. Cả 2 nhóm đều nhận được phác đồ điều trị nền của YHHĐ (cetirizine 10 mg đường uống và glucocorticoid bôi tại chỗ). Nhóm can thiệp (33 người bệnh) được thực hiện nhĩ hoàn tại 4 huyệt (Phế, Thần môn, Nội tiết, Thượng thận), trong khi nhóm đối chứng (32 người bệnh) nhận nhĩ hoàn giả (dán băng dính không kim) tại các huyệt tương tự. Sau 2 tuần điều trị, kết quả nghiên cứu cho thấy cả 2 nhóm đều cải thiện triệu chứng, nhưng nhóm nhĩ hoàn thật đạt hiệu quả vượt trội với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Điểm SCORAD giảm rõ rệt hơn so với nhóm chứng và điểm DLQI cũng cải thiện đáng kể (giảm từ 15 xuống 5,7 so với nhóm chứng từ 14,7 xuống 7,6). Nghiên cứu kết luận rằng việc kết hợp nhĩ hoàn vào phác đồ điều trị chuẩn giúp giảm triệu chứng và cải thiện chất lượng cuộc sống hiệu quả, đồng thời an toàn cho người bệnh.

Bên cạnh đó, nghiên cứu của Ngô Thị Bạch Yên và cộng sự (2023) [11] cũng góp phần làm sáng tỏ tiềm năng của các phương pháp YHCT trong hỗ trợ điều trị AD. Trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng tiến hành trên 92 người bệnh AD mức độ nhẹ đến trung bình, nhóm can thiệp được điều trị kết hợp cấy chỉ 2 tuần/lần cùng bài thuốc Tiêu phong tán, trong khi nhóm chứng chỉ dùng Tiêu phong tán. Sau 4 tuần, kết quả cho thấy nhóm cấy chỉ cải thiện rõ rệt hơn về triệu chứng khô da, ngứa, mất ngủ và chất lượng cuộc sống, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Đặc biệt, không ghi nhận bất kỳ tác dụng phụ nào trong quá trình điều trị. Kết quả này khẳng định cấy chỉ định kỳ 2 tuần/lần là một biện pháp hỗ trợ an toàn, hiệu quả, giúp nâng cao

chất lượng cuộc sống cho người bệnh AD nhẹ đến trung bình. Như vậy đã có bằng chứng cho thấy bài thuốc Tiêu phong tán khi phối hợp với phương pháp châm cứu có thể làm gia tăng hiệu quả hơn so với chỉ sử dụng Tiêu phong tán.

Mặc dù đã có những nghiên cứu tiên phong, việc tìm kiếm thêm các RCT được công bố trên các tạp chí khoa học uy tín trong nước để đánh giá sâu hơn hiệu quả của bài thuốc Tiêu phong tán đơn thuần hoặc sự kết hợp với các phương pháp YHCT khác, chẳng hạn như nhĩ hoàn, vẫn còn là một khoảng trống quan trọng. Do đó, đề tài nghiên cứu được đề xuất không chỉ mang tính mới mẻ mà còn có ý nghĩa khoa học và thực tiễn, nhằm cung cấp bằng chứng lâm sàng chất lượng cao, góp phần chuẩn hóa và phát triển nền YHCT dựa trên bằng chứng tại Việt Nam.

1.5.2. Các nghiên cứu trên thế giới

1.5.2.1. Bài thuốc Tiêu phong tán

Một trong những nghiên cứu nền tảng và có giá trị là nghiên cứu của Cheng và cộng sự (2011) [46]. Đây là một RCT, mù đôi, có đối chứng bằng giả dược được thiết kế chặt chẽ, thực hiện trên 71 người bệnh AD mức độ nặng, lan rộng và khó điều trị. Trong nghiên cứu này, nhóm can thiệp được điều trị bằng Tiêu phong tán đường uống trong 8 tuần. Kết quả cho thấy một sự cải thiện vượt trội ở nhóm điều trị so với nhóm giả dược. Cụ thể, mức độ giảm tổng điểm tổn thương da ở tuần thứ 8 ở nhóm dùng Tiêu phong tán là $79,7 \pm 5,8\%$, trong khi ở nhóm giả dược chỉ là $13,5 \pm 7,64\%$ (với $p < 0,001$). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cũng được ghi nhận ở các chỉ số phụ như điểm ban đỏ, điểm tổn thương bề mặt da, điểm ngứa và điểm chất lượng giấc ngủ. Đáng chú ý, hiệu quả điều trị vẫn được duy trì một cách có ý nghĩa ở thời điểm theo dõi 12 tuần (4 tuần sau khi kết thúc điều trị). Nghiên cứu đã kết luận rằng Tiêu phong tán có thể là một lựa chọn điều trị thay thế hiệu quả và an toàn cho các trường hợp AD nặng, kháng trị.

Nghiên cứu của Jang và cộng sự (2022) [88] đã công bố một đề cương thử nghiệm lâm sàng (protocol) nhằm đánh giá Sopoongsan (tên gọi của Tiêu phong tán trong y học Hàn Quốc) cho chứng ngứa mạn tính ở phần trên cơ thể ở người bệnh AD hoặc viêm da tiết bã. Đề cương này không chỉ cho thấy sự quan tâm liên tục đến hiệu quả lâm sàng của bài thuốc mà còn nỗ lực tìm hiểu sâu hơn về cơ chế tác dụng của nó thông qua việc đánh giá các chỉ số miễn dịch. Các nghiên cứu tiền lâm sàng được đề cập trong đề cương này đã cung cấp cơ sở dược lý cho hiệu quả của Tiêu phong tán, cho thấy bài thuốc có

khả năng ức chế sự phân rã của tế bào mast, giảm giải phóng histamine và làm giảm nồng độ các cytokine tiền viêm như TNF- α , IL-6 và IL-8.

Để có cái nhìn tổng quan hơn, các bài tổng quan hệ thống và phân tích gộp đã tổng hợp dữ liệu từ nhiều RCT riêng lẻ. Nghiên cứu của Cai và cộng sự (2022) [89] là một phân tích gộp có giá trị, tổng hợp dữ liệu từ 8 RCT chất lượng cao với tổng số 662 người bệnh, so sánh hiệu quả của thuốc YHCT với giả dược. Kết quả phân tích cho thấy nhóm sử dụng thuốc YHCT có sự cải thiện tốt hơn một cách có ý nghĩa thống kê ở hàng loạt các chỉ số đánh giá mức độ nặng của bệnh, bao gồm tỷ lệ đáp ứng EASI-90 (giảm 90% so với ban đầu), chỉ số SCORAD, diện tích bề mặt cơ thể bị ảnh hưởng, điểm tổn thương bề mặt, thang VAS cường độ ngứa và điểm chất lượng giấc ngủ.

Tuy nhiên, phân tích này cũng đưa ra một số kết quả đáng chú ý. Mặc dù các triệu chứng lâm sàng được cải thiện rõ rệt, nghiên cứu không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ cải thiện chất lượng cuộc sống, được đo bằng chỉ số DLQI, cũng như không có sự thay đổi đáng kể về nồng độ IgE trong huyết thanh giữa hai nhóm [89]. Điều này cho thấy một mối quan hệ phức tạp, trong đó việc giảm triệu chứng có thể không hoàn toàn chuyển thành sự cải thiện cảm nhận về chất lượng sống tổng thể của người bệnh, hoặc các công cụ đo lường chất lượng cuộc sống hiện tại chưa đủ nhạy để ghi nhận những lợi ích đặc thù của y học cổ truyền. Hơn nữa, việc nồng độ IgE không thay đổi gợi ý rằng cơ chế tác dụng của thuốc YHCT không chỉ đơn thuần là điều hòa phản ứng dị ứng qua trung gian IgE, mà còn thông qua nhiều con đường chống viêm và điều hòa miễn dịch phức tạp khác. Về tính an toàn, tỷ lệ biến cố bất lợi ở nhóm thuốc YHCT cao hơn một chút so với giả dược nhưng không có biến cố nghiêm trọng nào được báo cáo, khẳng định tính an toàn của liệu pháp [89].

Một phân tích gộp khác của Sum và cộng sự (2021) [7] đã xem xét hiệu quả của việc kết hợp YHCT và YHHĐ. Kết quả cho thấy phác đồ điều trị tích hợp này mang lại hiệu quả cao hơn đáng kể so với chỉ sử dụng YHHĐ đơn thuần, giúp tăng tỷ lệ hiệu quả và tỷ lệ khỏi bệnh, đồng thời giảm diện tích tổn thương và mức độ ngứa. Điều này cung cấp bằng chứng mạnh mẽ ủng hộ cho mô hình điều trị kết hợp trong quản lý AD.

1.5.2.2. Châm cứu

Song song với thuốc YHCT, châm cứu cũng là một phương pháp điều trị không dùng thuốc quan trọng của YHCT. Lĩnh vực nghiên cứu về châm cứu trong điều trị AD

đã có những bước tiến vượt bậc trong thập kỷ qua. Nếu như một tổng quan hệ thống năm 2015 của Tan và cộng sự [90] kết luận hiện không có bằng chứng về hiệu quả của châm cứu trong quản lý AD do không tìm thấy RCT nào đủ tiêu chuẩn, thì đến nay, hàng loạt các RCT chất lượng cao và phân tích gộp đã cung cấp những bằng chứng thuyết phục.

Để đánh giá hiệu quả toàn thân của châm cứu, các nghiên cứu về thể châm đã được tiến hành. Nghiên cứu của Park và cộng sự (2021) [91] là một RCT mù đôi, có đối chứng giả trên 36 người bệnh AD mức độ nhẹ đến trung bình. Nhóm can thiệp được châm cứu hai lần mỗi tuần trong 4 tuần, trong khi nhóm đối chứng sử dụng kim châm giả không xuyên qua da. Kết quả cho thấy sự khác biệt rất lớn về hiệu quả giữa hai nhóm. Mức giảm trung bình của tổng điểm SCORAD ở nhóm châm cứu là $-11,83$, trong khi ở nhóm châm cứu giả là $+0,45$ ($p < 0,0001$). Hiệu quả bắt đầu xuất hiện rõ rệt sau 2 tuần điều trị và tiếp tục được duy trì ít nhất 4 tuần sau khi kết thúc liệu trình. Nghiên cứu này khẳng định châm cứu là một phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn, không ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng nào. Trước đó, nghiên cứu của Kang và cộng sự (2018) [92] đã tiến hành một thử nghiệm sơ bộ tiền đề, cũng đã cho kết quả tương tự, cho thấy nhóm châm cứu thật cải thiện đáng kể các chỉ số SCORAD, VAS ngứa, VAS mất ngủ, POEM (Patient Oriented Eczema Measure) và DLQI so với nhóm chứng.

Bằng chứng ở cấp độ cao nhất đến từ các phân tích gộp. Nghiên cứu của Liang và cộng sự (2024) [9] là một tổng quan hệ thống và phân tích gộp mới nhất, bao gồm 8 RCT với 463 người tham gia. Phân tích gộp cho thấy châm cứu vượt trội hơn đáng kể so với nhóm đối chứng trong việc làm giảm điểm SCORAD (khác biệt trung bình [Mean difference – MD] là $-10,61$), giảm điểm ngứa trên thang VAS (MD là $-14,71$) và cải thiện chất lượng cuộc sống DLQI (MD là $-2,37$). Điều quan trọng là các tác giả nhấn mạnh rằng sự khác biệt về điểm SCORAD và VAS đã đạt đến mức khác biệt tối thiểu có ý nghĩa lâm sàng, có nghĩa là sự cải thiện này không chỉ có ý nghĩa về mặt thống kê mà còn đủ lớn để người bệnh có thể cảm nhận được sự thay đổi tích cực trong thực tế. Tương tự như các phân tích gộp về dược liệu, nghiên cứu này cũng không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa về chỉ số Eczema Area and Severity Index (EASI) và nồng độ IgE.

Hiệu quả giảm ngứa mạnh mẽ và nhất quán của châm cứu trên nhiều nghiên cứu cho thấy cơ chế tác dụng chính của nó trong AD có thể liên quan đến sự điều hòa thần

kinh. Các nghiên cứu hình ảnh học chức năng não bộ đã gợi ý rằng châm cứu làm giảm cảm giác ngứa do dị nguyên gây ra ở người bệnh AD, một hiệu ứng không quan sát thấy ở nhóm dùng giả dược hay thuốc kháng histamine. Điều này cho thấy châm cứu có thể tác động trực tiếp lên các đường dẫn truyền thần kinh trung ương và ngoại vi của cảm giác ngứa, giúp phá vỡ vòng xoắn bệnh lý ngứa - gãi - viêm - ngứa, một yếu tố cốt lõi trong sinh bệnh học của AD. Cơ chế này có thể khác biệt và bổ sung cho cơ chế điều hòa miễn dịch toàn thân của dược liệu, mở ra tiềm năng cho một liệu pháp kết hợp hiệp đồng [9,91].

Tuy nhiên RCT và phân tích gộp nêu trên đã chứng minh hiệu quả điều trị AD khi sử dụng đơn lẻ từng liệu pháp nhĩ hoàn và bài thuốc Tiêu phong tán, nhưng rà soát toàn diện trên các cơ sở dữ liệu cho thấy hiện chưa có một RCT nào được công bố nhằm đánh giá hiệu quả của việc kết hợp phương pháp nhĩ hoàn với bài thuốc Tiêu phong tán trong điều trị AD. Đây là một khoảng trống tri thức quan trọng, bởi lẽ trong thực hành lâm sàng của YHCT, việc phối hợp nhiều phương pháp điều trị là một chiến lược phổ biến nhằm tối đa hóa hiệu quả, tác động vào bệnh từ nhiều cơ chế khác nhau. Việc thiếu vắng các nghiên cứu về phác đồ kết hợp này làm hạn chế cơ sở bằng chứng cho một phương pháp thực hành có tiềm năng lớn.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng, mù đôi và đa trung tâm.

Nghiên cứu được tiến hành với hai nhóm can thiệp song song và áp dụng tỷ lệ phân bổ 1:1.

Mục tiêu chính của nghiên cứu là đánh giá hiệu quả cộng thêm của liệu pháp nhĩ hoàn khi kết hợp với bài thuốc sắc Tiêu Phong Tán (nhóm nhĩ hoàn) so với việc chỉ sử dụng Tiêu phong tán kết hợp với giả nhĩ hoàn (nhóm giả nhĩ hoàn) trong điều trị AD mức độ nhẹ đến trung bình ở người trưởng thành.

Toàn bộ quá trình thiết kế, tiến hành và báo cáo kết quả nghiên cứu tuân thủ nghiêm ngặt các hướng dẫn của Tuyên bố CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) và STRICTA (Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture), nhằm đảm bảo tính minh bạch, chất lượng phương pháp luận và khả năng tái lập của nghiên cứu.

Đề cương nghiên cứu đã được đăng ký tại ClinicalTrials.gov (ID: NCT06492902) ngày 09/7/2024.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn

- Người bệnh từ đủ 18 tuổi đến 65 tuổi.
- Được chẩn đoán AD theo hướng dẫn của AAD 2014 và được phân loại mức độ nhẹ đến trung bình (SCORAD \leq 50 điểm). Cụ thể, theo AAD 2014 chẩn đoán AD chủ yếu dựa vào lâm sàng, không có xét nghiệm đơn lẻ nào đủ độ nhạy và đặc hiệu để khẳng định. Bộ tiêu chuẩn chẩn đoán nhấn mạnh sự kết hợp giữa dấu hiệu chính và dấu hiệu phụ, trong đó các dấu hiệu chính bao gồm:

- + (1) ngứa da mạn tính, là triệu chứng đặc trưng và bắt buộc;
- + (2) hình thái và phân bố tổn thương điển hình người trưởng thành thường là tổn thương lichen hóa, mạn tính, chủ yếu ở các vùng nếp gấp;

- + (3) diễn tiến mạn tính hoặc tái phát nhiều đợt;
- + (4) tiền sử bản thân hoặc gia đình có cơ địa dị ứng như hen, viêm mũi dị ứng, hoặc AD.

- Theo YHCT, được chẩn đoán có biểu hiện phong thấp nhiệt và được chỉ định bài thuốc Tiêu phong tán. Việc chẩn đoán thể phong thấp nhiệt dựa theo Đồng thuận chuyên gia về chẩn đoán và điều trị AD bằng YHCT (2021) [31], gồm: Biểu hiện lâm sàng đặc trưng là các tổn thương viêm đỏ, sần, sần mụn nước hoặc mụn nước, có thể kèm vảy tiết và rỉ dịch với mức độ khác nhau. Da vùng tổn thương thường nóng rát, ngứa dữ dội; gãi nhiều gây trợt, rớm dịch. Người bệnh có thể kèm theo các triệu chứng toàn thân như bứt rứt, khát, tiêu vàng, đại tiện táo. Lưỡi thường đỏ ở đầu và rìa hoặc toàn bộ đỏ, rêu vàng hoặc vàng nhờn; mạch phù sắc, hoạt hoặc hoạt sắc [31].

- Đồng ý tham gia nghiên cứu sau khi được giải thích đầy đủ và ký văn bản chấp thuận tự nguyện.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại

- Có bệnh da liễu hoạt động khác hoặc nhiễm trùng da cần điều trị toàn thân trong 4 tuần qua hoặc có thể ảnh hưởng đến việc đánh giá tổn thương AD.

- Sử dụng các thuốc điều trị toàn thân cho AD trong vòng 4 tuần qua, bao gồm nhưng không giới hạn: corticosteroid, methotrexate, cyclosporine, azathioprine, thuốc ức chế PDE4, IFN- γ , mycophenolate mofetil.

- Sử dụng thuốc sinh học đích trong vòng 5 chu kỳ bán thải (nếu biết) hoặc trong vòng 12 tuần qua, tùy khoảng thời gian nào dài hơn.

- Điều trị bằng quang trị liệu, laser, tắm nắng nhân tạo (tanning booth), hoặc phơi nắng kéo dài có chủ đích có thể ảnh hưởng mức độ bệnh hoặc việc đánh giá trong vòng 4 tuần qua.

- Sử dụng thuốc kháng sinh toàn thân trong 4 tuần qua.

- Sử dụng thuốc thảo dược trong 12 tuần qua.

- Sử dụng thuốc bôi điều trị AD trong vòng 1 tuần qua, bao gồm nhưng không giới hạn: corticosteroid bôi, thuốc ức chế calcineurin bôi, thuốc ức chế PDE4 bôi.

- Có tiền sử nghiện rượu hoặc chất gây nghiện trong 6 tháng gần đây.

- Đã từng có kinh nghiệm điều trị bằng châm cứu trước đó.
- Có tổn thương hoặc vết thương tại vị trí huyệt trên loa tai được sử dụng trong nghiên cứu.
- Đang tham gia nghiên cứu lâm sàng khác hoặc đang dùng phương pháp điều trị khác cho AD.
- Phụ nữ mang thai, đang cho con bú hoặc dự định mang thai trong vòng 12 tuần sau can thiệp.
- Có tiền sử hoặc tình trạng hiện tại mà theo đánh giá của nhà nghiên cứu có thể cản trở sự tham gia nghiên cứu, sự tuân thủ điều trị, việc đánh giá hiệu quả, hoặc làm tăng nguy cơ cho người tham gia.

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu:

- Nghiên cứu được thực hiện trong thời gian từ tháng 4/2023 đến tháng 7/2025.
- Thời gian lấy mẫu khoảng thời gian từ tháng 7/2024 đến tháng 3/2025.

Địa điểm nghiên cứu:

- Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh – Cơ sở 3.
- Bệnh viện Y học cổ truyền Thành phố Hồ Chí Minh.

2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu được tính toán nhằm phát hiện sự khác biệt ở tiêu chí chính, đó là sự thay đổi chỉ số SCORAD so với ban đầu sau điều trị. Sử dụng công thức so sánh 2 trung bình, ta có công thức sau:

$$n_1 \geq \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2 / r)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

$$n_2 = n_1 \times r$$

Trong đó:

- α : Sai lầm loại I. Chọn $\alpha = 0,01$, tương ứng $Z_{1-\alpha/2} = 2,58$.
- β : Sai lầm loại II. Chọn $\beta = 0,2$, tương ứng $Z_{1-\beta} = 0,84$.

- σ_1, σ_2 : là các giá trị độ lệch chuẩn ước đoán của nhóm can thiệp và nhóm chứng.
- μ_1, μ_2 : Là các giá trị trung bình ước đoán của nhóm can thiệp và nhóm chứng.
- r : Tỷ lệ cỡ mẫu mỗi nhóm, trong nghiên cứu này $r = 1$.

Nghiên cứu kỳ vọng nhóm sử dụng nhĩ hoàn sẽ có mức giảm điểm SCORAD cao hơn nhóm giả nhĩ hoàn tối thiểu đạt MCID. Theo Schram và cộng sự (2012) [23], MCID của thang điểm SCORAD là 8,7 điểm. Tuy nhiên, các nghiên cứu trước đây cho thấy Tiêu phong tán làm giảm chỉ số SCORAD trung bình 7,4 điểm với độ lệch chuẩn (Standard Deviation - SD) 8,3; trong khi nhĩ hoàn thật và giả nhĩ hoàn làm giảm lần lượt 23,5 và 18,2 điểm [10,93]. Dựa trên cơ sở đó, sự kết hợp Tiêu phong tán với nhĩ hoàn được ước tính làm giảm SCORAD 30,9 điểm, so với 25,6 điểm ở nhóm Tiêu phong tán kết hợp giả nhĩ hoàn. Như vậy, mức chênh lệch trung bình giữa các nhóm thực tế ước tính là 5,3 điểm. Nghiên cứu chọn khác biệt trung bình 5,3 điểm để tính cỡ mẫu thay vì mức 8,7 điểm để đạt được cỡ mẫu lớn hơn nhằm tối ưu phát hiện, hạn chế sai lầm loại II. Như vậy, với SD chung 8,3 lấy từ số liệu trước, tương ứng với kích thước hiệu chuẩn hóa Cohen's $d = 0,64$. Thay toàn bộ các dữ kiện trên vào công thức ta có:

$$n_1 \geq \frac{(2.58+0.84)^2 (8.3^2+8.3^2/1)}{(30.9-25.6)^2} = 58$$

$$n_2 \geq n_1 \times r = 58$$

Dự phòng mất mẫu 25%, mỗi nhóm cần tuyển tối thiểu 78 người bệnh, tương ứng với tổng cộng 156 người bệnh cần tuyển chọn.

2.5. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc

2.5.1. Biến số độc lập

Biến số độc lập trong nghiên cứu này là loại can thiệp nhĩ hoàn bổ sung mà người bệnh nhận được. Đây là biến nhị giá. Tất cả người bệnh trong nghiên cứu đều nhận một can thiệp nền chung là bài thuốc sắc Tiêu phong tán. Dựa trên loại can thiệp bổ sung, người bệnh được phân vào một trong hai nhóm sau:

- Nhóm nhĩ hoàn: Sử dụng thuốc sắc Tiêu phong tán kết hợp với nhĩ hoàn thật.
- Nhóm giả nhĩ hoàn: Sử dụng thuốc sắc Tiêu phong tán kết hợp với giả nhĩ hoàn.

2.5.2. Biến số phụ thuộc

Các biến số phụ thuộc chính là các biến số kết cục về hiệu quả điều trị và biến tác dụng ngoại ý để đánh giá tính an toàn. Các biến số được thu thập tại thời điểm ngay trước khi can thiệp (Tuần 0) và sau hằng tuần trong 4 tuần nghiên cứu gồm Tuần 1, Tuần 2, Tuần 3 và Tuần 4.

2.5.3. Biến số kết cục chính

Biến số kết cục chính là sự khác biệt giữa các nhóm về mức thay đổi trung bình của chỉ số SCORAD từ thời điểm ban đầu (tuần 0) đến tuần 4. Đây là biến định lượng, đơn vị là điểm.

SCORAD là công cụ lâm sàng đã được chuẩn hóa để đánh giá mức độ nặng của viêm da cơ địa, kết hợp cả tham số khách quan và chủ quan. Công thức tính: $SCORAD = A/5 + 7B/2 + C$, trong đó:

- A: Diện tích tổn thương da (0 – 100).
- B: Tổng điểm của 6 dấu hiệu khách quan (hồng ban, phù/sẩn, trầy xước, rỉ dịch/đóng mào, lichen hóa, khô da), mỗi dấu hiệu chấm 0 – 3 điểm (tổng 0 – 18).
- C: Hai triệu chứng do người bệnh tự báo cáo (ngứa và rối loạn giấc ngủ), mỗi triệu chứng đánh giá theo thang VAS 0 – 10 (tổng 0 – 20).

Thang điểm SCORAD dao động từ 0 – 103, điểm cao hơn biểu thị bệnh nặng hơn [94]. Điểm SCORAD được ghi nhận tại thời điểm Tuần 0, Tuần 1, Tuần 2, Tuần 3 và Tuần 4.

2.5.4. Biến số kết cục phụ

- Điểm VAS ngứa: Đây là biến định lượng, đơn vị tính bằng điểm. Thang điểm này được trích xuất từ thành phần SCORAD-C. Điểm VAS ngứa được biểu diễn bằng một đoạn thẳng dài 10 cm (tương ứng 0 – 10 điểm), trong đó:

- + 0 điểm: Hoàn toàn không ngứa.
- + 10 điểm: Ngứa dữ dội nhất mà người bệnh từng trải qua.

Người bệnh sẽ tự đánh dấu vị trí trên thang đo phù hợp với mức độ ngứa mà họ cảm nhận tại thời điểm hiện tại. Giá trị được ghi nhận chính là khoảng cách (tính bằng

cm) từ mốc 0 đến điểm mà người bệnh đánh dấu. Điểm VAS ngứa được ghi nhận tại thời điểm Tuần 0, Tuần 1, Tuần 2, Tuần 3 và Tuần 4.

- Số lượng viên thuốc kháng histamin cứu cánh: Đây là biến định lượng, đơn vị tính bằng số viên. Thuốc sử dụng trong nghiên cứu là fexofenadin 60 mg được bác sỹ điều trị kê toa trước cho người bệnh (uống mỗi lần 1 viên, tối đa 2 viên mỗi ngày, mỗi lần cách nhau 12 tiếng), tuy nhiên người bệnh chỉ được sử dụng khi ngứa vượt ngưỡng chịu đựng được, tùy thuộc cá thể người bệnh. Việc sử dụng thuốc được ghi nhận dựa trên nhật ký tự báo cáo của người bệnh, trong đó người bệnh ghi lại số viên đã uống trong từng tuần của thời gian nghiên cứu. Giá trị phân tích được tính bằng tổng số viên fexofenadin 60 mg sử dụng trong mỗi tuần. Số viên thuốc sử dụng hằng tuần được ghi nhận tại thời điểm Tuần 1, Tuần 2, Tuần 3 và Tuần 4.

- Chất lượng cuộc sống: Đây là biến định lượng, đơn vị tính bằng điểm. Công cụ sử dụng là DLQI – bảng hỏi được in trên giấy và đưa người bệnh tự điền, phản ánh ảnh hưởng của bệnh da trong vòng 7 ngày gần nhất. Bộ công cụ gồm 10 câu hỏi thuộc 6 lĩnh vực: Triệu chứng và cảm xúc, sinh hoạt hằng ngày, giải trí, công việc/học tập, quan hệ cá nhân và điều trị. Mỗi câu được chấm từ 0 – 3 điểm, tổng điểm dao động 0 – 30; điểm càng cao biểu thị mức độ suy giảm chất lượng cuộc sống càng lớn [95]. DLQI được ghi nhận tại thời điểm Tuần 0, Tuần 1, Tuần 2, Tuần 3 và Tuần 4 khi người bệnh đến khám ở phòng khám.

- Nồng độ IgE toàn phần huyết thanh: Đây là biến định lượng, đơn vị tính bằng IU/mL. Mẫu máu tĩnh mạch được lấy tại thời điểm Tuần 0 và Tuần 4. Xét nghiệm được thực hiện tại phòng xét nghiệm của bệnh viện theo quy trình chuẩn, bằng phương pháp miễn dịch định lượng. Giá trị nồng độ IgE được sử dụng để so sánh sự thay đổi trước và sau điều trị, đồng thời làm biến số dự đoán trong các phân tích thăm dò.

- Tác dụng ngoại ý: Đây là các biến nhị giá (có/không). Các tác dụng ngoại ý dự kiến liên quan đến nhĩ hoàn được xác định trước và theo dõi bao gồm: Đau tại chỗ, khó chịu, kích ứng da (ngứa, đỏ), viêm hoặc chảy máu, viêm sụn, chóng mặt, buồn nôn, đầy bụng, đau bụng và phản ứng quá mẫn. Ngoài ra, mọi tác dụng ngoại ý ngoài dự kiến liên quan đến phương pháp điều trị cũng được ghi nhận và giám sát trong suốt thời gian nghiên cứu.

2.5.5. Biến số kiểm soát

- Giới tính: Đây là biến nhị giá, có 2 giá trị nam/nữ dựa theo giới tính được cung cấp trên Căn cước, Căn cước công dân hoặc Chứng minh nhân dân.

- Tuổi: Đây là biến định lượng, đơn vị là năm. Tuổi được tính bằng năm tiếp nhận người bệnh vào nghiên cứu trừ đi cho năm sinh của người bệnh. Năm sinh được xác định dựa trên Căn cước, Căn cước công dân hoặc Chứng minh nhân dân.

- Nghề nghiệp: Đây là biến danh định, có 3 giá trị gồm “lao động chân tay”, “lao động trí óc” và “không nghề nghiệp”. Nghề nghiệp được xác định là công việc chính mà người bệnh thực hiện trong vòng 12 tháng gần nhất trước khi tham gia nghiên cứu.

- Tiền sử hen phế quản: Đây là biến nhị giá (có/không). Thông tin được xác định dựa trên khai thác bệnh sử của người bệnh kết hợp với hồ sơ y tế (nếu có). Người bệnh được ghi nhận là có tiền sử hen phế quản khi trước đây đã từng được chẩn đoán hen bởi bác sĩ chuyên khoa hoặc có bằng chứng điều trị đặc hiệu cho hen phế quản.

- Tiền sử viêm mũi dị ứng: Đây là biến nhị giá (có/không). Thông tin được xác định dựa vào khai thác bệnh sử và triệu chứng điển hình (ngứa mũi, hắt hơi, chảy mũi trong, nghẹt mũi theo mùa hoặc quanh năm) kết hợp với hồ sơ y tế hoặc chẩn đoán của bác sĩ chuyên khoa tai mũi họng/miễn dịch dị ứng. Người bệnh được ghi nhận là có tiền sử viêm mũi dị ứng nếu đã từng được chẩn đoán xác định hoặc điều trị đặc hiệu cho tình trạng này.

- Thời gian mắc bệnh AD: Đây là biến định lượng, đơn vị tính bằng tháng. Thời gian mắc bệnh được xác định dựa vào thời điểm khởi phát đầu tiên của các triệu chứng AD mà người bệnh còn nhớ rõ hoặc được ghi nhận trong hồ sơ bệnh án, tính đến thời điểm người bệnh tham gia nghiên cứu.

- Giai đoạn bệnh AD: Đây là biến danh định, gồm 3 giá trị: “cấp”, “bán cấp” và “mạn”. Việc phân loại giai đoạn được thực hiện dựa trên đặc điểm lâm sàng của tổn thương da tại thời điểm tuyển chọn:

- + Cấp tính: Sang thương hồng ban, sẩn, mụn nước, rỉ dịch, phù nề, ngứa dữ dội.
- + Bán cấp: Tổn thương dạng sẩn và mảng, có vảy mỏng hoặc vảy tiết nhẹ, ít rỉ dịch, ngứa vừa.

+ Mạn tính: Đặc trưng bởi lichen hóa, da dày sừng, khô, có vết gãi xước cũ, ngứa thường xuyên hoặc kéo dài.

- Mức độ nặng AD: Đây là biến nhị giá, gồm hai mức: “nhẹ” và “trung bình”.

Phân loại được xác định dựa trên thang điểm SCORAD tại thời điểm ban đầu [96]:

+ Nhẹ: SCORAD < 25 điểm.

+ Trung bình: SCORAD từ 25 - 50 điểm.

2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu

2.6.1. Can thiệp nghiên cứu

Hai nhóm nghiên cứu gồm nhóm nhĩ hoàn và nhóm giả nhĩ hoàn sẽ nhận được các can thiệp tương ứng như sau:

- Nhóm nhĩ hoàn: Bài thuốc Tiêu phong tán + nhĩ hoàn thật.

- Nhóm giả nhĩ hoàn: Bài thuốc Tiêu phong tán + giả nhĩ hoàn.

Bên cạnh đó, người bệnh được hướng dẫn sử dụng thuốc kháng histamin cứu cánh fexofenadine 60 mg khi có triệu chứng ngứa không thể chịu đựng được, mỗi ngày dùng tối đa 2 lần, mỗi lần 1 viên, cách nhau 12 giờ. Số lượng viên thuốc cứu cánh được đưa vào đánh giá như một kết cục điều trị giữa 2 nhóm. Người bệnh không được sử dụng bất kỳ loại thuốc YHHĐ và YHCT điều trị AD nào khác (thuốc thoa ngoài da, thuốc uống...) trong suốt thời gian nghiên cứu.

2.6.1.1. Bài thuốc Tiêu phong tán

Đối với bài thuốc Tiêu phong tán, công thức sử dụng dựa theo hướng dẫn của Bộ Y tế, gồm tổng cộng 12 vị thuốc [32]. Cụ thể, thành phần được trình bày trong bảng dưới đây:

Bảng 2.1. Thành phần bài thuốc Tiêu phong tán

STT	Vị thuốc	Liều lượng (g)	STT	Vị thuốc	Liều lượng (g)
1	Kinh giới	12	7	Thuyền thoái	4
2	Phòng phong	12	8	Ngưu bàng tử	12
3	Đương quy	12	9	Tri mẫu	10
4	Sinh địa	12	10	Thạch cao	12
5	Khô sâm	12	11	Trạch tả	6
6	Thương truật	8	12	Cam thảo	6

Các vị thuốc đạt chuẩn theo Dược điển V, các vị thuốc được sắc theo quy trình chuẩn của Bộ Y tế tại Phòng bào chế thuốc của bệnh viện. Máy sắc thuốc là máy chiết dược liệu Hascom, model Hascom Two Plus One, hãng sản xuất Jungsung Ltd tại Hàn Quốc năm 2022. Sau khi sắc, thuốc thang được đóng gói trực tiếp với bao bì đóng gói bằng túi nhôm chịu nhiệt có dung tích 90mL nên đảm bảo được qui trình nấu khép kín, vô trùng. Một thang thuốc sắc được đóng thành 2 túi. Người bệnh được hướng dẫn sử dụng với liều lượng cố định: Uống 1 túi mỗi lần, ngày 2 lần, duy trì liên tục trong 4 tuần. Việc tuân thủ sử dụng thuốc được theo dõi nghiêm túc thông qua nhật ký điều trị và tái khám định kỳ.

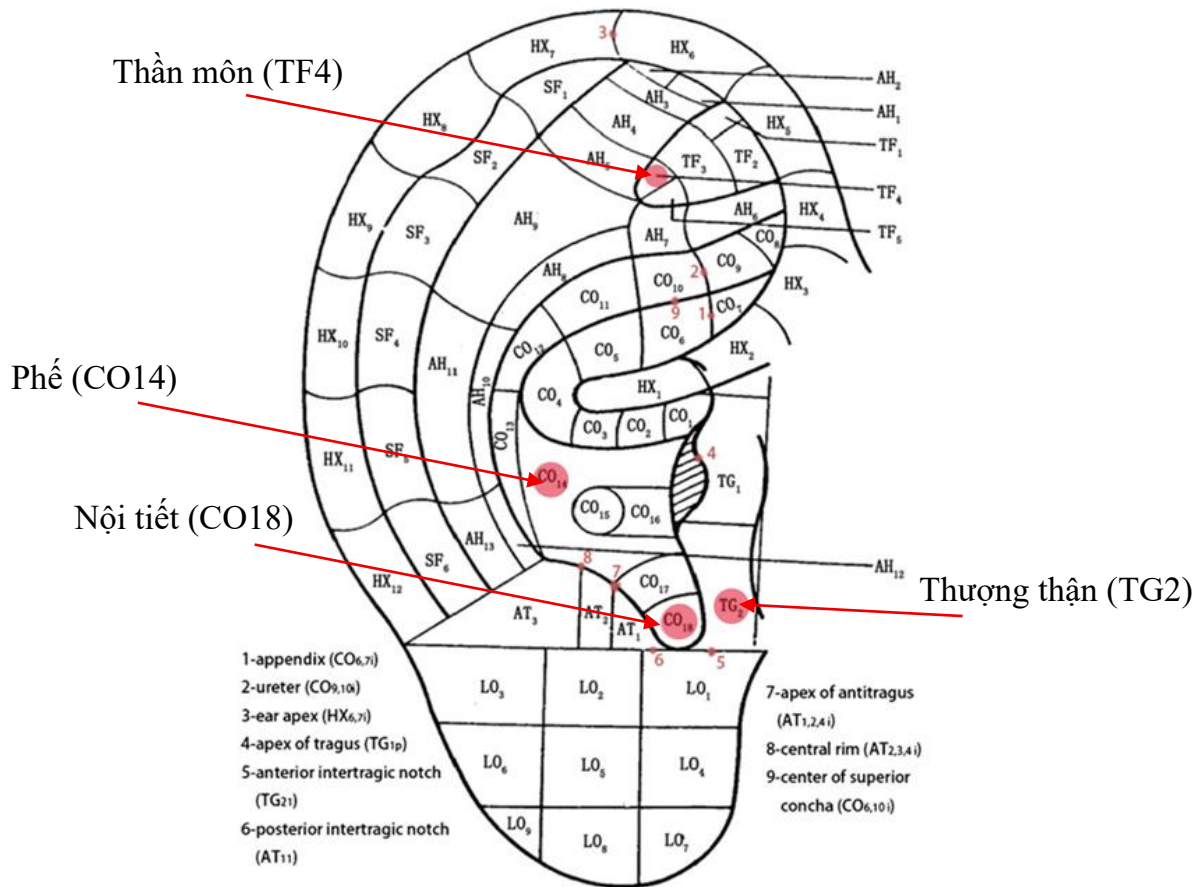


Hình 2.1. Gói thuốc Tiêu phong tán

2.6.1.2. Nhĩ hoàn

Toàn bộ các thủ thuật nhĩ hoàn được thực hiện bởi 2 bác sĩ chuyên khoa YHCT, có chứng chỉ hành nghề và có kinh nghiệm lâm sàng trên 5 năm. Các bác sĩ được tập huấn về phương pháp lấy mẫu nghiên cứu, kỹ thuật nhĩ châm trước khi tham gia vào nghiên cứu nhằm đảm bảo tính chính xác và đồng nhất về kỹ thuật. Nhĩ hoàn được thực hiện ngay sau khi ngẫu nhiên hoá và đều đặn hằng tuần trong 4 tuần, tổng cộng có 4 lần nhĩ hoàn.

Các huyệt được lựa chọn đều nằm trên loa tai, bao gồm bốn vị trí: Phế (CO14) nằm ở vùng xoắn tai, Thần môn (TF4) nằm ở 1/3 ngoài của hố tam giác, Nội tiết (CO18) ở hố loa tai, sát nền khuyết liên bình tai, Thượng thận (TG2) nằm ở đỉnh dưới đường viền của bình tai. Vị trí cụ thể được trình bày trong hình sau:



Hình 2.2. Vị trí các huyết nghiên cứu trên loa tai

Nguồn: Wang L, et al. Eur J Integr Med. 2016;8(5):817-34.

Dụng cụ nhĩ hoàn là miếng dán mềm hình vuông màu hồng nhạt, kích thước 10 mm, bên trong có chứa một kim nhĩ châm vô trùng với kích thước 0,2 mm × 2 mm × 1,5 mm (Hình 2.3a), chỉ dùng 1 lần. Sử dụng kim gài nhĩ hoàn DONGBANG của công ty DONGBANG MEDICAL theo tiêu chuẩn EN ISO 13485:2012, EN ISO 13485:2012/AC 2012, FDA 510(K)011242.

Kim được đặt vào huyết với độ sâu 1,5 mm và miếng dán được lưu lại trên loa tai trong suốt một tuần. Thủ thuật được tiến hành mỗi tuần một lần, với việc thay đổi luân phiên giữa tai trái và tai phải trong các tuần kế tiếp. Quy trình thực hiện theo qui trình kỹ thuật của Bộ Y tế, cụ thể như sau:

- Chuẩn bị trước thủ thuật: Bác sĩ giải thích cho người bệnh về mục đích, quy trình và những khó chịu có thể gặp, đồng thời hướng dẫn cách tự ấn sau thủ thuật. Người bệnh được yêu cầu ngồi hoặc nằm thoải mái, để lộ vành tai. Dụng cụ cần thiết được chuẩn bị sẵn, bao gồm: Miếng dán nhĩ hoàn vô trùng có chứa kim nhỏ (0,2 × 2 × 1,5 mm); găng tay sạch; dung dịch sát khuẩn (cồn 70°).

- Xác định huyết vị: Xác định 4 huyết cần tác động trên loa tai: Phế (CO14), Thần môn (TF4), Nội tiết (CO18), Thượng thận (TG2). Vị trí được xác định theo sơ đồ huyết nhĩ theo chuẩn quốc tế, đảm bảo độ chính xác và tính đồng nhất trong toàn bộ nghiên cứu.

- Sát khuẩn và cố định: Làm sạch vùng da quanh huyết bằng bông tẩm cồn y tế, lau từ trong ra ngoài, tránh nhiễm khuẩn chéo. Đợi khô tự nhiên trong vài giây trước khi dán.

- Đặt nhĩ hoàn: Gỡ miếng dán vô trùng, căn chỉnh kim ngay vị trí huyết đã xác định. Ấn cố định miếng dán sao cho kim đi xuyên qua lớp da tai với độ sâu khoảng 1,5 mm, tạo cảm giác căng tức nhẹ, nhưng không gây đau nhiều.

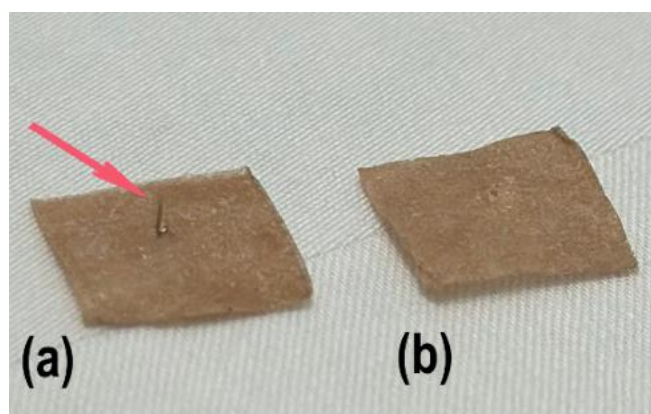
- Hướng dẫn sau thủ thuật: Miếng dán được giữ nguyên trên tai trong 1 tuần. Người bệnh được dặn dò ấn vào vị trí huyết bằng ngón tay trong khoảng 1 phút/lần, 3 lần/ngày để duy trì kích thích, đồng thời tránh dính nước vào vị trí dán. Mỗi tuần, bác sĩ sẽ thay miếng dán mới và đổi bên tai (luân phiên giữa tai trái và tai phải).

- Theo dõi và xử trí tác dụng ngoại ý: Người bệnh được hướng dẫn theo dõi các phản ứng tại chỗ như đỏ, ngứa, đau, viêm nhẹ trong 30 phút. Nếu có dấu hiệu viêm nặng, chảy máu hoặc dị ứng, miếng dán sẽ được tháo bỏ sớm và xử trí thích hợp. Sau 30 phút, người bệnh ra về, tiếp tục quan sát các tác dụng ngoại ý và báo cáo nếu có.

2.6.1.3. Giả nhĩ hoàn

Miếng dán sử dụng ở nhóm này được thiết kế có hình thức, chất liệu và kích thước hoàn toàn giống với miếng dán dùng cho nhĩ châm thật nhưng bên trong không chứa kim (Hình 2.3b). Miếng dán dùng chất liệu keo y tế (medical-grade adhesive patch) phủ silicone giúp bám chắc vào da tai mà vẫn thoáng khí, an toàn cho da nhạy cảm. Quy trình thực hiện ở nhóm chứng được giữ tương tự như nhóm can thiệp, bao gồm việc dán miếng dán mỗi tuần, duy trì trong một tuần, luân phiên hai bên tai qua các lần dán và hướng dẫn người bệnh day ấn vị trí dán theo cùng tần suất. Điều này giúp đảm bảo rằng sự khác biệt giữa hai nhóm chủ yếu đến từ tác dụng đặc hiệu của nhĩ hoàn chứ không phải yếu tố giả dược.

Hình dụng cụ nhĩ hoàn thật và giả được trình bày dưới đây:



Hình 2.3. Dụng cụ nhĩ hoàn thật (a) và giả nhĩ hoàn (b)

2.6.2. Phương pháp phân bố ngẫu nhiên và làm mù

Tất cả những người bệnh đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu được phân bố ngẫu nhiên vào hai nhóm theo tỷ lệ 1:1. Phương pháp ngẫu nhiên hóa theo khối với kích thước khối bằng 4 được áp dụng nhằm bảo đảm số lượng người bệnh cân bằng giữa hai nhóm trong suốt quá trình tuyển chọn.

Tổng cộng có 39 khối ngẫu nhiên được tạo ra trước khi bắt đầu nghiên cứu. Việc phân bố nhóm được đảm bảo tính khách quan nhờ một nhân sự độc lập, không tham gia trực tiếp vào quá trình điều trị hay đánh giá kết quả, chịu trách nhiệm quản lý và giám sát quy trình ngẫu nhiên hóa.

Mã số ngẫu nhiên được đặt trong các phong bì opaque (không trong suốt), được niêm phong, đánh số thứ tự liên tục và sắp xếp sẵn. Khi mỗi người bệnh được tuyển vào nghiên cứu, phong bì sẽ được mở theo đúng thứ tự ghi trên mã số, từ đó xác định nhóm điều trị cho người bệnh, đồng thời đảm bảo tính che giấu phân bố.

Để duy trì hiệu quả làm mù, nhóm đối chứng được can thiệp bằng giả nhĩ hoàn, có hình thức và quy trình thực hiện tương tự như nhóm can thiệp nhưng không có kim xuyên qua huyết. Người bệnh do đó không biết mình thuộc nhóm nào, hạn chế tối đa ảnh hưởng của yếu tố kỳ vọng lên kết quả. Kết quả phân tích cuối cùng sẽ đánh giá hiệu quả của việc làm mù này.

Các bác sĩ trực tiếp thực hiện thủ thuật nhĩ hoàn hoặc giả nhĩ hoàn buộc phải biết nhóm phân bố để đảm bảo thao tác đúng kỹ thuật; tuy nhiên, các bác sĩ này không tham gia vào khâu đánh giá kết cục cũng như phân tích số liệu. Toàn bộ quá trình đánh giá

kết quả nghiên cứu và xử lý số liệu được thực hiện bởi nhà nghiên cứu và nhà thống kê hoàn toàn được làm mù đối với thông tin về nhóm phân bố, nhằm đảm bảo tính khách quan và độ tin cậy của kết quả nghiên cứu.

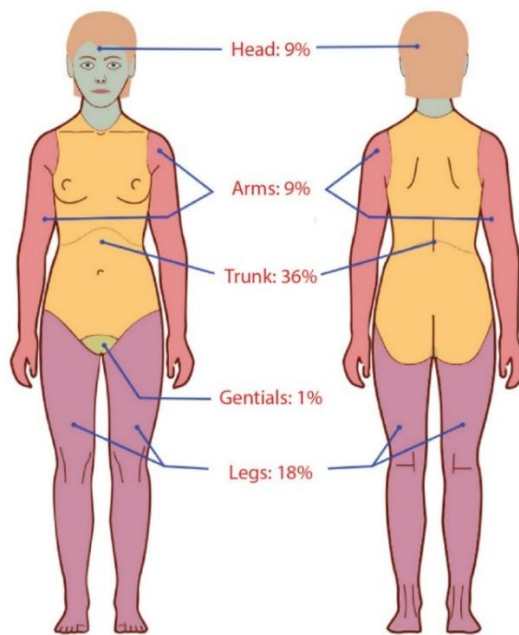
2.6.3. Công cụ đo lường và đánh giá

2.6.3.1. Thang điểm SCORAD

Đây là một công cụ lâm sàng đã được chuẩn hóa và xác nhận giá trị quốc tế để đánh giá một cách toàn diện mức độ nặng của AD (PHỤ LỤC 4).

Điểm số được tính toán dựa trên công thức $A/5+7B/2+C$. Trong đó [22]:

- A (hay SCORAD-A) là diện tích bề mặt da bị tổn thương (thang điểm 0 – 100), được tính theo quy tắc số 9 theo vùng cơ thể do bác sĩ đánh giá như sau:

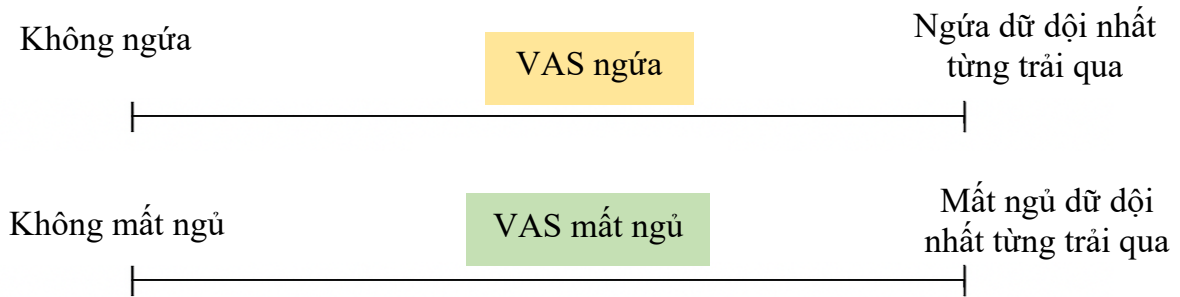


Hình 2.4. Quy tắc số 9 tính diện tích tổn thương da SCORAD-A

Nguồn: Moore RA, et al. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024

- B (hay SCORAD-B) là tổng điểm cường độ của 6 dấu hiệu khách quan do bác sĩ đánh giá gồm òng ban, phù/sần, trầy xước, rỉ dịch/đóng mài, lichen hóa, khô da. Mỗi dấu hiệu được chấm điểm từ 0 đến 3 (0 = không có; 1 = nhẹ; 2 = vừa; 3 = nặng), tổng điểm 0 – 18.

- C (hay SCORAD-C) là tổng điểm của 2 triệu chứng chủ quan do người bệnh tự đánh giá trên thang đo trực quan (ngứa và mất ngủ; tổng điểm 0 – 20) như sau:



Hình 2.5. Thang VAS ngứa và mất ngủ

Theo tổng quan hệ thống trước đây, SCORAD được đánh giá có tính hiệu lực (construct validity), tính đáp ứng (responsiveness) và độ tin cậy giữa người chấm (interobserver reliability) ở mức đủ tốt (adequate) đối với các mức da không quá sạm màu [97].

Trong một nghiên cứu so sánh nội bộ, mô hình oSCORAD (chỉ phần khách quan) có hệ số tương quan intraclass (ICC) khoảng 0,66 cho độ tin cậy nội bộ khi chấm lại cùng người đánh giá và các hệ số biến thiên của oSCORAD là khoảng 28,1% [98].

2.6.3.2. Bộ câu hỏi DLQI

Đây là một bộ câu hỏi do người bệnh tự điền, nhằm đánh giá mức độ ảnh hưởng của bệnh da liễu lên chất lượng cuộc sống trong tuần vừa qua (PHỤ LỤC 5). Thang đo DLQI gồm 10 câu hỏi, chia thành 6 lĩnh vực: Triệu chứng và cảm giác (2 câu), hoạt động hàng ngày (2 câu), giải trí/thư giãn (2 câu), công việc và học tập (1 câu), quan hệ cá nhân (2 câu) và điều trị (1 câu). Mỗi câu hỏi được chấm theo thang điểm 0 – 3 (0 = không ảnh hưởng, 1 = ảnh hưởng nhẹ, 2 = ảnh hưởng vừa, 3 = ảnh hưởng nhiều), với tổng điểm DLQI dao động từ 0 – 30; điểm càng cao phản ánh mức độ ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống càng lớn [24].

Về mặt tâm lý học đo lường, DLQI đã được đánh giá rộng rãi về độ tin cậy nội bộ (internal consistency), tính nhất quán giữa các lần đo (test–retest reliability) và giá trị hội tụ / hiệu lực phân biệt (convergent / discriminant validity). Độ tin cậy nội bộ được đánh giá bằng hệ số Cronbach’s alpha thường dao động khoảng 0,83 trong các nghiên cứu gốc sử dụng DLQI [99]. Bộ câu hỏi DLQI phiên bản tiếng Việt đã được đánh giá

đạt yêu cầu về tính nhất quán nội tại với hệ số Cronbach's alpha tổng thể của bộ câu hỏi là 0,860 [100].

Các nghiên cứu cũng ghi nhận mối tương quan cao giữa điểm DLQI và các thang đo chất lượng cuộc sống / mức độ bệnh khác (hội tụ), cho thấy DLQI có giá trị hiệu lực phù hợp [101]. Nhờ những đặc tính này, DLQI được xem là công cụ đáng tin cậy và được chấp nhận rộng rãi trong các nghiên cứu da liễu để đo lường ảnh hưởng của bệnh trên chất lượng cuộc sống người bệnh.

2.6.3.3. Định lượng IgE huyết thanh toàn phần

Đây là một xét nghiệm miễn dịch đã được chuẩn hóa và sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng để đánh giá tình trạng dị ứng. Xét nghiệm được tiến hành trên hệ thống Cobas 8000 (module e801), sử dụng hóa chất Elecsys IgE II dựa trên nguyên lý miễn dịch điện hóa phát quang (Electrochemiluminescence Immunoassay - ECLIA). Loại mẫu sử dụng là 2–3 mL huyết thanh hoặc 2 mL huyết tương chống đông bằng heparin hoặc EDTA. Mẫu được bảo quản ổn định trong 7 ngày ở 20 – 25 °C, 7 ngày ở 2 – 8 °C và 6 tháng ở –20 °C (± 5 °C); mẫu có thể được giải đông tối đa 5 lần mà không ảnh hưởng đến độ chính xác. Quy trình xét nghiệm có thời gian phân tích 18 phút và thời gian trả kết quả từ lúc tiếp nhận mẫu đến khi hoàn tất báo cáo khoảng 100 phút [102,103].

2.6.4. Tiêu chuẩn ngưng nghiên cứu

- Người bệnh có phản ứng bất lợi nghiêm trọng trong quá trình điều trị, bao gồm: Phản ứng dị ứng nặng, sốc phản vệ, bội nhiễm da lan tỏa hoặc các biến chứng toàn thân cần can thiệp cấp cứu.

- Người bệnh xuất hiện bệnh lý cấp tính hoặc mạn tính khác trong thời gian nghiên cứu, ảnh hưởng đến việc đánh giá kết quả hoặc an toàn của điều trị.

- Người bệnh xin rút lui khỏi nghiên cứu hoặc không tiếp tục hợp tác (không tái khám, không liên lạc được) trong quá trình theo dõi.

- Hội đồng chuyên môn hoặc nhóm nghiên cứu quyết định ngừng tham gia khi nhận thấy việc tiếp tục có thể gây nguy cơ cho sức khỏe người bệnh.

2.7. Quy trình nghiên cứu

Quy trình nghiên cứu được thiết kế một cách rõ ràng và tuần tự để đảm bảo tính khoa học và nhất quán trong việc thu thập dữ liệu. Lộ trình của một người bệnh tham gia nghiên cứu bao gồm các bước sau:

- Bước 1: Sàng lọc và tuyển chọn: Người bệnh đến khám tại 2 địa điểm nghiên cứu được các bác sĩ sàng lọc dựa trên các tiêu chuẩn chọn vào và loại trừ đã được xác định trước.

- Bước 2: Chấp thuận tham gia: Những người bệnh đủ điều kiện được nghiên cứu viên giải thích cặn kẽ về mục tiêu, quy trình, thời gian tham gia, các lợi ích và nguy cơ tiềm tàng của nghiên cứu. Nếu người bệnh đồng ý, họ sẽ ký vào phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu (PHỤ LỤC 3).

- Bước 3: Đánh giá ban đầu (Tuần 0): Tại lần thăm khám đầu tiên, người bệnh được thu thập các dữ liệu nền. Quá trình này bao gồm ghi nhận thông tin nhân khẩu học, tiền sử bệnh tật, đánh giá lâm sàng để tính điểm SCORAD, hoàn thành bộ câu hỏi DLQI và lấy mẫu máu để xét nghiệm nồng độ IgE toàn phần. Ghi nhận vào phiếu thu thập (PHỤ LỤC 2).

- Bước 4: Phân nhóm ngẫu nhiên: Ngay sau khi hoàn tất đánh giá ban đầu, người bệnh được phân ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm nhĩ hoàn và giả nhĩ hoàn. Quy trình này sử dụng phương pháp phân bổ ngẫu nhiên theo khối, được che giấu trong các phong bì kín được đánh số thứ tự liên tiếp để đảm bảo tính khách quan.

- Bước 5: Can thiệp và theo dõi (Tuần 1, 2, 3, 4): Người bệnh được phát đủ lượng thuốc sắc Tiêu phong tán để sử dụng hàng ngày trong mỗi tuần. Hàng tuần, người bệnh quay lại bệnh viện để được bác sĩ thực hiện thủ thuật nhĩ hoàn (thật hoặc giả). Miếng dán cũ sẽ được tháo ra và một miếng dán mới sẽ được dán vào tai đối bên. Tại mỗi lần tái khám hàng tuần (Tuần 1, 2, 3 và 4), người bệnh được đánh giá lại điểm SCORAD và DLQI. Đồng thời, nghiên cứu viên sẽ hỏi và ghi nhận số lượng thuốc cứu trợ (fexofenadine) đã dùng trong tuần qua cũng như bất kỳ biến cố bất lợi nào xảy ra. Ghi nhận vào phiếu thu thập (PHỤ LỤC 2).

- Bước 6: Đánh giá cuối cùng (Tuần 4): Tại lần tái khám cuối cùng vào cuối tuần thứ 4, người bệnh được thực hiện lại toàn bộ các đánh giá như lần đầu, bao gồm đánh

giá SCORAD, DLQI và lấy máu xét nghiệm lại nồng độ IgE toàn phần. Sau khi hoàn tất thủ thuật cuối cùng, người bệnh được hỏi để đoán xem mình đã nhận được can thiệp thật hay giả. Câu trả lời này được sử dụng để đánh giá mức độ thành công của việc làm mù. Ghi nhận vào phiếu thu thập (PHỤ LỤC 2).

Lịch trình chi tiết của các hoạt động can thiệp và thu thập dữ liệu được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Bảng 2.2. Lịch trình thu thập dữ liệu và can thiệp

Hoạt động	Tuần 0 (Ban đầu)	Tuần 1	Tuần 2	Tuần 3	Tuần 4 (Kết thúc)
Chấp thuận tham gia	X				
Phân nhóm ngẫu nhiên	X				
Đánh giá SCORAD	X	X	X	X	X
Đánh giá DLQI	X	X	X	X	X
Lấy máu xét nghiệm IgE	X				X
Can thiệp nhĩ hoàn	X	X	X	X	
Thuốc Tiêu phong tán	X	X	X	X	
Ghi nhận thuốc cứu trợ		X	X	X	X
Ghi nhận biến cố bất lợi		X	X	X	X
Đánh giá việc làm mù					X

2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu

Quần thể phân tích: Tất cả các phân tích về hiệu quả điều trị được thực hiện trên quần thể theo nguyên tắc phân tích theo ý định điều trị (Intention-to-Treat - ITT). Theo nguyên tắc này, mọi người bệnh đã được phân nhóm ngẫu nhiên đều được đưa vào phân tích đúng với nhóm được chỉ định ban đầu, bất kể mức độ tuân thủ hay việc bỏ điều trị giữa chừng. Cách tiếp cận này được xem là tiêu chuẩn vàng trong các thử nghiệm lâm sàng, nhằm hạn chế sai lệch do loại trừ người bệnh và phản ánh sát hơn hiệu quả điều trị trong thực hành lâm sàng.

Xử lý trường hợp bỏ cuộc và tuân thủ kém: Trong khuôn khổ phân tích theo nguyên tắc ITT, tất cả người bệnh đã được phân nhóm ngẫu nhiên đều được giữ lại trong tập dữ liệu phân tích, kể cả các trường hợp bỏ cuộc, mất theo dõi hoặc tuân thủ điều trị không đầy đủ. Những người bệnh ngừng điều trị sớm hoặc không tuân thủ phác đồ vẫn được phân tích theo nhóm phân bổ ban đầu. Đối với các trường hợp thiếu dữ liệu kết cục do bỏ cuộc hoặc mất theo dõi, dữ liệu được xử lý bằng phương pháp điền khuyết bội (multiple imputation) dựa trên các biến nền và các giá trị quan sát được trước đó. Cách tiếp cận này giúp hạn chế sai lệch do loại trừ người bệnh khỏi phân tích, đồng thời bảo đảm rằng ước lượng hiệu quả điều trị phản ánh sát hơn hiệu quả trong thực hành lâm sàng.

Xử lý dữ liệu thiếu: Những dữ liệu bị thiếu trong quá trình theo dõi được xử lý bằng phương pháp điền khuyết bội (multiple imputation). Đây là một kỹ thuật thống kê hiện đại, cho phép tạo ra các ước lượng đáng tin cậy hơn so với các phương pháp điền khuyết đơn giản, qua đó vừa giảm nguy cơ sai lệch, vừa duy trì được sức mạnh thống kê của nghiên cứu.

Thống kê mô tả: Các biến số liên tục được trình bày dưới dạng trung bình và SD hoặc trung vị và khoảng tứ phân vị (Interquartile Range - IQR) tùy vào phân bố dữ liệu, sử dụng phép kiểm t-Student cho biến phân phối chuẩn và Mann-Whitney cho phân phối lệch khi so sánh giữa hai nhóm. Trong khi đó, các biến số phân loại được mô tả dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm (n, %), sử dụng phép kiểm Fisher exact để so sánh giữa hai nhóm.

So sánh kết cục: Đối với biến số liên tục, phép kiểm định t-Student được sử dụng để so sánh MD giữa hai nhóm, đồng thời báo cáo kèm khoảng tin cậy (Confidence Interval - CI) 95% khi biến phân phối chuẩn. Trong khi đó, sử dụng phép kiểm Mann-Whitney cho phân phối lệch khi so sánh giữa hai nhóm.

So sánh biến cố bất lợi: Sử dụng phép kiểm định Fisher exact để so sánh sự khác biệt tần suất giữa hai nhóm. Kết quả được biểu thị mở rộng bằng tỷ số nguy cơ (Risk Ratio – RR) cùng 95% CI.

Đánh giá tính mù: Hiệu quả của biện pháp làm mù được lượng giá bằng hai chỉ số: (1) James' Blinding Index (BI) nhằm đánh giá mức độ làm mù chung của toàn bộ

nghiên cứu và (2) Bang's BI để kiểm tra xu hướng đoán nhóm cụ thể của từng nhánh nghiên cứu.

Phân tích thứ cấp thăm dò: Ngoài phân tích chính, nghiên cứu còn thực hiện phân tích thăm dò nhằm xác định các yếu tố có thể ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị. Biến kết cục trong phân tích này là đáp ứng điều trị tại tuần 4, được định nghĩa khi người bệnh đạt mức giảm điểm SCORAD $\geq 50\%$ so với ban đầu (SCORAD-50). Tiêu chuẩn SCORAD-50 đã được sử dụng phổ biến trong nhiều nghiên cứu trước đây về viêm da cơ địa [104-107]. Để tìm các yếu tố liên quan độc lập với đáp ứng điều trị, một mô hình hồi quy logistic đa biến được xây dựng. Các biến độc lập được lựa chọn dựa trên ý nghĩa lâm sàng, bao gồm: Nhóm điều trị (can thiệp so với chứng), giới, tuổi, nghề nghiệp, thời gian mắc bệnh, tiền sử viêm mũi dị ứng, giai đoạn bệnh, điểm SCORAD khởi đầu, mức độ nặng của bệnh và nồng độ IgE nền. Biến “tiền sử hen phế quản” không được đưa vào mô hình do số ca quá ít, gây sai lệch ước lượng. Song song đó, để đánh giá khả năng tồn tại các yếu tố làm thay đổi hiệu quả can thiệp, nghiên cứu tiến hành thêm một loạt mô hình hồi quy logistic có chứa biến tương tác giữa nhóm điều trị và từng yếu tố dự đoán tiềm năng. Các yếu tố được kiểm định trong mô hình tương tác gồm: Điểm SCORAD ban đầu, nồng độ IgE nền, thời gian mắc bệnh, mức độ nặng và giai đoạn bệnh. Các kết quả phân tích được biểu diễn dưới dạng OR kèm theo 95% CI.

Mức ý nghĩa thống kê được ấn định tại $p < 0,05$. Toàn bộ các phân tích được thực hiện bằng phần mềm R, phiên bản 4.3.3.

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế và tiến hành tuân thủ nghiêm ngặt các nguyên tắc đạo đức y sinh học được nêu trong Tuyên ngôn Helsinki, cũng như các hướng dẫn về Thực hành lâm sàng tốt của Hội nghị Quốc tế về Hòa hợp.

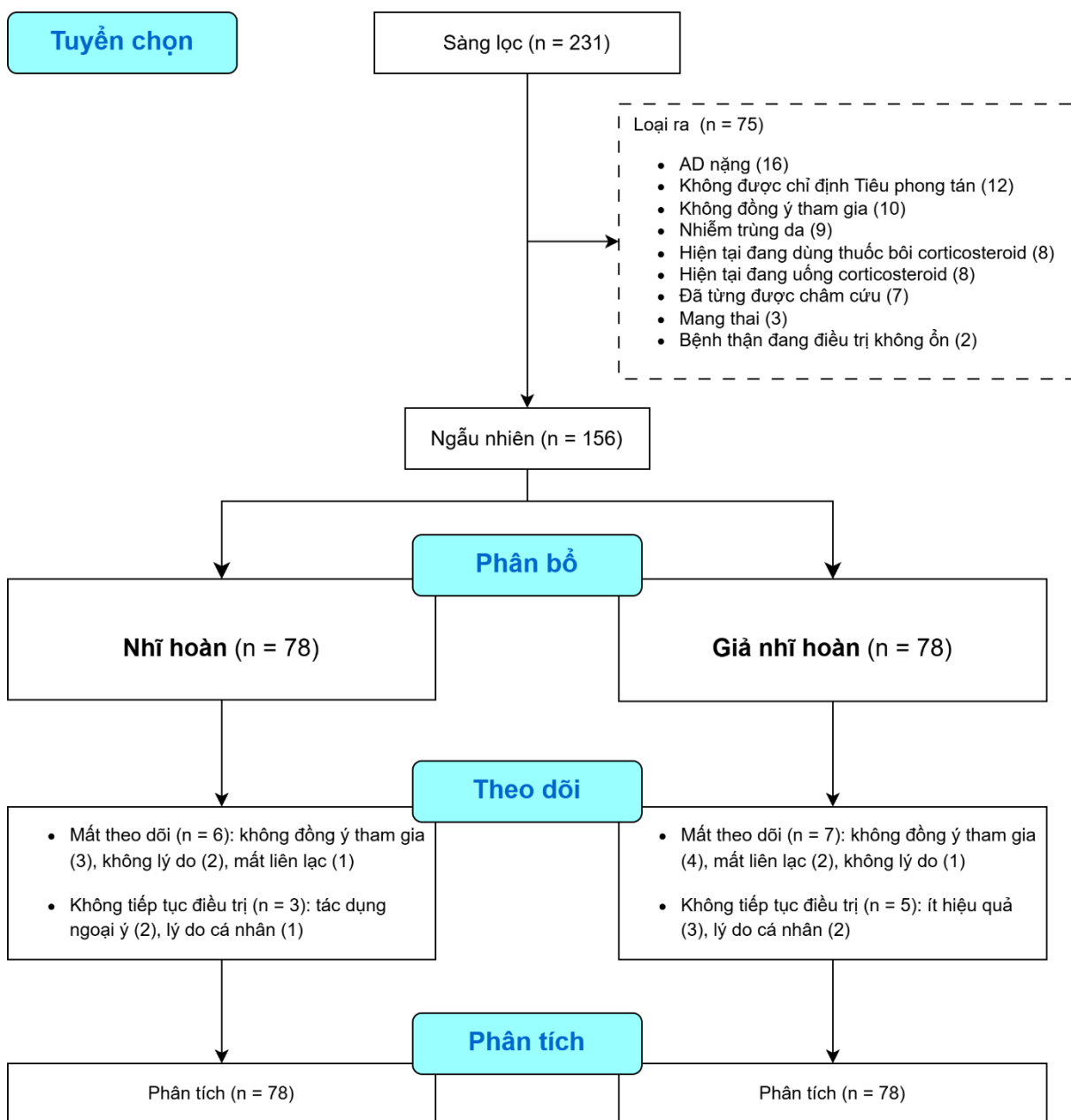
Đề cương nghiên cứu, phiếu thông tin và chấp thuận tham gia nghiên cứu, cùng toàn bộ các tài liệu liên quan đã được xem xét và phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (số 270/HĐĐĐ-DHYD) ngày 9 tháng 3 năm 2023.

Chấp thuận của người tham gia: Mọi người bệnh tiềm năng đều được cung cấp thông tin đầy đủ và chi tiết về mục tiêu, quy trình, lợi ích, nguy cơ và quyền lợi khi tham

gia nghiên cứu bằng cả lời nói và văn bản. Sự tham gia là hoàn toàn tự nguyện. Người bệnh chỉ được đưa vào nghiên cứu sau khi đã đọc, hiểu và ký vào phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu. Quyền riêng tư và bảo mật thông tin cá nhân của người tham gia được đảm bảo trong suốt quá trình nghiên cứu và báo cáo kết quả.

Chương 3. KẾT QUẢ

Từ ngày 15 tháng 7 năm 2024 đến ngày 23 tháng 3 năm 2025, tổng cộng 231 người bệnh đã được đánh giá để xác định tính đủ điều kiện tham gia nghiên cứu. Trong số đó, 156 người bệnh đáp ứng tiêu chí lựa chọn và được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm: nhóm nhĩ hoàn và nhóm giả nhĩ hoàn. Tất cả các phân tích đều được thực hiện theo nguyên tắc ITT (phân tích theo nhóm được chỉ định ban đầu). Quá trình tuyển chọn, phân nhóm và theo dõi được trình bày trong sơ đồ sau:



Sơ đồ 3.1. Quá trình tuyển chọn và tham gia nghiên cứu

3.1. Đặc điểm mẫu

Đặc điểm người tham gia nghiên cứu được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3.1. Đặc điểm người tham gia nghiên cứu (N=156)

Đặc điểm	Nhĩ hoàn (n = 78)	Giả nhĩ hoàn (n = 78)	p-value
Giới tính (nữ), n (%)	41 (52,6)	44 (56,4)	0,654*
Tuổi (năm), TB (SD)	38,6 (14,1)	40,7 (13,5)	0,354#
Nghề nghiệp, n (%)			
- Không	12 (15,4)	14 (17,9)	0,671*
- Lao động chân tay	19 (24,4)	15 (19,2)	
- Lao động trí óc	47 (60,3)	49 (62,8)	
Tiền sử viêm mũi dị ứng, n (%)	21 (26,9)	16 (20,5)	0,493*
Tiền sử hen phế quản, n (%)	0 (0)	3 (3,9)	0,242*
Thời gian mắc AD (tháng), TV (IQR)	24 (9; 60)	24 (12; 48)	0,693\$
Giai đoạn AD, n (%)			
- Cấp	6 (7,7)	5 (6,4)	0,761*
- Bán cấp	60 (76,9)	58 (74,4)	
- Mạn	12 (15,4)	15 (19,2)	
Điểm SCORAD, TB (SD)	43,1 (7,8)	41,9 (7,7)	0,373#
- SCORAD – A	23 (17,5)	18,9 (15,5)	0,894#
- SCORAD – B	7,7 (1,7)	7,6 (1,9)	>0,999#
- SCORAD – C	11,3 (3,4)	11,4 (3,2)	>0,999#
Mức độ bệnh, n (%)			
- Nhẹ	2 (2,6)	2 (2,6)	>0,999*
- Trung bình	76 (97,4)	76 (97,4)	
Điểm DLQI, TB (SD)	17,2 (6,5)	16,5 (5,6)	0,688#
IgE toàn phần (UI/mL), TV (IQR)	222,6 (76,8; 418)	186,5 (78,5; 342)	0,483\$

* Fisher exact; # T-test; \$ Mann-whitney; AD, Atopic Dermatitis (Viêm da cơ địa); DLQI, Dermatology Life Quality Index; IgE, Immunoglobulin E; IQR, Interquartile Range (khoảng tứ phân vị); SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis; SD, Standard Deviation (độ lệch chuẩn); TB, Trung bình; TV, Trung vị.

Nhận xét:

- Giới tính: Tỷ lệ người bệnh nữ tương đương nhau giữa hai nhóm, lần lượt là 52,6% ở nhóm nhĩ hoàn và 56,4% ở nhóm giả nhĩ hoàn.

- Tuổi: Tuổi trung bình của nhóm nhĩ hoàn là 38,6 (14,1) tuổi, so với 40,7 (13,5) tuổi ở nhóm giả nhĩ hoàn.

- Nghề nghiệp: Phân bố nghề nghiệp tương đối đồng đều giữa hai nhóm, với đa số là lao động trí óc (60,3% ở nhóm nhĩ hoàn và 62,8% ở nhóm giả nhĩ hoàn). Tỷ lệ lao động chân tay và không nghề nghiệp cũng tương đương nhau.

- Tiền sử dị ứng: Tỷ lệ người bệnh có tiền sử viêm mũi dị ứng cao hơn ở nhóm nhĩ hoàn (26,9%) so với nhóm giả nhĩ hoàn (20,5%), trong khi tiền sử hen phế quản chỉ ghi nhận ở nhóm giả nhĩ hoàn (3,9%).

- Giai đoạn AD: Phần lớn người bệnh ở cả hai nhóm đều ở giai đoạn bán cấp (76,9% và 74,4%). Sự phân bố các giai đoạn bệnh giữa hai nhóm tương tự nhau.

Điểm SCORAD:

+ Điểm SCORAD trung bình ở nhóm nhĩ hoàn là 43,1 (7,8) và ở nhóm giả nhĩ hoàn là 41,9 (7,7).

+ Các thành phần A, B, C của SCORAD giữa hai nhóm có giá trị gần tương đồng.

- Về mức độ bệnh, hầu hết người bệnh ở cả hai nhóm đều mắc AD mức độ trung bình (97,4%).

- Điểm DLQI trung bình tương đương nhau giữa hai nhóm (17,2 ở nhóm nhĩ hoàn và 16,5 ở nhóm giả nhĩ hoàn), cho thấy mức độ ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống ban đầu là tương đồng.

- Nồng độ IgE toàn phần: Trung vị nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh ở nhóm nhĩ hoàn là 222,6 UI/mL (76,8 – 418), cao hơn nhẹ so với nhóm giả nhĩ hoàn (186,5 UI/mL, 78,5 – 342).

Các đặc điểm ban đầu của người bệnh ở hai nhóm là tương đương nhau ($p > 0,05$), cho thấy sự phân nhóm ngẫu nhiên được thực hiện tốt. Điều này giúp đảm bảo tính so sánh trong đánh giá hiệu quả của hai nhóm.

3.2. Cải thiện điểm SCORAD

3.2.1. Điểm SCORAD tổng

Điểm SCORAD tổng các thành phần theo thời gian trong 4 tuần điều trị giữa hai nhóm được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3.2. Điểm SCORAD tổng các thành phần giữa hai nhóm (N=156)

Điểm SCORAD	Nhĩ hoàn (n = 78)	Giả nhĩ hoàn (n = 78)	MD (95% CI)	p-value
Tuần 0	43,1 (7,8)	41,9 (7,8)	1,2 (-1,2; 3,6)	0,324
Tuần 1	41,5 (8,2)	40,9 (8,3)	0,6 (-2; 3,2)	0,632
Tuần 2	37,7 (8,3)	38,6 (8,8)	-0,9 (-3,6; 1,8)	0,536
Tuần 3	31,5 (9)	33,8 (7,8)	-2,3 (-4,9; 0,3)	0,082
Tuần 4	20,8 (6)	28,7 (7,2)	-7,9 (-10; -5,8)	<0,0001

Phép kiểm T-test; CI, Confidence Interval (Khoảng tin cậy); MD, Mean Difference (Khác biệt trung bình); SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

Nhận xét:

- Tại thời điểm ban đầu (Tuần 0), điểm SCORAD trung bình của hai nhóm là tương đương (nhĩ hoàn: 43,1; giả nhĩ hoàn: 41,9), với MD = 1,2; p = 0,324 cho thấy không có khác biệt đáng kể.

- Trong 3 tuần đầu, điểm SCORAD ở cả hai nhóm đều giảm dần, nhưng khác biệt giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa thống kê, với p > 0,05:

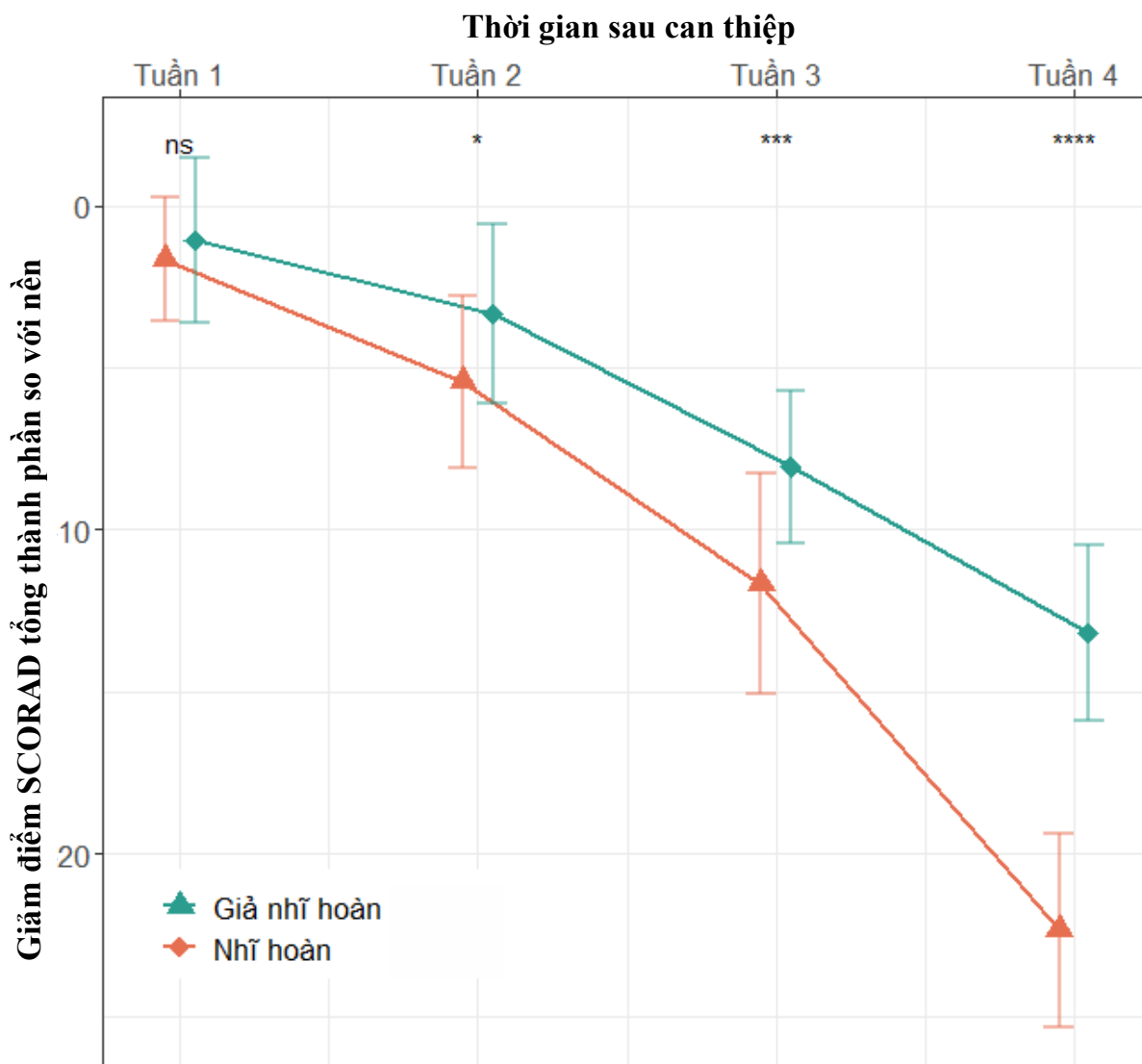
+ Tuần 1: MD = 0,6, p = 0,632

+ Tuần 2: MD = -0,9, p = 0,536

+ Tuần 3: MD = -2,3, p = 0,082

- Đến tuần 4, điểm SCORAD trung bình của nhóm nhĩ hoàn giảm mạnh hơn đáng kể so với nhóm giả nhĩ hoàn (20,8 so với 28,7), với MD = -7,9, p < 0,0001 cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Hiệu quả giảm điểm SCORAD tổng các thành phần theo thời gian trong 4 tuần điều trị giữa hai nhóm được trình bày trong biểu đồ sau:



Biểu đồ 3.1. Hiệu quả giảm điểm SCORAD tổng các thành phần giữa hai nhóm (N=156)

Dữ liệu được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn; * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$; ns, not significant (không ý nghĩa); T-test; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis

Nhận xét:

- Cả hai nhóm đều có xu hướng giảm điểm SCORAD theo thời gian từ tuần 1 đến tuần 4, cho thấy hiệu quả điều trị tăng dần.

- Nhóm Tiêu phong tán kết hợp nhĩ hoàn có mức giảm SCORAD nhanh và mạnh hơn so với nhóm Tiêu phong tán kết hợp giả nhĩ hoàn.

- Từ tuần 2 trở đi, sự khác biệt giữa hai nhóm bắt đầu có ý nghĩa thống kê và ngày càng rõ rệt ở tuần 3 và tuần 4 với p lần lượt là $<0,05$, $<0,001$ và $<0,0001$.

- Biểu đồ cho thấy hiệu quả điều trị cải thiện hơn khi kết hợp thêm nhĩ hoàn vào bài thuốc Tiêu phong tán.

- Độ lệch chuẩn (thanh sai số) tương đối ổn định giữa các tuần và giữa hai nhóm, cho thấy độ tin cậy của dữ liệu.

Khác biệt trung bình trong mức giảm điểm SCORAD tổng các thành phần so với nền trước điều trị giữa hai nhóm được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3.3. Khác biệt trung bình mức giảm điểm SCORAD tổng các thành phần giữa hai nhóm (N=156)

Điểm giảm SCORAD so với nền	Nhĩ hoàn (n = 78)	Giả nhĩ hoàn (n = 78)	MD (95% CI)	p-value
Tuần 1	-1,7 (3,8)	-1,1 (5,1)	-0,6 (-2; 0,8)	0,407
Tuần 2	-5,4 (5,3)	-3,3 (5,5)	-2,1 (-3,8; -0,4)	0,017
Tuần 3	-11,7 (6,8)	-8,1 (4,7)	-3,6 (-5,4; -1,8)	< 0,001
Tuần 4	-22,3 (6)	-13,2 (5,4)	-9,1 (-10,9; -7,3)	< 0,0001

Phép kiểm T-test; CI, Confidence Interval (Khoảng tin cậy); MD, Mean Difference (Khác biệt trung bình); SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

Nhận xét:

- Ở tuần 1, chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nhĩ hoàn và giả nhĩ hoàn ($p = 0,407$).

- Từ tuần 2 trở đi, nhóm nhĩ hoàn cho thấy mức giảm điểm SCORAD nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm giả nhĩ hoàn: Tuần 2, MD = -2,1, ($p = 0,017$); tuần 3, MD = -3,6, ($p = 0,0001$); tuần 4, MD = -9,1, ($p < 0,0001$)

- Hiệu quả điều trị của nhĩ hoàn gia tăng rõ rệt theo thời gian, với mức chênh lệch giữa hai nhóm ngày càng lớn, đặc biệt tại tuần 4.

3.2.2. Điểm SCORAD-A

Điểm SCORAD-A theo thời gian trong 4 tuần điều trị giữa hai nhóm được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3.4. Điểm SCORAD-A tổng các thành phần giữa hai nhóm (N=156)

Điểm SCORAD-A	Nhĩ hoàn (n = 78)	Giả nhĩ hoàn (n = 78)	MD (95% CI)	p-value
Tuần 0	23 (17,6)	18,9 (15,6)	4,1 (-1,1; 9,3)	0,126
Tuần 1	22,9 (17,5)	18,6 (15,1)	4,3 (-0,8; 9,4)	0,106
Tuần 2	23 (17,4)	18,5 (15)	4,5 (-0,6; 9,6)	0,089
Tuần 3	22,8 (17,7)	18,5 (15)	4,3 (-0,8; 9,4)	0,102
Tuần 4	22,1 (17,3)	18,2 (14,6)	3,9 (-1,1; 8,9)	0,133

Phép kiểm T-test; CI, Confidence Interval (Khoảng tin cậy); MD, Mean Difference (Khác biệt trung bình); SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

Nhận xét:

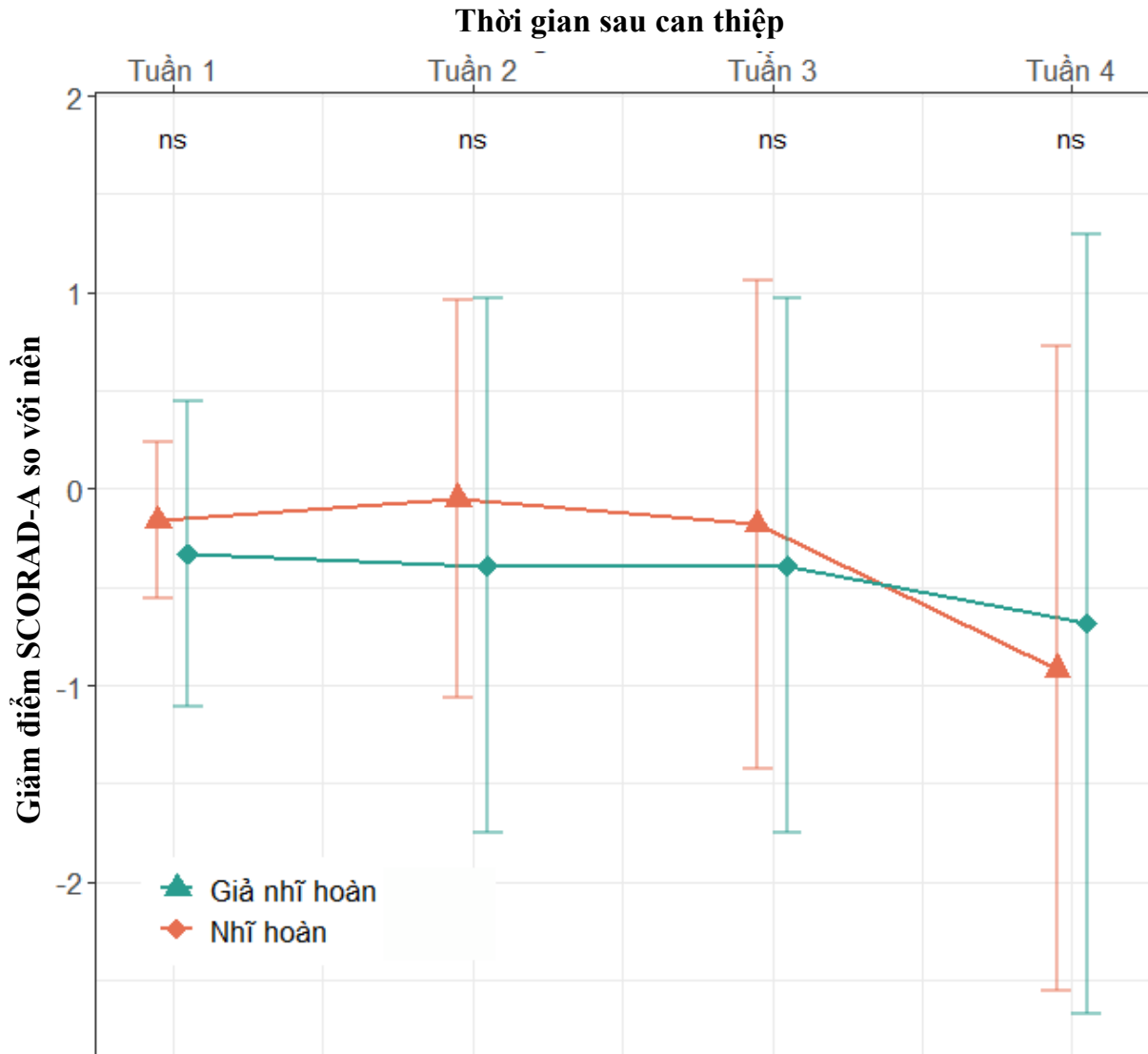
- Tại thời điểm ban đầu (tuần 0), điểm SCORAD-A trung bình của hai nhóm là tương đương (nhĩ hoàn: 23,0; giả nhĩ hoàn: 18,9), với MD = 4,1; p = 0,126 cho thấy không có khác biệt đáng kể.

- Trong suốt 4 tuần điều trị, điểm SCORAD-A ở cả hai nhóm thay đổi không nhiều và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm tại mọi thời điểm (p > 0,05):

- + Tuần 1: MD = 4,3, p = 0,106
- + Tuần 2: MD = 4,5, p = 0,089
- + Tuần 3: MD = 4,3, p = 0,102
- + Tuần 4: MD = 3,9, p = 0,133

- Kết quả cho thấy nhĩ hoàn không ảnh hưởng rõ rệt đến chỉ số SCORAD-A (diện tích tổn thương da) trong 4 tuần điều trị.

Hiệu quả giảm điểm SCORAD-A theo thời gian trong 4 tuần điều trị giữa hai nhóm được trình bày trong biểu đồ sau:



Biểu đồ 3.2. Hiệu quả giảm điểm SCORAD-A giữa hai nhóm (N=156)

Dữ liệu được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn; ns, not significant (không ý nghĩa); T-test; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis

Nhận xét:

- Cả hai nhóm Tiêu phong tán kết hợp nhĩ hoàn và Tiêu phong tán kết hợp giả nhĩ hoàn đều không có sự giảm rõ rệt về điểm SCORAD-A trong suốt 4 tuần theo dõi.

- Đường biểu diễn của cả hai nhóm gần như nằm ngang, cho thấy mức độ thay đổi rất nhỏ theo thời gian. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm tại bất kỳ thời điểm nào với $p > 0,05$.

Khác biệt trung bình mức giảm điểm SCORAD-A so với nền trước điều trị giữa hai nhóm được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3.5. Khác biệt trung bình mức giảm điểm SCORAD-A giữa hai nhóm (N=156)

Điểm giảm SCORAD-A so với nền	Nhĩ hoàn (n = 78)	Giả nhĩ hoàn (n = 78)	MD (95% CI)	p-value
Tuần 1	-0,2 (0,8)	-0,3 (1,6)	0,1 (-0,3; 0,5)	0,382
Tuần 2	-0,1 (2)	-0,4 (2,7)	0,3 (-0,4; 1)	0,376
Tuần 3	-0,2 (2,5)	-0,4 (2,7)	0,2 (-0,6; 1)	0,612
Tuần 4	-0,9 (3,3)	-0,7 (4)	-0,2 (-1,4; 1)	0,692

Phép kiểm T-test; CI, Confidence Interval (Khoảng tin cậy); MD, Mean Difference (Khác biệt trung bình); SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

Nhận xét:

- Trong suốt 4 tuần theo dõi, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm nhĩ hoàn và giả nhĩ hoàn về mức giảm điểm SCORAD-A ($p > 0,05$).

- Giá trị MD dao động quanh 0 và khoảng tin cậy 95% luôn bao gồm giá trị 0, cho thấy không có hiệu quả vượt trội của nhĩ hoàn đối với thành phần SCORAD-A.

- Mức giảm điểm SCORAD-A ở cả hai nhóm đều rất nhỏ và ít biến động theo thời gian, phản ánh rằng diện tích tổn thương da (SCORAD-A) không bị ảnh hưởng đáng kể bởi can thiệp nhĩ hoàn trong thời gian 4 tuần.

3.2.3. Điểm SCORAD-B

Điểm SCORAD-B theo thời gian trong 4 tuần điều trị giữa hai nhóm được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3.6. Điểm SCORAD-B tổng các thành phần giữa hai nhóm (N=156)

Điểm SCORAD-B	Nhĩ hoàn (n = 78)	Giả nhĩ hoàn (n = 78)	MD (95% CI)	p-value
Tuần 0	7,8 (1,8)	7,6 (1,9)	0,2 (-0,4; 0,8)	0,635
Tuần 1	7,6 (1,8)	7,4 (1,9)	0,2 (-0,4; 0,8)	0,666
Tuần 2	6,8 (1,9)	7,1 (2)	-0,3 (-0,9; 0,3)	0,336
Tuần 3	5,5 (2)	5,9 (1,7)	-0,4 (-1; 0,2)	0,155
Tuần 4	3,5 (1,2)	4,9 (1,4)	-1,4 (-1,8; -1)	<0,0001

Phép kiểm T-test; CI, Confidence Interval (Khoảng tin cậy); MD, Mean Difference (Khác biệt trung bình); SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

Nhận xét:

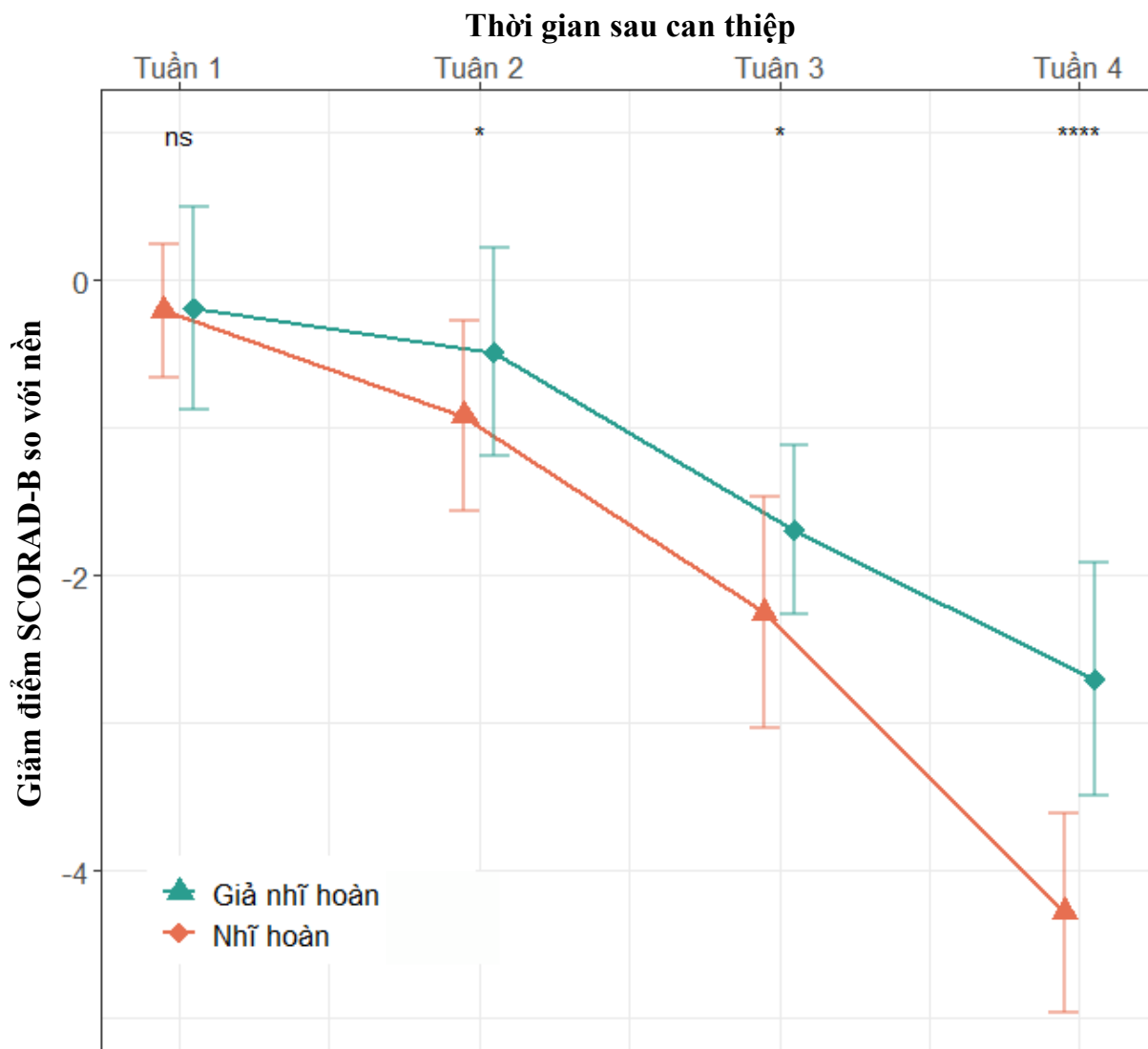
- Tại thời điểm ban đầu (tuần 0), điểm SCORAD-B trung bình của hai nhóm là tương đương (nhĩ hoàn: 7,8; giả nhĩ hoàn: 7,6), với MD = 0,2, p = 0,635 cho thấy không có khác biệt đáng kể.

- Trong 3 tuần đầu, điểm SCORAD-B của cả hai nhóm giảm dần nhưng sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05):

- + Tuần 1: MD = 0,2, p = 0,666
- + Tuần 2: MD = -0,3, p = 0,336
- + Tuần 3: MD = -0,4, p = 0,155

- Đến tuần 4, nhóm nhĩ hoàn có điểm SCORAD-B trung bình thấp hơn rõ rệt so với nhóm giả nhĩ hoàn (3,5 so với 4,9), với MD = -1,4; p < 0,0001 cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Hiệu quả giảm điểm SCORAD-B theo thời gian trong 4 tuần điều trị giữa hai nhóm được trình bày trong biểu đồ sau:



Biểu đồ 3.3. Hiệu quả giảm điểm SCORAD-B giữa hai nhóm (N=156)

Dữ liệu được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn; * $p < 0,05$; **** $p < 0,0001$; ns, not significant (không ý nghĩa); T-test; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis

Nhận xét:

- Cả hai nhóm Tiêu phong tán kết hợp nhĩ hoàn và giả nhĩ hoàn đều có xu hướng giảm điểm SCORAD-B liên tục từ tuần 1 đến tuần 4.

- Nhóm kết hợp nhĩ hoàn giảm mạnh hơn rõ rệt so với nhóm đối chứng, đạt ý nghĩa thống kê từ tuần thứ 2 trở đi ($p < 0,05$), duy trì đến tuần 3 và rõ rệt hơn ở tuần 4 ($p < 0,0001$).

Khác biệt trung bình mức giảm điểm SCORAD-B so với nền trước điều trị giữa hai nhóm được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3.7. Khác biệt trung bình mức giảm điểm SCORAD-B giữa hai nhóm (N=156)

Điểm giảm SCORAD-B so với nền	Nhĩ hoàn (n = 78)	Giả nhĩ hoàn (n = 78)	MD (95% CI)	p-value
Tuần 1	-0,2 (0,9)	-0,2 (1,4)	0 (-0,4; 0,4)	0,945
Tuần 2	-0,9 (1,3)	-0,5 (1,4)	-0,4 (-0,8; 0)	0,046
Tuần 3	-2,3 (1,6)	-1,7 (1,2)	-0,6 (-1; -0,2)	0,011
Tuần 4	-4,3 (1,3)	-2,7 (1,6)	-1,6 (-2,1; -1,1)	< 0,0001

Phép kiểm T-test; CI, Confidence Interval (Khoảng tin cậy); MD, Mean Difference (Khác biệt trung bình); SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

Nhận xét:

- Tại tuần 1, mức giảm điểm SCORAD-B trung bình là như nhau ở cả hai nhóm, với MD = 0,0, p = 0,945, cho thấy không có sự khác biệt về hiệu quả giữa hai nhóm trong giai đoạn đầu.

- Từ tuần 2, nhóm nhĩ hoàn bắt đầu cho thấy hiệu quả vượt trội hơn so với giả nhĩ hoàn: Tuần 2, MD = -0,4, p = 0,046; tuần 3, MD = -0,6, p = 0,011, tuần 4, MD = -1,6, p < 0,0001.

- Nhìn chung, mức giảm SCORAD-B ở nhóm nhĩ hoàn tăng dần qua các tuần, vượt trội hơn giả nhĩ hoàn một cách rõ rệt.

3.2.4. Điểm SCORAD-C

Điểm SCORAD-C theo thời gian trong 4 tuần điều trị giữa hai nhóm được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3.8. Điểm SCORAD-C tổng các thành phần giữa hai nhóm (N=156)

Điểm SCORAD-C	Nhĩ hoàn (n = 78)	Giả nhĩ hoàn (n = 78)	MD (95% CI)	p-value
Tuần 0	11,4 (3,4)	11,5 (3,2)	-0,1 (-1,1; 0,9)	0,885
Tuần 1	10,5 (3,2)	11,2 (3,3)	-0,7 (-1,7; 0,3)	0,201
Tuần 2	9,2 (3)	9,9 (3,1)	-0,7 (-1,7; 0,3)	0,147
Tuần 3	7,7 (2,9)	9,4 (3,2)	-1,7 (-2,7; -0,7)	<0,001
Tuần 4	4,2 (2,3)	7,9 (2,6)	-3,7 (-4,5; -2,9)	<0,0001

Phép kiểm T-test; CI, Confidence Interval (Khoảng tin cậy); MD, Mean Difference (Khác biệt trung bình); SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

Nhận xét:

- Tại thời điểm ban đầu (tuần 0), điểm SCORAD-C trung bình của hai nhóm là tương đương (nhĩ hoàn: 11,4; giả nhĩ hoàn: 11,5), với MD = -0,1, p = 0,885 cho thấy không có khác biệt đáng kể.

- Trong 2 tuần đầu, điểm SCORAD-C giảm nhẹ ở cả hai nhóm, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05):

+ Tuần 1: MD = -0,7, p = 0,201

+ Tuần 2: MD = -0,7, p = 0,147

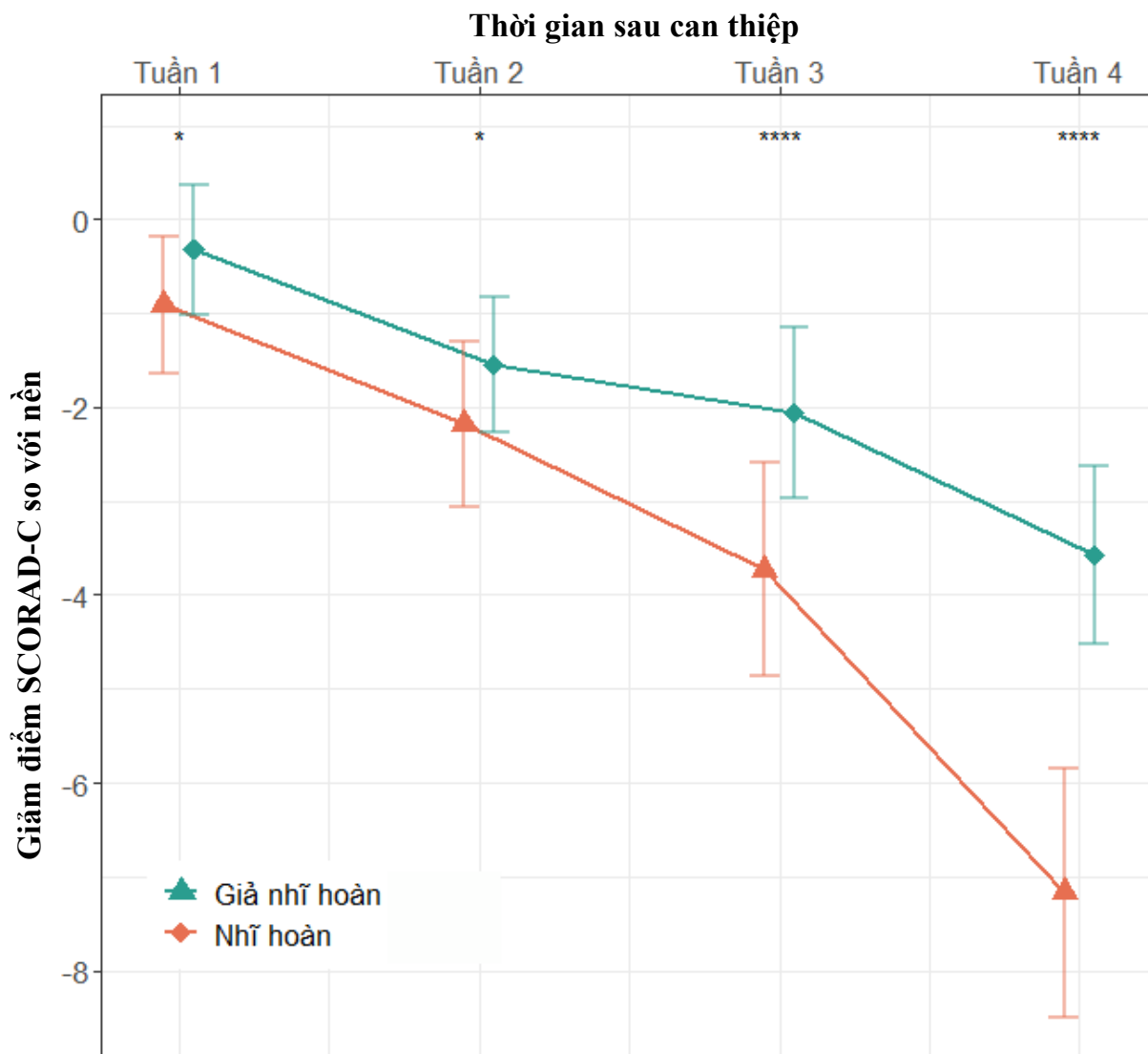
- Từ tuần 3, nhóm nhĩ hoàn có mức giảm SCORAD-C vượt trội hơn với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê:

+ Tuần 3: MD = -1,7, p < 0,0001

+ Tuần 4: MD = -3,7, p < 0,0001

- Kết quả cho thấy nhĩ hoàn có tác dụng cải thiện rõ rệt các triệu chứng chủ quan (SCORAD-C) sau 3 – 4 tuần điều trị.

Hiệu quả giảm điểm SCORAD-C theo thời gian trong 4 tuần điều trị giữa hai nhóm được trình bày trong biểu đồ sau:



Biểu đồ 3.4. Hiệu quả giảm điểm SCORAD-C giữa hai nhóm (N=156)

Dữ liệu được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn; * $p < 0,05$; **** $p < 0,0001$; T-test; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

Nhận xét:

- Cả hai nhóm đều có xu hướng giảm điểm SCORAD-C đều đặn từ tuần 1 đến 4.
- Nhóm Tiêu phong tán kết hợp nhĩ hoàn cho thấy mức giảm rõ rệt và mạnh hơn so với nhóm giả nhĩ hoàn.
- Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ngay từ tuần 1 ($p < 0,05$), duy trì đến tuần 2 ($p < 0,05$) và trở nên rất có ý nghĩa ở tuần 3 và 4 ($p < 0,0001$).

Khác biệt trung bình mức giảm điểm SCORAD-C so với nền trước điều trị giữa hai nhóm được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3.9. Khác biệt trung bình mức giảm điểm SCORAD-C giữa hai nhóm (N=156)

Điểm giảm SCORAD-C so với nền	Nhĩ hoàn (n = 78)	Giả nhĩ hoàn (n = 78)	MD (95% CI)	p-value
Tuần 1	-0,9 (1,5)	-0,3 (1,4)	-0,6 (-1,1; -0,1)	0,0105
Tuần 2	-2,2 (1,8)	-1,6 (1,4)	-0,6 (-1,1; -0,1)	0,0162
Tuần 3	-3,7 (2,3)	-2,1 (1,8)	-1,6 (-2,2; -1)	< 0,0001
Tuần 4	-7,2 (2,7)	-3,6 (1,9)	-3,6 (-4,3; -2,9)	< 0,0001

Phép kiểm T-test; CI, Confidence Interval (Khoảng tin cậy); MD, Mean Difference (Khác biệt trung bình); SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

Nhận xét:

- Ngay từ tuần 1, nhóm nhĩ hoàn đã cho thấy hiệu quả vượt trội hơn so với nhóm giả nhĩ hoàn, với mức giảm trung bình SCORAD-C là -0,9 so với -0,3; hiệu số trung bình (MD) = -0,6 (95% CI: -1,1 đến -0,1), p = 0,0105.

- Ở tuần 2, chênh lệch tiếp tục được duy trì và có ý nghĩa thống kê, với MD = -0,6 (95% CI: -1,1 đến -0,1), p = 0,0162.

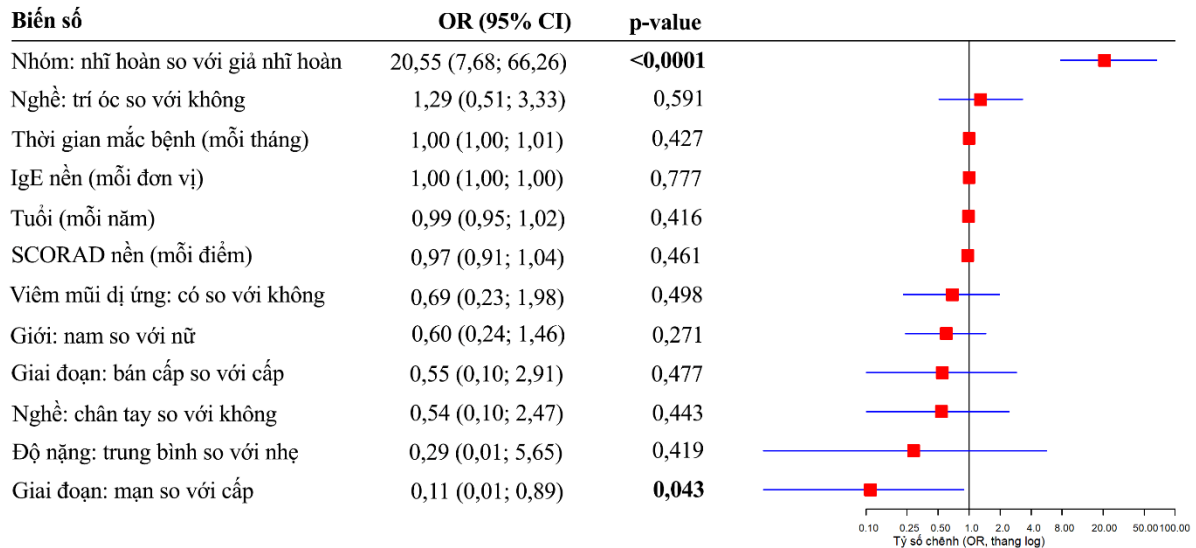
- Từ tuần 3 trở đi, hiệu quả vượt trội của nhóm nhĩ hoàn trở nên rõ ràng và mạnh mẽ: Tuần 3, MD = -1,6, p < 0,0001; tuần 4, MD = -3,6, p < 0,0001.

- Khoảng tin cậy 95% trong các tuần từ 3 đến 4 hoàn toàn nằm dưới 0, khẳng định sự khác biệt có ý nghĩa thống kê và lâm sàng rõ rệt giữa hai nhóm.

3.2.5. Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng can thiệp điều trị

3.2.5.1. Các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị

Kết quả từ mô hình hồi quy logistic đa biến nhằm xác định các yếu tố độc lập liên quan đến đáp ứng điều trị được trình bày trong biểu đồ sau:



Biểu đồ 3.5. Kết quả mô hình hồi quy logistic đa biến xác định các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị (N=156)

Mô hình hồi quy logistic; CI, Confidence Interval (Khoảng tin cậy); IgE, Immunoglobulin E; OR, Odds Ratio (Tỷ số chênh); SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis

Nhận xét:

- Sau khi kiểm soát các yếu tố gây nhiễu, biến số nhóm nghiên cứu có mối liên hệ chặt chẽ và có ý nghĩa thống kê với kết quả, với khả năng đáp ứng ở nhóm nhĩ hoàn cao hơn nhóm giả nhĩ hoàn (OR = 20,55; 95% CI: 7,68–66,26; $p < 0,0001$).

- Người bệnh ở giai đoạn mạn có tỷ lệ đáp ứng thấp hơn rõ rệt so với giai đoạn cấp (OR = 0,11; 95% CI: 0,01–0,89; $p = 0,043$).

- Các yếu tố khác như giới, tuổi, nghề nghiệp, thời gian mắc, điểm SCORAD ban đầu, mức độ nặng, bệnh kèm viêm mũi dị ứng và nồng độ IgE nền không ghi nhận mối liên hệ thống kê với khả năng đáp ứng điều trị.

3.2.5.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả của can thiệp nhĩ hoàn

Nhằm đánh giá các yếu tố có thể ảnh hưởng đến hiệu quả can thiệp, chúng tôi thực hiện các phân tích tương tác. Kết quả về mối liên quan giữa nhóm nghiên cứu và điểm SCORAD ban đầu được trình bày trong bảng dưới đây:

Bảng 3.10. Mô hình tương tác giữa nhóm điều trị và điểm SCORAD nền (N=156)

Biến số	Hệ số β	Sai số chuẩn	z value	p value	OR (95% CI)
(Intercept)	3,06	2,15	1,42	0,1545	21,32 (0,29 - 1738,22)
Nhĩ hoàn (so với giả chàm)	-0,46	2,51	-0,18	0,8539	0,63 (0,00; 96,85)
SCORAD nền (mỗi điểm)	-0,09	0,06	-1,53	0,1254	0,92 (0,81; 1,02)
Nam giới (so với nữ)	-0,47	0,46	-1,01	0,3127	0,63 (0,25; 1,53)
Tuổi (mỗi năm)	-0,01	0,02	-0,81	0,4204	0,99 (0,95; 1,02)
Lao động trí óc (so với không)	0,17	0,48	0,35	0,7233	1,18 (0,46; 3,07)
Lao động chân tay (so với không)	-0,85	0,82	-1,03	0,3038	0,43 (0,07; 2,03)
Thời gian mắc bệnh (mỗi tháng)	0,00	0,00	0,80	0,4229	1,00 (1,00; 1,01)
Giai đoạn bán cấp (so với cấp)	-0,65	0,87	-0,75	0,4537	0,52 (0,09; 2,86)
Giai đoạn mạn (so với cấp)	-2,06	1,08	-1,91	0,0566	0,13 (0,01; 1,00)
Mức độ trung bình (so với nhẹ)	-0,61	1,48	-0,41	0,6815	0,55 (0,02; 10,03)
Viêm mũi dị ứng (so với không)	-0,30	0,55	-0,54	0,5883	0,74 (0,25; 2,16)
IgE nền (mỗi đơn vị)	0,00	0,00	-0,36	0,7226	1,00 (1,00; 1,00)
Nhĩ hoàn:SCORAD nền	0,09	0,06	1,39	0,1641	1,09 (0,97; 1,24)

Mô hình hồi quy logistic đa biến; CI, Confidence Interval (Khoảng tin cậy); IgE, Immunoglobulin E; OR, Odds Ratio (Tỷ số chênh); SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis

Nhận xét: Kết quả cho thấy không ghi nhận sự tương tác có ý nghĩa thống kê giữa hai biến SCORAD nền và nhóm nghiên cứu (OR = 1,09; KTC 95%: 0,97–1,24; p = 0,164).

Kết quả về mối liên quan giữa nhóm nghiên cứu và IgE ban đầu được trình bày trong bảng dưới đây:

Bảng 3.11. Mô hình tương tác giữa nhóm điều trị và IgE nền (N=156)

Biến số	Hệ số β	Sai số chuẩn	z value	p value	OR (95% CI)
(Intercept)	1,48	1,79	0,83	0,4074	4,39 (0,13; 163,09)
Nhĩ hoàn (so với giả chàm)	2,66	0,65	4,09	0,0000	14,23 (4,14; 55,42)
IgE nền (mỗi đơn vị)	-0,00	0,00	-0,80	0,4263	1,00 (0,99; 1,00)
Nam giới (so với nữ)	-0,45	0,46	-0,97	0,3300	0,64 (0,25; 1,56)
Tuổi (mỗi năm)	-0,01	0,02	-0,73	0,4628	0,99 (0,95; 1,02)
Lao động trí óc (so với không)	0,26	0,48	0,54	0,5913	1,29 (0,51; 3,34)
Lao động chân tay (so với không)	-0,62	0,81	-0,77	0,4434	0,54 (0,10; 2,48)
Thời gian mắc bệnh (mỗi tháng)	0,00	0,00	0,80	0,4234	1,00 (1,00; 1,01)
Giai đoạn bán cấp (so với cấp)	-0,81	0,94	-0,86	0,3884	0,44 (0,06; 2,65)
Giai đoạn mạn (so với cấp)	-2,33	1,14	-2,04	0,0418	0,10 (0,01; 0,83)
SCORAD nền (mỗi điểm)	-0,03	0,04	-0,74	0,4596	0,97 (0,91; 1,04)
Mức độ trung bình (so với nhẹ)	-1,14	1,51	-0,75	0,4514	0,32 (0,01; 5,92)
Viêm mũi dị ứng (so với không)	-0,39	0,55	-0,71	0,4747	0,68 (0,22; 1,95)
Nhĩ hoàn:IgE nền	0,00	0,00	0,79	0,4266	1,00 (1,00; 1,01)

Mô hình hồi quy logistic đa biến; CI, Confidence Interval (Khoảng tin cậy); IgE, Immunoglobulin E; OR, Odds Ratio (Tỷ số chênh); SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis

Nhận xét: Kết quả cho thấy không ghi nhận sự tương tác có ý nghĩa thống kê giữa hai biến IgE nền và nhóm nghiên cứu (OR = 1,09; KTC 95%: 0,97–1,24; p = 0,164).

Kết quả về mối liên quan giữa nhóm nghiên cứu và thời gian mắc bệnh được trình bày trong bảng dưới đây:

Bảng 3.12. Mô hình tương tác giữa nhóm điều trị và thời gian mắc bệnh (N=156)

Biến số	Hệ số β	Sai số chuẩn	z value	p value	OR (95% CI)
(Intercept)	1,68	1,76	0,96	0,3395	5,38 (0,16; 190,37)
Nhĩ hoàn (so với giả Chambers)	2,31	0,70	3,29	0,0010	10,04 (2,57; 41,62)
Thời gian mắc bệnh (mỗi tháng)	-0,01	0,02	-0,86	0,3922	0,99 (0,94; 1,00)
Nam giới (so với nữ)	-0,51	0,46	-1,10	0,2713	0,60 (0,24; 1,47)
Tuổi (mỗi năm)	-0,02	0,02	-0,87	0,3826	0,98 (0,95; 1,02)
Lao động trí óc (so với không)	0,29	0,47	0,62	0,5356	1,34 (0,53; 3,44)
Lao động chân tay (so với không)	-0,68	0,80	-0,85	0,3948	0,50 (0,09; 2,30)
Giai đoạn bán cấp (so với cấp)	-0,62	0,85	-0,73	0,4638	0,54 (0,10; 2,86)
Giai đoạn mạn (so với cấp)	-2,15	1,07	-2,01	0,0441	0,12 (0,01; 0,90)
SCORAD nền (mỗi điểm)	-0,02	0,04	-0,66	0,5099	0,98 (0,91; 1,05)
Mức độ trung bình (so với nhẹ)	-1,21	1,51	-0,80	0,4225	0,30 (0,01; 5,55)
Viêm mũi dị ứng (so với không)	-0,37	0,56	-0,67	0,5034	0,69 (0,22; 2,02)
IgE nền (mỗi đơn vị)	-0,00	0,00	-0,32	0,7509	1,00 (1,00; 1,00)
Nhĩ hoàn: Thời gian mắc bệnh	0,02	0,02	1,07	0,2868	1,02 (1,00; 1,07)

Mô hình hồi quy logistic đa biến; CI, Confidence Interval (Khoảng tin cậy); IgE, Immunoglobulin E; OR, Odds Ratio (Tỷ số chênh); SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis

Nhận xét: Không có sự tương tác có ý nghĩa giữa thời gian mắc bệnh và nhóm điều trị (OR = 1,02; 95% CI: 1,00 - 1,07; p = 0,287).

Kết quả về mối liên quan giữa nhóm nghiên cứu và mức độ nặng được trình bày trong bảng dưới đây:

Bảng 3.13. Mô hình tương tác giữa nhóm điều trị và mức độ nặng (N=156)

Biến số	Hệ số β	Sai số chuẩn	z value	p value	OR (95% CI)
(Intercept)	2,52	1,97	1,28	0,2016	12,43 (0,22; 790,5)
Nhĩ hoàn (so với giả Chambers)	0,17	2,34	0,07	0,9422	1,19 (0,01; 142,04)
Mức độ trung bình (so với nhẹ)	-2,96	2,01	-1,47	0,1410	0,05 (0,00; 3,05)
Nam giới (so với nữ)	-0,52	0,46	-1,14	0,2536	0,59 (0,24; 1,44)
Tuổi (mỗi năm)	-0,01	0,02	-0,78	0,4378	0,99 (0,95; 1,02)
Lao động trí óc (so với không)	0,18	0,48	0,36	0,7163	1,19 (0,46; 3,11)
Lao động chân tay (so với không)	-0,82	0,83	-0,98	0,3256	0,44 (0,08; 2,11)
Thời gian mắc bệnh (mỗi tháng)	0,00	0,00	0,77	0,4428	1,00 (1,00; 1,01)
Giai đoạn bán cấp (so với cấp)	-0,62	0,86	-0,72	0,4703	0,54 (0,10; 2,91)
Giai đoạn mạn (so với cấp)	-2,10	1,07	-1,96	0,0502	0,12 (0,01; 0,95)
SCORAD nền (mỗi điểm)	-0,02	0,04	-0,51	0,6081	0,98 (0,91; 1,05)
Viêm mũi dị ứng (so với không)	-0,33	0,54	-0,61	0,5390	0,72 (0,24; 2,05)
IgE nền (mỗi đơn vị)	-0,00	0,00	-0,33	0,7399	1,00 (1,00; 1,00)
Nhĩ hoàn:Mức độ trung bình	2,96	2,38	1,25	0,2130	19,36 (0,15; 2699,6)

Mô hình hồi quy logistic đa biến; CI, Confidence Interval (Khoảng tin cậy); IgE, Immunoglobulin E; OR, Odds Ratio (Tỷ số chênh); SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis

Nhận xét: Không có sự tương tác đáng kể nào được ghi nhận giữa mức độ nặng và can thiệp nghiên cứu (OR = 19,36; 95% CI: 0,15 - 2699,62; p = 0,213).

Kết quả về mối liên quan giữa nhóm nghiên cứu và mức độ nặng được trình bày trong bảng dưới đây:

Bảng 3.14. Mô hình tương tác giữa nhóm điều trị và giai đoạn bệnh (N=156)

Biến số	Hệ số β	Sai số chuẩn	z value	p value	OR (95% CI)
(Intercept)	1,65	1,99	0,83	0,4075	5,21 (0,08; 314,6)
Nhĩ hoàn (so với giả Chambers)	2,39	1,51	1,58	0,1150	10,89 (0,71; 364,2)
Giai đoạn bán cấp (so với cấp)	-0,98	1,28	-0,77	0,4441	0,38 (0,04; 8,74)
Giai đoạn mạn (so với cấp)	-	1575,25	-0,01	0,9912	0,00 (0,00; NE)
Nam giới (so với nữ)	17,31	0,45	-1,13	0,2567	0,60 (0,24; 1,44)
Tuổi (mỗi năm)	-0,01	0,02	-0,81	0,4204	0,99 (0,95; 1,02)
Lao động trí óc (so với không)	0,26	0,47	0,55	0,5853	1,29 (0,52; 3,32)
Lao động chân tay (so với không)	-0,58	0,82	-0,71	0,4789	0,56 (0,10; 2,64)
Thời gian mắc bệnh (mỗi tháng)	0,00	0,00	0,78	0,4351	1,00 (1,00; 1,01)
SCORAD nền (mỗi điểm)	-0,03	0,04	-0,73	0,4663	0,97 (0,91; 1,04)
Mức độ trung bình (so với nhẹ)	-1,36	1,62	-0,84	0,4011	0,26 (0,01; 5,44)
Viêm mũi dị ứng (so với không)	-0,33	0,55	-0,59	0,5544	0,72 (0,24; 2,10)
IgE nền (mỗi đơn vị)	-0,00	0,00	-0,29	0,7723	1,00 (1,00; 1,00)
Nhĩ hoàn:Giai đoạn bán cấp	0,61	1,60	0,38	0,7019	1,84 (0,05; 35,67)
Nhĩ hoàn:Giai đoạn mạn	15,51	1575,25	0,01	0,9921	5,46×10 ⁶ (0,00; NE)

Mô hình hồi quy logistic đa biến; CI, Confidence Interval (Khoảng tin cậy); IgE, Immunoglobulin E; OR, Odds Ratio (Tỷ số chênh); SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis

Nhận xét: Mô hình phân tích xuất hiện dấu hiệu bất ổn kỹ thuật, thể hiện qua sai số chuẩn lớn ở biến “giai đoạn mạn”, gợi ý khả năng xảy ra phân tách hoàn toàn trong dữ liệu và làm giảm độ tin cậy của ước lượng. Dù vậy, giá trị p của các biến tương tác đều > 0,7, cho thấy không có bằng chứng về tương tác có ý nghĩa.

Kết quả từ cả 5 mô hình thăm dò cho thấy không có yếu tố nào làm biến đổi đáng kể hiệu quả điều trị của liệu pháp nhĩ hoàn. Điều này gợi ý tác dụng can thiệp được duy trì ổn định trên các phân nhóm người bệnh khác nhau.

3.3. Cải thiện triệu chứng ngứa và chất lượng cuộc sống

3.3.1. Điểm VAS ngứa

Điểm VAS triệu chứng ngứa theo thời gian trong 4 tuần điều trị giữa hai nhóm được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3.15. Điểm VAS ngứa giữa hai nhóm (N=156)

Điểm VAS ngứa	Nhĩ hoàn (n = 78)	Giả nhĩ hoàn (n = 78)	MD (95% CI)	p-value
Tuần 0	7,6 (1,4)	7,2 (1,4)	0,4 (0; 0,8)	0,070
Tuần 1	6,9 (1,4)	7,1 (1,4)	-0,2 (-0,6; 0,2)	0,413
Tuần 2	5,9 (1,3)	6,8 (1,5)	-0,9 (-1,3; -0,5)	<0,001
Tuần 3	4,9 (1,2)	6,1 (1,5)	-1,2 (-1,6; -0,8)	<0,0001
Tuần 4	4 (1,2)	5,8 (1,7)	-1,8 (-2,3; -1,3)	<0,0001

Phép kiểm T-test; CI, Confidence Interval (Khoảng tin cậy); MD, Mean Difference (Khác biệt trung bình); VAS, Visual Analogue Scale (Thang đo tương tự thị giác)

Nhận xét:

- Tại thời điểm ban đầu (tuần 0), điểm VAS ngứa trung bình của hai nhóm là tương đương (nhĩ hoàn: 7,6; giả nhĩ hoàn: 7,2), với MD = 0,4; p = 0,070 cho thấy không có khác biệt đáng kể.

- Trong tuần đầu điều trị, điểm VAS ngứa giảm nhẹ ở cả hai nhóm và chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, MD = -0,2, p = 0,413.

- Từ tuần 2 trở đi, nhóm nhĩ hoàn cho thấy hiệu quả giảm ngứa vượt trội hơn hẳn với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê:

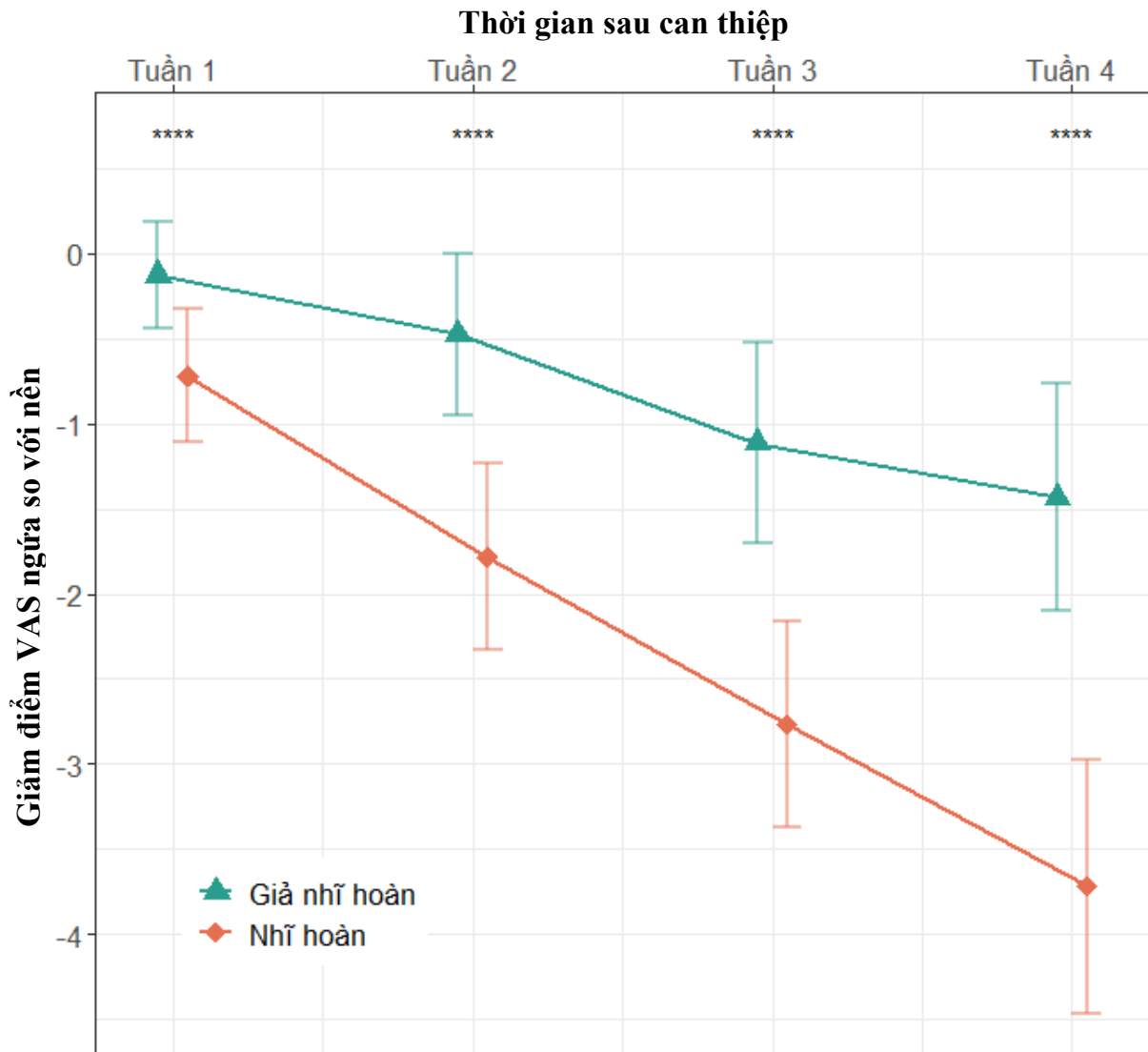
+ Tuần 2: MD = -0,9, p < 0,001

+ Tuần 3: MD = -1,2, p < 0,0001

+ Tuần 4: MD = -1,8, p < 0,0001

- Kết quả cho thấy nhĩ hoàn giúp cải thiện triệu chứng ngứa hiệu quả hơn so với giả nhĩ hoàn, đặc biệt rõ rệt từ tuần 2 trở đi.

Hiệu quả giảm điểm VAS ngứa theo thời gian trong 4 tuần điều trị giữa hai nhóm được trình bày trong biểu đồ sau:



Biểu đồ 3.6. Hiệu quả giảm điểm VAS ngứa giữa hai nhóm (N=156)

Dữ liệu được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn; **** $p < 0,0001$; T-test; VAS, Visual Analogue Scale (Thang đo tương tự thị giác)

Nhận xét:

- Cả hai nhóm Tiêu phong tán kết hợp nhĩ hoàn và kết hợp giả nhĩ hoàn đều có xu hướng giảm điểm VAS ngứa đều đặn qua từng tuần, cho thấy mức độ ngứa cải thiện dần theo thời gian.

- Nhóm nhĩ hoàn cho thấy mức giảm điểm VAS rõ rệt và nhanh hơn so với nhóm giả nhĩ hoàn ở tất cả các thời điểm.

- Sự khác biệt giữa hai nhóm đạt mức có ý nghĩa thống kê rất cao ($p < 0,0001$) từ tuần 1 đến tuần 4.

- Mức giảm ngứa ở nhóm nhĩ hoàn gần như tuyến tính và liên tục, thể hiện hiệu quả can thiệp ổn định và mạnh mẽ.

- Sai số chuẩn ở mức vừa phải, cho thấy độ tin cậy của kết quả khá tốt.

Khác biệt trung bình mức giảm điểm VAS ngứa so với nền trước điều trị giữa hai nhóm được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3.16. Khác biệt trung bình mức giảm điểm VAS ngứa giữa hai nhóm (N=156)

Điểm giảm VAS ngứa so với nền	Nhĩ hoàn (n = 78)	Giả nhĩ hoàn (n = 78)	MD (95% CI)	p-value
Tuần 1	-0,7 (0,8)	-0,1 (0,6)	-0,6 (-0,8; -0,4)	< 0,0001
Tuần 2	-1,8 (1,1)	-0,5 (0,9)	-1,3 (-1,6; -1)	< 0,0001
Tuần 3	-2,8 (1,2)	-1,1 (1,2)	-1,7 (-2,1; -1,3)	< 0,0001
Tuần 4	-3,7 (1,5)	-1,4 (1,3)	-2,3 (-2,7; -1,9)	< 0,0001

Phép kiểm T-test; CI, Confidence Interval (Khoảng tin cậy); MD, Mean Difference (Khác biệt trung bình); VAS, Visual Analogue Scale (Thang đo tương tự thị giác).

Nhận xét:

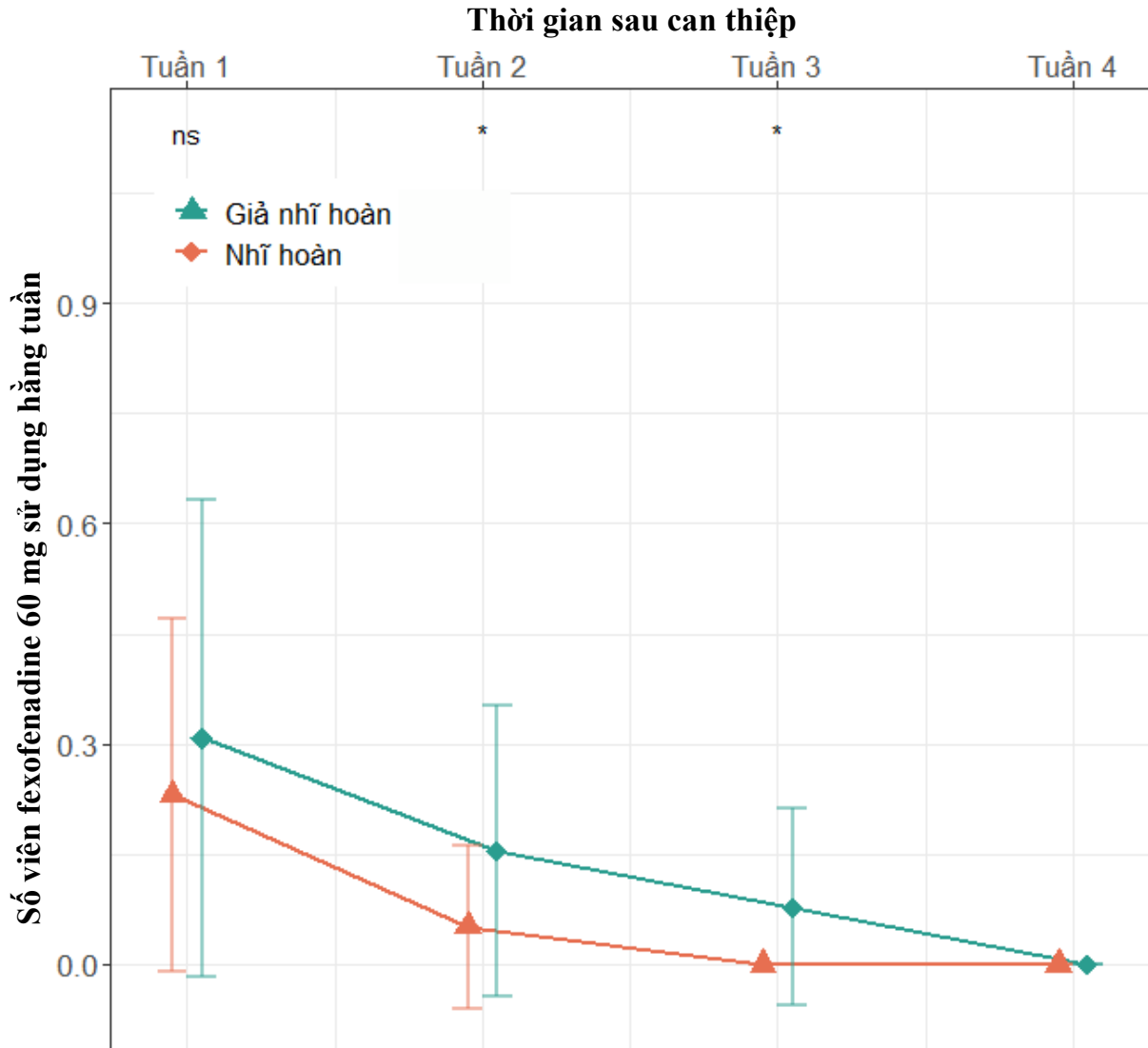
- Ngay từ tuần 1, nhóm nhĩ hoàn đã có mức giảm điểm VAS ngứa tốt hơn nhóm giả nhĩ hoàn, với MD = -0,6 (95% CI: -0,8 đến -0,4), $p < 0,0001$ → sự khác biệt có ý nghĩa thống kê rất cao.

- Hiệu quả này tiếp tục tăng lên rõ rệt qua từng tuần: Tuần 2, MD = -1,3, $p < 0,0001$; tuần 3, MD = -1,7, $p < 0,0001$; tuần 4, MD = -2,3, $p < 0,0001$.

- Khoảng tin cậy 95% ở tất cả các thời điểm đều không giao với 0, cho thấy tính ổn định và đáng tin cậy của kết quả.

3.3.2. Nhu cầu sử dụng thuốc giảm ngứa

Nhu cầu sử dụng fexofenadine 60 mg theo thời gian trong 4 tuần điều trị giữa hai nhóm được trình bày trong biểu đồ sau:



Biểu đồ 3.7. Nhu cầu sử dụng fexofenadine 60 mg giữa hai nhóm (N=156)

Dữ liệu được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn; * $p < 0,05$; ns, not significant (không ý nghĩa); T-test.

Nhận xét:

- Cả hai nhóm Tiêu phong tán kết hợp nhĩ hoàn và kết hợp giả nhĩ hoàn đều có xu hướng giảm dần lượng thuốc kháng histamin sử dụng từ tuần 1 đến tuần 4. Nhìn chung, nhu cầu sử dụng fexofenadine ở cả hai nhóm là rất thấp.

- Nhóm sử dụng nhĩ hoàn sử dụng ít thuốc hơn so với nhóm sử dụng giả nhĩ hoàn với sự khác biệt giữa hai nhóm bắt đầu có ý nghĩa thống kê từ tuần 2 và tuần 3.

- Đến tuần 4, mức sử dụng thuốc gần như bằng 0 ở cả hai nhóm, cho thấy hiệu quả điều trị chung khá tốt.

- Độ lệch chuẩn lớn tại tuần đầu tiên, sau đó thu hẹp dần, cho thấy xu hướng ổn định hơn trong các tuần sau.

Khác biệt trung bình nhu cầu sử dụng fexofenadine 60 mg giữa hai nhóm được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3.17. Khác biệt trung bình nhu cầu sử dụng fexofenadine 60 mg giữa hai nhóm (N=156)

Nhu cầu sử dụng fexofenadine 60 mg	Nhĩ hoàn (n = 78)	Giả nhĩ hoàn (n = 78)	MD (95% CI)	p-value
Tuần 1	0,2 (0,5)	0,3 (0,7)	-0,1 (-0,3; 0,1)	0,403
Tuần 2	0,1 (0,2)	0,2 (0,4)	-0,1 (-0,2; 0)	0,048
Tuần 3	0 (0)	0,1 (0,3)	-0,1 (-0,2; 0)	0,013
Tuần 4	0 (0)	0 (0)	-	-

Phép kiểm T-test; CI, Confidence Interval (Khoảng tin cậy); MD, Mean Difference (Khác biệt trung bình)

Nhận xét:

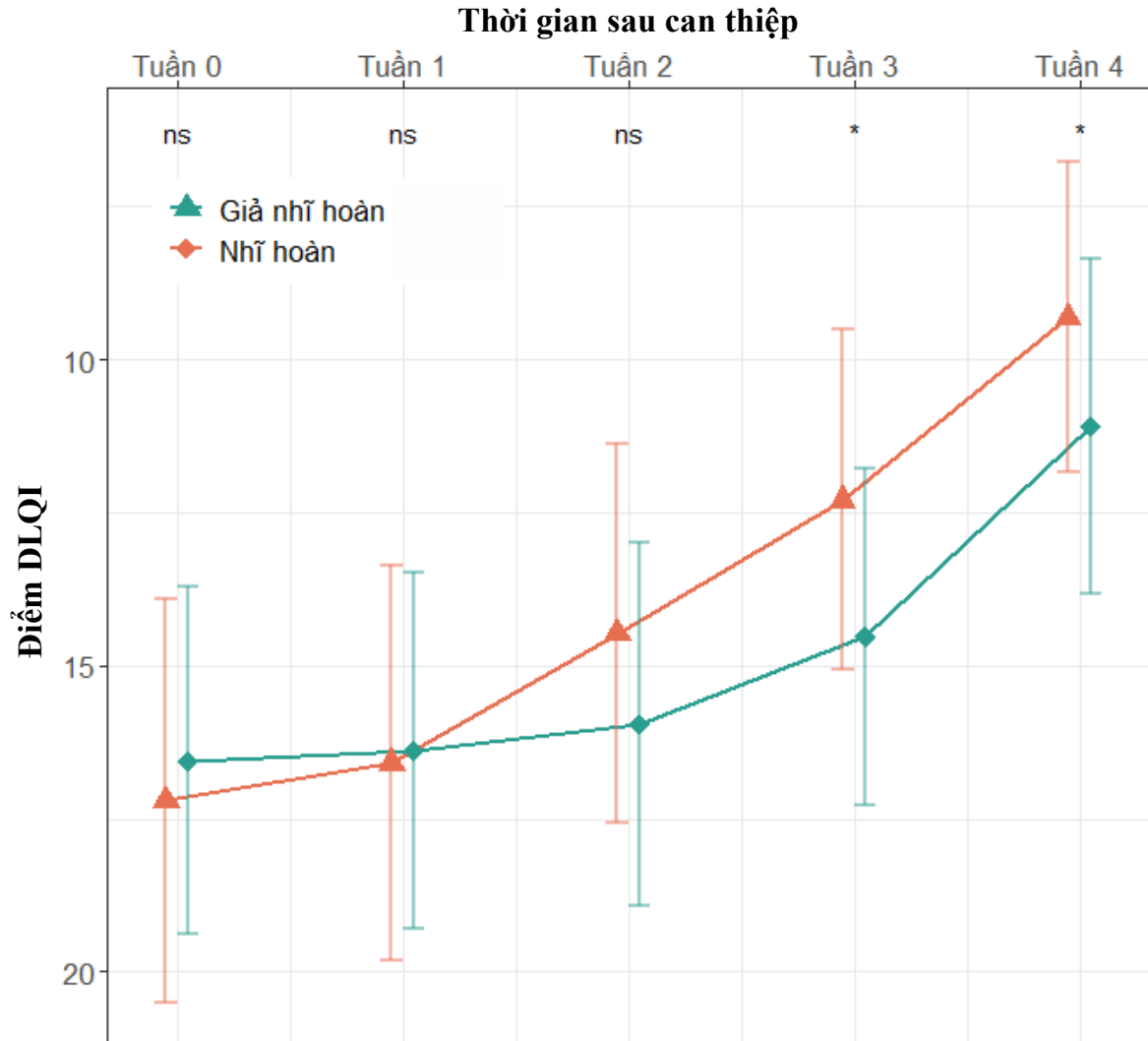
- Tại tuần 1, nhu cầu sử dụng fexofenadine trung bình giữa hai nhóm là tương đương (nhĩ hoàn: 0,2; giả nhĩ hoàn: 0,3), với MD = -0,1, p = 0,403 cho thấy không có sự khác biệt đáng kể.

- Từ tuần 2, nhóm nhĩ hoàn có xu hướng sử dụng ít fexofenadine hơn với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê: Tuần 2, MD = -0,1, p = 0,048; tuần 3, MD = -0,1, p = 0,013,

- Đến tuần 4, cả hai nhóm đều không còn nhu cầu sử dụng fexofenadine.

3.3.3. Cải thiện chất lượng cuộc sống

Điểm DLQI theo thời gian trong 4 tuần điều trị giữa hai nhóm được trình bày trong biểu đồ sau:



Biểu đồ 3.8. Điểm DLQI giữa hai nhóm (N=156)

Dữ liệu được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn; * $p < 0,05$; ns, not significant (không ý nghĩa); T-test; DLQI, Dermatology Life Quality Index.

Nhận xét:

- Cả hai nhóm Tiêu phong tán kết hợp nhĩ hoàn và kết hợp giả nhĩ hoàn đều có xu hướng giảm điểm DLQI qua từng tuần, cho thấy chất lượng cuộc sống của người bệnh được tăng dần sau can thiệp.

- Nhóm Tiêu phong tán kết hợp nhĩ hoàn có mức cải thiện DLQI tốt hơn rõ rệt so với nhóm giả nhĩ hoàn từ tuần 2 trở đi. Tuy nhiên sự khác biệt giữa hai nhóm bắt đầu có

ý nghĩa thống kê tại tuần 3 và tuần 4 ($p < 0,05$), trong khi các thời điểm trước đó không có sự khác biệt đáng kể.

Khác biệt trung bình điểm DLQI giữa hai nhóm được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3.18. Khác biệt trung bình điểm DLQI giữa hai nhóm (N=156)

DLQI	Nhĩ hoàn ($n = 78$)	Giả nhĩ hoàn ($n = 78$)	MD (95% CI)	p-value
Tuần 0	17,2 (6,6)	16,6 (5,7)	0,6 (-1,3; 2,5)	0,507
Tuần 1	16,6 (6,4)	16,4 (5,8)	0,2 (-1,7; 2,1)	0,835
Tuần 2	14,5 (6,2)	15,9 (5,9)	-1,4 (-3,3; 0,5)	0,132
Tuần 3	12,3 (5,6)	14,5 (5,5)	-2,2 (-3,9; -0,5)	0,012
Tuần 4	9,3 (5,1)	11,1 (5,4)	-1,8 (-3,4; -0,2)	0,036

Phép kiểm T-test; CI, Confidence Interval (Khoảng tin cậy); DLQI, Dermatology Life Quality Index; MD, Mean Difference (Khác biệt trung bình).

Nhận xét:

- Tại thời điểm ban đầu (tuần 0), điểm DLQI trung bình của hai nhóm là tương đương (nhĩ hoàn: 17,2; giả nhĩ hoàn: 16,6), với MD = 0,6; $p = 0,507$ cho thấy không có khác biệt đáng kể.

- Trong 2 tuần đầu điều trị, điểm DLQI giảm nhẹ ở cả hai nhóm nhưng chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Từ tuần 3 trở đi, nhóm nhĩ hoàn cho thấy mức cải thiện chất lượng cuộc sống tốt hơn với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê: Tuần 3, MD = -2,2, $p = 0,012$; tuần 4, MD = -1,8, $p = 0,036$.

3.3.4. Hiệu quả làm mù

Kết quả về hiệu quả làm mù nhĩ hoàn và giả nhĩ hoàn thông qua chỉ số James và Bang BI được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3.19. Hiệu quả làm mù thông qua chỉ số James và Bang BI

Can thiệp	Đoán thật	Đoán giả	Không biết	James BI (95% CI)	Bang BI (95% CI, 2-sided)	Bang BI (95% CI, 1-sided: Greater)	Bang BI (95% CI, 1-sided: Less)
Nhĩ hoàn (n = 77)	53 (68,8%)	12 (15,6%)	12 (15,6%)	0,537 (0,466; 0,61)	0,532 (0,365; 0,699)	0,532 (0,392; 1)	0,532 (-1; -0,673)
Giả nhĩ hoàn (n = 76)	40 (52,6%)	19 (25%)	17 (22,4%)	-	-0,276 (-0,464; -0,088)	-0,276 (-0,434; 1)	-0,276 (-1; -0,118)

BI, Blinding Index (Chỉ số làm mù); CI, Confidence Interval (Khoảng tin cậy).

Nhận xét:

- Trong số người tham gia, 68,8% ở nhóm nhĩ hoàn và 52,6% ở nhóm giả nhĩ hoàn tin rằng họ đã nhận được can thiệp thật.

- Chỉ số James BI cho thấy khả năng làm mù tổng thể ở mức chấp nhận được (0,537; 95% CI: 0,466 – 0,61).

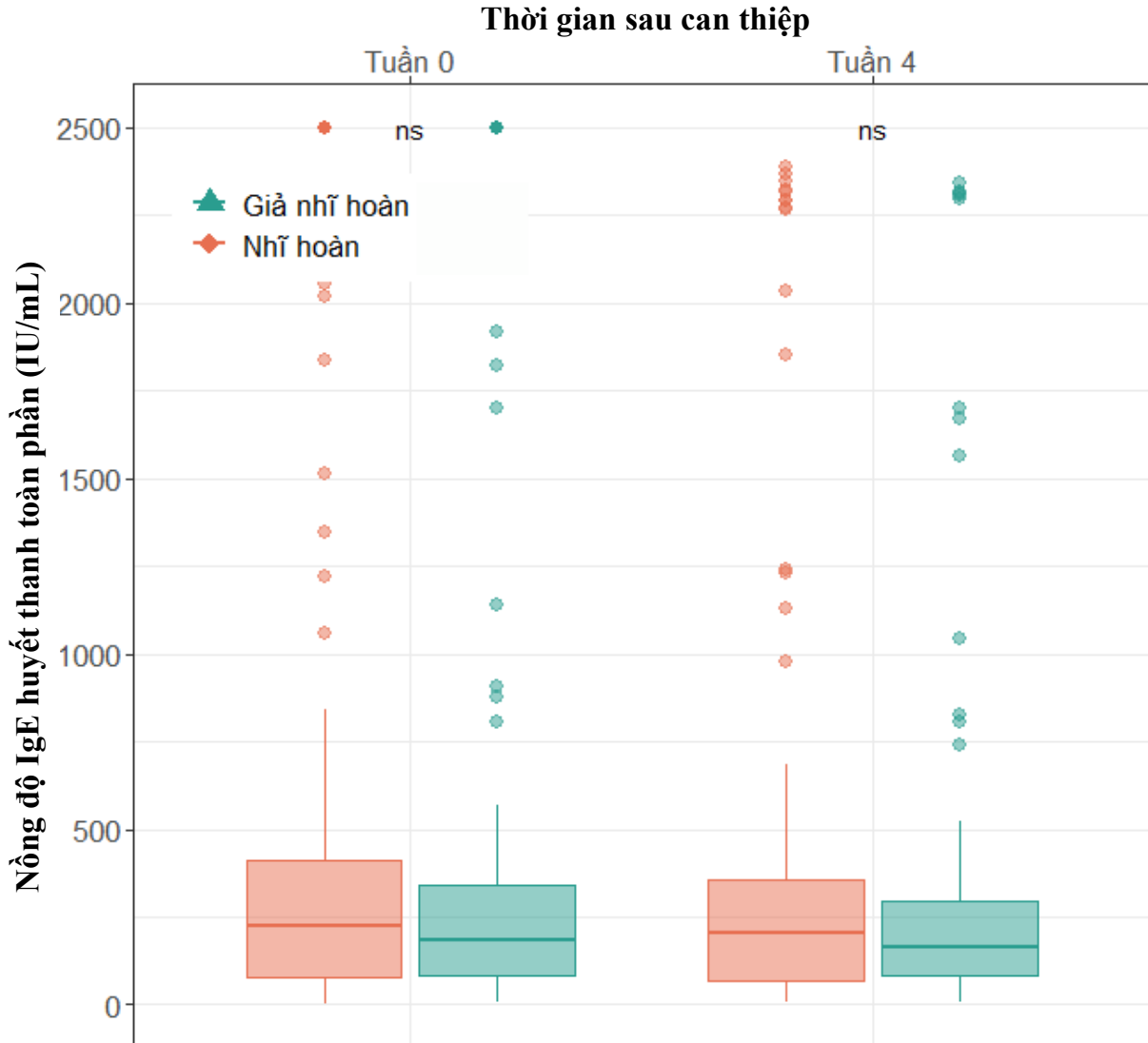
- Chỉ số Bang BI cho thấy xu hướng đoán đúng nhóm điều trị ở nhóm nhĩ hoàn (0,532; KTC 95%: 0,365 – 0,699) và xu hướng đoán sai ở nhóm giả nhĩ hoàn (-0,276; 95% CI: -0,464 đến -0,088).

- Cả hai nhóm đều có xu hướng tin rằng mình đang nhận được can thiệp thực sự.

- Các khoảng tin cậy một phía (1-sided CI) củng cố cho hướng giải thích này, cho thấy hiệu quả làm mù tốt hơn ở nhóm giả nhĩ hoàn.

3.4. Cải thiện nồng độ IgE toàn phần

Nồng độ IgE toàn phần huyết thanh theo thời gian trong 4 tuần điều trị giữa hai nhóm được trình bày trong biểu đồ sau:



Biểu đồ 3.9. Nồng độ IgE giữa hai nhóm (N=156)

ns, not significant (không ý nghĩa); Mann-Whitney; IgE, Immunoglobulin E

Nhận xét:

- Cả hai nhóm Tiêu phong tán kết hợp nhĩ hoàn và kết hợp giả nhĩ hoàn đều có phân bố tổng IgE huyết thanh rộng, với nhiều giá trị ngoại biên (outliers), đặc biệt ở mức > 1000 IU/mL.

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ IgE giữa hai nhóm tại cả tuần 0 và tuần 4 ($p > 0,05$).

- Trung vị IgE ở cả hai nhóm không thay đổi đáng kể sau 4 tuần điều trị.
- Hộp và thanh sai số trong biểu đồ boxplot cho thấy sự dao động rất lớn về mức IgE giữa các cá thể, phản ánh tính không đồng nhất.
- Không ghi nhận hiệu quả rõ rệt của nhĩ hoàn trong việc điều chỉnh nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh trong thời gian ngắn.

Mức giảm IgE huyết thanh toàn phần so với nền trước điều trị và khác biệt trung bình giữa hai nhóm được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3.20. Mức giảm IgE huyết thanh giữa hai nhóm (N=156)

IgE toàn phần	Nhĩ hoàn (n = 78)	Giả nhĩ hoàn (n = 78)	MD (95% CI)	p-value
Tuần 4	-20,7 (-71; -2,7)	-20 (-40; -6,5)	2,3 (-24,1; 28,9)	0,7390

Phép kiểm Mann-Whitney; CI, Confidence Interval (Khoảng tin cậy); MD, Mean Difference (Khác biệt trung bình); IgE, Immunoglobulin E.

Nhận xét:

- Tại tuần 4, mức giảm IgE huyết thanh toàn phần giữa hai nhóm là tương đương (nhĩ hoàn: -20,7 UI/mL; giả nhĩ hoàn: -20 UI/mL), với MD = 2,3; p = 0,7390 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Kết quả cho thấy nhĩ hoàn không ảnh hưởng rõ rệt đến mức IgE huyết thanh trong vòng 4 tuần điều trị.

3.5. Biến cố bất lợi của nhĩ hoàn

Các biến cố bất lợi liên quan đến nhĩ hoàn và giả nhĩ hoàn được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3.21. Biến cố bất lợi liên quan nhĩ hoàn và giả nhĩ hoàn (N=156)

	Nhĩ hoàn (n = 78)	Giả nhĩ hoàn (n = 78)	RR (95% CI)	p-value
Bầm máu tại chỗ	7 (9%)	0 (0%)	-	0,014
Đau chói tại chỗ	11 (14,1%)	3 (3,8%)	3,7 (1,1; 12,6)	0,025
Kích ứng da tại chỗ	5 (6,4%)	7 (9%)	0,7 (0,2; 2,2)	0,547

Phép kiểm Fisher exact, Confidence Interval (Khoảng tin cậy); RR, Risk Ratio (Tỷ số nguy cơ).

Nhận xét:

- Tỷ lệ bầm máu tại chỗ chỉ xuất hiện ở nhóm nhĩ hoàn (9%) và không xuất hiện ở nhóm giả nhĩ hoàn (0%); sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,014$.

- Tỷ lệ đau chói tại chỗ cao hơn rõ rệt ở nhóm nhĩ hoàn (14,1%) so với nhóm giả nhĩ hoàn (3,8%), với MD = 3,7; $p = 0,0250$ cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Tỷ lệ kích ứng da tại chỗ giữa hai nhóm là tương đương (nhĩ hoàn: 6,4%; giả nhĩ hoàn: 9%), với MD = 0,7; $p = 0,5479$, cho thấy không có sự khác biệt đáng kể.

- Tất cả các tác dụng ngoại ý đều tự hết mà không cần can thiệp gì đặc biệt.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm mẫu

4.1.1. Giới tính

Sự phân bố tương đồng giữa hai nhóm cho thấy yếu tố giới tính không phải là yếu tố gây nhiễu trong kết quả điều trị. Tỷ lệ nữ chiếm ưu thế nhẹ ở cả hai nhóm (52,6% và 56,4%). Điều này phù hợp với nghiên cứu dịch tễ học trước đây cho thấy AD ở người trưởng thành thường gặp ở nữ nhiều hơn nam [108,109]. Các nghiên cứu tại các quốc gia khác cũng cho thấy tỷ lệ mắc AD ở nữ giới cao hơn, lần lượt là 5,7% và 8,1% đối với nam và nữ ở Nhật Bản [110] hoặc 6,04% và 8,01% ở Châu Âu và Hoa Kỳ [111].

AD là một bệnh viêm da mạn tính đặc trưng bởi tình trạng miễn dịch bất thường của tế bào lympho Th2, suy giảm hàng rào bảo vệ da và gây ngứa [112]. Một số nghiên cứu đã cho rằng nội tiết tố nữ, đặc biệt là estrogen và progesteron, có vai trò quan trọng trong việc điều hòa miễn dịch, qua đó ảnh hưởng đến cơ chế bệnh sinh của AD. Estrogen, ở nồng độ sinh lý, đã được chứng minh làm tăng hoạt động của tế bào Th2 và sự sản xuất các cytokine, vốn là những chất trung gian quan trọng thúc đẩy quá trình dị ứng và tăng sản xuất IgE [113]. Đồng thời, estrogen còn có thể tác động trực tiếp lên tế bào B, làm gia tăng chuyển lớp kháng thể sang IgE dưới ảnh hưởng của IL-4. Chính vì vậy, nồng độ estrogen cao hơn ở nữ giới có thể lý giải tại sao nhóm này thường có tỷ lệ viêm da cơ địa cao hơn.

Progesteron mặc dù có tác động phức tạp và đôi khi trái ngược với estrogen, cũng được cho là liên quan đến đáp ứng miễn dịch dịch thể. Một số nghiên cứu cho thấy progesteron có thể thúc đẩy hoạt hóa tế bào mast và bạch cầu ái toan, góp phần làm tăng giải phóng histamin và các chất trung gian viêm khác [114,115]. Điều này có thể làm nặng thêm các biểu hiện lâm sàng như ngứa, ban đỏ và phù nề. Ngoài ra, dao động của estrogen và progesteron theo chu kỳ kinh nguyệt có thể ảnh hưởng đến tình trạng bệnh, với nhiều người bệnh báo cáo triệu chứng AD nặng hơn vào giai đoạn trước kỳ kinh, khi tỷ lệ progesteron/estrogen thay đổi đáng kể [116].

Theo học thuyết Âm Dương, người phụ nữ thuộc Âm, huyết cũng thuộc Âm, vì vậy sức khỏe của người phụ nữ lấy huyết làm gốc. Phụ nữ có kinh nguyệt, thai sản, đều phụ thuộc vào huyết mà điều hoà, nhờ huyết đến hai mạch Xung - Nhâm vượng mà phụ

nữ có thể thụ thai, nhờ huyết đủ mà kinh nguyệt đều đặn. Trong tác phẩm Chư Bệnh Nguyên Hậu Luận cũng có ghi chép như sau [117]: “*Xung mạch và Nhâm mạch đều khởi từ trong bào cung, được coi là biển của kinh lạc. Kinh Thủ Thái Dương (Tiểu Trường) và Thủ Thiếu Âm (Tâm) là biểu lý với nhau, chủ về phía trên là tiết sữa, phía dưới là kinh nguyệt. Như vậy, kinh nguyệt chính là phần dư thừa của khí huyết trong kinh lạc*”. Nữ giới thường có xu hướng huyết hư, do kinh nguyệt, sinh nở và thiên về “âm huyết bất túc” hơn nam giới. Huyết có tác dụng dưỡng da, nhuận bì, sinh tân dịch. Trong tác phẩm Nạn kinh, Nan thứ 22 có ghi rằng [118]: “*Huyết chủ về sự thấm nhuận*”, vì vậy khi huyết hư thì da không được nuôi dưỡng đầy đủ, dễ sinh khô ráp, ngứa. Điều này ủng hộ nữ có xu hướng mắc bệnh ngoài da nhiều hơn nam. Trong tác phẩm Trọng Đỉnh Thương Hàn Luận có ghi rằng: “*Huyết hư sinh phong*”, khi huyết hư sẽ trở thành điều kiện để phong dễ xâm nhập, dễ sinh “hư phong nội động” hoặc “huyết hư sinh phong”. Trong Nội Kinh Tố Vấn có câu [119]: “*Phong thắng ất sẽ ngứa*”, tức phong dễ gây ngứa, nhất là khi huyết hư thì phong càng dễ lưu trú, hình thành tình trạng ngứa dai dẳng và tái phát nhiều lần.

Chính sự dao động khí huyết theo chu kỳ kinh nguyệt, có nét tương đồng với dao động của các hormone estrogen và progesteron trong YHHĐ, có thể lý giải vì sao nhiều người bệnh nữ nhận thấy triệu chứng AD có xu hướng nặng lên vào giai đoạn tiền kinh nguyệt. Các nghiên cứu cũng đã cho thấy rằng, tổn thương da nặng lên vào giai đoạn tiền kinh nguyệt xảy ra ở khoảng một nửa số phụ nữ mắc AD [120,121].

4.1.2. Tuổi

Tuổi trung bình 38,6 (14,1) ở nhóm nữ hoàn và 40,7 (13,5) ở nhóm giả nữ hoàn cho thấy nghiên cứu tập trung chủ yếu ở nhóm người bệnh trưởng thành trung niên. Đây là lứa tuổi đặc biệt đáng lưu ý, AD không còn biểu hiện rầm rộ như ở trẻ em nhưng lại kéo dài dai dẳng, có nguy cơ trở thành mạn tính, tái phát nhiều lần. Nghiên cứu của Sheena và cộng sự (2023) [122] đã cho thấy rằng người bệnh từ 18 tuổi đến 39 tuổi gặp nhiều triệu chứng của AD hơn. Tuổi trung bình tương đồng giữa hai nhóm cũng giúp loại bỏ ảnh hưởng của yếu tố tuổi đến đáp ứng điều trị.

Đối tượng chủ yếu trong nghiên cứu là người trưởng thành trung niên (40 tuổi). Theo YHCT, thời điểm này chức năng tạng phủ dần bước vào giai đoạn suy giảm, khí huyết không còn sung thịnh như thời thanh niên. Theo ghi chép trong Hoàng Đế Nội

Kinh Tô Vấn [119], quá trình lão hóa của cơ thể được mô tả rất chi tiết. Ở nữ giới, khoảng 35 tuổi trở đi, mạch Dương minh bắt đầu suy yếu khiến da mặt xuất hiện nếp nhăn và tóc rụng; đến 42 tuổi, khí huyết của tam dương giảm sút, tóc bạc dần; còn khi 49 tuổi, chức năng của Nhâm mạch và Thái xung đều suy, dẫn đến tình trạng cơ thể kém nhuần và sức khỏe giảm rõ rệt. Ở nam giới, khi bước sang tuổi 40, chức năng thận bắt đầu suy giảm, dẫn đến tóc rụng và răng khô. Đến giai đoạn trung niên và cao niên, dương khí dần cạn kiệt, khiến khuôn mặt xuất hiện nếp nhăn, tóc bạc nhiều. Khoảng 56 tuổi, Can khí yếu đi, cơ bắp giảm độ linh hoạt; đến tuổi 64, tinh khí hao tổn, Thận tạng suy yếu rõ rệt, cơ thể suy nhược, biểu hiện qua hiện tượng tóc và răng lần lượt rụng. Hơn nữa theo quan điểm của YHCT, khi chính khí suy giảm, cơ thể mất khả năng tự bảo vệ, tạo điều kiện cho tà khí xâm nhập và duy trì tình trạng bệnh lý trong thời gian dài. Đây chính là đặc trưng của AD thể dai dẳng ở người lớn, phù hợp với mô hình người bệnh trong nghiên cứu.

4.1.3. Nghề nghiệp

Đa số người bệnh là lao động trí óc (60,3% và 62,8%). Điều này phản ánh đặc điểm môi trường sống thường gắn liền với yếu tố căng thẳng tâm lý, là một trong những yếu tố làm nặng thêm AD. Nghiên cứu cho thấy stress mạn tính được báo cáo là một yếu tố làm trầm trọng ở mô hình chuột mắc AD [123].

Một số nghiên cứu quốc tế chỉ ra rằng stress có thể làm thay đổi trục thần kinh – nội tiết – miễn dịch, kích thích phóng thích hormone giải phóng corticotropin (Corticotropin-Releasing Hormone – CRH) và cytokine gây viêm, từ đó thúc đẩy AD bùng phát [124,125]. Phân bố nghề nghiệp đồng đều giữa hai nhóm loại trừ sự thiên lệch về yếu tố này, nhưng đồng thời cũng gợi ý rằng trong quá trình điều trị, yếu tố tâm lý cần được quan tâm song song với can thiệp y học.

Lao động trí óc thường gắn với suy nghĩ quá độ, căng thẳng, lo lắng quá mức, trong học thuyết tạng tượng, có mối tương quan giữa chức năng tạng phủ, các cảm xúc và sự hao tổn của huyết. Quá trình này sẽ làm tổn thương ba tạng là Tỳ, Can, Tâm. Cụ thể, khi người bệnh lo lắng, suy nghĩ quá độ sẽ ảnh hưởng đến chức năng tạng Tỳ. Tỳ có chức năng vận hóa thủy thấp, vì vậy khi suy nghĩ quá độ sẽ khiến cho thủy thấp không được chuyển hóa, hậu quả sẽ là tích tụ đàm thấp. Bên cạnh đó, chức năng chuyển hóa đồ ăn thức uống thành khí huyết để nuôi dưỡng cơ thể của Tỳ cũng bị suy giảm, sẽ khiến

cho khí huyết toàn thân hao tổn, từ đó sinh ra phong hoặc tạo điều kiện phong tà xâm nhập, gây ngứa. Ngoài ra, khi suy nghĩ quá độ, căng thẳng quá mức mà không được giải tỏa sẽ ảnh hưởng đến tạng Can. Tạng Can chủ sơ tiết, Can bị tổn thương sẽ gây ra Can khí uất kết, can mộc sẽ khắc tỳ thổ, ảnh hưởng đến chức năng của Tỳ, bệnh càng dai dẳng và trầm trọng hơn. Bên cạnh đó, Tâm chủ huyết mạch và chủ thần minh, quản lý, điều hòa sự lưu thông của huyết dịch trong các kinh mạch và toàn bộ các hoạt động tinh thần, ý thức, tư duy, trí nhớ. Khi lao động trí óc nhiều thì tạng Tâm sẽ bị tổn thương, từ đó khiến cho huyết mạch bị hao tổn [119], giảm sự nuôi dưỡng đến các cơ quan, bộ phận trong cơ thể, bao gồm bì mao (da lông), tạo thuận lợi cho phong thấp nhiệt tà xâm nhập. Những điều này ủng hộ cho thấy người lao động trí óc thường mắc viêm da cơ địa cao.

4.1.4. Tiền sử dị ứng

Khoảng 1/4 người bệnh có tiền sử viêm mũi dị ứng và một tỷ lệ nhỏ có hen phế quản. Đây là đặc điểm thường gặp trong tam chứng Atopy [15] (AD – viêm mũi dị ứng – hen phế quản). Y văn ghi nhận trên 70% người bệnh AD có kèm một hoặc nhiều bệnh lý dị ứng khác. Kết quả nghiên cứu này củng cố giả thuyết rằng AD là biểu hiện ngoài da của một rối loạn miễn dịch hoặc dị ứng toàn thân [12]. Người bệnh có bộ ba cơ địa dị ứng thường bị rối loạn hàng rào bảo vệ của da, đường hô hấp trên và đường hô hấp dưới, từ đó gây nên các triệu chứng lâm sàng [12]. Mặc dù có sự khác biệt nhỏ giữa hai nhóm (tỷ lệ viêm mũi dị ứng cao hơn ở nhóm nhĩ hoàn), song nhìn chung sự phân bố đồng đều và tỷ lệ không quá chênh lệch, do đó khó tạo thành yếu tố gây nhiễu lớn. Tuy nhiên, không thể loại trừ khả năng các bệnh đồng mắc dị ứng ảnh hưởng đến mức độ đáp ứng với điều trị.

Trong YHCT, việc một người bệnh AD đồng thời có tiền sử viêm mũi dị ứng và hen phế quản có thể không phải ngẫu nhiên. Đây là những biểu hiện có liên quan mật thiết đến chức năng của tạng Phế và tình trạng huyết hư. Theo quan điểm YHCT, Phế có hai vai trò quan trọng là chủ bì mao (da và lông) và chủ vệ khí. Khi Phế khí không đủ, vệ khí sẽ suy yếu, khiến cơ thể dễ bị các tác nhân gây bệnh từ bên ngoài xâm nhập, đặc biệt là phong tà. Sự xâm nhập này chính là nguyên nhân gây ra các triệu chứng về đường hô hấp như hắt hơi, chảy nước mũi và khó thở của bệnh hen suyễn, viêm mũi dị ứng. Hơn nữa, người bệnh viêm da cơ địa thường đi kèm với tình trạng huyết hư. Theo tác phẩm Hoàng Đế Nội Kinh Tố Vấn [119]: “*Phế hợp với bì, vinh ra ở lông*”, tức là da

và lông được nuôi dưỡng và biểu hiện ra ngoài từ Phế. Khi huyết không đủ, da và lông không được nuôi dưỡng đầy đủ, trở nên khô yếu, dễ tổn thương. Khi một cơ thể có Phế khí yếu, huyết hư, lại bị cảm nhiễm thêm phong tà, bệnh sẽ không chỉ biểu hiện ở đường hô hấp mà còn bộc phát ra bên ngoài da. Phong tà kết hợp với tình trạng huyết hư gây ra các triệu chứng AD như ngứa, hồng ban, sần phù và khô da. Như vậy, theo YHCT, viêm mũi dị ứng, hen phế quản và viêm da cơ địa không phải là ba bệnh riêng rẽ, mà là những biểu hiện khác nhau của cùng một gốc bệnh, đó là sự suy yếu của Phế và tình trạng huyết hư, tạo điều kiện cho phong tà xâm nhập cơ thể.

4.1.5. Giai đoạn bệnh

Kết quả nghiên cứu cho thấy đa số người bệnh AD được ghi nhận ở giai đoạn bán cấp và mạn tính, trong khi tỷ lệ ở giai đoạn cấp tính thấp hơn đáng kể. Điều này có thể lý giải bởi đặc điểm hành vi điều trị của người bệnh. Khi xuất hiện các đợt cấp với triệu chứng bùng phát mạnh như đỏ da, phù nề, rỉ dịch nhiều, họ thường tìm đến YHHĐ để được can thiệp nhanh chóng bằng thuốc kháng viêm hoặc kháng histamin, vốn có tác dụng cắt triệu chứng tức thời. Ngược lại, với tình trạng bệnh kéo dài, tái phát nhiều lần hoặc tiến triển mạn tính, người bệnh thường có xu hướng tìm đến YHCT để được hỗ trợ điều trị, nhằm cải thiện triệu chứng, nâng cao thể trạng và kiểm soát bệnh lâu dài. Do đó, đặc điểm mẫu nghiên cứu phản ánh đúng thực tế rằng người bệnh tìm đến YHCT chủ yếu không phải trong giai đoạn cấp tính, mà thường ở giai đoạn bán cấp hoặc mạn tính. Bên cạnh đó, kết quả này tương tự với nghiên cứu Tạp chí Tổ chức Dị ứng Thế giới (2022) [126], tỉ lệ AD mạn tính và trung bình là 71%.

Dưới góc nhìn YHCT, việc đa số người bệnh trong nghiên cứu thuộc giai đoạn bán cấp là khá hợp lý. Người bệnh AD thường có một nền tảng huyết hư mạn tính từ lâu ngày. Huyết hư làm cho da không được nuôi dưỡng đầy đủ, trở nên yếu và nhạy cảm. Chính trên nền tảng suy yếu này, khi cơ thể gặp phải các ngoại tà như phong, thấp, nhiệt, bệnh sẽ bùng phát thành đợt cấp tính. Sau khi các đợt cấp tính lặp đi lặp lại nhiều lần, bệnh không lui hẳn mà chuyển sang giai đoạn bán cấp. Ở giai đoạn này, các triệu chứng không còn dữ dội như lúc khởi phát (thể thực nhiệt độc thịnh), nhưng cũng chưa hoàn toàn biến mất. Đây là thời kỳ của sự tà chính giao tranh, ngoại tà chưa hoàn toàn thắng thế, nhưng chính khí của cơ thể cũng chưa đủ mạnh để đẩy lùi bệnh. Các biểu hiện của giai đoạn này là sự pha trộn giữa thể thực và thể hư, bên ngoài da (bì phu) vẫn còn tàn

dur của phong, thấp, nhiệt, trong khi bên trong cơ thể đã xuất hiện sự suy yếu của huyết và Phế khí. Điều này giải thích tại sao phần lớn người bệnh tham gia nghiên cứu lại ở giai đoạn bán cấp.

4.1.6. Điểm SCORAD và DLQI

SCORAD trung bình và DLQI của hai nhóm lần lượt là 43,1 đến 41,9 điểm và 17,2 đến 16,5 điểm, cho thấy quần thể nghiên cứu có mức độ bệnh trung bình với ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống. Điều này phù hợp với nhận định của nhiều nghiên cứu, điểm SCORAD có tương quan thuận và tuyến tính với điểm DLQI (tác động sâu sắc đến giấc ngủ, sinh hoạt, quan hệ xã hội) [127]. Sự tương đồng giữa hai nhóm về cả SCORAD và DLQI chứng minh hai nhóm xuất phát từ nền tảng bệnh lý gần như ngang nhau, nhờ đó mọi sự cải thiện sau can thiệp có thể gắn trực tiếp với hiệu quả điều trị.

4.2. Cải thiện điểm SCORAD

4.2.1. SCORAD tổng

SCORAD là thang điểm tiêu chuẩn quốc tế trong đánh giá mức độ nặng của viêm da cơ địa. Thang điểm này tích hợp cả dấu hiệu khách quan (diện tích tổn thương, mức độ ban đỏ, phù nề, lichen hóa, rỉ dịch, khô da) và triệu chứng chủ quan (ngứa, rối loạn giấc ngủ), nhờ đó phản ánh toàn diện tình trạng bệnh [94]. Do đặc tính kết hợp cả khía cạnh khách quan và cảm nhận của người bệnh, SCORAD thường được sử dụng như chỉ số chính để đánh giá hiệu quả điều trị trong các thử nghiệm lâm sàng về AD. Trong nghiên cứu, việc theo dõi diễn tiến thay đổi SCORAD qua 4 tuần giữa hai nhóm, nhĩ hoàn kết hợp Tiêu phong tán và giả nhĩ hoàn kết hợp Tiêu phong tán, không chỉ giúp đánh giá hiệu quả của bài thuốc cổ phương, mà còn xác định được giá trị bổ sung của nhĩ hoàn. Nói cách khác, so sánh này giúp làm sáng tỏ liệu nhĩ hoàn có mang lại lợi ích vượt trội so với đơn thuần sử dụng thuốc thảo dược hay không, từ đó cung cấp cơ sở khoa học cho việc tích hợp hai phương pháp trong thực hành lâm sàng.

Trước khi can thiệp, hai nhóm có kết quả cân bằng (43,1 so với 41,9; MD = 1,2; $p = 0,324$), qua đó giảm nguy cơ quy kết sai do khác biệt nền. Trong ba tuần đầu, điểm SCORAD ở cả hai nhóm cùng giảm nhưng khác biệt giữa hai nhóm chưa có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$ (tuần 1: MD = 0,6; $p = 0,632$; tuần 2: MD = -0,9; $p = 0,536$; tuần

3: MD = -2,3; p = 0,082). Đến tuần 4, điểm SCORAD trung bình của nhóm nhĩ hoàn giảm mạnh hơn đáng kể so với nhóm giả nhĩ hoàn (20,8 so với 28,7), với MD = -7,9; p < 0,0001 cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Bên cạnh ý nghĩa thống kê, việc xác định tính đáp ứng và mức thay đổi lâm sàng tối thiểu có ý nghĩa (Minimal Clinically Important Difference – MCID) của các thang đo thường quy trong AD có vai trò thiết yếu nhằm bảo đảm giá trị ứng dụng thực tiễn trong nghiên cứu cũng như lâm sàng. Trong công trình nghiên cứu của Schram [23] và cộng sự (2012), MCID đối với thang đo SCORAD tổng điểm được xác định là từ 8,7 điểm trở lên, phản ánh ngưỡng thay đổi mà người bệnh thực sự cảm nhận được sự cải thiện. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm can thiệp đạt mức giảm trung bình 22,3 điểm (tương ứng 51,7%), trong khi nhóm chứng giảm 13,2 điểm (tương ứng 31,5%). Như vậy, cả hai nhóm đều ghi nhận sự cải thiện đáng kể về điểm số SCORAD. Đáng chú ý, mức giảm quan sát được không chỉ đạt ngưỡng ý nghĩa thống kê mà còn vượt ngưỡng MCID, qua đó khẳng định hiệu quả can thiệp mang tính lâm sàng, tức là người bệnh có thể cảm nhận rõ sự thay đổi trong triệu chứng bệnh.

Về khác biệt trung bình trong mức giảm điểm SCORAD tổng các thành phần so với nền trước điều trị giữa hai nhóm. Trong tuần đầu tiên, mặc dù điểm SCORAD có xu hướng cải thiện ở cả hai nhóm, nhưng sự khác biệt giữa nhóm nhĩ hoàn và nhóm giả nhĩ hoàn vẫn không đạt ý nghĩa thống kê (p = 0,407). Sự khác biệt rõ ràng hơn khi phân tích thay đổi so nền, từ tuần 2 đã có ý nghĩa (MD = -2,1; p = 0,017), tuần 3 sự khác biệt càng rõ hơn (MD = -3,6; p = 0,001) và tuần 4 (MD = -9,1; p < 0,0001). Điều này phù hợp với nguyên lý thống kê khi biến kết cục có tương quan theo thời gian và độ phân tán tương đối ổn định, việc chuẩn hóa theo giá trị nền sẽ khử bớt sai khác cá thể, tăng công suất phát hiện hiệu ứng [128]. Nói cách khác, nếu mục tiêu lâm sàng là người bệnh giảm bao nhiêu so với chính họ trước khi điều trị, thì phép đo so với nền mới là lời giải và ở thước đo này, nhĩ hoàn cho thấy lợi thế tích lũy rõ ngay từ giữa liệu trình [128].

Về phương pháp châm cứu, các nghiên cứu đã chứng minh châm cứu có tác động đến phản ứng stress và hệ nội tiết của cơ thể, đặc biệt là thông qua việc điều chỉnh trục HPA [129]. Trục HPA cũng có mối liên hệ mật thiết với hệ miễn dịch, vì các hormone như cortisol đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa hệ miễn dịch. Stress mạn tính và mức cortisol cao kéo dài có thể ức chế chức năng miễn dịch, khiến cơ thể dễ mắc các

bệnh lý liên quan như AD. Châm cứu có thể giúp khôi phục sự cân bằng trong hệ miễn dịch, từ đó cải thiện khả năng miễn dịch của cơ thể. Bên cạnh đó, châm cứu còn thúc đẩy sự cân bằng của phản ứng miễn dịch bằng cách điều chỉnh sự tương tác giữa đại thực bào và các tế bào miễn dịch khác, qua đó ảnh hưởng đến tình trạng miễn dịch tổng thể của cơ thể [130-132]. Đối với AD, châm cứu đã được chứng minh là làm giảm đáng kể tình trạng ngứa da, độ nặng thông qua SCORAD và cải thiện chất lượng cuộc sống [9].

Nhĩ hoàn bằng kim là một trong các hình thức châm cứu được ứng dụng trên nhiều bệnh lý. Trong nghiên cứu của Wen và cộng sự (2017) [133], nhóm cài nhĩ hoàn có sự cải thiện về mức độ ngứa, tổn thương da, hình thái tổn thương so với nhóm châm cứu giả, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Hua và cộng sự (2025) [134] cho thấy kích thích huyết tai đã được chứng minh có khả năng điều hòa tác động đáng kể trong việc giảm nồng độ huyết thanh của CRP, TNF- α , IL-6 và IL-10. Bên cạnh đó, kích thích tai liên quan đến phản xạ thần kinh, chất dẫn truyền thần kinh, cytokine, hệ thống miễn dịch và tình trạng viêm [135]. Tai được chi phối bởi các dây thần kinh sọ và tủy sống, được phân tách thành các vùng vận động và cảm giác. Vùng vận động liên quan đến nhánh vận động của dây thần kinh mặt, kiểm soát các cơ của tai ngoài. Vùng cảm giác bao gồm các nhánh tai của dây thần kinh phế vị, dây thần kinh tai-thái dương, vùng cảm giác của dây thần kinh mặt, dây thần kinh thiệt hầu, dây thần kinh cằm nhỏ và dây thần kinh tai lớn. Nhánh thần kinh quan trọng nhất là dây thần kinh phế vị vì vai trò của nó trong nhĩ hoàn [78,82]. Thần kinh phế vị, dây thần kinh sọ dài nhất trong cơ thể con người, đóng vai trò là đường dẫn quan trọng kết nối não với các cơ quan khác nhau và đóng vai trò thiết yếu trong việc biểu hiện và điều trị bệnh. Mặc dù chỉ chiếm một phần nhỏ của hệ thần kinh, thần kinh phế vị thực hiện chức năng kiểm soát giám sát nhiều chức năng sinh lý thiết yếu. Bao gồm 80% tế bào thần kinh cảm giác và 20% tế bào thần kinh vận động [136]. Zhao và cộng sự (2012) [137] đã báo cáo rằng kích thích dây thần kinh phế vị tai qua da có tác dụng tương tự như kích thích dây thần kinh phế vị, giúp điều chỉnh hệ thống miễn dịch thông qua con đường chống viêm cholinergic. Nghiên cứu khác của Paulo và cộng sự (2025) [138] kích thích dây thần kinh phế vị qua tai, có hiệu quả trong việc điều chỉnh các cytokin viêm IL-1 β và IL-10.

Các nghiên cứu cho thấy nhĩ hoàn có thể làm tăng biểu hiện của enzyme tyrosine hydroxylase và các thụ thể $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine ở vùng chất đen, dẫn đến giảm nồng độ các cytokine và interleukin gây viêm. Hơn nữa, nhĩ hoàn có thể làm tăng số lượng tế bào T điều hòa (Treg), từ đó điều hòa phản ứng miễn dịch bẩm sinh và ức chế tiến triển của viêm [139,140]. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng nhĩ hoàn có ảnh hưởng tích cực đến cân bằng của hệ miễn dịch thông qua các con đường như điều hòa hoạt động của tế bào miễn dịch và ảnh hưởng đến sự tiết của các chất trung gian miễn dịch [141-143].

Theo lý thuyết của y học cổ truyền, tai được kết nối trực tiếp hoặc gián tiếp với 12 kinh mạch và kích thích các huyết vị ở tai có thể khôi phục sự cân bằng giữa khí huyết [144]. Hoàng Đế Nội Kinh nói rằng [119]: *“Tai là chủ của tất cả các cơ quan; năm tạng và sáu tạng phủ giao tiếp và lưu thông qua nó”*. Giải thích thêm về điều này, Tôn Tư Mạc [80] thời nhà Đường trong cuốn Bị Cấp Thiên Kim Yếu Phương của ông đã ghi chú: *“Bên trong tai, có các huyết đạo nằm trên thanh ngang ở lỗ tai. Châm cứu và cứu ngải được áp dụng ở đây để điều trị các bệnh như vàng da, viêm gan và các bệnh truyền nhiễm khác nhau”*. Trong Linh Khu, thiên 28 cũng có nhắc đến [145]: *“Tai là nơi hội tụ của tông mạch”*. Theo học thuyết tạng phủ, Phế chủ bì mao, vì vậy huyết Phế (CO14) là lựa chọn ưu tiên hàng đầu trong nhĩ châm cho các bệnh da liễu. Ngoài ra, điểm thượng thận (TG2) và điểm Nội tiết (CO18) có tác dụng điều hòa miễn dịch thần kinh và dịch thể, cũng có chức năng chống dị ứng. Điểm Thần môn (TF4) có thể điều chỉnh vỏ não, an thần, làm dịu thần kinh và ngừng ngứa [146-148]. Do đó, các huyết đạo ở tai này bao gồm TG2, CO14, CO18 và TF4 có thể được khuyến cáo là lựa chọn ưu tiên hàng đầu cho bệnh AD. Nghiên cứu của Trịnh Thị Diệu Thường và cộng sự (2023) [10] cho thấy kết hợp nhĩ hoàn các huyết CO14, CO18, TF4, TG2 và điều trị bằng thuốc YHHĐ có thể làm giảm hiệu quả các triệu chứng và cải thiện chất lượng cuộc sống ở người bệnh AD.

Theo quan điểm học cổ truyền, AD được quy về hội chứng bệnh phong thấp nhiệt trên nền người bệnh có hội chứng bệnh huyết hư, Tỳ khí hư hoặc Can khí uất; các hội chứng bệnh thường gặp là Phong thấp nhiệt, Tỳ hư thấp trệ, Tỳ hư kiêm huyết hư và phong táo [7]. Từ đó pháp trị tương ứng sẽ là kiện Tỳ, thanh nhiệt, táo thấp, dưỡng huyết, tán phong. Bài thuốc Tiêu phong tán có nguồn gốc từ tác phẩm Ngoại Khoa Chính

Tông của Trần Thực Công, có công dụng trừ phong thấp nhiệt xâm phạm huyết mạch gây ngứa dữ dội kèm các mảng ban đỏ [7], tác động vào tà (phong, thấp, nhiệt) và huyết (dưỡng huyết, nhuận táo), từ đó các triệu chứng sẽ thuyên giảm. Theo đó, số lượng vị thuốc có tác dụng trừ phong thấp nhiệt, giảm ngứa chiếm ưu thế, bao gồm Phòng phong, Khổ sâm, Thương truật, Tri mẫu, Ngưu bàng tử, Thuyền thoái, Thạch Cao, Trạch tả, Kinh giới. Ngoài ra, có hai vị thuốc có tác dụng dưỡng âm huyết là Sinh Địa, Đương quy. Các nghiên cứu cho thấy thảo dược YHCT có khả năng cải thiện kích thước, mức độ nghiêm trọng của tổn thương da và chất lượng giấc ngủ ở người bệnh AD [89]. Tiêu phong tán là bài thuốc cổ phương đã được nhiều nghiên cứu sử dụng trên các tổn thương da ngứa và ban đỏ mạn tính [149]. Trong thử nghiệm có đối chứng giả dược, ngẫu nhiên, mù đôi của Cheng và cộng sự (2011) [46] có 71 người bệnh bị AD nặng khó chữa đã được điều trị bằng Tiêu phong tán đường uống (47 người bệnh) và giả dược (24 người bệnh). Kết quả sau 8 tuần mức giảm tổng điểm tổn thương ở nhóm điều trị Tiêu phong tán sau 8 tuần lớn hơn đáng kể so với nhóm dùng giả dược ($79,7 \pm 5,8\%$ so với $13,5 \pm 7,64\%$; $p < 0,001$). Ngoài ra, cũng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm điều trị và nhóm giả dược về ban đỏ, tổn thương bề mặt, ngứa và điểm giấc ngủ. Trong một nghiên cứu khác trên mô hình chuột [150], Tiêu phong tán đã cho thấy khả năng giảm phản ứng quá mẫn muộn bằng cách giảm mức độ IL-2.

Nhiều nghiên cứu khác cũng đã cho thấy rằng Tiêu phong tán có tác dụng chống dị ứng, chống oxy hóa và chống viêm, đồng thời có khả năng phục hồi sự cân bằng thích hợp giữa hệ miễn dịch Th1 và Th2 [151-153]. AD có liên quan mật thiết đến sự mất cân bằng giữa hệ miễn dịch Th1 và Th2. Trong bệnh AD, hệ miễn dịch Th2 thường hoạt động sản xuất các cytokine quá mức. Những cytokine này làm tăng phản ứng dị ứng, gây viêm và tổn thương da. Mặt khác, hệ miễn dịch Th1, vốn có chức năng bảo vệ cơ thể khỏi vi khuẩn và virus, thường bị ức chế, dẫn đến sự thiếu hụt khả năng đáp ứng miễn dịch cần thiết [17,154]. Tiêu phong tán giúp cân bằng giữa hai hệ miễn dịch Th1 và Th2 [46]. Việc điều hòa này có thể giúp giảm quá mức phản ứng viêm do Th2, giảm sản xuất cytokine gây viêm và ngăn ngừa quá trình viêm mạn tính. Tiêu phong tán cũng có các tác dụng chống viêm và chống dị ứng, giúp giảm tình trạng viêm do các cytokine gây ra [155]. Việc giảm viêm và dị ứng này giúp cải thiện các triệu chứng của viêm da cơ địa, như ngứa, đỏ da và tổn thương da. Hơn nữa, Tiêu phong tán có tác dụng chống oxy hóa, giảm thiểu tổn thương tế bào da và tăng cường quá trình tái tạo da [151];[153].

Phân tích một số vị thuốc cấu tạo nên Tiêu phong tán, các nghiên cứu cho thấy các có tác dụng kháng viêm rõ rệt, như Phòng phong [156]. Một chế phẩm chiết xuất từ Sinh địa đã ức chế phản ứng dị ứng da do anti-dinitrophenyl (DNP) IgE kích hoạt một cách phụ thuộc liều [157]. Một nghiên cứu khác cũng cho thấy Cam thảo có hoạt tính điều hòa miễn dịch đối với đại thực bào [158]. Nghiên cứu khác của Zhang và cộng sự (2020) [159] cho thấy chiết xuất Kinh giới cho thấy hiệu quả cải thiện các triệu chứng lâm sàng của chuột AD bằng cách cải thiện sự cân bằng Th1/Th2 và giảm các cytokine tiền viêm thông qua tác dụng chống viêm trực tiếp trên da và tác dụng gián tiếp thông qua những thay đổi của hệ vi sinh vật đường ruột. Đối với Khổ sâm, nghiên cứu cho thấy làm giảm nồng độ TNF- α và IL-1 β trong huyết thanh, đồng thời ức chế con đường truyền tín hiệu TLR4/MyD88/NF- κ B, từ đó giúp giảm quá trình viêm [160].

Kết quả cho thấy rằng so với nền trước khi điều trị, nhóm giả nhĩ hoàn cũng cho thấy sự giảm dần về điểm SCORAD tổng các thành phần, chứng minh rằng bài thuốc Tiêu phong tán cũng có hiệu quả trên bệnh lý AD. Hơn thế nữa, khi kết hợp nhĩ hoàn và Tiêu phong tán, hiệu quả cải thiện điểm SCORAD tổng các thành phần đã bắt đầu xuất hiện ngay từ tuần thứ 2.

4.2.2. SCORAD-A

Kết quả nghiên cứu cho thấy, sau bốn tuần theo dõi, diện tích tổn thương da (SCORAD-A) ở nhóm nhĩ hoàn và nhóm giả nhĩ hoàn không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Cả hai nhóm đều chỉ đạt mức giảm rất nhỏ so với nền, dao động từ -0,7 đến -0,9 điểm, với chênh lệch trung bình giữa hai nhóm gần như bằng 0. Diễn giải theo giá trị lâm sàng, mức cải thiện này không đủ để phản ánh bất kỳ thay đổi thực chất nào về phạm vi tổn thương. Tổn thương da trong AD không phải là một phản ứng viêm đơn thuần, mà là một quá trình sinh học phức tạp mang tính mạn tính và tái cấu trúc [161]. Chính vì đặc điểm này mà diện tích tổn thương, được đánh giá bằng chỉ số SCORAD A, thường ít nhạy với các can thiệp điều trị trong ngắn hạn (khoảng 4 tuần). Quá trình tái cấu trúc da trong viêm da cơ địa diễn ra từ sâu bên trong. Bệnh lý viêm kéo dài, dai dẳng khiến các tế bào miễn dịch như tế bào T, đại thực bào và tế bào mast thâm nhiễm sâu vào lớp da, gây ra những thay đổi cấu trúc nghiêm trọng. Phản ứng viêm mạn tính này kích thích các tế bào sừng tăng sinh một cách bất thường, dẫn đến tình trạng dày sừng và quá sản gai [162]. Đây là những biến đổi thực thể, làm cho vùng da bị tổn

thương trở nên thô, dày và có vảy. Về lâu dài, quá trình viêm còn thúc đẩy các nguyên bào sợi sản xuất nhiều collagen hơn, có thể dẫn đến xơ hóa nhẹ ở lớp bì. Sự thay đổi cấu trúc này làm da mất đi sự mềm mại và đàn hồi vốn có. Tất cả những tổn thương ở cấp độ tế bào và mô này đã phá vỡ chức năng hàng rào bảo vệ da, khiến da trở nên dễ mất nước và dễ bị nhiễm khuẩn [163].

Theo quan điểm YHCT, phạm vi tổn thương da không chỉ là biểu hiện vật lý mà còn phản ánh mức độ tà khí xâm phạm vào phần biểu (da, lông), tức sự xâm nhập của các tác nhân gây bệnh từ bên ngoài vào cơ thể. Đồng thời, nó cũng cho thấy sự cân bằng giữa vệ khí với ngoại tà [164]. Khi tà khí mạnh và chính khí suy yếu, tà khí sẽ lan rộng và gây ra tổn thương trên diện rộng. Trong bối cảnh này, nhĩ hoàn dường như không tạo ra sự thay đổi đáng kể về mặt diện tích tổn thương. Điều này có thể lý giải sâu sắc hơn qua cơ chế tác động của nó. Nhĩ hoàn không trực tiếp tác động vào cơ chế viêm hay cấu trúc da đã bị tái cấu trúc như đã phân tích trước đó. Thay vào đó, nó hoạt động chủ yếu trên hệ thống thần kinh và nội tiết thông qua việc kích thích các huyết đạo ở tai. Mục tiêu chính của liệu pháp này là điều hòa thần kinh - nội tiết, từ đó cải thiện các triệu chứng gián tiếp như giảm ngứa, cải thiện chất lượng giấc ngủ và làm dịu các rối loạn tâm lý như lo âu, căng thẳng. Những yếu tố này tuy không trực tiếp làm giảm diện tích tổn thương, nhưng lại đóng vai trò quan trọng trong việc cắt đứt vòng luẩn quẩn của bệnh, đó là ngứa dẫn đến gãi, gãi làm tổn thương da nặng hơn và sự tổn thương này lại gây ra ngứa.

Trong thành phần của bài Tiêu phong tán, số lượng vị thuốc có tác dụng khu phong, táo thấp, thanh nhiệt, chỉ dương chiếm ưu thế, bao gồm: Phòng phong, Khổ sâm, Thương truật, Tri mẫu, Ngưu bàng tử, Thuyền thoái, Thạch cao, Trạch tả, Kinh giới. Ngược lại, chỉ có hai vị thuốc thiên về dưỡng âm, bổ huyết là Sinh địa và Đương quy. Cấu trúc này phản ánh rõ tác dụng chủ yếu của bài thuốc là khu phong, trừ thấp, thanh nhiệt, chỉ dương làm chính để giải quyết căn nguyên phong thấp nhiệt của bệnh. Tuy nhiên, trong quan điểm YHCT, phần hình thể (bì, mao, huyết mạch) thuộc Âm, trong khi chức năng khí hóa thuộc Dương. Diện tích tổn thương da trong viêm da cơ địa chủ yếu liên quan đến huyết hư, âm tổn. Do đó, việc chỉ dùng lượng ít vị thuốc bổ âm, dưỡng huyết có thể chưa đáp ứng đầy đủ yêu cầu phục hồi hình thể tổn thương. Ngoài ra, theo quan điểm của YHCT, châm cứu là phương pháp tác động vào huyết vị để điều hòa khí

trong kinh mạch, giúp khai thông khí huyết và điều hòa chức năng tạng phủ, nhằm khôi phục cân bằng âm dương. Trong Hoàng Đế Nội Kinh Tố Vấn có ghi như sau [119]: “*Huyết thì hữu hình, Khí thì vô hình*”. Vì vậy, châm cứu chưa cho thấy khả năng cải thiện phần âm huyết hư tổn (diện tích tổn thương da). Ngoài ra, các nghiên cứu khác cũng cho thấy châm cứu đầu tiên điều chỉnh hệ thần kinh, nội tiết, miễn dịch nhằm khôi phục sự cân bằng nội môi, thay vì trực tiếp cải thiện cấu trúc mô hoặc mạch máu [165].

4.2.3. SCORAD-B

SCORAD-B phản ánh mức độ nặng của các thương tổn da, bao gồm ban đỏ, phù nề, rỉ dịch hoặc đóng vảy, gãi xước, lichen hóa và khô da. Đây là những dấu hiệu khách quan, trực tiếp biểu hiện tiến trình bệnh lý viêm da cơ địa. Trong nghiên cứu này, điểm SCORAD-B ban đầu giữa hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, cho thấy sự tương đồng về mức độ tổn thương trước điều trị. Tuy nhiên, diễn biến sau can thiệp cho thấy một xu hướng đáng chú ý. Ở tuần 1 và tuần 2, sự cải thiện giữa hai nhóm chưa đạt ý nghĩa thống kê. Nhưng kể từ tuần 3, nhóm nhĩ hoàn đã thể hiện sự cải thiện rõ rệt hơn so với nhóm giả nhĩ hoàn, với mức khác biệt trung bình $-0,6$ điểm ($p = 0,011$). Đến tuần 4, sự khác biệt này ngày càng gia tăng với $MD = -1,6$ điểm ($p < 0,0001$).

Về mặt sinh lý, làn da của con người liên tục đổi mới, với các tế bào mới được sản sinh ở lớp đáy và dần di chuyển lên bề mặt, thay thế các tế bào chết. Chu trình này mất khoảng 28 ngày để hoàn tất [166]. Sau 2 tuần can thiệp, có thể thấy các triệu chứng cấp tính như đỏ và ngứa giảm bớt, nhưng các tổn thương sâu hơn vẫn còn. Sau 3-4 tuần, khi một chu trình tái tạo biểu bì gần như hoàn tất, các tế bào da mới khỏe mạnh sẽ dần thay thế các tế bào bị tổn thương. Tiếp tục can thiệp thêm 2 tuần, giúp các tế bào da mới được sản sinh và biệt hóa đúng cách hơn, từ đó phục hồi chức năng hàng rào bảo vệ da và làm giảm các triệu chứng như khô da, dày sừng và vảy. Sự cải thiện này không chỉ ở bề mặt mà còn ở cấu trúc bên dưới. Từ cơ chế này, qua kết quả nghiên cứu cho thấy tác động của nhĩ hoàn đối với tổn thương da có tính chất khởi phát chậm và tăng dần theo thời gian. Điều này có thể lý giải bởi quá trình hồi phục tổn thương da vốn cần thời gian nhất định để tái tạo biểu bì, giảm phản ứng viêm và phục hồi cấu trúc hàng rào bảo vệ da.

Theo lý thuyết YHCT, các triệu chứng của SCORAD-B như ban đỏ, phù nề, rỉ dịch, vảy, khô da, lichen hóa và trầy xước da đều có liên quan mật thiết đến khí huyết

và sự thịnh suy của tà khí trong cơ thể. Ban đỏ, phù nề, rỉ dịch là những biểu hiện của nhiệt và thấp tích tụ. Đặc biệt, rỉ dịch phản ánh tình trạng thấp nhiệt ú trệ, làm tổn thương bì phu (da). Khô da, lichen hóa là biểu hiện của huyết hư sinh phong hóa táo, tức là cơ thể thiếu huyết (máu), không đủ để nuôi dưỡng da, gây khô và bong tróc. Lichen hóa là tình trạng da dày lên, thô ráp, phản ánh bệnh đã chuyển sang giai đoạn mạn tính do khí huyết ú trệ và nhiệt độc tích tụ lâu ngày, không được giải tỏa. Ngứa gãi là triệu chứng điển hình của phong tà. Phong tà gây ngứa, khiến người bệnh gãi, từ đó làm tổn thương da và tạo ra một vòng luẩn quẩn, ngứa - gãi - tổn thương - ngứa dữ dội hơn [164,167].

Trong AD, tổn thương đã kéo dài mạn tính, huyết hư lâu ngày, vì vậy để dưỡng huyết phải cần thời gian điều trị kéo dài. Hơn nữa, các tổn thương mạn tính (làm dày da, lichen hóa) cần một chu trình dài hơn để hồi phục. Bài thuốc Tiêu phong tán có tác dụng trên các tà khí (phong, nhiệt, thấp) đang gây bệnh. Các vị thuốc như Khổ sâm, Kinh giới, Phòng phong, Thuyền thoái, Ngưu bàng tử có tác dụng trừ phong, làm giảm cảm giác ngứa. Các vị thuốc như Thạch cao, Tri mẫu giúp thanh nhiệt, giáng hỏa, làm dịu các vùng da đỏ, nóng. Thương truật, Trạch tả giúp trừ thấp, làm giảm tình trạng rỉ dịch, phù nề. Cuối cùng, các vị Đương quy, Sinh địa đóng vai trò bổ huyết, giúp phục hồi các tổn thương khô da, vảy. Trong Nạn Kinh 22 có ghi rằng [118]: “*Huyết chủ nhuận tron*”, nhưng số lượng các vị thuốc trong bài thuốc Tiêu phong tán có tác dụng dưỡng huyết nhuận táo là ít hơn (chỉ có hai vị Sinh Địa và Đương Quy), vì vậy có thể phải cần thời gian điều trị kéo dài hơn để có thể cải thiện tình trạng da bị tổn thương. Ở 2 tuần đầu can thiệp, chưa thấy có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm. Do đó, điểm SCORAD-B ở cả hai nhóm chưa có sự khác biệt rõ rệt.

Theo YHCT tai là nơi tập trung các huyết đạo liên quan đến các tạng phủ. Trong thiên Mạch độ của Nội Kinh Linh Khu có ghi rằng [145]: “*Thận thông khí ra tai*”. Trong Hoàng Đế Nội Kinh Tố Vấn [119] có ghi nhận rằng tạng Tâm tương ứng với phương Nam và có liên hệ đến sắc đỏ, đồng thời ảnh hưởng đến thính giác. Khi Can khí suy yếu, thị giác giảm sút, mắt mờ và tai nghe không rõ; khi Phế hư, người bệnh khó hít thở sâu và có thể bị giảm thính lực. Theo học thuyết tạng phủ, Phế chủ bì mao, khi phế khí mất điều hòa, da dễ bị phong tà xâm nhập, gây đỏ, phù và rỉ dịch. Kích thích huyết Phế (CO14) giúp tuyên phế, lý khí, trừ phong, giải biểu, từ đó làm giảm hiện tượng ngứa và ban đỏ. Ngoài ra, khi kích thích huyết Nội tiết (CO18) giúp điều hòa các rối loạn nội tiết

bên trong, kích thích huyết Thượng thận (TG2) giúp điều trị các tình trạng viêm da [168]. Sự khác biệt đáng kể về SCORAD-B giữa hai nhóm tại tuần 3 và 4 là minh chứng cho thấy sử dụng Tiêu phong tán cũng có hiệu quả trong cải thiện tình trạng da, nhưng khi kết hợp nhĩ hoàn giúp cải thiện vượt trội hơn về tình trạng thương tổn ở da.

4.2.4. SCORAD-C

SCORAD-C phản ánh mức độ chủ quan của người bệnh đối với hai triệu chứng chính là ngứa và rối loạn giấc ngủ. Đây là những yếu tố có tác động trực tiếp và sâu sắc đến chất lượng cuộc sống, thường được xem là khó kiểm soát nhất trong AD. Trong nghiên cứu này, điểm SCORAD-C giữa hai nhóm tại thời điểm ban đầu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,885$), chứng tỏ tính đồng nhất giữa các nhóm trước can thiệp. Tuy nhiên, ngay từ tuần 1 sau điều trị, nhóm nhĩ hoàn đã cho thấy sự cải thiện nhanh chóng, với mức giảm trung bình $-0,9$ điểm so với nền, khác biệt có ý nghĩa so với nhóm giả nhĩ hoàn ($p = 0,0105$). Sự khác biệt này tiếp tục gia tăng qua từng tuần, MD: $-3,6$ điểm tại tuần 4 ($p < 0,0001$). Như vậy, hiệu quả trên SCORAD-C không chỉ xuất hiện sớm mà còn duy trì ổn định và khuếch đại dần theo thời gian. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với nhiều báo cáo trước đó. Một phân tích hệ thống của Yu và cộng sự (2020) [169] cho thấy các phương pháp châm cứu giúp giảm ngứa đáng kể ở người bệnh viêm da cơ địa. Nghiên cứu của Pfab và cộng sự (2005) [170] cũng chứng minh rằng châm cứu làm giảm đáng kể cảm giác ngứa so với nhóm không can thiệp. Ngoài ra, một số nghiên cứu khác cũng cho thấy châm cứu có tác dụng hiệu quả trong việc giảm ngứa trên người bệnh AD [171,172].

Các cơ chế có thể giải thích việc giảm ngứa nhờ châm cứu ở người bệnh AD bao gồm giảm hoạt hóa bạch cầu ưa kiềm do dị nguyên trong điều kiện in vitro, điều hòa các chất dẫn truyền thần kinh, nồng độ hormone ngoại vi và điều chỉnh các vùng não bộ tham gia vào quá trình xử lý cảm giác ngứa [173]. Điều này củng cố bằng chứng rằng nhĩ hoàn và các liệu pháp châm cứu liên quan có tác động trực tiếp đến đường dẫn truyền ngứa và cảm giác khó chịu trên da. Cơ chế để lý giải hiện tượng này có thể đến từ tác động của nhĩ hoàn lên hệ thần kinh trung ương, đặc biệt là khả năng điều hòa cảm giác ngứa, vốn được chứng minh có liên quan mật thiết đến trục thần kinh-miễn dịch. Các nghiên cứu gần đây cho thấy kích thích vùng loa tai có thể hoạt hóa hệ thần kinh phó

giao cảm thông qua dây thần kinh phế vị, từ đó làm giảm phản ứng viêm, ổn định hệ miễn dịch và giảm dẫn truyền tín hiệu ngứa [78,174].

Trong AD, ngứa là triệu chứng trung tâm và đã được chứng minh có liên quan mật thiết đến sự tham gia của nhiều hóa chất trung gian. Đây là cơ chế bệnh sinh trực tiếp, phản ánh nền tảng miễn dịch – thần kinh đặc trưng của bệnh lý. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng cảm nhận ngứa của người bệnh không chỉ phụ thuộc tuyệt đối vào nồng độ của các chất trung gian này, mà còn chịu ảnh hưởng bởi trạng thái tâm lý – thần kinh – miễn dịch (Psychoneuroimmunology - PNI). Các nghiên cứu đã chứng minh rằng stress, lo âu và rối loạn giấc ngủ có thể điều chỉnh hoạt động của trục hạ đồi – tuyến yên – thượng thận cũng như hệ thần kinh tự chủ, dẫn đến thay đổi mức cortisol, catecholamine và các cytokine tiền viêm [175,176]. Chính sự điều hòa này có khả năng làm tăng hoặc giảm ngưỡng cảm nhận ngứa. Đối với nhĩ hoàn, cơ chế tác dụng có thể bao gồm hai hướng hỗ trợ lẫn nhau. Một mặt, kích thích thần kinh ngoại vi tại loa tai được dẫn truyền đến các cấu trúc thần kinh trung ương, từ đó trực tiếp điều biến dẫn truyền tín hiệu ngứa [177]. Mặt khác, nhĩ hoàn còn khởi phát các hiệu ứng PNI, bao gồm giảm stress, tạo trạng thái thư giãn và kích hoạt hiệu ứng giả dược, nhờ đó điều chỉnh hoạt động thần kinh – nội tiết – miễn dịch theo hướng hạ thấp ngưỡng cảm nhận ngứa và cải thiện giấc ngủ. Như vậy, có thể khẳng định rằng tác dụng sớm của nhĩ hoàn trên triệu chứng ngứa và chất lượng giấc ngủ trong viêm da cơ địa không chỉ phản ánh cơ chế sinh học trực tiếp qua trung gian hóa chất, mà còn bao hàm sự điều hòa đa chiều qua PNI và hiệu ứng giả dược [178]. Cách tiếp cận tích hợp này cho phép diễn giải một cách toàn diện về kết quả nghiên cứu, đồng thời đặt nền tảng cho việc thiết kế các thử nghiệm tiếp theo.

Dưới góc độ YHCT, ngứa trong AD được quy về cơ chế kết hợp với huyết hư và phong tà tích tụ. Do đó, việc điều trị phải vừa khu phong, dưỡng huyết, vừa an thần và điều hòa khí huyết. Theo lý luận YHCT, Phế chủ bì mao, vì vậy CO14 là lựa chọn ưu tiên hàng đầu cho các bệnh da liễu với tác dụng khu phong, thanh nhiệt giải độc, từ đó giúp giảm ngứa [179]. Điểm Thượng thận (TG2) và điểm Nội tiết (CO18) có thể điều hòa miễn dịch thần kinh và dịch thể, cũng có chức năng chống dị ứng. Thần môn (TF4) có thể điều chỉnh vỏ não, an thần, chống viêm và giảm ngứa [146][180]. “Thần” trong YHCT thuộc phạm trù Tâm chủ thần minh, “môn” là cửa ngõ, do vậy huyết Thần môn có tác dụng “mở cửa điều Thần” mang ý nghĩa làm yên thần minh, ổn định hoạt động

ting thần và cảm xúc, tức làm giảm lo âu, căng thẳng, hồi hộp, mất ngủ. Khi dùng kim nhĩ hoàn kích thích huyết Thần môn giúp an thần, cải thiện giấc ngủ, từ đó giúp giảm cảm giác ngứa thông qua tác động phá vỡ vòng xoắn stress-ngứa, ngứa-gãi của AD. Điều này phù hợp với hiệu quả cải thiện điểm SCORAD-C của nhóm nhĩ hoàn kết hợp với Tiêu phong tán tốt hơn so với Tiêu phong tán đơn thuần.

4.2.5. Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng can thiệp điều trị

Phân tích thăm dò đã mang lại những dữ liệu ban đầu về các yếu tố có thể ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị khi kết hợp liệu pháp nhĩ hoàn với bài thuốc Tiêu phong tán ở người bệnh AD mức độ nhẹ và trung bình. Kết quả gợi ý rằng nhóm điều trị và giai đoạn bệnh là 2 yếu tố liên quan đáng kể: Việc phối hợp nhĩ hoàn giúp cải thiện tỷ lệ đáp ứng, trong khi người bệnh ở giai đoạn mạn có xu hướng đáp ứng kém hơn so với giai đoạn cấp. Đáng lưu ý, tác dụng của can thiệp bằng nhĩ hoàn nhìn chung ổn định trên các phân nhóm khác nhau theo độ nặng ban đầu, nồng độ IgE huyết thanh và thời gian mắc bệnh.

Người bệnh mạn tính đáp ứng kém hơn gợi ý rằng đặc điểm tổn thương và cơ chế viêm có sự thay đổi theo thời gian. Ở giai đoạn cấp, bệnh cảnh chủ yếu do đáp ứng miễn dịch Th2 với phù nề gian bào và tổn thương rỉ dịch; trong khi giai đoạn mạn có đặc trưng dày sừng, lichen hóa, thâm nhiễm tế bào đa dạng với sự tham gia của Th1, Th17 bên cạnh Th2. Những biến đổi cấu trúc da, kèm tái cấu trúc sợi thần kinh cảm giác, hình thành vòng xoắn ngứa-gãi khó phá vỡ hơn [181]. Do vậy, có thể giả định rằng việc chuyển từ tình trạng viêm cấp (dễ điều chỉnh) sang viêm mạn (đã định hình) tạo ra trở ngại lớn cho các liệu pháp điều hòa như châm cứu. Hơn nữa, Tiêu Phong Tán chủ yếu điều trị chứng phong thấp nhiệt, thường biểu hiện rõ trong giai đoạn cấp và bán cấp với ngứa, đỏ, rỉ dịch [8], vì vậy hiệu quả của bài thuốc ở người bệnh mạn tính có thể giảm đi.

Ngoài ra, nghiên cứu không phát hiện mối liên quan giữa độ nặng ban đầu, IgE hay thời gian mắc bệnh với khả năng đáp ứng. Điều này khác biệt với nhiều nghiên cứu về thuốc sinh học, nơi các yếu tố trên thường dự đoán kết quả. Có thể giải thích bởi hai giả thuyết: (1) Cơ chế tác động của nhĩ hoàn mang tính đa hệ, không chỉ điều hòa miễn dịch mà còn ảnh hưởng đến trục thần kinh-nội tiết-miễn dịch [80]; (2) mẫu nghiên cứu chỉ gồm người bệnh nhẹ đến trung bình, sự biến thiên hạn chế trong độ nặng ban đầu

khuyến khó phát hiện mối liên quan. Tính độc lập này cho thấy liệu pháp có thể hữu ích cho nhiều nhóm người bệnh với mức IgE khác nhau, phù hợp với các báo cáo trước rằng điều trị YHCT cải thiện lâm sàng mà không nhất thiết làm thay đổi IgE huyết thanh [9,182]. Do đó, việc chẩn đoán hội chứng trong YHCT có thể có giá trị định hướng điều trị lớn hơn so với các chỉ dấu sinh học đơn lẻ.

Về khía cạnh ứng dụng, kết quả ủng hộ việc kết hợp nhĩ hoàn trong phác đồ Tiêu phong tán cho người bệnh AD nhẹ đến trung bình, đặc biệt ở giai đoạn cấp và bán cấp. Với người bệnh mạn tính, cần lưu ý khả năng đáp ứng kém và cân nhắc các biện pháp bổ sung. Trong tương lai, nên tiến hành nghiên cứu tiến cứu với cỡ mẫu lớn hơn để xác định rõ vai trò của giai đoạn bệnh như yếu tố dự báo, đồng thời mở rộng tìm hiểu các dấu ấn sinh học khác ngoài IgE, chẳng hạn cytokine hoặc chemokine, nhằm xây dựng mô hình dự đoán chính xác hơn [183].

4.3. Cải thiện triệu chứng ngứa và chất lượng cuộc sống

4.3.1. Cải thiện triệu chứng ngứa

Ngứa là triệu chứng thiết yếu trong tiêu chuẩn chẩn đoán AD, ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống người bệnh. Người bệnh đặc biệt quan tâm đến việc điều trị giảm ngứa và điều này quyết định nhu cầu sử dụng thuốc Fexofenadine cứu nguy hay không. Điểm VAS ngứa là 1 phần của SCORAD-C, Điểm VAS mất ngủ cũng phụ thuộc vào mức độ của triệu chứng ngứa. Do đó, bên cạnh mục tiêu đánh giá hiệu quả cải thiện điểm SCORAD tổng (bao gồm SCORAD-C) trong điều trị AD thì việc đặt ra mục tiêu đánh giá cải thiện VAS ngứa riêng biệt giúp phản ánh chính xác hơn tác động của phương pháp điều trị lên cảm giác ngứa của người bệnh, không bị nhiễu bởi triệu chứng mất ngủ nếu chỉ đánh giá điểm SCORAD-C. Theo lý luận YHCT, hội chứng bệnh Phong thấp nhiệt có nguyên nhân Phong tà xâm nhập bì phu gây ngứa, từ đó sử dụng bài thuốc Tiêu phong tán và nhĩ hoàn tương ứng pháp trị khu phong, chỉ dưỡng cũng nhằm mục tiêu loại trừ tác nhân gây bệnh và giảm ngứa cho người bệnh AD. Điều này cho thấy đánh giá riêng hiệu quả cải thiện VAS ngứa là một thước đo hợp lý trên lâm sàng và có ý nghĩa về mặt học thuật.

Kết quả nghiên cứu về cải thiện triệu chứng ngứa cho thấy sự khác biệt rõ rệt giữa hai nhóm can thiệp sau bốn tuần điều trị. Ở thời điểm ban đầu (tuần 0), điểm VAS trung

bình của nhóm nhĩ hoàn kết hợp Tiêu phong tán ($7,6 \pm 1,4$) và nhóm giả nhĩ hoàn kết hợp Tiêu phong tán ($7,2 \pm 1,4$) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,070$). Điều này chứng minh tính đồng nhất ban đầu giữa hai nhóm, đảm bảo tính khách quan trong so sánh và loại trừ được yếu tố nhiễu. Sau khi bắt đầu can thiệp, sự thay đổi trở nên đáng chú ý. Đến tuần thứ nhất, mặc dù điểm VAS có xu hướng giảm ở cả hai nhóm, sự khác biệt giữa hai nhóm vẫn chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p = 0,413$). Tuy nhiên, từ tuần thứ hai trở đi, nhóm nhĩ hoàn thể hiện ưu thế vượt trội. Cụ thể, điểm VAS trung bình ở nhóm nhĩ hoàn giảm xuống còn 5,9 trong khi nhóm giả nhĩ hoàn vẫn ở mức 6,8; sự chênh lệch -0,9 điểm với 95% CI từ -1,3 đến -0,5 và $p < 0,001$ chứng minh hiệu quả thực sự của can thiệp. Xu hướng này tiếp tục được duy trì và gia tăng ở tuần thứ ba và tuần thứ tư, với sự khác biệt lần lượt là -1,2 và -1,8 điểm, đều có ý nghĩa thống kê cao ($p < 0,0001$).

Khi phân tích mức độ giảm điểm VAS so với nền, sự khác biệt càng trở nên thuyết phục. Ở tuần thứ nhất, nhóm nhĩ hoàn ghi nhận mức giảm -0,7 điểm, cao hơn rõ rệt so với nhóm giả nhĩ hoàn (-0,1 điểm), với hiệu số trung bình -0,6 ($p < 0,0001$). Từ tuần thứ hai, mức giảm ngày càng mạnh mẽ, lần lượt là -1,3 điểm ở tuần 2, -1,7 điểm ở tuần 3 và đạt tới -2,3 điểm vào tuần thứ tư, tất cả đều có ý nghĩa thống kê cao. Những dữ liệu này cho thấy nhĩ hoàn kết hợp Tiêu phong tán không chỉ đem lại cải thiện sớm mà còn duy trì và gia tăng hiệu quả theo thời gian, khẳng định giá trị can thiệp trong thực tiễn lâm sàng.

Trong bối cảnh ngứa là một triệu chứng thường gặp, gây ảnh hưởng nặng nề đến chất lượng sống, đặc biệt ở các bệnh da liễu mạn tính. Việc phối hợp nhĩ hoàn với Tiêu phong tán đã thể hiện hiệu quả rõ rệt, nhanh chóng và có tính bền vững. Kết quả nghiên cứu cũng đặt ra một số triển vọng trong định hướng tiếp theo. Cần thiết tiến hành các nghiên cứu với thời gian theo dõi dài hơn, chẳng hạn 8 đến 12 tuần, để xác định khả năng duy trì hiệu quả, cũng như đánh giá tính an toàn toàn diện của phương pháp.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy nhu cầu sử dụng fexofenadine 60 mg giữa hai nhóm can thiệp có sự khác biệt rõ rệt theo thời gian. Ở tuần đầu, mức tiêu thụ trung bình giữa nhóm nhĩ hoàn ($0,2 \pm 0,5$) và nhóm giả nhĩ hoàn ($0,3 \pm 0,7$) gần như tương đương (MD = -0,1; 95 % CI: -0,3 đến 0,1; $p = 0,403$), cho thấy rằng tác động điều trị ở giai đoạn này chưa đủ mạnh để giảm nhu cầu dùng thuốc kháng histamin. Kể

từ tuần 2, khi nhóm nhĩ hoàn bắt đầu sử dụng fexofenadine ít hơn nhóm giả với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (tuần 2: MD = -0,1; 95 % CI: -0,2 đến 0; p = 0,048; tuần 3: MD = -0,1; 95 % CI: -0,2 đến 0; p = 0,013). Cuối cùng, đến tuần 4, cả hai nhóm không còn nhu cầu sử dụng fexofenadine.

Những phát hiện này không chỉ chứng minh tác dụng giảm triệu chứng của nhĩ hoàn mà còn hé lộ tiềm năng giảm sự phụ thuộc vào thuốc kháng histamin trong một thời gian theo dõi ngắn. Trong khi đó, các nghiên cứu quốc tế cũng ghi nhận công dụng tương tự. Một thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm chứng đã cho thấy nhóm châm cứu sử dụng ngày dùng kháng histamine ít hơn đáng kể so với nhóm châm cứu giả (MD = -4,49 ngày so với nhóm giả; p = 0,01) và so với chỉ dùng thuốc (MD = -9,15 ngày; p < 0,001) [184].

Những dữ liệu này tạo nên một cơ sở khoa học cho luận điểm rằng can thiệp YHCT như nhĩ hoàn kết hợp có thể đóng vai trò bổ sung hữu ích trong quản lý dị ứng, giúp giảm nhu cầu dùng thuốc YHHĐ, điều đặc biệt có ý nghĩa trong những tình huống người bệnh lo ngại về tác dụng phụ, chi phí hoặc muốn tiếp cận điều trị toàn diện. Ngoài ra, đến tuần 4 ở nhóm giả nhĩ hoàn cũng không còn nhu cầu sử dụng fexofenandine, điều đó chứng minh được hiệu quả tác dụng của Tiêu phong tán trên bệnh lý AD. Với thành phần chủ yếu là các bị thuốc khu phong, thanh nhiệt, trừ thấp, bài thuốc Tiêu phong tán đã cho thấy tác dụng trên triệu chứng ngứa sau 4 tuần can thiệp.

4.3.2. Cải thiện chất lượng cuộc sống

Kết quả nghiên cứu cho thấy chất lượng cuộc sống của người bệnh được cải thiện theo thời gian ở cả hai nhóm, tuy nhiên mức độ cải thiện ở nhóm nhĩ hoàn kết hợp Tiêu phong tán vượt trội hơn so với nhóm giả nhĩ hoàn kết hợp Tiêu phong tán. Ở tuần 0 và tuần 1, sự khác biệt trung bình điểm DLQI giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05), cho thấy hiệu quả can thiệp chưa được biểu hiện rõ trong giai đoạn đầu. Tuy nhiên, từ tuần 2 trở đi, nhóm nhĩ hoàn bắt đầu xuất hiện xu hướng cải thiện tốt hơn và đến tuần 3 và tuần 4, sự khác biệt này đạt được ý nghĩa thống kê (MD = -2,2; 95% CI: -3,9 đến -0,5; p = 0,012 tại tuần 3; và MD = -1,8; 95% CI: -3,4 đến -0,2; p = 0,036 tại tuần 4). Như vậy, có thể nhận định rằng liệu pháp nhĩ hoàn kết hợp với Tiêu phong tán mang lại lợi ích bổ sung rõ rệt so với giả nhĩ hoàn, đặc biệt từ tuần 3 của quá trình điều trị.

Tuy nhiên, khi xem xét khía cạnh ý nghĩa lâm sàng, cần đối chiếu với khái niệm MCID của thang đo DLQI. Theo Shikiar và cộng sự, ngưỡng MCID của DLQI trong các bệnh da mạn tính dao động từ 2,24 đến 3,10 điểm [185]. Nghiên cứu của Basra và cộng sự (2015) [186] thậm chí đề xuất ngưỡng cao hơn, khoảng 3,3 đến 4 điểm, để phản ánh sự cải thiện mà người bệnh thực sự cảm nhận được. Các đồng thuận gần đây cũng cho rằng giá trị 4 điểm là ngưỡng thực tiễn và được áp dụng rộng rãi trong nghiên cứu lâm sàng [187]. Khi so sánh với ngưỡng này, sự khác biệt giữa hai nhóm tại tuần 3 (-2,2 điểm) và tuần 4 (-1,8 điểm) tuy đạt ý nghĩa thống kê nhưng chưa đạt đến mức cải thiện có ý nghĩa lâm sàng theo chuẩn MCID ≥ 4 điểm. Điều này có nghĩa là, mặc dù liệu pháp nhĩ hoàn đem lại lợi ích rõ rệt trên phương diện thống kê, nhưng mức cải thiện trung bình chưa đủ để phần lớn người bệnh nhận thấy sự thay đổi rõ ràng trong đời sống hàng ngày so với giả nhĩ hoàn.

Tuy nhiên, cần lưu ý rằng phân tích trung bình đôi khi có thể che lấp sự khác biệt trong đáp ứng cá nhân. Một số người bệnh có thể đã đạt mức cải thiện DLQI ≥ 4 điểm, nghĩa là hiệu quả lâm sàng thật sự. Việc kéo dài thời gian theo dõi có thể giúp xác định liệu hiệu quả tích lũy của nhĩ hoàn có thể vượt ngưỡng MCID sau 6 – 8 tuần, thay vì chỉ dừng lại ở mốc 4 tuần. Ngoài ra, các nghiên cứu định tính thông qua phỏng vấn người bệnh cũng rất cần thiết để khẳng định cải thiện được phản ánh trên số liệu có thực sự chuyển hóa thành trải nghiệm tích cực trong đời sống hay không.

Kết quả nghiên cứu này củng cố giả thuyết rằng việc kết hợp nhĩ hoàn với Tiêu phong tán mang lại hiệu quả cao hơn so với giả nhĩ hoàn trong việc cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh, đặc biệt từ tuần 3 của can thiệp. Tuy mức cải thiện trung bình chưa vượt qua ngưỡng MCID theo các tiêu chuẩn quốc tế, nhưng kết quả đạt được có giá trị gợi mở quan trọng, chứng minh rằng nhĩ hoàn là một phương pháp hỗ trợ tiềm năng. Điều này đặt nền móng cho những nghiên cứu sâu hơn trong tương lai, với thời gian can thiệp kéo dài hơn, cỡ mẫu lớn hơn và phân tích đa tầng nhằm khẳng định chắc chắn giá trị lâm sàng của liệu pháp này.

Dưới góc nhìn YHCT, mỗi người bệnh có một thể chất khác nhau và có thể thay đổi khi các đặc tính bẩm sinh và thu nhận bị ảnh hưởng sau khi sinh. Từ đó, hình thành một cơ thể có trạng thái sinh lý, tâm lý và tinh thần tương đối ổn định [188]. Do đó, đáp ứng với nhĩ hoàn và Tiêu phong tán không thể đồng đều tuyệt đối. Theo YHCT, sự khác

biệt trong đáp ứng của người bệnh với liệu pháp nhĩ hoàn kết hợp Tiêu phong tán phản ánh nguyên tắc biện chứng luận trị. Mỗi cá thể sở hữu thể chất riêng, do đó mức cải thiện lâm sàng có thể khác nhau, ngay cả khi điểm DLQI chưa thay đổi đáng kể. Cụ thể, những người bệnh với chính khí suy yếu nhưng phong thấp nhiệt chưa thịnh thường chỉ cần điều hòa khí huyết là đã cảm nhận cải thiện giấc ngủ, ngứa và sinh hoạt, mặc dù DLQI chưa phản ánh đầy đủ. Ngược lại, người bệnh có tà khí sâu và dai dẳng cần liệu trình dài hơn mới vượt qua ngưỡng cảm nhận cá nhân, mức cải thiện mà chính người bệnh thấy khác biệt trước khi DLQI ghi nhận thay đổi hoặc đạt MCID. Như vậy, giải thích kết quả DLQI cần kết hợp phân tích thống kê quần thể với đánh giá cá thể hóa, nhằm nhận diện nhóm cơ địa nhạy cảm hơn với nhĩ hoàn, tối ưu hóa cá thể hóa liệu trình và hướng nghiên cứu tiếp theo về các biện pháp điều trị phù hợp từng thể chất, đồng thời tăng giá trị ứng dụng thực tiễn của liệu pháp trong quản lý viêm da cơ địa theo YHCT.

4.3.3. Hiệu quả làm mù

Để giảm thiểu hiệu ứng giả dược, đặc biệt liên quan đến các đánh giá chủ quan của người bệnh, bên cạnh làm mù người đánh giá thu thập kết quả và nghiên cứu cũng đã làm mù người bệnh bằng can thiệp nhĩ hoàn giả.

Việc làm mù, hay còn gọi là che giấu thông tin về phân bổ can thiệp, được công nhận rộng rãi là một thành phần phương pháp luận nền tảng trong các RCT nhằm bảo vệ tính hợp lệ nội tại của nghiên cứu [189]. Tầm quan trọng của nó bắt nguồn từ khả năng giảm thiểu nhiều nguồn sai lệch tiềm tàng, mà nếu không được kiểm soát, có thể ảnh hưởng định lượng đến kết quả nghiên cứu. Các bằng chứng thực nghiệm từ các phân tích tổng hợp quy mô lớn đã chứng minh một cách thuyết phục rằng việc thiếu làm mù có xu hướng làm phóng đại đáng kể mức độ ảnh hưởng của các phương pháp điều trị tích cực. Một khi sai lệch được đưa vào từ bất kỳ nguồn nào trong số này, không có kỹ thuật phân tích nào có thể điều chỉnh một cách đáng tin cậy cho hạn chế này [190].

Mặc dù tầm quan trọng của việc làm mù đã được nhấn mạnh trong tuyên bố CONSORT (Mục 11b) như một yêu cầu báo cáo thiết yếu, một thực tế đáng lo ngại là phần lớn các thử nghiệm được mô tả là mù đôi lại không báo cáo đầy đủ bằng chứng về sự thành công của quy trình làm mù [189]. Tình trạng thiếu báo cáo nghiêm trọng này làm suy yếu độ tin cậy của các kết quả được công bố và cản trở việc diễn giải chính xác

hiệu quả điều trị. Trong bối cảnh đó, việc phân tích chi tiết và định lượng hiệu quả làm mù trong nghiên cứu này, sử dụng cả chỉ số làm mù James (James BI) và chỉ số làm mù Bang (Bang BI), thể hiện một nỗ lực minh bạch và nghiêm ngặt về mặt phương pháp luận. Điều này đặc biệt có ý nghĩa trong lĩnh vực các can thiệp không dùng thuốc, chẳng hạn như các liệu pháp thủ công hoặc châm cứu, tại đây việc tạo ra một giả dược (sham) thuyết phục và duy trì tình trạng mù là một thách thức đáng kể nhưng lại cực kỳ quan trọng, nhất là khi các kết cục nghiên cứu mang tính chủ quan cao [191]. Việc đánh giá và báo cáo một cách có hệ thống về hiệu quả làm mù không chỉ là một thủ tục kiểm tra, mà còn là một thành phần cơ bản của phương pháp khoa học, giúp nâng cao độ tin cậy và khả năng diễn giải của các kết quả thử nghiệm.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy một mô hình giải mù rõ rệt trong nhóm can thiệp thật (Nhĩ hoàn) song song với một mô hình đoán ngược nghịch lý trong nhóm can thiệp giả (Giả nhĩ hoàn), gợi ý một sự tương tác phức tạp giữa các tín hiệu cảm giác và tâm lý của người tham gia.

Phân tích sâu hơn vào nhóm can thiệp nhĩ hoàn thật, dữ liệu cho thấy sự giải mù đáng kể. Có 53 người tham gia, chiếm 68,8%, đã đoán chính xác rằng họ đã nhận được can thiệp thật. Sự mất cân bằng này được định lượng một cách hiệu quả bằng chỉ số Bang BI, một công cụ thống kê được thiết kế để đánh giá hiệu quả làm mù cho từng nhánh điều trị riêng biệt, có hiệu chỉnh yếu tố đoán đúng do may rủi [191]. Giá trị Bang BI cho nhóm này là 0,532, một con số dương đáng kể, cho thấy sự chệch hướng rõ rệt khỏi việc đoán ngẫu nhiên (tương ứng với Bang BI bằng 0) và tiến gần đến việc nhận dạng chính xác hoàn toàn can thiệp (tương ứng với Bang BI bằng 1) [192]. Tầm quan trọng của phát hiện này được củng cố bởi khoảng tin cậy 95% của chỉ số, dao động từ 0,365 đến 0,699. Việc toàn bộ khoảng tin cậy này nằm trên 0 cung cấp bằng chứng thống kê mạnh mẽ rằng sự giải mù quan sát được không phải là kết quả của sự ngẫu nhiên. Hơn nữa, giá trị 0,532 nằm ngoài phạm vi từ -0,2 đến 0,2, một ngưỡng thường được chấp nhận trong y văn để xác định việc làm mù thành công [192].

Nguyên nhân của sự giải mù này có thể bắt nguồn từ bản chất của can thiệp vật lý. Không giống như một viên thuốc giả dược trợ về mặt dược lý, một can thiệp vật lý thật sự thường tạo ra các tín hiệu cảm giác thân thể đặc trưng mà khó có thể tái tạo một cách hoàn hảo trong nhóm giả. Trong các thử nghiệm về châm cứu, cảm giác đặc khí –

một cảm giác tê, tức, hoặc nặng cục bộ – thường được xem là một dấu hiệu của việc châm kim chính xác và có thể là một manh mối mạnh mẽ cho người tham gia [193]. Tương tự, can thiệp nhĩ hoàn bằng kim đã tạo ra các cảm giác châm kim, đau nhẹ, hoặc các phản ứng sinh lý cục bộ khác biệt so với can thiệp giả. Ngoài ra, các tác dụng phụ nhỏ nhưng đặc trưng, chẳng hạn như đau nhức tại chỗ hoặc kích ứng da sau can thiệp, cũng có thể cung cấp thông tin về sự phân bổ nhóm.

Sự giải mù trong nhánh can thiệp thật mang một hàm ý quan trọng rằng kết quả đo lường được ở nhóm này không chỉ phản ánh tác động sinh lý đặc hiệu của can thiệp. Thay vào đó, nó là một thước đo tổng hợp, bao gồm cả hiệu ứng đặc hiệu và một phần hiệu ứng không đặc hiệu đáng kể, được thúc đẩy bởi tác động tâm lý của việc biết rằng mình đang nhận được điều trị thật. Khi người tham gia tin rằng họ đang được điều trị tích cực, kỳ vọng của họ sẽ tăng lên, có thể kích hoạt các phản ứng giống giả được mạnh mẽ, ảnh hưởng đến sự tuân thủ các khía cạnh khác của quy trình và làm sai lệch báo cáo của họ về các kết quả chủ quan [190]. Do đó, hiệu quả điều trị quan sát được trong nhánh này có nguy cơ bị phóng đại. Phát hiện này cũng nhấn mạnh một thách thức nhận thức luận cơ bản trong nghiên cứu can thiệp không dùng thuốc rằng việc làm mù hoàn hảo gần như là không thể. Mục tiêu thực tế có thể không phải là đạt được sự che giấu tuyệt đối, mà là hiểu và định lượng được mức độ và hướng của sự giải mù để có thể diễn giải kết quả một cách phù hợp và thận trọng.

Trái ngược hoàn toàn với tình hình ở nhóm can thiệp thật, kết quả từ nhóm giả nhĩ hoàn lại cho thấy một hiện tượng nghịch lý nhưng đầy ý nghĩa. Trong nhóm này, có đến 40 người tham gia (52,6%) đã đoán sai rằng họ nhận được can thiệp thật, trong khi chỉ có 19 người (25%) đoán đúng rằng họ nhận được can thiệp giả. Mô hình đoán ngược này được phản ánh qua chỉ số Bang BI âm, với giá trị là -0,276. Một giá trị Bang BI âm cho thấy một xu hướng có hệ thống của người tham gia trong việc đoán ngược lại với sự phân bổ thực tế của họ [194]. Tương tự như nhóm can thiệp thật, ý nghĩa thống kê của mô hình này được xác nhận bởi 95% CI dao động từ -0,464 đến -0,088. Việc toàn bộ khoảng tin cậy này nằm dưới 0 chứng tỏ rằng xu hướng đoán ngược này không phải là một sự kiện ngẫu nhiên mà là một phản ứng có hệ thống đối với can thiệp giả [192]. Thay vì xem đây là một thất bại, kết quả này thực chất là một minh chứng cho sự thành công vượt trội của thiết kế can thiệp giả.

Can thiệp giả nhĩ hoàn không chỉ không thể phân biệt được với can thiệp thật đối với nhiều người, mà nó còn thuyết phục đến mức tạo ra kỳ vọng rằng đó chính là một phương pháp điều trị tích cực. Đây là một đặc điểm quan trọng của một đối chứng giả được hiệu quả, đặc biệt trong các thử nghiệm về liệu pháp vật lý, nơi mà sự tương tác và quy trình thực hiện đóng một vai trò lớn trong việc tạo ra các hiệu ứng không đặc hiệu. Mô hình này không phải là duy nhất trong lĩnh vực nghiên cứu này. Các phân tích tổng hợp và tổng quan hệ thống về các thử nghiệm châm cứu đã chỉ ra rằng sự kết hợp giữa một chỉ số Bang BI dương ở nhóm châm cứu thật và một chỉ số Bang BI âm ở nhóm châm cứu giả là một phát hiện phổ biến và thậm chí là đặc trưng [194].

Một phân tích tổng hợp gần đây cho thấy Bang BI trung bình trong các thử nghiệm châm cứu là 0,41 cho nhóm thật và -0,24 cho nhóm giả, những con số tương đồng đáng kể với kết quả của nghiên cứu này [195]. Điều này cho thấy rằng mô hình quan sát được không phải là một sự bất thường mà phù hợp với các mô hình đã được thiết lập trong lĩnh vực. Sự thành công của đối chứng giả trong việc tạo ra kỳ vọng tích cực có khả năng đã gây ra một đáp ứng giả được mạnh mẽ trong nhóm đối chứng. Khi người tham gia tin rằng họ đang nhận được một phương pháp điều trị hiệu quả, họ có nhiều khả năng trải nghiệm sự cải thiện triệu chứng hơn so với những người hoài nghi hoặc tin rằng họ đang ở trong nhóm đối chứng [190]. Chỉ số Bang BI âm là bằng chứng định lượng trực tiếp cho thấy phần lớn người tham gia trong nhóm giả có niềm tin này. Do đó, rất có thể đáp ứng giả được trong nhánh giả đã được tăng cường đáng kể.

Đáp ứng giả được được tăng cường này trong nhóm đối chứng tạo ra một tác động nghịch lý đối với kết quả chính của thử nghiệm. Trong khi sự giải mù ở nhóm can thiệp thật có thể làm tăng hiệu quả biểu kiến của nó, đáp ứng giả được mạnh mẽ ở nhóm giả cũng làm tăng kết quả ở nhóm đối chứng. Điều này có thể làm giảm sự khác biệt rõ ràng quan sát được giữa 2 nhóm, có khả năng che khuất một hiệu quả điều trị thực sự và làm tăng nguy cơ sai lầm loại II (kết luận sai rằng không có sự khác biệt trong khi thực tế là có). Đây là một kết luận quan trọng và không hề hiển nhiên, nó trực tiếp thách thức giả định đơn giản rằng bất kỳ sự thất bại nào của việc làm mù đều tự động dẫn đến việc đánh giá quá cao hiệu quả điều trị.

Khi xem xét tổng thể thử nghiệm, chỉ số James BI cung cấp một cái nhìn toàn cục về hiệu quả làm mù. Với giá trị là 0,537 (95% CI: 0,466 - 0,61), chỉ số này cho thấy việc

làm mù tổng thể ở mức chấp nhận được [196]. Tuy nhiên, việc chỉ dựa vào chỉ số tổng hợp này sẽ là một sự đơn giản hóa quá mức và có thể gây hiểu lầm. Chỉ số James BI, bằng cách tính trung bình trên cả hai nhóm, đã vô tình che khuất các động lực đối lập và tinh vi đang diễn ra trong từng nhánh điều trị. Sự phong phú của câu chuyện nằm ở việc phân tích các chỉ số Bang BI riêng biệt cho từng nhóm, vốn tiết lộ một động lực quan trọng của sự giải mù đồng thời với sự lừa dối thành công. Điều này đặt ra một câu hỏi trung tâm rằng tại sao một tỷ lệ lớn người tham gia ở cả hai nhóm (68,8% ở nhóm thật và 52,6% ở nhóm giả) lại tin rằng họ đã nhận được can thiệp thật? Hiện tượng này có thể được giải thích thông qua lăng kính tâm lý học của người tham gia và sai lệch lựa chọn trong các thử nghiệm lâm sàng về y học bổ sung và thay thế (CAM). Những người tình nguyện tham gia các thử nghiệm về các liệu pháp như châm cứu thường làm vậy vì họ có sẵn niềm tin tích cực vào liệu pháp đó hoặc hy vọng lớn vào sự thành công của nó [197]. Điều này tạo ra một sai lệch kỳ vọng mạnh mẽ ngay từ đầu. Mong muốn nhận được một phương pháp điều trị cụ thể có thể ảnh hưởng đến nhận thức và báo cáo của họ [198]. Người tham gia có thể đã được mời về mặt tâm lý để diễn giải bất kỳ cảm giác nào hoặc bất kỳ sự cải thiện nào được nhận thấy như là bằng chứng cho việc họ đang ở trong nhóm can thiệp thật. Hơn nữa, chính bối cảnh trị liệu – sự quan tâm từ các nhà nghiên cứu, quy trình và môi trường lâm sàng có thể tăng cường thêm các hiệu ứng không đặc hiệu này và củng cố niềm tin vào sự đáng tin cậy của việc điều trị, bất kể họ được phân bổ vào nhóm nào [199].

Theo đó, dữ liệu làm mù không chỉ đơn thuần phản ánh nhận thức cảm giác mà còn đóng vai trò như một chỉ số định lượng cho bối cảnh tâm lý cơ bản của những người tham gia thử nghiệm. Nó tiết lộ một quần thể không trung lập mà là những cá nhân tích cực hy vọng và có khuynh hướng tin vào hiệu quả của can thiệp mà họ đang nhận. Điều này cho thấy bất kỳ kết quả hiệu quả nào cũng phải được diễn giải trong bối cảnh của một quần thể người bệnh có tính ám thị cao và đầy hy vọng, nơi mà các hiệu ứng không đặc hiệu có khả năng chiếm ưu thế. Điều này cũng làm nổi bật một nghịch lý làm mù tiềm tàng trong nghiên cứu YHCT, một đối chứng giả phải đủ thuyết phục để duy trì tình trạng mù (tức là tạo ra một chỉ số BI gần 0 hoặc âm), nhưng trong một quần thể có niềm tin tích cực sẵn có cao, một giả dược có độ tin cậy cao có thể tạo ra một đáp ứng giả dược mạnh mẽ đến mức nó có thể xóa nhòa bất kỳ tín hiệu điều trị tiềm năng nào từ can thiệp thật. Do đó, chính hành động tạo ra một đối chứng nghiêm ngặt về mặt phương

pháp luận lại có thể dẫn đến một thử nghiệm âm tính về mặt thống kê, ngay cả khi can thiệp thật có tác động đặc hiệu.

Tổng hợp lại các phân tích, kết quả đánh giá hiệu quả làm mù của nghiên cứu này mang một bản chất 2 mặt. Một mặt, sự giải mù trong nhóm nhĩ hoàn được chứng minh bằng chỉ số Bang BI dương và có ý nghĩa thống kê, có khả năng làm phóng đại hiệu quả quan sát được trong nhóm đó. Mặt khác, sự thành công trong việc đánh lừa người tham gia ở nhóm giả nhĩ hoàn được thể hiện qua chỉ số Bang BI âm và có ý nghĩa thống kê, cho thấy một đối chứng có độ tin cậy cao, có khả năng đã tạo ra một đáp ứng giả dược mạnh mẽ. Điều này có thể đã làm tăng hiệu quả quan sát được trong nhóm đối chứng và do đó làm giảm sự khác biệt rỗng giữa các nhóm. Sẽ là một sai lầm nếu đơn giản cho rằng sự thất bại của việc làm mù đã dẫn đến việc đánh giá quá cao hiệu quả điều trị. Cần thừa nhận rằng bản thân việc đánh giá làm mù cũng có những hạn chế. Tuy nhiên, bất chấp những hạn chế này, có thể kết luận rằng việc đánh giá toàn diện hiệu quả làm mù trong nghiên cứu này không phải là một thất bại, mà là một thành công về mặt phương pháp luận. Nó đã cung cấp những hiểu biết định lượng về các động lực tâm lý và phương pháp luận phức tạp của thử nghiệm. Những phát hiện này không làm mất giá trị của thử nghiệm, mà ngược lại, làm phong phú thêm việc diễn giải nó, đòi hỏi các kết quả hiệu quả chính phải được xem xét không phải một cách cô lập, mà thông qua một lăng kính tinh vi được cung cấp bởi phân tích làm mù này. Điều này nhấn mạnh sự cần thiết tuyệt đối cho các thử nghiệm trong tương lai trong lĩnh vực này không chỉ cố gắng làm mù một cách mạnh mẽ mà còn phải đo lường và báo cáo một cách tỉ mỉ sự thành công của nó bằng cách sử dụng các chỉ số riêng biệt cho từng nhóm như chỉ số Bang BI.

4.4. Cải thiện nồng độ IgE toàn phần

Mặc dù IgE huyết thanh toàn phần có độ đặc hiệu thấp so với các Cytokine IL-4, IL-13, IL-31... được xem là chìa khóa của sinh bệnh học trong AD, nhưng IgE tăng vẫn là 1 tiêu chí quan trọng trong tiêu chuẩn chẩn đoán AD theo ADD 2014. Do đó, việc đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị YHCT (bài thuốc Tiêu phong tán, nhĩ hoàn) đối với AD thông qua xét nghiệm IgE huyết thanh toàn phần vẫn có giá trị, đặc biệt khi vai trò là kết cục phụ, đi kèm kết cục chính là thang điểm lâm sàng SCORAD và bộ câu hỏi DLQI. Bên cạnh đó, so với xét nghiệm đo lường các Cytokine thì IgE huyết thanh toàn phần là một xét nghiệm đã được chuẩn hóa, có ngưỡng chuẩn thống nhất, chi phí

thấp, sẵn có tại nhiều cơ sở y tế, thuận lợi cho việc đo lường ở nhiều thời điểm, phù hợp và khả thi với bối cảnh nghiên cứu lâm sàng tại Việt Nam.

Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng sau 4 tuần can thiệp, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự thay đổi nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh giữa nhóm sử dụng Tiêu phong tán kết hợp nhĩ hoàn và nhóm kết hợp giả nhĩ hoàn ($p = 0,7390$). MD giữa 2 nhóm chỉ là 2,3 IU/mL, với 95% CI rất rộng (-24,1 đến 28,9) và chứa giá trị 0, củng cố thêm cho kết luận về sự thiếu vắng hiệu quả rõ rệt. Hơn nữa, trung vị IgE ở cả 2 nhóm đều không thay đổi đáng kể so với thời điểm ban đầu. Nhìn bề ngoài, kết quả này có thể được diễn giải là một bằng chứng cho thấy liệu pháp bổ sung nhĩ hoàn không mang lại lợi ích sinh học nào trên phương diện điều hòa miễn dịch thể dịch qua trung gian IgE trong một khoảng thời gian ngắn. Tuy nhiên, một phân tích sâu hơn, đặt trong bối cảnh phức tạp của sinh lý bệnh học dị ứng và các bằng chứng khoa học hiện có về cơ chế tác động của YHCT, sẽ cho thấy một bức tranh đa chiều và nhiều sắc thái hơn.

Kết quả này không nhất thiết phủ nhận tiềm năng điều trị của can thiệp, mà thay vào đó, nó đặt ra những câu hỏi quan trọng về sự phù hợp của chỉ dấu sinh học IgE toàn phần, thời gian theo dõi và bản chất cơ chế tác động của các liệu pháp điều hòa miễn dịch phức hợp như Tiêu phong tán và nhĩ hoàn. Dữ liệu ban đầu của nghiên cứu đã chỉ ra một đặc điểm cố hữu của các quần thể người bệnh mắc bệnh dị ứng rằng sự phân bố rất rộng của nồng độ IgE toàn phần, với sự hiện diện của nhiều giá trị ngoại biên, đặc biệt là các giá trị rất cao trên 1000 IU/mL. Tính không đồng nhất và dao động lớn giữa các cá thể này không phải là một sự bất thường, mà là một đặc tính được ghi nhận rộng rãi trong các bệnh lý cơ địa dị ứng như AD và mày đay mạn tính [7,200].

Sự biến thiên sinh học nội tại này tạo ra một nhiễu nền thống kê đáng kể, đòi hỏi cỡ mẫu rất lớn hoặc một hiệu ứng điều trị cực kỳ mạnh mẽ mới có thể phát hiện được sự thay đổi có ý nghĩa thống kê. Do đó, câu hỏi trọng tâm cần được làm rõ không chỉ đơn thuần là liệu pháp có hiệu quả hay không, mà là liệu việc không quan sát thấy sự thay đổi nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh sau 4 tuần có thực sự phản ánh sự thiếu hiệu quả điều trị, hay nó chỉ ra những hạn chế của chính chỉ dấu sinh học và khung thời gian nghiên cứu trong việc nắm bắt các tác động điều hòa miễn dịch tinh vi của liệu pháp.

Để diễn giải một cách thấu đáo kết quả này, cần phải xem xét đến một nghịch lý đã được ghi nhận trong y văn là sự thiếu tương quan giữa cải thiện lâm sàng và thay đổi nồng độ IgE huyết thanh khi đánh giá các liệu pháp YHCT. Nhiều nghiên cứu chất lượng cao đã chứng minh rằng các can thiệp như thuốc thảo dược và châm cứu có thể mang lại sự cải thiện đáng kể về các triệu chứng lâm sàng mà không làm thay đổi nồng độ IgE toàn phần trong một khoảng thời gian ngắn đến trung hạn. Một phân tích tổng hợp quy mô lớn trên 8 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng chất lượng cao về việc sử dụng thuốc YHCT trong điều trị AD đã kết luận rằng thuốc YHCT giúp cải thiện đáng kể mức độ nghiêm trọng và diện tích tổn thương da (đánh giá qua các thang điểm EASI, SCORAD) cũng như chất lượng giấc ngủ. Tuy nhiên, kết quả lại cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ IgE giữa nhóm điều trị và nhóm giả dược (MD, -62,76; 95% CI, -809,58 đến 684,05; $p = 0,87$) [89].

Tương tự, một nghiên cứu về châm cứu trong điều trị viêm mũi dị ứng dai dẳng, mặc dù ghi nhận hiệu quả lâm sàng qua đánh giá chủ quan của bệnh nhân, cũng báo cáo rằng không phát hiện được sự thay đổi trong IgE đặc hiệu hoặc IgE toàn phần ở cả hai nhóm [201]. Những bằng chứng này cung cấp một cơ sở khoa học vững chắc để cho rằng kết quả quan sát được trong nghiên cứu hiện tại không phải là một trường hợp cá biệt, mà là một phần của một quy luật chung. Điều này cho thấy cơ chế tác động của Tiêu phong tán và nhĩ hoàn có thể không nhắm trực tiếp vào việc ức chế sản xuất IgE một cách nhanh chóng, mà thay vào đó, chúng tác động lên các khía cạnh khác, có thể là ở hạ nguồn hoặc thượng nguồn của chuỗi phản ứng dị ứng.

Sự thiếu vắng thay đổi của IgE huyết thanh trong 4 tuần có thể được giải thích một cách hợp lý bởi chính các đặc tính dược động học và sinh học phức tạp của IgE. Cần phải phân biệt rõ ràng giữa 2 khoang IgE chính trong cơ thể gồm IgE lưu hành tự do trong huyết thanh và IgE gắn trên bề mặt tế bào. IgE trong huyết thanh có thời gian bán hủy rất ngắn, chỉ khoảng 2-3 ngày [200]. Đây là một phân tử tương đối không bền, phản ánh sự cân bằng động giữa quá trình sản xuất gần đây và quá trình thanh thải. Ngược lại, IgE gắn vào các thụ thể có ái lực cao FcεRI trên bề mặt các tế bào mast và bạch cầu ái kiềm trong các mô (đặc biệt là da và niêm mạc) mới là tác nhân chính gây ra các triệu chứng dị ứng khi có sự tiếp xúc với dị nguyên [202]. Loại IgE gắn kết này có thời gian bán hủy dài hơn rất nhiều, được ước tính vào khoảng 16-20 ngày ở da và

có thể tồn tại trong vài tuần đến vài tháng [200]. Do đó, một can thiệp điều trị kéo dài 4 tuần, ngay cả khi nó có khả năng ức chế hoàn toàn việc sản xuất IgE mới ngay từ ngày đầu tiên, cũng khó có thể tạo ra một sự sụt giảm đáng kể trong tổng lượng IgE đã gắn sẵn trên các tế bào mast. Lượng IgE tồn tại từ trước này vẫn đủ khả năng để khởi phát các phản ứng dị ứng trong suốt thời gian nghiên cứu và cả sau đó. IgE huyết thanh, mặc dù dễ đo lường, chỉ chiếm một phần rất nhỏ trong tổng lượng IgE của cơ thể và không phản ánh đầy đủ trạng thái miễn cảm ở cấp độ mô [200]. Vì vậy, việc kỳ vọng một sự thay đổi lớn ở chỉ số này trong một khoảng thời gian ngắn là không thực tế về mặt sinh học và có thể dẫn đến những diễn giải sai lầm về hiệu quả của liệu pháp.

Có thể cơ chế tác động không tập trung vào việc giảm IgE một cách trực tiếp, nhưng Tiêu phong tán và nhĩ hoàn có thể cải thiện tình trạng bệnh lý dị ứng thông qua những con đường khác nhau. Các bằng chứng từ nghiên cứu dược lý hiện đại và y học thực chứng cho thấy cả hai liệu pháp này đều sở hữu các cơ chế tác động đa đích, ảnh hưởng đến nhiều khía cạnh của hệ thống miễn dịch. Tiêu phong tán, một bài thuốc cổ phương được sử dụng rộng rãi để điều trị các bệnh da liễu do phong nhiệt hoặc phong thấp nhiệt theo lý luận YHCT, đã được chứng minh là có các đặc tính chống viêm, chống ngứa, điều hòa miễn dịch và chống dị ứng mạnh mẽ [203,204]. Một trong những cơ chế quan trọng nhất của nó là khả năng ổn định màng tế bào mast, ức chế quá trình giải phóng hạt và do đó ngăn chặn sự phóng thích các chất trung gian gây viêm như histamin [88]. Cơ chế này tác động ở hạ nguồn, có thể làm giảm các triệu chứng lâm sàng ngay cả khi các tế bào mast vẫn còn được bao phủ bởi một lượng lớn IgE.

Hơn nữa, sinh bệnh học của các bệnh dị ứng được đặc trưng bởi sự chiếm ưu thế của đáp ứng miễn dịch loại Th2, vốn sản xuất các cytokine như IL-4 và IL-5 để thúc đẩy quá trình chuyển lớp isotype của kháng thể sang IgE. Các nghiên cứu cho thấy Tiêu phong tán có thể điều chỉnh sự mất cân bằng này bằng cách chuyển dịch đáp ứng miễn dịch theo hướng cân bằng hơn giữa Th1/Th2 hoặc tăng cường đáp ứng của tế bào T điều hòa (Treg). Các mô hình động vật đã chỉ ra rằng Tiêu phong tán làm giảm nồng độ các cytokine tiền viêm như yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF- α), IL-6 và IL-8. Bằng cách tái lập lại sự cân bằng của môi trường cytokine, Tiêu phong tán có thể làm giảm viêm và các triệu chứng một cách trực tiếp, độc lập với sự thay đổi nồng độ IgE toàn phần [35].

Trong khi đó, nhĩ hoàn bổ sung một cơ chế tác động riêng biệt nhưng có tính hỗ trợ là điều hòa thần kinh - miễn dịch. Châm cứu và các hình thức liên quan được cho là có khả năng khôi phục lại sự cân bằng Th1/Th2, tăng cường hoạt động của Th1 và ức chế chức năng của Th2. Một cơ chế quan trọng khác là khả năng làm tăng số lượng và chức năng của các tế bào Treg, vốn tiết ra các cytokine chống viêm như IL-10 và TGF- β để kìm hãm các đáp ứng miễn dịch quá mức [205]. Các nghiên cứu về nhĩ áp đã chứng minh khả năng thay đổi trực tiếp nồng độ cytokine trong tuần hoàn. Một nghiên cứu về đau thắt lưng mạn tính cho thấy liệu pháp nhĩ áp thực sự đã làm giảm các cytokine tiền viêm (IL-1 β , IL-2, IL-6) và tăng cytokine chống viêm IL-4 [141]. Điều này cho thấy một tác động chống viêm toàn thân rõ rệt. Các tác động này được trung gian hóa thông qua các con đường thần kinh - miễn dịch phức tạp, bao gồm con đường kháng viêm cholinergic qua trung gian thần kinh phế vị [206].

Việc kích thích các huyệt vị trên loa tai có thể điều chỉnh hoạt động của hệ thần kinh trung ương, từ đó điều hòa các đáp ứng miễn dịch ở ngoại vi. Thuyết tế bào mast trong châm cứu của Song (Song's Mast Cell Theory of Acupuncture) còn cho rằng việc kích thích cơ học tại các huyệt vị, nơi có mật độ tế bào mast cao, có thể khởi phát các hiệu ứng điều hòa tại chỗ và toàn thân [207]. Như vậy, việc kết hợp Tiêu phong tán và nhĩ hoàn là một chiến lược hợp lý về mặt cơ chế. Tiêu phong tán mang lại tác động chống viêm và điều hòa miễn dịch toàn thân thông qua các thành phần hóa học của nó, trong khi nhĩ hoàn bổ sung một kích thích điều hòa thần kinh có mục tiêu, có thể điều chỉnh thêm sự cân bằng cytokine và làm giảm các tín hiệu gây viêm. Lợi ích lâm sàng có thể đến từ sự cộng hưởng của các hành động song song và bổ sung này lên chuỗi phản ứng viêm, thay vì một tác động hiệp đồng lên quá trình tổng hợp IgE.

Từ những phân tích trên, có thể thấy rằng các hạn chế về phương pháp luận của nghiên cứu đóng một vai trò quan trọng trong việc tạo ra kết quả âm tính đối với chỉ số IgE. Thời gian can thiệp 4 tuần là quá ngắn để quan sát những thay đổi sâu sắc trong bức tranh miễn dịch của một bệnh mạn tính. IgE được sản xuất bởi các tương bào có đời sống dài và việc thay đổi chức năng hoặc số lượng của chúng đòi hỏi một sự can thiệp điều trị bền bỉ và kéo dài. Các nghiên cứu trong tương lai cần được thiết kế với thời gian điều trị dài hơn đáng kể để cho phép các thay đổi miễn dịch ở tầng sâu hơn có đủ thời gian diễn ra và trở nên có thể đo lường được ở máu ngoại vi. Hơn nữa, bản thân chỉ số

IgE toàn phần trong huyết thanh là một chỉ dấu sinh học không hoàn hảo. Nó thiếu tính đặc hiệu vì đo lường tất cả các kháng thể IgE, không chỉ những kháng thể liên quan đến dị nguyên của người bệnh. Mức độ IgE cũng có thể dao động do nhiều yếu tố như phơi nhiễm dị nguyên, tuổi tác và các yếu tố khác, khiến nó trở thành một chỉ dấu nhiễu [208]. Sự biến thiên lớn này có thể dễ dàng che lấp một hiệu ứng điều trị ở mức độ nhỏ đến trung bình.

Tóm lại, việc không quan sát thấy sự thay đổi có ý nghĩa thống kê của nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh sau 4 tuần điều trị bằng Tiêu phong tán kết hợp nhĩ hoàn không nên được diễn giải một cách vội vã là bằng chứng của sự thất bại điều trị. Ngược lại, kết quả này hoàn toàn phù hợp với các bằng chứng khoa học chất lượng cao và có thể được giải thích một cách hợp lý bởi các đặc tính sinh học của IgE cũng như các cơ chế tác động đa dạng, không phụ thuộc vào IgE của cả Tiêu phong tán và nhĩ hoàn. Các liệu pháp này hoạt động như những liệu pháp mạng lưới, tác động đồng thời lên nhiều nút trong mạng lưới miễn dịch phức tạp, thay vì chỉ nhắm vào một mục tiêu duy nhất. Ý nghĩa lâm sàng quan trọng nhất rút ra từ phân tích này là các bác sĩ nên ưu tiên các kết quả lâm sàng và các kết quả do người bệnh báo cáo, chẳng hạn như thang điểm ngứa, chất lượng giấc ngủ và mức độ nghiêm trọng của tổn thương da (SCORAD hoặc EASI) làm thước đo chính để đánh giá hiệu quả của các liệu pháp này. Việc dựa vào sự thay đổi ngắn hạn của IgE toàn phần trong huyết thanh để đánh giá thành công hay thất bại có khả năng cao sẽ gây hiểu lầm.

Đối với các nghiên cứu trong tương lai, cần có một sự thay đổi trong phương pháp luận. Cần tiến hành các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với thời gian điều trị dài hơn và có giai đoạn theo dõi sau điều trị để đánh giá tính bền vững của hiệu quả. Các nghiên cứu này nên áp dụng một cách tiếp cận hệ thống, sử dụng một bộ chỉ dấu sinh học toàn diện hơn, bao gồm IgE đặc hiệu với các dị nguyên liên quan, số lượng bạch cầu ái toan, các cytokine then chốt của đáp ứng ($\text{IFN-}\gamma$), Th2 (IL-4, IL-5) và điều hòa (IL-10, TGF- β), cũng như các chỉ dấu chức năng của Treg (ví dụ Foxp3). Ngoài ra, việc phân tầng người bệnh dựa trên kiểu hình lâm sàng hoặc hồ sơ miễn dịch ban đầu (ví dụ, nhóm IgE cao so với bình thường) có thể giúp xác định các phân nhóm có khả năng đáp ứng tốt nhất với phương pháp điều trị tích hợp này.

4.5. Biến cố bất lợi của nhĩ hoàn

Nghiên cứu ghi nhận sự gia tăng đáng kể về tỷ lệ xuất hiện vết bầm máu tại chỗ trong nhóm nhĩ hoàn (9%) so với nhóm giả nhĩ hoàn (0%), với giá trị $p = 0,014$. Tương tự, tỷ lệ đau chói tại chỗ ở nhóm can thiệp cũng cao hơn một cách rõ rệt (14,1%) so với nhóm đối chứng (3,8%), với $RR = 3,7$ và giá trị $p = 0,025$, cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Ngược lại, không có sự khác biệt đáng kể nào được tìm thấy về tỷ lệ kích ứng da tại chỗ giữa hai nhóm (6,4% ở nhóm nhĩ hoàn so với 9% ở nhóm giả nhĩ hoàn, $p = 0,547$). Những phát hiện này cho phép đưa ra một diễn giải sơ bộ mang tính định hướng. Việc tỷ lệ đau chói và bầm máu tăng cao một cách có chọn lọc ở nhóm can thiệp chủ động cho thấy các biến cố này có khả năng là hệ quả trực tiếp từ thành phần tác động cơ học cốt lõi của liệu pháp nhĩ hoàn, cụ thể là việc tạo áp lực tập trung lên các huyết đạo trên loa tai. Trong khi đó, tỷ lệ kích ứng da tương đương ở cả hai nhóm gợi ý mạnh mẽ rằng đây là một tác dụng không đặc hiệu, nhiều khả năng bắt nguồn từ các vật liệu chung được sử dụng trong cả hai quy trình, chẳng hạn như băng dính y tế, thay vì do bản thân áp lực điều trị.

Những kết quả này mặc dù chỉ ra một số biến cố bất lợi tại chỗ, vẫn hoàn toàn phù hợp với sự đồng thuận rộng rãi trong y văn quốc tế, vốn xác định các liệu pháp loa tai nói chung và nhĩ hoàn nói riêng là các can thiệp tương đối an toàn [209]. Nhiều bài tổng quan hệ thống và phân tích gộp đã kết luận rằng hầu hết các biến cố bất lợi liên quan đến liệu pháp loa tai đều có đặc tính nhẹ, thoáng qua và có thể dung nạp tốt. Các biến cố bất lợi nghiêm trọng rất hiếm khi được báo cáo trong các RCT, củng cố vị thế của liệu pháp như một lựa chọn điều trị không dùng thuốc đầy hứa hẹn cho nhiều tình trạng bệnh lý khác nhau, bao gồm quản lý các loại đau cấp và mạn tính, cải thiện chứng mất ngủ và giảm các triệu chứng lo âu [210-212]. Do đó, các phát hiện của chúng tôi không làm thay đổi bức tranh tổng thể về tính an toàn của nhĩ hoàn mà thay vào đó, cung cấp thêm dữ liệu chi tiết và định lượng về hồ sơ các tác dụng phụ thường gặp nhất.

Việc so sánh chi tiết tỷ lệ các biến cố bất lợi cụ thể từ nghiên cứu của chúng tôi với dữ liệu từ các công trình lớn khác cho phép có một cái nhìn sâu sắc và đa chiều hơn. Các biến cố bất lợi phổ biến nhất được báo cáo cho nhĩ áp bao gồm kích ứng da tại chỗ, cảm giác khó chịu và đau hoặc tăng cảm tại điểm dán [209]. Tỷ lệ 14,1% đau chói ở nhóm can thiệp chủ động là một trong những phát hiện cốt lõi của nghiên cứu. Khi đối

chiếu, một phân tích gộp gần đây của Huang và cộng sự (2025) [213] về việc sử dụng nhĩ áp cho chứng mất ngủ ở người bệnh ung thư vú đã báo cáo một tỷ lệ đau thấp hơn đáng kể, chỉ 1,2%. Tương tự, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bầm máu là 9% ở nhóm nhĩ hoàn, trong khi phân tích gộp của Huang và cộng sự (2025) [213] báo cáo tỷ lệ này chỉ là 2,7%. Ngược lại, tỷ lệ kích ứng da trong nghiên cứu của chúng tôi (6,4% ở nhóm chủ động và 9% ở nhóm giả dược) là tương đồng và nằm trong khoảng dao động được báo cáo trong y văn, với phân tích gộp của Wu và cộng sự (2024) [213] ghi nhận tỷ lệ phản ứng dị ứng da là 3,9%. Việc không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm nhĩ hoàn và giả nhĩ hoàn trong nghiên cứu của chúng tôi là một bằng chứng mạnh mẽ, ủng hộ giả thuyết rằng biến cố này không liên quan đến thành phần áp lực điều trị mà là do các vật liệu dán. Sự khác biệt rõ rệt về tỷ lệ đau và bầm máu có thể xuất phát từ nhiều yếu tố, bao gồm cường độ hoặc thời gian áp lực được áp dụng, việc lựa chọn các huyết đạo nhạy cảm hơn, đặc biệt có thể do nghiên cứu chúng tôi sử dụng nhĩ hoàn bằng kim.

Để hiểu rõ tại sao các biến cố này xảy ra, cần phân tích cơ sở giải phẫu và sinh lý học của loa tai. Vết bầm máu là sự thoát mạch của máu từ các mao mạch bị vỡ sau chấn thương tù, chủ yếu do ứng suất kéo (tensile stress) bên trong thành mạch [214,215]. Khi áp lực được tác động, mô mềm bên dưới bị ép và giãn ra, kéo căng các mao mạch cho đến khi chúng bị vỡ [216]. Loa tai có một cấu trúc giải phẫu đặc biệt dễ bị tổn thương theo cơ chế này. Nó nhận được một nguồn cung cấp máu phong phú nhưng mỏng manh từ các nhánh của động mạch cảnh ngoài [217]. Lớp da ở mặt ngoài loa tai rất mỏng và dính chặt vào sụn bên dưới, với rất ít mô mỡ dưới da để làm lớp đệm. Sự thiếu hụt mô nâng đỡ này làm cho mạng lưới mao mạch dày đặc trở nên cực kỳ dễ bị tổn thương trước các lực kéo cơ học, giải thích cho tỷ lệ bầm máu 9% là một hệ quả trực tiếp và có thể dự đoán được. Về cảm giác đau chói, đây là một tín hiệu cảm thụ đau cảnh báo về tổn thương mô. Loa tai là một trong những cấu trúc cảm giác có sự phân bố thần kinh phức tạp nhất trên cơ thể, là vùng hội tụ của các sợi thần kinh cảm giác từ nhiều dây thần kinh lớn như dây thần kinh sinh ba (CN V), đám rối cổ (C2, C3), dây thần kinh lang thang (CN X) và dây thần kinh mặt (CN VII) [217]. Sự phân bố dày đặc này tạo ra một mật độ cực kỳ cao các thụ thể cảm thụ đau. Do đó, áp lực từ thiết bị nhĩ hoàn bằng kim cũng rất có khả năng kích thích các thụ thể này, dẫn đến cảm giác đau chói ở một tỷ lệ đáng kể người tham gia. Việc hai tác dụng phụ nổi bật nhất là bầm máu (biến cố mạch máu)

và đau (biến cố thần kinh) là hoàn toàn hợp lý và có thể dự đoán được, cung cấp một lời giải thích sinh lý bệnh học thống nhất cho mô hình kết quả của nghiên cứu.

Vai trò của nhóm đối chứng giả dược trong nghiên cứu này là cực kỳ quan trọng để củng cố các kết luận trên. Một trong những thách thức cơ bản trong các thử nghiệm về can thiệp vật lý là việc thiết kế một phương pháp đối chứng giả dược vừa không thể phân biệt được, vừa phải hoàn toàn trơ về mặt sinh lý [218]. Nhóm giả nhĩ hoàn trong nghiên cứu của chúng tôi, với tỷ lệ đau 3,8% và kích ứng da 9%, đã minh họa rõ ràng cho thách thức này, vì bất kỳ sự áp dụng vật lý nào cũng có thể gây ra các phản ứng cảm giác hoặc kích ứng da. Tỷ lệ kích ứng da 9% ở nhóm giả dược, do không khác biệt thống kê so với nhóm nhĩ hoàn thật, rõ ràng là một tác dụng không đặc hiệu của vật liệu. Trong khi đó, tỷ lệ đau 3,8% có thể được xem là nhiều cảm giác nền phát sinh từ sự hiện diện vật lý của thiết bị. Sự hiện diện của các biến cố bất lợi nhỏ này, thay vì làm suy yếu nghiên cứu, lại giúp thiết lập một mức cơ bản của các tác dụng không đặc hiệu. Chìa khóa nằm ở sự khác biệt có ý nghĩa thống kê: Nhóm can thiệp thật có nguy cơ bị đau cao gấp 3,7 lần và là nhóm duy nhất ghi nhận tình trạng bầm máu. Bằng cách định lượng các tác động nền, nhóm giả dược cho phép chúng tôi phân lập và xác nhận rằng phần đau tăng thêm và toàn bộ các trường hợp bầm máu là hậu quả đặc hiệu, phụ thuộc vào kim nhĩ hoàn.

Từ những phân tích trên, có thể rút ra các ý nghĩa lâm sàng quan trọng. Nghiên cứu này tái khẳng định rằng nhĩ hoàn có một hồ sơ an toàn thuận lợi. Các biến cố bất lợi được xác định đều mang tính cục bộ, nhẹ, có thể dự đoán và tự giới hạn. Trên lâm sàng, các bác sĩ có thể tự tin tư vấn cho người bệnh rằng có một khả năng nhỏ xảy ra đau hoặc bầm tại chỗ tạm thời. Sự vắng mặt của các biến cố bất lợi nghiêm trọng là nhất quán với y văn.

Điểm mạnh và hạn chế của nghiên cứu:

Nghiên cứu này có một số ưu điểm nổi bật, giúp củng cố giá trị khoa học và tính ứng dụng của kết quả:

- Thứ nhất, đây là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, đối chứng giả, có làm mù hai chiều. Thiết kế này được xem là chuẩn mực cao nhất trong nghiên cứu lâm sàng, giúp giảm thiểu sai lệch lựa chọn, sai lệch kỳ vọng và nâng cao độ tin cậy của bằng chứng. Quy trình ngẫu nhiên hóa theo khối, che giấu phân bổ bằng phong bì niêm phong và sử

dụng nhĩ hoàn giả để duy trì làm mù cho người bệnh, cùng với việc đảm bảo người đánh giá kết cục và nhà phân tích dữ liệu không biết nhóm can thiệp, đã bảo đảm tốt tính khách quan.

- Thứ hai, nghiên cứu được tiến hành đa trung tâm, tại hai bệnh viện chuyên về YHCT, giúp kết quả có tính đại diện và khả năng khái quát hóa cao hơn trong bối cảnh thực hành lâm sàng.

- Thứ ba, nghiên cứu sử dụng các công cụ đo lường đã được chuẩn hóa và xác nhận quốc tế, bao gồm thang điểm SCORAD để đánh giá mức độ nặng của AD, thang điểm DLQI để lượng giá chất lượng cuộc sống và xét nghiệm nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh. Việc kết hợp các chỉ số lâm sàng khách quan, chỉ số người bệnh tự báo cáo và xét nghiệm sinh học đã tạo nên bức tranh toàn diện về hiệu quả điều trị.

- Thứ tư, cỡ mẫu được tính toán cẩn thận, dựa trên dữ liệu tiền cứu và với cách tiếp cận bảo thủ ($\alpha = 0,01$ trong giai đoạn lập kế hoạch), bảo đảm đủ mạnh để phát hiện sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng giữa hai nhóm. Điều này góp phần nâng cao tính thuyết phục của kết quả thu được.

- Thứ năm, việc áp dụng nguyên tắc phân tích theo ý định điều trị cùng với phương pháp xử lý số liệu thiếu bằng multiple imputation đã làm giảm thiểu sai lệch do mất theo dõi, đồng thời giữ được sức mạnh thống kê của phân tích.

- Cuối cùng, nghiên cứu không chỉ đánh giá hiệu quả điều trị trên kết cục chính mà còn tiến hành phân tích bổ sung các biến số thứ cấp (sử dụng thuốc cứu cánh, DLQI, IgE) và phân tích làm mù, qua đó cung cấp thêm các bằng chứng phụ trợ làm sáng tỏ tính nhất quán và độ tin cậy của kết quả. Các biến cố bất lợi được ghi nhận và phân tích đầy đủ, cho thấy can thiệp có hồ sơ an toàn tốt, chỉ gây ra các tác dụng phụ nhẹ, thoáng qua, không để lại di chứng.

Tuy nhiên, nghiên cứu này còn tồn tại một số hạn chế cần được thừa nhận như sau:

- Thứ nhất, nghiên cứu chưa tiến hành theo dõi sau can thiệp, do đó chưa thể xác định liệu các hiệu quả thu được sẽ được duy trì lâu dài hay sẽ nhanh chóng suy giảm sau khi kết thúc điều trị.

- Thứ hai, các vấn đề liên quan đến tính an toàn dài hạn và hiệu quả chi phí khi can thiệp được áp dụng trong thời gian kéo dài vẫn chưa được giải quyết trong khuôn khổ nghiên cứu này.

- Cuối cùng, quần thể nghiên cứu chỉ bao gồm những người bệnh AD mức độ nhẹ đến trung bình, có chẩn đoán theo thể phong thấp nhiệt và chỉ khảo sát duy nhất một bài thuốc thảo dược. Điều này khiến khả năng khái quát hóa kết quả ra các nhóm người bệnh với mức độ nặng khác, thể bệnh khác, hoặc các công thức thuốc khác trong lâm sàng thực tiễn còn hạn chế.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu RCT mù đôi, đa trung tâm thực hiện trên 156 người bệnh AD mức độ nhẹ đến trung bình trong 4 tuần dẫn đến các kết luận sau:

1. Cải thiện điểm SCORAD: Nhóm nhĩ hoàn bắt đầu cho thấy mức cải thiện SCORAD vượt trội so với giả nhĩ hoàn từ giai đoạn sớm và duy trì đến cuối nghiên cứu. Mức cải thiện tổng thể thể hiện rõ ở các thành phần phản ánh mức độ triệu chứng và cảm nhận chủ quan của người bệnh (SCORAD-B và C); trong khi đó, thành phần liên quan đến mức độ lan rộng/diện tích tổn thương (SCORAD-A) không ghi nhận thay đổi đáng kể giữa hai nhóm trong thời gian theo dõi.

2. Cải thiện chất lượng cuộc sống (DLQI) và mức độ ngứa (VAS): Nhóm nhĩ hoàn cải thiện chất lượng cuộc sống tốt hơn so với giả nhĩ hoàn và sự khác biệt trở nên rõ ràng hơn ở giai đoạn sau của quá trình can thiệp. Mức độ ngứa giảm sớm và cải thiện rõ rệt hơn ở nhóm nhĩ hoàn, đồng thời nhu cầu sử dụng thuốc kháng histamin có xu hướng giảm theo thời gian và đến cuối nghiên cứu nhìn chung không còn cần thiết.

3. Nồng độ IgE huyết thanh toàn phần: Không ghi nhận sự khác biệt rõ rệt giữa hai nhóm về xu hướng thay đổi nồng độ IgE toàn phần trong giai đoạn nghiên cứu. Điều này gợi ý rằng, trong thời gian can thiệp ngắn hạn, nhĩ hoàn có thể cải thiện triệu chứng lâm sàng và chất lượng sống mà chưa thể hiện tác động đáng kể lên chỉ số IgE toàn phần.

4. Biến cố bất lợi: Các tác dụng không mong muốn chủ yếu là phản ứng tại chỗ. Bầm máu và đau chói tại vị trí can thiệp xuất hiện nhiều hơn ở nhóm nhĩ hoàn, trong khi kích ứng da tại chỗ ghi nhận tương đương giữa hai nhóm. Tất cả các biến cố bất lợi được ghi nhận đều ở mức độ nhẹ, thoáng qua, tự hồi phục và không cần can thiệp đặc biệt.

Từ các kết quả nghiên cứu, chúng tôi đưa ra một số kiến nghị:

1. Thứ nhất, nhĩ hoàn phối hợp với Tiêu phong tán cho thấy hiệu quả vượt trội trong cải thiện triệu chứng cơ năng (ngứa, mắt ngứa), cải thiện sang thương da và chất lượng cuộc sống ở người bệnh AD mức độ nhẹ đến trung bình. Vì vậy, cần xem xét đưa cách tiếp cận này trở thành một lựa chọn hỗ trợ trong thực hành lâm sàng YHCT.

2. Thứ hai, để nâng cao độ tin cậy và tính khái quát hóa, nên tiến hành các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, đa trung tâm hơn và bao gồm cả người ở nhiều thể bệnh và mức độ nặng khác nhau. Điều này sẽ giúp xác định rõ phạm vi áp dụng và đối tượng hưởng lợi tối ưu từ nhĩ hoàn.

3. Thứ ba, cần triển khai các nghiên cứu theo dõi dài hạn để đánh giá sự duy trì hiệu quả sau khi ngưng can thiệp, cũng như khảo sát tính an toàn khi áp dụng trong thời gian dài. Đây là yếu tố quan trọng nhằm đưa ra khuyến nghị chắc chắn cho việc ứng dụng lâm sàng bền vững.

4. Thứ tư, các nghiên cứu trong tương lai nên áp dụng một cách tiếp cận hệ thống với bộ chỉ dấu sinh học toàn diện hơn, bao gồm IgE đặc hiệu, số lượng bạch cầu ái toan, các cytokine chủ chốt của đáp ứng Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4, IL-5), điều hòa (IL-10, TGF- β), cũng như các chỉ dấu chức năng của Treg như Foxp3 để tìm ra các cơ chế tác động tiềm năng ngoài IgE toàn phần.

5. Cuối cùng, nghiên cứu mới chỉ so sánh hai nhóm đều dùng phương pháp điều trị YHCT, nên thêm 1 nhóm chỉ dùng phương pháp điều trị YHHD hoặc YHHD kết hợp YHCT để tăng nhóm so sánh, từ đó có thể thấy rõ hơn tác dụng của các phương pháp điều trị YHCT.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ

1. Nga Thu Tran, An Hoa Tran, Dieu-Thuong Thi Trinh. Efficacy of herbal medicine Xiao-Feng-San combined with auricular acupuncture for atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *Integrative Medicine Research*. Volume 15 (2), 101256. Accepted 22 September 2025, Available online 23 September 2025, Version of Record 1 October 2025. **Thuộc danh mục SCIE và Scopus - IF 3.0.**
2. Trần Thu Nga, Trần Hòa An, Trịnh Thị Diệu Thường. Xác định yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị với liệu pháp nhĩ hoàn kết hợp bài thuốc Tiêu phong tán trên người bệnh viêm da cơ địa mức độ nhẹ đến trung bình. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2025. **Thuộc danh mục tính điểm của Hội đồng Giáo sư Nhà nước năm 2025, tối đa 01 điểm.**

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Chu DK, Schneider L, Asiniwasis RN, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024;132(3):274-312.
- [2] Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387(10023):1109-1122.
- [3] Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2020;101(10):590-598.
- [4] Abdel-Mageed HM. Atopic dermatitis: a comprehensive updated review of this intriguing disease with futuristic insights. *Inflammopharmacology.* 2025;33(3):1161-1187.
- [5] Martin G, Aldredge L, DiRuggiero D, et al. An Overview of Atopic Dermatitis Disease Burden, Pathogenesis, and the Current Treatment Landscape: Recommendations for Appropriate Utilization of Systemic Therapies. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2025;18(3):51-66.
- [6] DiRuggiero D, DiRuggiero M. Beyond Skin Deep: The Systemic Impact of Topical Corticosteroids in Dermatology. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2025;18(1-2 Suppl 1):S16-s20.
- [7] Sum CH, Ching J, Zhang H, et al. Integrated Chinese and western medicine interventions for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med.* 2021;16(1):101.
- [8] Chen YC, Lin YH, Hu S, Chen HY. Characteristics of traditional Chinese medicine users and prescription analysis for pediatric atopic dermatitis: a population-based study. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16:173.
- [9] Liang S, Huang KY, Zhang L, et al. Acupuncture for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2024;14(12):e084788.
- [10] Trinh DTT, Bui MMP, Nguyen HT. The effects of auricular acupuncture at lung, shenmen, endocrine, adrenal points on adult eczema: a randomized trial. *MedPharmRes.* 2023;7(1):47-52.
- [11] Ngô Thị Bạch Yến, Trịnh Thị Diệu Thường. Hiệu quả lâm sàng của phương pháp cấy chỉ trong hỗ trợ điều trị bệnh nhân viêm da cơ địa. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2023;520(1B).
- [12] Jeskey J, Kurien C, Blunk H, et al. Atopic Dermatitis: A Review of Diagnosis and Treatment. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2024;29(6):587-603.
- [13] Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care.* 2017;23(8 Suppl):S115-s123.
- [14] Phạm Văn Hiến ea. Tình hình chàm thể tạng tại Viện Da liễu từ 1995-2000. *Nội san Da liễu.* 2001;3.

- [15] Kolb L, Ferrer-Bruker SJ. Atopic Dermatitis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
- [16] Goh MS, Yun JS, Su JC. Management of atopic dermatitis: a narrative review. *Med J Aust.* 2022;216(11):587-593.
- [17] Meledathu S, Naidu MP, Brunner PM. Update on atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;155(4):1124-1132.
- [18] Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarom R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2021;39(3):145-155.
- [19] Renert-Yuval Y, Thyssen JP, Bissonnette R, et al. Biomarkers in atopic dermatitis-a review on behalf of the International Eczema Council. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(4):1174-1190.e1.
- [20] Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):338-51.
- [21] Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, et al. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis - short version. *Allergo J Int.* 2016;25:82-95.
- [22] CADTH Common Drug Reviews. Clinical Review Report: Dupilumab (Dupixent): (Sanofi Genzyme, a division of sanofi-aventis Canada Inc.): Indication: Indicated for the treatment of patients aged 12 years and older with moderate-to-severe atopic dermatitis whose disease is not adequately controlled with topical prescription therapies or when those therapies are not advisable. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
- Copyright © 2020 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; 2020.
- [23] Schram ME, Spuls PI, Leeftang MM, et al. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy.* 2012;67(1):99-106.
- [24] Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One.* 2011;6(4):e17520.
- [25] Davis DMR, Frazer-Green L, Alikhan A, et al. Focused update: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2025;93(3):745.e1-745.e7.
- [26] Armario-Hita JC, Galán-Gutiérrez M, Dodero-Anillo JM, et al. Updated Review on Treatment of Atopic Dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023;33(3):158-167.
- [27] Wüthrich B. Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;83(5):464-70.
- [28] Lammintausta K, Kalimo K, Raitala R, Forsten Y. Prognosis of atopic dermatitis. A prospective study in early adulthood. *Int J Dermatol.* 1991;30(8):563-8.

- [29] Chen HY, Lin YH, Hu S, et al. Identifying chinese herbal medicine network for eczema: implications from a nationwide prescription database. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:347164.
- [30] Wu D, Huang C, Mo X, et al. Development and initial validation of a Traditional Chinese Medicine symptom-specific outcome measure: a Zheng-related atopic dermatitis symptom questionnaire (ZRADSQ). *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11:212.
- [31] Điều Khánh Xuân, Lưu Nghị. Công thức gia truyền trị liệu Trung y thấp chân (thấp sang). *Da liễu – Hoa liễu kết hợp Y học cổ truyền và Y học hiện đại Trung Quốc.* 2021;20(5):517-521.
- [32] Bộ Y tế. Quyết định số 5013/QĐ-BYT – 01/12/2020 của Bộ Y tế Về việc Ban hành Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh theo y học cổ truyền, kết hợp y học cổ truyền với y học hiện đại. 2020.
- [33] Yan F, Li F, Liu J, et al. The formulae and biologically active ingredients of Chinese herbal medicines for the treatment of atopic dermatitis. *Biomed Pharmacother.* 2020;127:110142.
- [34] Tan HY, Zhang AL, Chen D, et al. Chinese herbal medicine for atopic dermatitis: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):295-304.
- [35] Carnazza M, Werner R, Begley M, et al. Traditional Chinese Medicine for Pediatric Allergic Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2025;25(1):33.
- [36] Kido-Nakahara M, Chiba T, Mizusawa Y, et al. Cytokine profile of the stratum corneum in atopic dermatitis lesions differs between the face and the trunk. *Allergol Int.* 2025;74(2):222-232.
- [37] Kataoka Y. Thymus and activation-regulated chemokine (CCL17) as a clinical biomarker in atopic dermatitis: significance and limitations in the new treatment era. *Front Allergy.* 2024;5:1473902.
- [38] Szymański U, Cios A, Ciepielak M, Stankiewicz W. Cytokines and apoptosis in atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2021;38(2):1-13.
- [39] Lu C, Zeng Y, Wang G, et al. The therapeutic potential of *Astragalus membranaceus* in atopic dermatitis: from traditional applications and modern pharmacological research to regulation of the Gut-Skin Axis [Review]. *Frontiers in Pharmacology.* 2025;Volume 16 - 2025.
- [40] Wang Y, Bu P, Deng Y, et al. Research progress on traditional Chinese medicine compounds in autoimmune-related skin diseases. *Front Immunol.* 2025;16:1629288.
- [41] Li H, Liang J, Li P, et al. *Schizonepeta tenuifolia* Briq-Saposhnikovia *divaricata* decoction alleviates atopic dermatitis via downregulating macrophage TRPV1 [Original Research]. *Frontiers in Pharmacology.* 2024;Volume 15 - 2024.
- [42] Wrześniewska M, Wołoszczak J, Świrkosz G, et al. The Role of the Microbiota in the Pathogenesis and Treatment of Atopic Dermatitis-A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12).

- [43] Zhang L, Lin H, Chen N, et al. Selected traditional Chinese herbal medicines for the treatment of atopic dermatitis - research progress on the effect and mechanism of actions [Review]. *Frontiers in Pharmacology*. 2025;Volume 16 - 2025.
- [44] Fania L, Moretta G, Antonelli F, et al. Multiple Roles for Cytokines in Atopic Dermatitis: From Pathogenic Mediators to Endotype-Specific Biomarkers to Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5).
- [45] Trần Thực Công. Ngoại Khoa Chính Tông. Bản khắc in của họ Trần ở Sùng Xuyên, bản do Thư viện Quốc gia Đài Loan số hoá; 1617.
- [46] Cheng HM, Chiang LC, Jan YM, et al. The efficacy and safety of a Chinese herbal product (Xiao-Feng-San) for the treatment of refractory atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(2):141-8.
- [47] Wang X, Meng J, Wu Q, et al. Clinical Efficacy of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in the Treatment of Eczema: A Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:7202626.
- [48] Lin YH, Chen HY, Chiu JC, et al. Immunomodulation Effects of *Schizonepeta tenuifolia* Briq. on the IgE-Induced Allergic Model of RBL-2H3 Cells. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:6514705.
- [49] Byun MW. *Schizonepeta tenuifolia* ethanol extract exerts anti-inflammatory activity through the inhibition of TLR4 signaling in lipopolysaccharide-stimulated macrophage cells. *J Med Food*. 2014;17(3):350-6.
- [50] Jeon BR, Irfan M, Kim M, et al. *Schizonepeta tenuifolia* inhibits collagen stimulated platelet function via suppressing MAPK and Akt signaling. *J Biomed Res*. 2019;33(4):250-7.
- [51] Xu A, Wen Y, Hou B, et al. Aqueous extract of *Saposhnikovia divaricata* root alleviates rheumatoid arthritis by acting on TNF- α and RAGE signaling pathways. *Biochem Biophys Rep*. 2025;43:102153.
- [52] Yang SX, Xiao WL, Zhang XJ. Essential oil of *Saposhnikovia divaricata* mitigates *Cutibacterium acnes*-induced inflammatory acne via Nrf2 pathway activation and NF- κ B pathway inhibition. *J Ethnopharmacol*. 2025;355(Pt A):120647.
- [53] Choi YY, Kim MH, Hong J, et al. Effect of Danguibohyul-Tang, a Mixed Extract of *Astragalus membranaceus* and *Angelica sinensis*, on Allergic and Inflammatory Skin Reaction Compared with Single Extracts of *Astragalus membranaceus* or *Angelica sinensis*. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:5936354.
- [54] Liu SP, Dong WG, Wu DF, et al. Protective effect of *angelica sinensis* polysaccharide on experimental immunological colon injury in rats. *World J Gastroenterol*. 2003;9(12):2786-90.
- [55] Prieto JM, Schinella GR. Anti-Inflammatory and Antioxidant Chinese Herbal Medicines: Links between Traditional Characters and the Skin Lipoperoxidation "Western" Model. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(4).

- [56] Sung YY, Yoon T, Jang JY, et al. Topical application of *Rehmannia glutinosa* extract inhibits mite allergen-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *J Ethnopharmacol.* 2011;134(1):37-44.
- [57] Kang KH, Lee KH, Yoon HM, et al. *Rehmannia Glutinosa* Pharmacopuncture Solution Regulates Functional Activation, FcεRI Expression, and Signaling Events in Mast Cells. *J Pharmacopuncture.* 2012;15(4):32-41.
- [58] Qiao H, Ren H, Liu Q, et al. Anti-inflammatory effects of *Rehmannia glutinosa* polysaccharide on LPS-induced acute liver injury in mice and related underlying mechanisms. *J Ethnopharmacol.* 2025;351:120099.
- [59] Cheng L, Du Z, Yan X, et al. Formononetin From *Sophora flavescens* Aiton Alleviates Atopic Dermatitis by Suppressing Neutrophil Extracellular Traps. *Phytother Res.* 2025;39(8):3784-3799.
- [60] Lin CF, Lin MH, Hung CF, et al. The anti-inflammatory activity of flavonoids and alkaloids from *Sophora flavescens* alleviates psoriasiform lesions: Prenylation and methoxylation beneficially enhance bioactivity and skin targeting. *Phytother Res.* 2024;38(4):1951-1970.
- [61] Hyodo M, Kawada K, Ishida T, et al. *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC. [Asteraceae] Rhizome-Derived Exosome-like Nanoparticles Suppress Lipopolysaccharide-Induced Inflammation by Reducing Toll-like Receptor 4 Expression in BV-2 Murine Microglial Cells. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025;18(8).
- [62] Xie Y, Zhan X, Tu J, et al. *Atractylodes* oil alleviates diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by regulating intestinal inflammation and intestinal barrier via SCF/c-kit and MLCK/MLC2 pathways. *J Ethnopharmacol.* 2021;272:113925.
- [63] Lin WH, Chuang CH, Chen PW, et al. *Periostracum Cicadae* exhibits immunosuppressive effects on dendritic cells and contact hypersensitivity responses. *J Ethnopharmacol.* 2025;337(Pt 1):118824.
- [64] Chang TM, Tsen JH, Yen H, et al. Extract from *Periostracum cicadae* Inhibits Oxidative Stress and Inflammation Induced by Ultraviolet B Irradiation on HaCaT Keratinocytes. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:8325049.
- [65] Sohn EH, Jang SA, Joo H, et al. Anti-allergic and anti-inflammatory effects of butanol extract from *Arctium Lappa* L. *Clin Mol Allergy.* 2011;9(1):4.
- [66] Shyam M, Sabina EP. Harnessing the power of *Arctium lappa* root: a review of its pharmacological properties and therapeutic applications. *Nat Prod Bioprospect.* 2024;14(1):49.
- [67] Kim JY, Shin JS, Ryu JH, et al. Anti-inflammatory effect of anemarsaponin B isolated from the rhizomes of *Anemarrhena asphodeloides* in LPS-induced RAW 264.7 macrophages is mediated by negative regulation of the nuclear factor- κ B and p38 pathways. *Food Chem Toxicol.* 2009;47(7):1610-7.

- [68] Muluye RA, Bian Y, Alemu PN. Anti-inflammatory and Antimicrobial Effects of Heat-Clearing Chinese Herbs: A Current Review. *J Tradit Complement Med.* 2014;4(2):93-8.
- [69] Liu K, Han S, Gao W, et al. Changes of Mineralogical Properties and Biological Activities of Gypsum and Its Calcined Products with Different Phase Structures. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:6676797.
- [70] Wang H, Zheng X, Lin Y, et al. The mixture of Radix isatidis, Forsythiae, and Gypsum alleviates lipopolysaccharide-induced fever in broilers by inhibition of TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Poult Sci.* 2023;102(11):103032.
- [71] Wang P, Song T, Shi R, et al. Triterpenoids From *Alisma* Species: Phytochemistry, Structure Modification, and Bioactivities. *Front Chem.* 2020;8:363.
- [72] Zhu D, Zhang B, Tan H, et al. Effects and potential mechanisms of *Alismatis Rhizoma* extracts on glucose and lipid metabolism: A systematic review and meta-analysis of rodent studies. *J Ethnopharmacol.* 2025;353(Pt B):120386.
- [73] Zhong R, Wen C, Qiu Y, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Glycyrrhiza uralensis* fisch. On ulcerative colitis in rats: Role of nucleotide-binding oligomerization domain 2/receptor-interacting protein 2/nuclear factor-kappa B signaling pathway. *J Ethnopharmacol.* 2025;344:119457.
- [74] Litscher G, Rong PJ. Auricular Acupuncture. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016:4231260.
- [75] Lian J, Jiang Y, Kong L, Zhou M. Comparative Efficacy of Various Acupuncture-Related Therapies for Post-Stroke Sleep Disorders: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nat Sci Sleep.* 2025;17:1217-1229.
- [76] Feng H, Pan A, Zheng G, Yu W. Clinical study of auricular point seed burying combined with fire dragon pot moxibustion in perimenopausal women with insomnia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(7):1938-1944.
- [77] Alimi D, Geissmann A, Gardeur D. Auricular Acupuncture Stimulation Measured on Functional Magnetic Resonance Imaging. *Med Acupunct.* 2002;13:18-21.
- [78] He W, Wang X, Shi H, et al. Auricular acupuncture and vagal regulation. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:786839.
- [79] Meira do Valle SS, Hong H. Acupuncture Treatment for Generalized Anxiety Disorder by Activating the Vagus Nerve and Improving Heart-Rate Variability and Heart-Rhythm Coherence, A Case-Series Study. *Med Acupunct.* 2024;36(1):21-26.
- [80] Guo K, Lu Y, Wang X, et al. Multi-level exploration of auricular acupuncture: from traditional Chinese medicine theory to modern medical application. *Front Neurosci.* 2024;18:1426618.

- [81] How Do You Treat Asthma in Your Practice? *Med Acupunct*. 2018;30(2):100-112.
- [82] Round R, Litscher G, Bahr F. Auricular acupuncture with laser. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:984763.
- [83] Oyola-Santiago T, Knopf R, Robin T, Harvey K. Provision of auricular acupuncture and acupressure in a university setting. *J Am Coll Health*. 2013;61(7):432-4.
- [84] Jiao R, Yang Z, Wang Y, et al. The effectiveness and safety of acupuncture for patients with atopic eczema: a systematic review and meta-analysis. *Acupunct Med*. 2020;38(1):3-14.
- [85] Li X, Zhang Z, Xiao L, et al. Auricular acupressure combined with auricular acupoint massage enhances cognitive function in night shift nurses: a P300 wave analysis [Original Research]. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2025;Volume 19 - 2025.
- [86] Mansu SSY, Liang H, Parker S, et al. Acupuncture for Acne Vulgaris: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:4806734.
- [87] Wang J, Zhang J, Sun D. Randomized Crossover Study of Auricular Plaster Therapy to Relieve Dental Anxiety in Children. *Front Psychiatry*. 2022;13:862575.
- [88] Jang JH, Jun P, Park G, et al. Effectiveness of Sopoongsan for chronic upper body pruritus in patients with atopic or seborrheic dermatitis: A pilot study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel trial. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(46):e31470.
- [89] Cai X, Sun X, Liu L, et al. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine for atopic dermatitis: Evidence from eight high-quality randomized placebo-controlled trials [Systematic Review]. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;Volume 13 - 2022.
- [90] Tan HY, Lenon GB, Zhang AL, Xue CC. Efficacy of acupuncture in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(7):711-5; quiz 715-6.
- [91] Park JG, Lee H, Yeom M, et al. Effect of acupuncture treatment in patients with mild to moderate atopic dermatitis: a randomized, participant- and assessor-blind sham-controlled trial. *BMC Complement Med Ther*. 2021;21(1):132.
- [92] Kang S, Kim YK, Yeom M, et al. Acupuncture improves symptoms in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: A randomized, sham-controlled preliminary trial. *Complement Ther Med*. 2018;41:90-98.
- [93] Ngo BYT, Trinh DTT. Clinical effect of acupoint catgut embedding for the treatment of atopic dermatitis patients. *Viet Med J*. 2023;520(1B):46-52.
- [94] Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23-31.

- [95] Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-6.
- [96] Rullo VEV, Segato A, Kirsh A, Sole D. Severity scoring of atopic dermatitis: a comparison of two scoring systems [10.1016/S0301-0546(08)72551-5]. *Allergologia et Immunopathologia*. 2008;36(4):205-211.
- [97] Schmitt J, Langan S, Deckert S, et al. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(6):1337-47.
- [98] Bożek A, Reich A. Assessment of Intra- and Inter-Rater Reliability of Three Methods for Measuring Atopic Dermatitis Severity: EASI, Objective SCORAD, and IGA. *Dermatology*. 2017;233(1):16-22.
- [99] Mazzotti E, Barbaranelli C, Picardi A, et al. Psychometric properties of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in 900 Italian patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(5):409-13.
- [100] Lâm Nguyễn Đoàn Trang, Bùi Thị Hương Quỳnh. Đánh giá độ tin cậy nội tại của bộ câu hỏi dermatology life quality index phiên bản tiếng việt trên người bệnh pemphigus Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 2024;28(3):53-60.
- [101] Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al. Validation and Interpretation of Short Form 12 and Comparison with Dermatology Life Quality Index in Atopic Dermatitis in Adults. *J Invest Dermatol*. 2019;139(10):2090-2097.e3.
- [102] Wu LC, Zarrin AA. The production and regulation of IgE by the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(4):247-59.
- [103] Gould HJ, Sutton BJ, Beavil AJ, et al. The biology of IGE and the basis of allergic disease. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:579-628.
- [104] Lopes MM, Castro APM, Ferrisse TM, et al. Efficacy and safety of dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: a real-life study. *Drugs Context*. 2025;14.
- [105] Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018;6(2):562-569.e3.
- [106] Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(5):872-881.e6.
- [107] Wollenberg A, Marcoux D, Silverberg JI, et al. Dupilumab Provides Rapid and Sustained Improvement in SCORing Atopic Dermatitis Outcomes in Paediatric Patients with Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:adv00726.
- [108] Tian J, Zhang D, Yang Y, et al. Global epidemiology of atopic dermatitis: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Br J Dermatol*. 2023;190(1):55-61.

- [109] Johansson EK, Bergström A, Kull I, et al. Prevalence and characteristics of atopic dermatitis among young adult females and males-report from the Swedish population-based study BAMSE. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(5):698-704.
- [110] Saeki H, Tsunemi Y, Fujita H, et al. Prevalence of atopic dermatitis determined by clinical examination in Japanese adults. *J Dermatol*. 2006;33(11):817-9.
- [111] Harrop J, Chinn S, Verlato G, et al. Eczema, atopy and allergen exposure in adults: a population-based study. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(4):526-35.
- [112] Furue M, Ulzii D, Vu YH, et al. Pathogenesis of Atopic Dermatitis: Current Paradigm. *Iran J Immunol*. 2019;16(2):97-107.
- [113] Straub RH. The Complex Role of Estrogens in Inflammation. *Endocrine Reviews*. 2007;28(5):521-574.
- [114] Hughes GC. Progesterone and autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2012;11(6-7):A502-14.
- [115] Lorenz TK, Heiman JR, Demas GE. Sexual activity modulates shifts in TH1/TH2 cytokine profile across the menstrual cycle: an observational study. *Fertil Steril*. 2015;104(6):1513-21.e1-4.
- [116] Kanda N, Hoashi T, Saeki H. The Roles of Sex Hormones in the Course of Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19).
- [117] Sào Nguyên Phương. Chư Bệnh Nguyên Hậu Luận: Khâm định Tứ khố toàn thư; 614.
- [118] Biền Thước. Nạn Kinh. NXB Vệ sinh Nhân dân; 1991.
- [119] Hoàng Đế Nội Kinh – Tố Vấn. Bản khắc in thời Gia Tĩnh triều Minh: Bản lưu trữ tại Thư viện Quốc hội Hoa Kỳ.
- [120] Kiriyaama K, Sugiura H, Uehara M. Premenstrual deterioration of skin symptoms in female patients with atopic dermatitis. *Dermatology*. 2003;206(2):110-2.
- [121] McSwiney NT, Hutchison E, Moran R, et al. The impact of the menstrual cycle on exacerbations of atopic dermatitis: a systematic review. *Clin Exp Dermatol*. 2025.
- [122] Chatrath S, Silverberg JI. Phenotypic differences of atopic dermatitis stratified by age. *JAAD International*. 2023;11:1-7.
- [123] Grip L, Lonne-Rahm SB, Holst M, et al. Substance P alterations in skin and brain of chronically stressed atopic-like mice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(2):199-205.
- [124] Donelan J, Boucher W, Papadopoulou N, et al. Corticotropin-releasing hormone induces skin vascular permeability through a neurotensin-dependent process. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(20):7759-7764.
- [125] Oh SH, Park CO, Wu WH, et al. Corticotropin-releasing hormone downregulates IL-10 production by adaptive forkhead box protein 3-negative regulatory T cells in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(1):151-159.e6.

- [126] Lim JJ, Lim YEE, Ng JY, et al. An update on the prevalence, chronicity, and severity of atopic dermatitis and the associated epidemiological risk factors in the Singapore/Malaysia Chinese young adult population: A detailed description of the Singapore/Malaysia Cross-Sectional Genetics Epidemiology Study (SMCGES) cohort. *World Allergy Organization Journal*. 2022;15(12).
- [127] Lugović-Mihić L, Meštrović-Štefekov J, Ferček I, et al. Atopic Dermatitis Severity, Patient Perception of the Disease, and Personality Characteristics: How Are They Related to Quality of Life? *Life (Basel)*. 2021;11(12).
- [128] Vickers AJ. The use of percentage change from baseline as an outcome in a controlled trial is statistically inefficient: a simulation study. *BMC Med Res Methodol*. 2001;1:6.
- [129] Zheng JY, Zhu J, Wang Y, Tian ZZ. Effects of acupuncture on hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Current status and future perspectives. *J Integr Med*. 2024;22(4):445-458.
- [130] Hu C, Zhang Y, Liu J, et al. Functional Property and Regulatory Mechanism of Macrophages in Complementary and Alternative Medicine: From Bench to Clinic. *Iran J Immunol*. 2024;21(2):103-120.
- [131] Xu HC, Wu RL, Jiang ZW, et al. Study on the mechanism of electroacupuncture regulating macrophage polarization to improve ulcerative colitis in rats. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2023;48(10):1033-1040.
- [132] Yu ML, Wei RD, Zhang T, et al. Electroacupuncture Relieves Pain and Attenuates Inflammation Progression Through Inducing IL-10 Production in CFA-Induced Mice. *Inflammation*. 2020;43(4):1233-1245.
- [133] Wen Y, Li J, Long Q, et al. [Clinical observation of chronic perianal eczema treated with auricular point sticking therapy and western medication]. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2017;37(6):608-612.
- [134] Hua K, Cummings M, Bernatik M, et al. Effects of Auricular Stimulation on Inflammatory Parameters: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Neuromodulation*. 2025;28(4):627-640.
- [135] Gori L, Firenzuoli F. Ear acupuncture in European traditional medicine. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2007;4(Suppl 1):13-6.
- [136] Foley JO, DuBois FS. Quantitative studies of the vagus nerve in the cat: I. The ratio of sensory to motor fibers. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1937;86(5):587.
- [137] Zhao YX, He W, Jing XH, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation protects endotoxemic rat from lipopolysaccharide-induced inflammation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:627023.
- [138] de Melo PS, Gianlorenco AC, Marduy A, et al. A Mechanistic Analysis of the Neural Modulation of the Inflammatory System Through Vagus Nerve Stimulation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neuromodulation*. 2025;28(1):43-53.

- [139] Jiang Y, Cao Z, Ma H, et al. Auricular Vagus Nerve Stimulation Exerts Antiinflammatory Effects and Immune Regulatory Function in a 6-OHDA Model of Parkinson's Disease. *Neurochem Res.* 2018;43(11):2155-2164.
- [140] Go YY, Ju WM, Lee CM, et al. Different Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation Parameters Modulate the Anti-Inflammatory Effects on Lipopolysaccharide-Induced Acute Inflammation in Mice. *Biomedicines.* 2022;10(2).
- [141] Lin WC, Yeh CH, Chien LC, et al. The Anti-Inflammatory Actions of Auricular Point Acupressure for Chronic Low Back Pain. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:103570.
- [142] Hesampour F, Bernstein CN, Ghia JE. Brain-Gut Axis: Invasive and Noninvasive Vagus Nerve Stimulation, Limitations, and Potential Therapeutic Approaches. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;30(3):482-495.
- [143] Sahn B, Pascuma K, Kohn N, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation attenuates inflammatory bowel disease in children: a proof-of-concept clinical trial. *Bioelectron Med.* 2023;9(1):23.
- [144] Suen LK, Wong TK, Leung AW. Is there a place for auricular therapy in the realm of nursing? *Complement Ther Nurs Midwifery.* 2001;7(3):132-9.
- [145] Hoàng Đế Nội Kinh - Linh Khu. Văn bản CM018 năm 94 của Ủy ban Trung y Dược thuộc Viện Hành chính.
- [146] Liu J, Hao Y, Zhen C. The clinical observation of using both ear acupuncture and the mizolastine to treat the cholinergic urticaria. *Chin J Dermato Venereol.* 2007;21(8):4-5.
- [147] Zhou H. Cinnamon Twig decoction combined auricular therapy in the treatment of urticaria clinical observation. *China Health Ind.* 2012;36:36.
- [148] Zhu L, Kim Y, Yang Z. The Application of Auriculotherapy to the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies.* 2018;11(6):343-354.
- [149] Lin YH, Chen YC, Hu S, et al. Identifying core herbal treatments for urticaria using Taiwan's nationwide prescription database. *J Ethnopharmacol.* 2013;148(2):556-62.
- [150] Zheng Y, Dai M, Chen G, Wei W. Study of the anti-allergy and mechanism of Xiao Fengsan granules. *J Exp Trad Med Formulae (Chinese).* 2002;8:26-28.
- [151] Akamatsu H, Asada Y, Horio T. Inhibitory effect of shofu-san, a Japanese kampo medicine, on neutrophil functions in vitro. *Am J Chin Med.* 1998;26(1):57-64.
- [152] Nose M, Sakushima J, Harada D, Ogihara Y. Comparison of immunopharmacological actions of 8 kinds of kampo-hozais clinically used in atopic dermatitis on delayed-type hypersensitivity in mice. *Biol Pharm Bull.* 1999;22(1):48-54.
- [153] Gao XK, Fuseda K, Shibata T, et al. Kampo Medicines for Mite Antigen-Induced Allergic Dermatitis in NC/Nga Mice. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2005;2(2):191-199.

- [154] Savva M, Papadopoulos NG, Gregoriou S, et al. Recent Advancements in the Atopic Dermatitis Mechanism. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024;29(2):84.
- [155] Shichijo K, Saito H. Effect of Chinese herbal medicines and disodium cromoglycate on IgE-dependent histamine release from mouse cultured mast cells. *Int J Immunopharmacol*. 1997;19(11-12):677-82.
- [156] Wang CC, Chen LG, Yang LL. Inducible nitric oxide synthase inhibitor of the Chinese herb I. *Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischk. *Cancer Lett*. 1999;145(1-2):151-7.
- [157] Kim H, Lee E, Lee S, et al. Effect of *Rehmannia glutinosa* on immediate type allergic reaction. *Int J Immunopharmacol*. 1998;20(4-5):231-40.
- [158] Cheng A, Wan F, Wang J, et al. Macrophage immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from *Glycyrrhiza uralensis* Fish. *Int Immunopharmacol*. 2008;8(1):43-50.
- [159] Zhang T, Qiu J, Wu X, et al. *Schizonepeta tenuifolia* with *Alpinia oxyphylla* Alleviates Atopic Dermatitis and Improves the Gut Microbiome in Nc/Nga Mice. *Pharmaceutics*. 2020;12(8).
- [160] Sun P, Zhao X, Zhao W, et al. *Sophora flavescens*-*Angelica sinensis* in the treatment of eczema by inhibiting TLR4/MyD88/NF- κ B pathway. *Journal of Ethnopharmacology*. 2024;322:117626.
- [161] Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, et al. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest*. 2004;113(5):651-7.
- [162] Singh B, Jegga AG, Shanmukhappa KS, et al. IL-31-driven skin remodeling involves epidermal cell proliferation and thickening that lead to impaired skin-barrier function. *PloS one*. 2016;11(8):e0161877.
- [163] Graff P, Woerz D, Wilzopolski J, et al. Extracellular Matrix Remodeling in Atopic Dermatitis Harnesses the Onset of an Asthmatic Phenotype and Is a Potential Contributor to the Atopic March. *J Invest Dermatol*. 2024;144(5):1010-1021.e23.
- [164] Koo J, Desai R. Traditional Chinese medicine in dermatology. *Dermatol Ther*. 2003;16(2):98-105.
- [165] Qu J. Acupuncture Mechanism, Applications, and Future Development. *Chinese Medicine and Culture*. 2020;3(1):33-38.
- [166] Alberts B JA, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. Garland Science 2002. eng. (edition t, editor. *Epidermis and Its Renewal by Stem Cells*).
- [167] Du XR, Wu MY, Tao MC, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of atopic dermatitis with integrative traditional Chinese and Western medicine. *J Integr Med*. 2025.
- [168] Thường TTD. Nhĩ châm. Châm cứu học 2. Nhà xuất bản y học 2021. p. Tr. 94 - 113.
- [169] Yu C, Zhang P, Lv ZT, et al. Efficacy of Acupuncture in Itch: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:208690.

- [170] Pfab F, Hammes M, Bäcker M, et al. Preventive effect of acupuncture on histamine-induced itch: A blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;116(6):1386-1388.
- [171] Pfab F, Huss-Marp J, Gatti A, et al. Influence of acupuncture on type I hypersensitivity itch and the wheal and flare response in adults with atopic eczema - a blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Allergy*. 2010;65(7):903-10.
- [172] Pfab F, Athanasiadis GI, Huss-Marp J, et al. Effect of acupuncture on allergen-induced basophil activation in patients with atopic eczema: a pilot trial. *J Altern Complement Med*. 2011;17(4):309-14.
- [173] Pfab F, Schalock PC, Napadow V, et al. Complementary integrative approach for treating pruritus. *Dermatol Ther*. 2013;26(2):149-56.
- [174] Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(6):418-28.
- [175] Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet*. 1995;345(8942):99-103.
- [176] Ortega Á, Salazar J, Galban N, et al. Psycho-Neuro-Endocrine-Immunological Basis of the Placebo Effect: Potential Applications beyond Pain Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8).
- [177] Hou PW, Hsu HC, Lin YW, et al. The History, Mechanism, and Clinical Application of Auricular Therapy in Traditional Chinese Medicine. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:495684.
- [178] Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, et al. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci*. 2005;25(45):10390-402.
- [179] Bo XZ. Clinical experience of the treatment of chronic skin diseases by auricular point-pressing therapy combined with Chinese herbal medicine. *The Journal of Chinese Medicine*. 2011(95):21.
- [180] Chen CC, Chen SP, Lyu SY, Hsu CH. Application of Auriculotherapy for Post-Burn Scar Syndrome in Young Adults with Major Burns. *J Acupunct Meridian Stud*. 2021;14(4):127-136.
- [181] Nakahara T, Kido-Nakahara M, Tsuji G, Furue M. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2021;48(2):130-139.
- [182] Cai X, Sun X, Liu L, et al. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine for atopic dermatitis: Evidence from eight high-quality randomized placebo-controlled trials. *Front Pharmacol*. 2022;13:927304.
- [183] Hartmann D, Retamal C, Valenzuela F. Precision medicine and Treat-to-Target approach in atopic dermatitis: enhancing personalized care and outcomes. *An Bras Dermatol*. 2025;100(4):501135.
- [184] Adam D, Grabenhenrich L, Ortiz M, et al. Impact of acupuncture on antihistamine use in patients suffering seasonal allergic rhinitis: secondary analysis of results from a randomised controlled trial. *Acupunct Med*. 2018;36(3):139-145.

- [185] Shikiar R, Harding G, Leahy M, Lennox RD. Minimal important difference (MID) of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): results from patients with chronic idiopathic urticaria. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:36.
- [186] Basra MK, Salek MS, Camilleri L, et al. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology*. 2015;230(1):27-33.
- [187] Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, et al. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol*. 2005;125(4):659-64.
- [188] Wang J, Li Y, Ni C, et al. Cognition research and constitutional classification in Chinese medicine. *The American journal of Chinese medicine*. 2011;39(04):651-660.
- [189] Kolahi J, Bang H, Park J. Towards a proposal for assessment of blinding success in clinical trials: up-to-date review. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2009;37(6):477-84.
- [190] Monaghan TF, Agudelo CW, Rahman SN, et al. Blinding in Clinical Trials: Seeing the Big Picture. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(7).
- [191] Freed B, Williams B, Situ X, et al. Blinding, sham, and treatment effects in randomized controlled trials for back pain in 2000-2019: A review and meta-analytic approach. *Clin Trials*. 2021;18(3):361-370.
- [192] Qin Z, Yu Y, Gu H, et al. SAS macro programme for Bang's Blinding Index to assess and visualise the success of blinding in randomised controlled trials. *Gen Psychiatr*. 2024;37(6):e101578.
- [193] Kim TH, Lee MS, Birch S, Alraek T. Sham Acupuncture Needs to be Revisited, Moving Beyond the Perspectives of the Placebo and Nocebo Effects: A Letter to the Editor. *Integr Cancer Ther*. 2025;24:15347354251336161.
- [194] Moroz A, Freed B, Tiedemann L, et al. Blinding measured: a systematic review of randomized controlled trials of acupuncture. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:708251.
- [195] Liu T, Jiang L, Li S, et al. The blinding status and characteristics in acupuncture clinical trials: a systematic reviews and meta-analysis. *Syst Rev*. 2024;13(1):302.
- [196] Bang H, Ni L, Davis CE. Assessment of blinding in clinical trials. *Control Clin Trials*. 2004;25(2):143-56.
- [197] Garland SN, Eriksen W, Song S, et al. Factors that shape preference for acupuncture or cognitive behavioral therapy for the treatment of insomnia in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2018;26(7):2407-2415.
- [198] Cao HJ, Li X, Li XL, et al. Factors influencing participant compliance in acupuncture trials: An in-depth interview study. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231780.
- [199] Bishop FL, Yardley L, Cooper C, et al. Predicting adherence to acupuncture appointments for low back pain: a prospective observational study. *BMC Complement Alternat Med*. 2017;17(1):5.

- [200] Burton OT, Oettgen HC. Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune homeostasis and allergic diseases. *Immunol Rev.* 2011;242(1):128-43.
- [201] Hauswald B, Dill C, Boxberger J, et al. The effectiveness of acupuncture compared to loratadine in patients allergic to house dust mites. *J Allergy (Cairo).* 2014;2014:654632.
- [202] Eckl-Dorna J, Villazala-Merino S, Campion NJ, et al. Tracing IgE-Producing Cells in Allergic Patients. *Cells.* 2019;8(9).
- [203] Bi C, Jia Y, Wei F. Efficacy and safety of Xiaofeng powder in the treatment of chronic urticaria: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(12):e37305.
- [204] Hung HY, Song T, Loo SKF, et al. Efficacy and safety of modified Xiao-Feng Powder in the treatment of chronic urticaria: protocol of a randomized double-blind placebo-controlled study. *Chin Med.* 2022;17(1):87.
- [205] Bu F, Lou Z. A Review of Recent Progress in the Mechanisms and Effectiveness of Acupuncture for Treating Allergic Rhinitis. *Int J Gen Med.* 2025;18:1-10.
- [206] Ito H, Yamada O, Kira Y, et al. The effects of auricular acupuncture on weight reduction and feeding-related cytokines: a pilot study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2015;2(1):e000013.
- [207] Li YM. Song's Mast Cell Theory of Acupuncture. *Med Acupunct.* 2022;34(5):316-324.
- [208] Yuan YL, Zhang X, Liu L, et al. Total IgE Variability Is Associated with Future Asthma Exacerbations: A 1-Year Prospective Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(7):2812-2824.
- [209] Tan JY, Molassiotis A, Wang T, Suen LK. Adverse events of auricular therapy: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:506758.
- [210] Asher GN, Jonas DE, Coeytaux RR, et al. Auriculotherapy for pain management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Altern Complement Med.* 2010;16(10):1097-108.
- [211] Huang J, Shen M, Qin X, Huang Y. Effectiveness of Auricular Acupuncture for Insomnia: An Overview of Systematic Reviews. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:6920902.
- [212] Hörtermann MD, Buner K, Haller H, et al. Efficacy and Safety of Auricular Acupuncture for the Treatment of Insomnia in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *Cancers (Basel).* 2021;13(16).
- [213] Huang XR, Xu M, Xu Y, et al. Auricular acupressure for insomnia in women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2025;104(7):e41498.
- [214] Vanezis P. Interpreting bruises at necropsy. *Journal of clinical pathology.* 2001;54:348-55.
- [215] Tang K, Sharpe W, Schulz A, et al. Determining Bruise Etiology in Muscle Tissue Using Finite Element Analysis. *Journal of forensic sciences.* 2013;59.

- [216] Fujikawa T, Yamada Y. In vivo video microscopy of the rupturing process of thin blood vessels to clarify the mechanism of bruising caused by blunt impact: an animal study. *Biomed Eng Online*. 2024;23(1):94.
- [217] Armin BB, Ruder RO, Azizadeh B. Partial auricular reconstruction. *Semin Plast Surg*. 2011;25(4):249-56.
- [218] Tan B, Suen L, Wang AT, Molassiotis A. Sham Acupressure Controls Used in Randomized Controlled Trials: A Systematic Review and Critique. *PLoS ONE*. 2015;10:e0132989.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1. Chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học

ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH
HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NCYSH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Số: 270/HĐĐĐ-ĐHYD

TP. Hồ Chí Minh, ngày 09 tháng 3 năm 2023

V/v chấp thuận các vấn đề đạo đức NCYSH

CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP. HỒ CHÍ MINH

IRB-VN01002/ORG0008603/FWA00023448

Căn cứ Nghị quyết số 10/NQ-HĐT ngày 20/10/2020 của Hội đồng trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh về việc ban hành Quy chế Tổ chức và hoạt động của Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh;

Căn cứ Nghị quyết số 26/NQ-HĐT ngày 20/10/2021 của Hội đồng Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh về việc điều chỉnh một số nội dung tại Nghị quyết số 10/NQ-HĐT ngày 20/10/2020 của Hội đồng Trường về việc ban hành Quy chế tổ chức và hoạt động của Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh;

Căn cứ Thông tư 04/TT-BYT ngày 5/3/2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc thành lập, chức năng, nhiệm vụ và quyền hạn của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Căn cứ Quyết định số 3870/QĐ-ĐHYD ngày 6/10/2016 của Hiệu trưởng Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh về việc ban hành Quy chế tổ chức và hoạt động của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Căn cứ Quyết định số 939/QĐ-ĐHYD ngày 20/5/2021 của Hiệu trưởng Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh về việc thành lập Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học, nhiệm kỳ 2021 - 2026;

Trên cơ sở xem xét của thường trực Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh ngày 02/03/2023.

Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học chấp thuận về các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu đối với đề tài:

- Tên đề tài: *Đánh giá hiệu quả của phương pháp nhĩ hoàn kết hợp Tiêu phong tán trong điều trị viêm da cơ địa*
- Mã số: 23176 - ĐHYD
- Người thực hiện: *Trần Thu Nga* – Nghiên cứu sinh
- Đơn vị chủ trì: *Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh*
- Địa điểm triển khai nghiên cứu: *Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh - Cơ sở 3, Bệnh viện Y học cổ truyền thành phố Hồ Chí Minh*
- Thời gian tiến hành nghiên cứu: *từ tháng 03/2023 đến tháng 12/2025*
- Phương thức xét duyệt: *Qui trình đầy đủ*

Ngày chấp thuận: 09/03/2023

Lưu ý: HĐĐĐ có thể kiểm tra ngẫu nhiên trong thời gian tiến hành nghiên cứu

KT. HIỆU TRƯỞNG
PHÓ HIỆU TRƯỞNG

ĐẠI HỌC
Y DƯỢC
THÀNH PHỐ
HỒ CHÍ MINH

Nguyễn Hoàng Bắc

TM. HỘI ĐỒNG
CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG

Đỗ Văn Dũng

Phụ lục 2. Phiếu thu thập số liệu

PHIẾU THU THẬP

ID:.....

Nhóm A; B

I. Thông tin chung

Họ tên người bệnh (viết tắt):.....

Năm sinh:.....

Giới tính: Nam Nữ

Nghề nghiệp: LD chân tay LD trí óc Không

II. Đặc điểm bệnh

Thời gian bệnh Viêm da cơ địa:.....tháng

Giai đoạn: Cấp; Bán cấp; Mạn

Mức độ bệnh: Nhẹ (SCORAD <25); Trung bình (SCORAD 25-50)

Tiền căn: Hen PQ Viêm mũi dị ứng

III. Theo dõi kết cục điều trị

	Tuần 0 (Ban đầu)	Tuần 1	Tuần 2	Tuần 3	Tuần 4 (Kết thúc)
SCORAD					
- A					
- B					
- C					
VAS ngứa					
DLQI					
IgE toàn phần					
Fexofenadine 60mg					

Biến cố bất lợi					
-----------------	--	--	--	--	--

Mô tả biến cố bất lợi:

.....

.....

.....

.....

VI. Tiên đoán loại can thiệp

Đánh giá sau khi kết thúc nghiên cứu (đánh dấu X vào lựa chọn):

Đoán thật	Đoán giả	Không biết

Phụ lục 3. Bản thông tin dành cho người tham gia nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu

BẢN THÔNG TIN DÀNH CHO NGƯỜI THAM GIA NGHIÊN CỨU VÀ CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Kính thưa Ông (Bà), tôi xin cảm ơn Ông (Bà) đã dành thời gian cho cuộc phỏng vấn này.

Tên tôi là TRẦN THU NGA

Tôi là nghiên cứu viên đang công tác tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

Tôi đang thực hiện nghiên cứu “Đánh giá hiệu quả của phương pháp nhĩ hoàn kết hợp Tiêu phong tán trong điều trị viêm da cơ địa”.

Tôi đã được đào tạo về quy trình triển khai nghiên cứu, đảm bảo tuân thủ khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu và thực hành lâm sàng tốt. Tôi đang trao đổi thông tin về nghiên cứu này với Ông (Bà) để mời Ông (Bà) tham gia vào nghiên cứu này cùng với chúng tôi.

I. THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU

1. Mục đích nghiên cứu:

Viêm da cơ địa là bệnh lý da liễu mạn tính, thường tái phát gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Nhĩ châm là phương pháp trị liệu có cơ sở lý luận được đề cập trong các tài liệu kinh điển và cũng được ghi nhận bởi các y gia từ thời cổ đại, đã được Y học hiện đại chứng minh có khả năng duy trì sự kích thích lâu dài qua đó tạo tác dụng điều trị như châm cứu. Những năm gần đây nhóm huyết Phế, Thần môn, Nội tiết, Tuyến thượng thận được nghiên cứu hỗ trợ điều trị viêm da cơ địa có tính an toàn, ít tác dụng phụ và đặc biệt có hiệu quả chữa lành sang thương, giảm ngứa. Hiệu quả điều trị của nhĩ châm, nhĩ hoàn đã được chứng minh qua nhiều công trình nghiên cứu, trong đó có bệnh lý viêm da cơ địa.

Nghiên cứu này nhằm xác định tác dụng phương pháp nhĩ hoàn (nhĩ châm dùng kim dán trên loa tai) trong hỗ trợ điều trị viêm da cơ địa. Qua đó tìm ra phương pháp hỗ trợ điều trị không dùng thuốc cho người bệnh theo phương pháp tốt nhất, ít tốn kém nhất ở các cơ sở điều trị.

2. Tiến hành nghiên cứu:

Nếu đồng ý tình nguyện tham gia nghiên cứu này, Ông (Bà) sẽ tham gia khám và điều trị tại Cơ sở 3 - Bệnh viện Đại học Y Dược Tp.HCM, địa chỉ: 221B Hoàng Văn Thụ, Phường 8, Quận Phú Nhuận và Bệnh viện YHCT TP. HCM, địa chỉ 179 Nam kỳ khởi nghĩa, Quận 3. Ông (Bà) sẽ được giải thích về qui trình nghiên cứu, được hỏi bất cứ gì nếu không rõ, sự chấp thuận tham gia nghiên cứu là tự nguyện.

Sau phần thăm khám, nếu đồng ý tham gia nghiên cứu, Ông (Bà) sẽ được phân bổ ngẫu nhiên vào một trong 2 nhóm sau để điều trị:

- Nhóm 1: Cài kim nhĩ hoàn các huyết Phế, Thần môn, Thượng thận, Nội tiết mỗi 1 tuần/lần x 4 tuần và bài thuốc Tiêu phong tán dùng mỗi ngày 01 thang x 4 tuần.
- Nhóm 2: Giả nhĩ hoàn và bài thuốc Tiêu phong tán dùng mỗi ngày 01 thang x 4 tuần.

Ông/Bà được hướng dẫn chế độ sinh hoạt. Việc theo dõi và đánh giá hiệu quả điều trị được tiến hành vào thời điểm 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần và kết thúc 4 tuần điều trị. Trong quá trình tham gia nghiên cứu, Ông /Bà sẽ được lấy máu xét nghiệm IgE huyết thanh toàn phần 2 lần (1 lần trước khi điều trị và 1 lần sau 4 tuần điều trị), mỗi lần 3ml máu, tại cơ sở y tế có thẩm quyền xét nghiệm.

Hiện tại hiệu quả điều trị của 2 phương pháp trong 2 nhóm đang được nghiên cứu và chưa được khẳng định rõ là nhóm nào tốt hơn, vì vậy khi đã chấp thuận tham gia vào nhóm này thì Ông (Bà) sẽ không được quyền thay đổi qua nhóm khác.

3. Các nguy cơ và bất lợi:

Tác dụng không mong muốn do nhĩ châm và bài Tiêu phong tán ít khi xảy ra. Trong quá trình nghiên cứu, có thể xảy ra một số tác dụng phụ như: Dị ứng (ngứa, rát...) vùng kim gài, nhiễm trùng tại vị trí kim gài (sưng nóng, đỏ da, đau tại vị trí châm kim), vụng châm (chóng mặt, hạ huyết áp, đổ mồ hôi,...), chảy máu vùng châm, dị ứng với thành phần bài thuốc thang (ngứa da, nổi mề đay...). Khi lấy máu xét nghiệm IgE có thể đau nhẹ hoặc bầm tại chỗ sau đó. Tuy nhiên, các biểu hiện này thường xuất hiện thoáng qua và không đáng kể, người tham gia thường thích nghi rất nhanh sau đó, người lấy máu là nhân viên y tế được đào tạo bài bản và hạn chế gây ra sự khó chịu khi thực hiện thủ thuật.

Khi xảy ra bất kỳ triệu chứng khó chịu nào, Ông/ Bà vui lòng liên hệ bác sĩ điều trị. Nhóm nghiên cứu viên sẽ thực hiện ghi nhận đầy đủ các triệu chứng, có biện pháp xử trí thích hợp và đảm bảo an toàn cho người tham gia nghiên cứu.

4. Điều trị khi có tổn thương liên quan đến nghiên cứu

Nếu có tổn thương liên quan đến nghiên cứu trong quá trình can thiệp chúng tôi sẽ xử trí như sau:

Nhiễm trùng tại vị trí kim gài (sưng nóng, đỏ da, đau tại vị trí châm kim): Hạn chế bằng cách sát khuẩn đủ và đúng cách, tránh tiếp xúc nước nhiều, giữ tai thông thoáng. Nếu đã có nhiễm trùng thì gỡ kim nhĩ hoàn, tiến hành điều trị theo phác đồ và ngừng nghiên cứu đối với Ông/ Bà. Chi phí xử trí tai biến này do chúng tôi chi trả.

Vụng châm (chóng mặt, hạ huyết áp, đổ mồ hôi,...): Hạn chế bằng thao tác từ từ, nhẹ nhàng. Nếu có vụng châm xảy ra: Nhẹ thì gỡ kim nhĩ hoàn, nằm đầu thấp; Nặng thì gỡ kim nhĩ hoàn, nằm đầu thấp, bấm day huyết Nhân trung, Hợp cốc, hoặc cứu âm Khí hải, Quan nguyên, Dũng tuyền

Và theo dõi mạch, huyết áp, triệu chứng của Ông/ Bà trong vòng 10 phút. Nếu sau 10 phút Ông/ Bà cải thiện về triệu chứng thì tiến hành cài lại. Nếu sau 10 phút Ông/ Bà không cải thiện về triệu chứng hoặc nếu cài lại kim nhĩ hoàn vẫn xảy ra vụng châm thì ngừng nghiên cứu đối với Ông/ Bà. Chi phí xử trí tai biến này do chúng tôi chi trả.

Dị ứng (ngứa, rát...) vùng kim gài: rút kim, ngưng điều trị nhĩ hoàn

Chảy máu vùng châm: Hạn chế bằng thao tác nhẹ nhàng, châm chính xác huyết, độ sâu của kim vừa đủ. Khi xảy ra chảy máu thì dùng bông vô khuẩn ấn đè tại chỗ chảy máu, dán băng cá nhân.

Dị ứng (ngứa da, nổi mề đay...) với thuốc thang: ngưng thuốc và ngưng điều trị thuốc thang. Dùng thuốc kháng dị ứng theo phác đồ điều trị.

Ông/Bà không được điều trị trong trường hợp xảy ra tổn hại sức khỏe do việc không tuân thủ nghiên cứu gây ra.

5. Quyền lợi của người tham gia nghiên cứu

- Việc tham gia nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện. Ông/ Bà sẽ được gửi bản thông tin này trước khi quyết định tham gia vào nghiên cứu và kí vào giấy chấp thuận tham gia nghiên cứu. Trong quá trình nghiên cứu, Ông/ Bà vẫn có quyền quyết định ngừng tham gia nghiên cứu bất kỳ lúc nào.

- Mọi thông tin thu thập có liên quan đến Ông/ Bà trong suốt quá trình nghiên cứu sẽ được giữ bí mật. Cụ thể:

Thông tin liên quan đến Ông/ Bà là dữ liệu không có thông tin nhận dạng: họ tên người tham gia nghiên cứu được viết tắt; địa chỉ chỉ viết tỉnh/thành phố, hồ sơ được mã hóa và bảo quản cẩn thận

Các thông tin nghiên cứu sẽ được bảo mật trong máy tính có mật mã và tủ có khóa. Mẫu máu thu thập chỉ dùng để xét nghiệm IgE và hủy ngay sau đó.

-Về chi phí điều trị, bài thuốc Tiêu phong tán tuân theo phác đồ điều trị nên chi phí thuốc Tiêu phong tán do Ông/Bà sẽ tự chi trả và hưởng chế độ bảo hiểm y tế (nếu có) theo qui định. Chi phí nhĩ hoàn trong suốt quá trình tham gia nghiên cứu do nghiên cứu viên chi trả. Ông/ Bà mất 3ml/máu/lần xét nghiệm IgE và chi phí xét nghiệm IgE do nghiên cứu viên trả.

Nếu xảy ra sự tổn hại sức khỏe được chứng minh là đến từ việc tham gia nghiên cứu (nếu có), Ông/ Bà sẽ được miễn các chi phí điều trị trong điều kiện của bệnh viện.

- Ngoài nhóm nghiên cứu, Hội đồng Khoa học, Hội đồng Y đức Đại học Y Dược TPHCM cũng có quyền tiếp cận các thông tin mà Ông/ Bà cung cấp trong trường hợp cần thiết.

6. Nghĩa vụ của người tham gia nghiên cứu

Khi tình nguyện tham gia và ký vào bản thông tin này chứng tỏ Ông/ Bà đã hiểu nội dung nghiên cứu và đồng ý tham gia nghiên cứu. Việc tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện.

Ông (Bà) phải đảm bảo rằng các câu hỏi và thắc mắc của Ông/ Bà về nghiên cứu này đã được giải đáp và hiểu rõ trách nhiệm của mình trong nghiên cứu này. Ông/ Bà hợp tác và thực hiện đúng những chỉ dẫn của nghiên cứu viên.

7. Thông tin liên hệ

Nếu Ông/ Bà có bất kì thắc mắc hoặc ý kiến về nghiên cứu của chúng tôi, Ông/ Bà có thể liên hệ theo địa chỉ liên hệ sau: ThS BS Trần Thu Nga – Điện thoại di động: 0989231241

Email: ttnga@ump.edu.vn

II. GIẤY CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

1. Chữ ký của người tham gia nghiên cứu:

Tôi đã đọc và hiểu thông tin trên đây, đã có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong nghiên cứu này. Tôi đã nói chuyện trực tiếp với NVC/người lấy chấp thuận và được trả lời thỏa đáng tất cả các câu hỏi. Tôi nhận một bản sao của Bản Thông tin cho người tham gia nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu này. Tôi tự nguyện đồng ý tham gia.

Họ và tên: _____ Chữ ký: _____

Ngày, tháng, năm: _____

2. Chữ ký của Nghiên cứu viên/ người lấy chấp thuận:

Tôi, người ký tên dưới đây, xác nhận rằng người tình nguyện tham gia nghiên cứu ký bản chấp thuận đã đọc toàn bộ bản thông tin trên đây, các thông tin này đã được giải thích cặn kẽ cho người tham gia nghiên cứu đã hiểu rõ bản chất, các nguy cơ và lợi ích của việc tham gia vào nghiên cứu này.

Họ và tên: _____ Chữ ký: _____

Ngày, tháng, năm: _____

Phụ lục 4. Thang điểm SCORAD

A. Đánh giá diện tích tổn thương:điểm

B. Biểu hiện tổn thương:điểm

Điểm	Hồng ban	Phù/ sẩn	Xước da	Tiết dịch/ mài	Lichen hóa	Khô da
0 (không có)						
1 (nhẹ)						
2 (trung bình)						
3 (nặng)						

C. Triệu chứng chủ quan (mỗi triệu chứng có điểm từ 0-10)

Ngứa: điểm

Mất ngủ: điểm

SCORAD = A/5 + 7B/2 + C =điểm

Phụ lục 5. Bảng khảo sát chất lượng cuộc sống da liễu (DLQI)

	Rất nhiều (3 điểm)	Nhiều (2 điểm)	Ít (1 điểm)	Không (0 điểm)
1. Trong tuần qua, da của bạn đã bị ngứa, đau, nhức hoặc rát như thế nào?				
2. Trong tuần qua, bạn cảm thấy bối rối hoặc mặc cảm về bệnh da của mình như thế nào?				
3. Trong tuần qua, bệnh da của bạn ảnh hưởng đến cuộc sống hàng ngày (việc đi mua sắm hoặc chăm sóc nhà cửa/ vườn) đến mức nào?				
4. Trong tuần qua, bệnh da của bạn ảnh hưởng đến trang phục bạn mặc đến mức nào?				
5. Trong tuần qua, bệnh da của bạn ảnh hưởng thế nào đến hoạt động xã hội hoặc giải trí?				
6. Trong tuần qua, bệnh da của bạn đã gây khó khăn đến hoạt động thể thao đến mức nào?				
7. Trong tuần qua, bệnh da của bạn đã gây khó khăn đến công việc hoặc học tập đến mức nào?				
8. Trong tuần qua, bệnh da ảnh hưởng đến bạn tình/bạn bè hay người thân đến mức nào?				
9. Trong tuần qua, bệnh da của bạn đã ảnh hưởng đến hoạt động tình dục đến mức nào?				
10. Trong tuần qua, vấn đề điều trị bệnh da đã gây khó khăn đến mức nào, chẳng hạn làm bẩn nhà cửa hoặc mất thì giờ?				

Phụ lục 6. Bảng checklist STRICTA và CONSORT

Table 1: STRICTA 2010 checklist of information to include when reporting interventions in a clinical trial of acupuncture (Expansion of Item 5 from CONSORT 2010 checklist)

Item	Detail	Reported on page No
1. Acupuncture rationale	1a) Style of acupuncture (e.g. Traditional Chinese Medicine, Japanese, Korean, Western medical, Five Element, ear acupuncture, etc)	42-44
	1b) Reasoning for treatment provided, based on historical context, literature sources, and/or consensus methods, with references where appropriate	1-2, 42-44
	1c) Extent to which treatment was varied	42-45
2. Details of needling	2a) Number of needle insertions per subject per session (mean and range where relevant)	42
	2b) Names (or location if no standard name) of points used (uni/bilateral)	42-43
	2c) Depth of insertion, based on a specified unit of measurement, or on a particular tissue level	43
	2d) Response sought (e.g. <i>de qi</i> or muscle twitch response)	43
	2e) Needle stimulation (e.g. manual, electrical)	44
	2f) Needle retention time	44
	2g) Needle type (diameter, length, and manufacturer or material)	43
3. Treatment regimen	3a) Number of treatment sessions	42
	3b) Frequency and duration of treatment sessions	44
4. Other components of treatment	4a) Details of other interventions administered to the acupuncture group (e.g. moxibustion, cupping, herbs, exercises, lifestyle advice)	40-42
	4b) Setting and context of treatment, including instructions to practitioners, and information and explanations to patients	43-44
5. Practitioner background	5) Description of participating acupuncturists (qualification or professional affiliation, years in acupuncture practice, other relevant experience)	42
6. Control or comparator interventions	6a) Rationale for the control or comparator in the context of the research question, with sources that justify this choice	1-2, 44-45
	6b) Precise description of the control or comparator. If sham acupuncture or any other type of acupuncture-like control is used, provide details as for Items 1 to 3 above.	44-45

Note: This checklist, which should be read in conjunction with the explanations of the STRICTA items provided in the main text, is designed to replace CONSORT 2010's item 5 when reporting an acupuncture trial.

Table 2: CONSORT 2010 checklist with the Non-pharmacological Trials Extension to CONSORT (with STRICTA 2010 extending CONSORT Item 5 for acupuncture trials)

Section/Topic	Item #	CONSORT 2010 Statement*: Checklist item[10]. Describe:	Additional items from the Non-pharmacological Trials Extension to CONSORT[14]. Add:	Reported on page No
<i>TITLE AND ABSTRACT</i>				
	1.a	Identification as a randomized trial in the title	In the abstract, description of the experimental treatment, comparator, care providers, centres and blinding status.	n/a
	1.b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions; for specific guidance see CONSORT for Abstracts [58,59]		n/a
<i>INTRODUCTION</i>				
Background and objectives	2.a	Scientific background and explanation of rationale		1-2
	2.b	Specific objectives or hypotheses		2
<i>METHODS</i>				
Trial design	3.a	Description of trial design (e.g., parallel, factorial) including allocation ratio		33
	3.b	Important changes to methods after trial commencement (e.g. eligibility criteria), with reasons		n/a
Participants	4.a	Eligibility criteria for participants	When applicable, eligibility criteria for centers and those performing the interventions.	33-35
	4.b	Settings and locations where the data were collected		35
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	Precise details of both the experimental treatment and comparator - see Table 1 for details	40-45
Outcomes	6.a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed		37-40
	6.b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced with reasons		n/a
Sample size	7.a	How sample size was determined	When applicable, details of whether and how the clustering by care providers or centers was addressed.	35-36
	7.b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines		n/a

Section/Topic	Item #	CONSORT 2010 Statement*: Checklist item[10]. Describe:	Additional items from the Non-pharmacological Trials Extension to CONSORT[14]. Add:	Reported on page No
Randomization				
<i>Sequence generation</i>	8.a	Method used to generate the random allocation sequence	When applicable, how care providers were allocated to each trial group.	45-46
	8.b	Type of randomization; details of any restriction (e.g., blocking and block size)		45-46
<i>Allocation concealment</i>	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (e.g., sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned		45-46
<i>Implementation</i>	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions		45-46
Blinding	11.a	If done, who was blinded after assignment to interventions (e.g. participants, care providers, those assessing outcomes) and how	Whether or not those administering co-interventions were blinded to group assignment. If blinded, method of blinding and description of the similarity of interventions.	45-46
	11.b	If relevant, description of the similarity of interventions		40-45
Statistical methods	12.a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	When applicable, details of whether and how the clustering by care providers or centers was addressed.	50-53
	12.b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses		50-53
RESULTS				
Participant flow (A diagram is strongly recommended)	13.a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analyzed for the primary outcome	The number of care providers or centers performing the intervention in each group and the number of patients treated by each care provider or in each center.	54
	13.b	For each group, losses and exclusions after randomization, together with reasons		54
Implementation of intervention			Details of the experimental treatment and comparator as they were implemented.	
Recruitment	14.a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up		54

Section/Topic	Item #	CONSORT 2010 Statement*: Checklist item[10]. Describe:	Additional items from the Non-pharmacological Trials Extension to CONSORT[14]. Add:	Reported on page No
	14.b	Why the trial ended or was stopped		n/a
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	When applicable, a description of care providers (case volume, qualification, expertise, etc.) and centers (volume) in each group.	55-56
Numbers analyzed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups		55-85
Outcomes and estimation	17.a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (e.g., 95% confidence interval)		55-85
	17.b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended		82
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory		69-74
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group; for specific guidance see CONSORT for Harms [60]		85
<i>DISCUSSION</i>				
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses		120-122
Generalizability	21	Generalizability (external validity, applicability) of the trial findings	Generalizability (external validity) of the trial findings according to the intervention, comparators, patients and care providers and centers involved in the trial.	120-121
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	In addition, take into account the choice of the comparator, lack of or partial blinding, unequal expertise of care providers or centers in each group.	117-120

Section/Topic	Item #	CONSORT 2010 Statement*: Checklist item[10]. Describe:	Additional items from the Non-pharmacological Trials Extension to CONSORT[14]. Add:	Reported on page No
<i>OTHER INFORMATION</i>				
Registration	23	Registration number and name of trial registry		34
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available		34
Funding	25	Sources of funding and other support (e.g., supply of drugs); role of funders		n/a

Citation: Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC Medicine. 2010;8:18.

© 2010 Schulz et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up-to-date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.