

**THAY ĐỔI LÂM SÀNG, CHỨC NĂNG PHỔI VÀ NỒNG ĐỘ MỘT SỐ
CYTOKINE HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN
MẠN TÍNH ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ PHỐI HỢP KHÍ DUNG DỊCH NỔI
TỪ MÔI TRƯỜNG NUÔI CẤY TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ NGƯỜI**

Bùi Đức Thành¹, Nguyễn Hải Công^{1}, Nguyễn Minh Thế¹
Nguyễn Công Trường¹, Trịnh Đức Lợi¹, Kiều Thị Phương Loan¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá sự thay đổi một số đặc điểm lâm sàng, chức năng phổi và nồng độ của một số cytokine trong huyết tương của bệnh nhân (BN) bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) trước và sau điều trị phối hợp bằng khí dung dịch nổi từ môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô người. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu, can thiệp, nhãn mở, theo dõi dọc trên 30 BN BPTNMT ngoài đợt cấp được điều trị bằng liệu pháp khí dung dịch nổi từ môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô người với liệu trình 4 lần, liều lượng 3 mL/lần, mỗi lần cách nhau 7 ngày. Thời gian nghiên cứu từ tháng 8/2021 - 12/2023, tại Bệnh viện Quân y 175 (BVQY175). **Kết quả:** Có sự cải thiện đáng kể về triệu chứng lâm sàng và chức năng hô hấp sau điều trị. Nồng độ IL-1 β huyết tương giảm nhẹ và nồng độ IL-10, VEGF, PEG-2 tăng nhẹ sau điều trị so với trước điều trị 6 tháng. **Kết luận:** Bước đầu nhận thấy liệu pháp khí dung dịch nổi từ môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô người an toàn và có hiệu quả cải thiện triệu chứng. Nồng độ cytokine viêm IL-1 β giảm sau điều trị ở BN BPTNMT.

Từ khóa: StemSup; Tế bào gốc; Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; Cytokine.

**CHANGES IN CLINICAL FEATURES, LUNG FUNCTION, AND PLASMA
CYTOKINE CONCENTRATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASE PATIENTS TREATED WITH INHALED SUPERNATANT SOLUTIONS
FROM HUMAN MESENCHYMAL STEM CELL CULTURE MEDIUM**

Abstract

Objectives: To determine the changes in clinical features, respiratory function, and the levels of certain cytokines in the serum of patients with chronic obstructive

¹Bệnh viện Quân y 175

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Hải Công (nguyen_med@ymail.com)

Ngày nhận bài: 16/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 26/4/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.436>

pulmonary disease (COPD) before and after treatment with topically applied stem cell culture medium derived from human mesenchymal stem cells. **Methods:** A prospective, interventional, open-label, longitudinal study on 30 stable COPD patients treated with topically applied stem cell culture medium derived from human mesenchymal stem cells in a regimen of 4 sessions, each with a dosage of 3mL per session, spaced 7 days apart. The study was conducted from August 2021 to November 2023 at Military Hospital 175. **Results:** The study assessing the effectiveness of a topically applied stem cell culture medium derived from human mesenchymal stem cells in treating 30 COPD patients demonstrated significant improvement in clinical symptoms and respiratory function. **Conclusion:** Based on our preliminary research, aerosol therapy utilizing the suspended solution derived from human mesenchymal stem cell culture medium appears to be a safe and effective intervention for alleviating symptoms in chronic obstructive pulmonary disease patients. Levels of serum IL-1 β decreased after treatment.

Keywords: StemSup; Stem Cells; Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Cytokine.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là một gánh nặng bệnh tật toàn cầu cả về tỷ lệ mắc, tử vong và kinh tế xã hội. Tỷ lệ mắc và tử vong do BPTNMT dự báo sẽ tiếp tục tăng và đến năm 2060 tử vong hàng năm do bệnh có thể tới 5,4 triệu người [1]. Việt Nam là một trong số các quốc gia có tỷ lệ mắc BPTNMT cao nhất ở khu vực châu Á - Thái Bình Dương và là bệnh gây tử vong đứng thứ 3 trong cơ cấu tử vong do bệnh.

Trong cơ chế bệnh sinh của BPTNMT, quá trình viêm mạn tính giữ vai trò chủ đạo và có ảnh hưởng quyết

định đến diễn tiến của bệnh. Trong quá trình đó có sự tham gia tích cực và giữ vai trò quan trọng của các cytokine như Interleukin-1 beta (IL-1 β), Interleukin-10 (IL-10), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Prostaglandin E2 (PGE-2). Sự điều chỉnh cân đối nồng độ giữa các cytokine này rất quan trọng để duy trì sự cân bằng giữa viêm nhiễm và phục hồi mô trong bệnh BPTNMT. Sự thay đổi không cân đối có thể góp phần vào sự tiến triển và nặng hơn của bệnh [4].

Cho đến hiện nay, mặc dù đã có những tiến bộ vượt bậc trong các

phương thức điều trị BPTNMT, song không có một phương pháp điều trị nào được ghi nhận có thể đảo ngược quá trình sinh lý bệnh của BPTNMT và do đó quá trình điều trị chủ yếu vẫn tập trung vào kiểm soát triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống, giảm thiểu đợt cấp của người bệnh.

Tế bào gốc với khả năng tăng sinh và biệt hóa cao đã thu hút được rất nhiều sự quan tâm của giới y học trong nhiều năm qua, đặc biệt là y học tái tạo. Bên cạnh đó, khả năng điều biến miễn dịch của tế bào gốc đã được nhiều nghiên cứu chứng minh. Những kết quả ban đầu cho thấy những dấu hiệu tích cực trong việc cải thiện triệu chứng bệnh [2].

Dịch nổi thu được từ môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô từ tủy răng người trong môi trường không huyết thanh (StemSup) gồm thành phần chính chứa khoảng trên 100 cytokine nhưng nổi bật nhất là 3 cytokine có nồng độ cao là Hepatocyte growth factor (HGF), Transforming growth factor-beta (TGF- β), VEGF và một số chất điều hòa miễn dịch. StemSup được nhóm nghiên cứu của Viện Liệu pháp Sinh học Nhật Bản (Tokyo, Nhật Bản) nghiên cứu và đã được Hội đồng Y đức Nhật Bản cấp giấy phép thử nghiệm lâm sàng. Kết quả thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy

StemSup an toàn khi sử dụng trên người và có tác dụng cải thiện một số triệu chứng ở người bệnh [3]. Sinh phẩm này cũng đã được Bộ Y tế Việt Nam cấp chứng nhận an toàn trong thử nghiệm lâm sàng trên người.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Bước đầu đánh giá sự thay đổi một số triệu chứng lâm sàng, chức năng phổi và nồng độ một số cytokine huyết tương ở BN BPTNMT trước và sau điều trị bằng liệu pháp khí dung dịch nổi thu được từ môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô từ tủy răng người.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

30 BN BPTNMT nhóm C và D (nhóm E) giai đoạn ổn định đang được quản lý điều trị ngoại trú tại Khoa Lao và Bệnh phổi, Bệnh viện Quân y 175 từ tháng 8/2021 - 12/2023.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN được chẩn đoán BPTNMT theo hướng dẫn của GOLD (2020) [1]; điều trị duy trì phác đồ không sử dụng corticoid toàn thân trong 1 tháng gần nhất; không có đợt cấp BPTNMT trong 1 tháng gần nhất; đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Có các bệnh lý nhiễm trùng cấp tính hoặc đợt cấp của nhiễm trùng mạn tính; có bệnh lý

ác tính hoặc đang sử dụng các liệu pháp điều trị ức chế miễn dịch; BN có tiền sử dị ứng huyết thanh; BN rối loạn chức năng gan, thận và bệnh lý tim mạch, thần kinh cấp tính; BN đã từng sử dụng tế bào gốc hoặc chế phẩm tế bào gốc.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu tiền cứu, can thiệp, nhãn mở, theo dõi dọc.

BN sau khi được khám lâm sàng và làm xét nghiệm ban đầu sẽ được sử dụng dịch nổi qua đường khí dung với liều 3 mL/lần vào một ngày cố định trong tuần trong 4 tuần liên tiếp. Các liệu pháp điều trị nền BPTNMT vẫn tiếp tục như phác đồ đang duy trì theo hướng dẫn của GOLD (2020) [1].

* *Đánh giá kết quả*: So sánh việc cải thiện triệu chứng lâm sàng, chức năng phổi, nồng độ một số cytokine huyết tương trước và sau điều trị 6 tháng.

* *Xét nghiệm định lượng nồng độ cytokine huyết tương*: Các mẫu máu được thu thập vào hai thời điểm là ngay trước điều trị và 6 tháng sau khi kết thúc liệu trình điều trị. Các mẫu máu sẽ được tiến hành tách huyết tương và lưu ở -80°C cho đến khi tiến hành thí nghiệm. Các mẫu này được sử dụng để đo nồng độ 4 loại cytokine: IL-1 β , IL10, VEGF và PGE-2. Các xét nghiệm định lượng cytokine được thực

hiện theo quy trình kỹ thuật của nhà sản xuất bằng phương pháp ELISA, sử dụng bộ kit ELISA (hãng Invitrogen/Thermo Fisher Scientific, Mỹ).

* *Xử lý số liệu*: Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của BVQY175 (số: 003/QĐ-IRB-VN01.055 ngày 10 tháng 01 năm 2020). Chúng tôi cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm lâm sàng và nồng độ cytokine huyết tương trước điều trị của đối tượng nghiên cứu

Tuổi và giới tính: Trong 30 BN nghiên cứu 100% là nam giới, không có BN nữ. Tuổi trung bình của BN là $67,5 \pm 6,9$, trong đó nhóm tuổi từ 60 - 69 chiếm tỷ lệ cao nhất (50%), thấp nhất là nhóm tuổi ≥ 80 (3,3 %).

BMI trung bình của các BN là $20,7 \pm 4,3$, tỷ lệ BN có thiếu cân chiếm 30%. Thời gian mắc bệnh dưới 5 năm chiếm 56,7%. Tần suất đợt cấp trung bình là $2,2 \pm 1,2/12$ tháng có 66,7% có từ trên 2 đợt cấp/năm và tất cả các BN đều có ít nhất 1 đợt cấp phải nhập viện trong 12 tháng vừa qua.

Bảng 1. Nồng độ trung bình cytokine huyết tương trước điều trị theo tần suất đợt cấp.

| Nồng độ cytokine (pg/dl) | ≤ 1 đợt cấp/12 tháng | ≥ 2 đợt cấp/12 tháng | p |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----|
| IL-1 β , trung vị | 6,56 Min: 2,36; Max: 15,3 | 6,94 Min: 4,12; Max: 10,5 | 0,4 |
| IL-10, trung vị | 2,96 Min: 0,82; Max: 21,96 | 9,74 Min: 0,86; Max: 30,5 | 0,4 |
| VEGF, trung vị | 31,13 Min: 28,21; Max: 73,94 | 92,1 Min: 20,64; Max: 138,73 | 0,3 |
| PGE-2, trung vị | 0,23 Min: 0,21; Max: 0,25 | 0,14 Min: 0,01; Max: 0,19 | 0,8 |

Nồng độ IL-1 β cao hơn không đáng kể ở nhóm nhiều đợt cấp. Trong khi nồng độ IL-10 và VEGF tăng cao hơn rõ ở nhóm nhiều đợt cấp, PGE-2 cao hơn ở nhóm ít đợt cấp. Sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 2. Tương quan giữa nồng độ cytokine với điểm mMRC, CAT và test đi bộ 6 phút trước điều trị.

| Cytokine (pg/dl) | mMRC | | CAT | | Đi bộ 6 phút | |
|------------------|--------|-----|--------|------|--------------|-----|
| | r | p | r | p | r | p |
| IL-1 β | - 0,15 | 0,4 | - 0,3 | 0,08 | - 0,3 | 0,1 |
| IL-10 | - 0,06 | 0,7 | - 0,15 | 0,4 | - 0,01 | 0,9 |
| VEGF | 0,12 | 0,5 | 0,2 | 0,3 | - 0,17 | 0,3 |
| PGE-2 | 0,09 | 0,6 | - 0,26 | 0,2 | - 0,09 | 0,6 |

Nồng độ IL-1 β và IL-10 có mối tương quan nghịch với tất cả các thang điểm đánh giá khả năng gắng sức. Nồng độ VEGF có tương quan thuận với điểm mMRC, CAT và tương quan nghịch với test đi bộ 6 phút. Nồng độ PGE-2 tương quan nghịch với điểm CAT, test đi bộ và tương quan thuận với điểm mMRC.

2. Đặc điểm thay đổi về lâm sàng, chức năng hô hấp và nồng độ cytokine huyết tương trước và sau điều trị

Bảng 3. Đặc điểm thay đổi khả năng gắng sức trước và sau điều trị.

| Triệu chứng | Trước điều trị | Sau điều trị | p |
|--|------------------|------------------|------|
| mMRC ($\bar{X} \pm SD$) | 2,23 \pm 0,6 | 1,93 \pm 0,6 | 0,04 |
| 0 - 1 điểm | 2 (6,7%) | 6 (20%) | 0,1 |
| 2 - 3 điểm | 28 (93,3%) | 24 (80%) | |
| Test đi bộ 6 phút ($\bar{X} \pm SD$) | 326,7 \pm 88,2 | 357,4 \pm 82,4 | 0,1 |
| CAT ($\bar{X} \pm SD$) | 18,1 \pm 5 | 15,9 \pm 4,9 | 0,09 |

Có sự cải thiện rõ và có ý nghĩa thống kê về mức độ khó thở được lượng giá bằng điểm mMRC trước, sau điều trị và tình trạng khó thở nhẹ tăng từ 6,7% lên 20% sau điều trị và mức độ khó thở trung bình giảm từ 93,3% xuống còn 80%. Điểm CAT cũng giảm từ 18,1 \pm 5 trước điều trị xuống 15,9 \pm 4,9 sau điều trị. Khả năng gắng sức ở test đi bộ sau điều trị có sự cải thiện nhẹ.

Bảng 4. Đặc điểm thay đổi chức năng hô hấp trước và sau điều trị.

| | Chỉ số | Trước điều trị | Sau điều trị | p |
|-------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|------|
| | | ($\bar{X} \pm SD$) | ($\bar{X} \pm SD$) | |
| Hô hấp ký | FVC, L | 2,1 \pm 0,5 | 2,2 \pm 0,3 | 0,44 |
| | FEV ₁ , % | 45,1 \pm 14,9 | 48,3 \pm 15,8 | 0,48 |
| | FEV ₁ /FVC, % | 0,45 \pm 0,09 | 0,47 \pm 0,1 | 0,54 |
| Khí máu động mạch | pH | 7,42 \pm 0,03 | 7,42 \pm 0,04 | 0,65 |
| | PaO ₂ , % | 81,8 \pm 11,3 | 81,8 \pm 12,6 | 0,98 |
| | PaCO ₂ , % | 44,5 \pm 5,5 | 44,4 \pm 8,4 | 0,92 |
| | SaO ₂ , % | 95,5 \pm 1,9 | 94,8 \pm 6,1 | 0,58 |

Tất cả các chỉ số hô hấp ký đều có sự cải thiện sau điều trị, đặc biệt FEV₁ từ 45,1 \pm 14,9% tăng lên 48,3 \pm 15,8%. Các chỉ số khí máu động mạch ổn định, không có sự thay đổi đáng kể nào.

Bảng 5. Thay đổi nồng độ một số cytokine huyết tương trước và sau điều trị.

| Nồng độ cytokine (pg/dl) | | Trước điều trị | Sau điều trị | p |
|--------------------------|-----------|-------------------------------|-------------------------------|-----|
| IL-1 β | Phát hiện | 17 (56,7) | 21 (70) | 0,7 |
| | Trung vị | 6,56 Min: 0,22; Max: 31,7 | 1,46 Min:0,54; Max: 22,6 | |
| IL-10 | Phát hiện | 12 (40) | 09 (30) | 0,8 |
| | Trung vị | 14,53 Min: 0,82; Max:362,4 | 10,9 Min: 0,22; Max: 348,9 | |
| VEGF | Phát hiện | 24 (80) | 22 (73,3) | 0,4 |
| | Trung vị | 55,5 Min: 1,27; Max: 143 | 49 Min: 12,2; Max: 297,8 | |
| PGE-2 | Phát hiện | 30 (100) | 30 (100) | 0,2 |
| | Trung vị | 0,23 Min: 0,01; Max: 0,35 | 0,23 Min: 0,1; Max: 0,78 | |

Nồng độ IL-1 β giảm rõ so với trước điều trị, trong khi nồng độ các cytokine kháng viêm giảm nhẹ hoặc không thay đổi. Sự khác biệt về nồng độ các cytokine trước và sau điều trị chưa có ý nghĩa thống kê.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng và nồng độ cytokine huyết tương trước điều trị

100% BN nghiên cứu là nam giới và tuổi trung bình là 67,5 \pm 6,9 tuổi, trong đó nhóm tuổi từ 60 - 69 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất. Tuổi và giới tính của các BN trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự các nghiên cứu và thống kê dịch tễ bệnh đã công bố.

Một số đặc điểm lâm sàng của BN nghiên cứu: BMI trung bình là 20,7 \pm 4,3, tỷ lệ thiếu cân chiếm 30%. Thời gian mắc bệnh dưới 5 năm chiếm 56,7%. Tần suất đợt cấp trung bình là 2,2 \pm 1,2/12 tháng có 66,7% có từ trên 2 đợt cấp/năm và tất cả đều có ít nhất 1 đợt cấp phải nhập viện trong 12 tháng vừa qua.

Nghiên cứu của Nguyễn Hải Công (2021), thiếu cân chiếm tới 50,5% ở

BN trong nghiên cứu. Nhóm BN mắc bệnh trong khoảng 5 - 10 năm chiếm tỷ lệ cao nhất: 49,5%. Có 40,2% BN thời gian bệnh dưới 5 năm và 10,3% BN có thời gian mắc bệnh trên 10 năm. Thời gian bệnh trung bình là $6,7 \pm 4,7$ năm. Có tới 93,8% BN trong nghiên cứu có kiểu hình nhiều đợt cấp/năm (≥ 2 đợt cấp/năm). Số đợt cấp/năm của đối tượng nghiên cứu là $3,2 \pm 1/12$ tháng [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IL-1 β cao hơn không đáng kể ở nhóm nhiều đợt cấp. Trong khi nồng độ IL-10 và VEGF tăng cao hơn rõ ở nhóm nhiều đợt cấp, PGE-2 cao hơn ở nhóm ít đợt cấp. Nồng độ các cytokine có sự biến động cao và chịu ảnh hưởng của rất nhiều yếu tố như viêm, nhiễm trùng hoặc cả stress. Việc các cytokine kháng viêm tăng cao ở nhóm nhiều đợt cấp có thể phần nào đó phản ánh việc tăng hoạt tính chống viêm ở những BN này, giúp duy trì trạng thái cân bằng và ức chế phản ứng viêm toàn thân.

Nồng độ IL-1 β và IL-10 có mối tương quan nghịch với tất cả các thang điểm đánh giá khả năng gắng sức. Nồng độ VEGF có tương quan thuận với điểm mMRC, CAT và tương quan nghịch với test đi bộ 6 bước. Nồng độ PGE-2 tương quan nghịch với điểm CAT, test đi bộ và tương quan thuận với điểm mMRC.

Sự mất cân bằng trong hệ thống cytokine ở BN BPTNMT là cơ chế gây bệnh quan trọng cho sự phát triển và tiến triển của tình trạng viêm mãn tính dai dẳng [6]. Viêm mạn tính đường thở là cơ chế nền trong bệnh sinh và diễn tiến của BPTNMT, trong đó viêm đường thở lên quan bạch cầu đa nhân trung tính giữ vai trò quan trọng. Quá trình này được cho là thông qua các yếu tố trung gian là cytokine tiền viêm như IL-1 β , IL-17, chúng đóng vai trò quan trọng trong quá trình khởi phát và duy trì tình trạng viêm mạn tính đường thở. Nghiên cứu cũng chỉ ra vai trò then chốt của IL-1 β với quá trình tiến triển viêm mạn tính và khí phế thũng [7].

Nồng độ IL-1 β huyết thanh trong đợt cấp của BN BPTNMT cao hơn đáng kể so với BN BPTNMT ổn định hoặc nhóm chứng và có mối tương quan thuận với nồng độ CRP huyết thanh, tỷ lệ bạch cầu trung tính và tình trạng hút thuốc và tương quan nghịch với FEV₁% ở BN BPTNMT. Nồng độ IL-1 β huyết thanh tăng cao có thể được sử dụng như một dấu ấn sinh học để đánh giá tình trạng tiến triển viêm đường hô hấp do bạch cầu trung tính dai dẳng và nguy cơ nặng của bệnh [7].

IL-10 là một cytokine có khả năng kháng viêm mạnh và giúp điều hòa quá trình viêm mạn tính đường thở, khi

nồng độ IL-10 suy giảm có thể dẫn đến tình trạng tăng viêm và diễn biến đợt cấp của bệnh. Nồng độ IL-10 huyết thanh và dịch phế quản cao nhất ở BN BPTNMT nhẹ và giảm dần theo mức độ nặng của bệnh [6].

Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) là một cytokine liên quan đến tính thấm của mạch máu, tái cấu trúc và hình thành mạch. Nó được sản xuất bởi các tế bào miễn dịch như đại thực bào và bạch cầu trung tính, VEGF được cho là quan trọng để duy trì cân bằng cấu trúc ở phổi người trưởng thành. Nồng độ VEGF trong huyết thanh cao hơn ở BN BPTNMT so với nhóm chứng và tương quan thuận với nồng độ CRP và số lượng bạch cầu trung tính trong máu ngoại vi. Nồng độ VEGF có tương quan với tình trạng viêm, chức năng phổi và khả năng gắng sức ở BN BPTNMT [10].

PGE-2 là một prostaglandin được sản xuất chủ yếu bởi đại thực bào, bạch cầu trung tính và nguyên bào sợi. Nó đóng vai trò quan trọng trong điều chỉnh cấu trúc phổi, thông qua việc kích thích tiết VEGF từ nguyên bào sợi dẫn tới quá trình tăng sinh nội mạc mạch máu và tham gia vào tái cấu trúc nhu mô phổi. Ngoài ra, nó còn tham gia vào quá trình viêm đường thở, được kích hoạt bởi khói thuốc là ở BN BPTNMT, nồng độ PGE-2 tăng cao

trong máu và dịch phế quản ở BN BPTNMT, và có mối liên quan chặt chẽ với mức độ tắc nghẽn luồng khí [10].

Hiện tại, chưa có một nghiên cứu nào đánh giá đầy đủ mối liên quan giữa nồng độ các cytokine trên với mức độ gắng sức và chức năng hô hấp ở BN BPTNMT. Do đó, chúng tôi chỉ trình bày kết quả nghiên cứu và bước đầu ghi nhận có sự liên quan giữa tăng nồng độ huyết tương các cytokine này với sự suy giảm khả năng gắng sức và nguy cơ đợt cấp ở BN BPTNMT.

2. Đặc điểm thay đổi về lâm sàng, chức năng hô hấp và nồng độ cytokine huyết tương trước và sau điều trị

Có sự cải thiện rõ về mức độ khó thở được lượng giá bằng điểm mMRC trước, sau điều trị và tình trạng khó thở nhẹ tăng từ 6,7% lên 20% sau điều trị và mức độ khó thở trung bình giảm từ 93,3% xuống còn 80%. Điểm CAT cũng giảm từ $18,1 \pm 5$ trước điều trị xuống $15,9 \pm 4,9$ sau điều trị. Khả năng gắng sức ở test đi bộ 6 phút sau điều trị có sự cải thiện nhẹ. Sự cải thiện rõ rệt về khả năng gắng sức được lượng giá bằng các thang điểm cho thấy có sự cải thiện về chức năng phổi và tình trạng tắc nghẽn luồng khí ở BN sau điều trị. Mặc dù thời gian đánh giá còn ngắn, nhưng kết quả bước đầu cho thấy triển vọng trong việc ứng dụng điều trị giúp cải thiện triệu chứng.

Tất cả các chỉ số hô hấp ký đều có sự cải thiện sau điều trị, đặc biệt FEV₁ từ $45,1 \pm 14,9\%$ tăng lên $48,3 \pm 15,8\%$. Các chỉ số khí máu động mạch ổn định, không có sự thay đổi đáng kể nào. Sự cải thiện các chỉ số hô hấp ký cho thấy có sự phục hồi tốt chức năng phổi và mức độ tắc nghẽn luồng khí. Đây là minh chứng khách quan và đáng tin cậy cho hiệu quả điều trị của liệu pháp. Do thời gian theo dõi và đánh giá ngắn, nên có thể việc cải thiện về triệu chứng và chức năng phổi của các BN trong nghiên cứu này liên quan chủ yếu đến khả năng kháng viêm, điều hòa miễn dịch của các thành phần trong dịch nổi, hơn là hiệu quả sửa chữa mô.

Trong môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô còn có các cytokine có vai trò tái tạo mô và tăng sinh mạch máu như HGF và VEGF; và TGF- β có vai trò thúc đẩy sự phát triển lưới nội bào, điều hòa miễn dịch [11].

Trong nghiên cứu sử dụng dịch nổi tế bào trung mô dưới dạng khí dung, tác giả Devaney J và CS tại Ireland đã thu được kết quả tương đối khả quan khi cho thấy gần 62% dịch nổi được phát tán dưới dạng các hạt mịn với kích thước $< 5\mu\text{m}$, kích thước này cho phép các hạt tới được tận các túi phế

nang và phát huy được tác dụng. Ước chừng khoảng 25 - 30% thuốc sẽ tới được các vùng ngoại vi của phổi với lưu lượng tương ứng là 0,3mL dịch nổi/phút. Các tác giả cũng cho thấy rằng hoạt tính chống viêm và tái tạo vết thương của dịch nổi được bảo tồn khi được đưa vào dưới dạng khí dung [12].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IL-1 β giảm rõ so với trước điều trị, trong khi nồng độ các cytokine kháng viêm giảm nhẹ hoặc không thay đổi. Sự khác biệt về nồng độ các cytokine trước và sau điều trị chưa có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu của Lê Thị Bích Phượng và CS (2022) ở 18 BN BPTNMT được điều trị bằng tế bào gốc dây rốn. Các cytokine đều giảm, riêng IL-10 và VEGF tăng. Sự thay đổi nồng độ cytokine ở BN BPTNMT sau khi điều trị bằng cấy ghép TBGTM dây rốn có thể giúp cải thiện tình trạng viêm và tăng phục hồi mô bị tổn thương [2].

Nồng độ IL-1 β được cho là có liên quan đến tình trạng viêm và mức độ nghiêm trọng của bệnh và tần suất đợt cấp [4]. Nồng độ IL-1 β giảm sau điều trị phản ánh khả năng ức chế và giảm mức độ viêm, nguy cơ đợt cấp của liệu pháp dịch nổi.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu ban đầu ở 30 BN BPTNMT được điều trị bằng liệu pháp khí dung dịch nổi từ môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô người và đánh giá kết quả hỗ trợ điều trị sau 6 tháng. Chúng tôi nhận thấy có sự cải thiện đáng kể về triệu chứng lâm sàng, khả năng gắng sức và chức năng phổi. Nồng độ cytokine viêm IL-1 β giảm rõ so với trước điều trị, trong khi nồng độ các cytokine kháng viêm giảm nhẹ hoặc không thay đổi. Sự khác biệt về nồng độ các cytokine trước và sau điều trị chưa có ý nghĩa thống kê. Việc cải thiện về triệu chứng, chức năng phổi và giảm nồng độ IL-1 β huyết tương cho thấy triển vọng của liệu pháp khí dung dịch nổi từ môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô người trong hỗ trợ điều trị BPTNMT. Tuy nhiên, đây mới chỉ là nghiên cứu bước đầu ở cỡ mẫu nhỏ và thời gian theo dõi, đánh giá ngắn. Do đó, cần tiếp tục thực hiện nghiên cứu ở quần thể BN lớn hơn và đánh giá đáp ứng điều trị toàn diện với thời gian theo dõi dài hơn.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được thực hiện tại BVQY175 và được hỗ trợ kinh phí từ đề tài cấp Bộ quốc phòng “Tính an toàn và hiệu quả hỗ trợ điều trị BPTNMT của liệu pháp khí dung dịch nổi môi trường nuôi cấy tế

bào gốc trung mô người STEMSUP” mã số: IRB-VN01.055-003. Chúng tôi xin cảm ơn lãnh đạo, nhân viên của BVQY175, Bộ Quốc phòng đã giúp đỡ chúng tôi thực hiện nghiên cứu và các BN tham gia nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020;4-36.
2. Lê Thị Bích Phượng, Đỗ Quyết, Lê Văn Đông và CS. Nghiên cứu sự thay đổi nồng độ một số cytokine trong huyết tương của bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính được điều trị bằng ghép tế bào gốc trung mô đồng loại từ mô dây rốn. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021; 509(2).
3. Terunuma A, Yoshioka Y, Sekine T, et al. Extracellular vesicles from mesenchymal stem cells of dental pulp and adipose tissue display distinct transcriptomic characteristics suggestive of potential therapeutic targets. *J Stem Cells Regen Med*. 2021; 17(2):56-60.
4. Barnes PJ. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009; 41(6):631-638.

5. Nguyễn Hải Công. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và yếu tố tiên lượng tử vong ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nhập viện. *Luận án Tiến sĩ Y khoa*. Học viện Quân y. 2021.
6. Delieva A, Dolinina L, and Trofimov V. The level of anti-inflammatory cytokine IL-10 in patients with chronic obstructive pulmonary disease of varying severity. *Eur Respir J*. 2013; 42(57).
7. Zou Y, Chen X, Liu J, et al. Serum IL-1 β and IL-17 levels in patients with BPTNMT: associations with clinical parameters. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12:1247-1254.
8. Chiş AF, Soritau O, Catana A, et al. VEGF serum levels in BPTNMT patients without pulmonary hypertension - a case control study. *Eur Respir J*. 2018; 52(62).
9. Farid Hosseini R, Jabbari Azad F, Yousefzadeh H, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor in chronic obstructive pulmonary disease. *Med J Islam Repub Iran*. 2014; 28(85).
10. Tejwani V. Airway and systemic prostaglandin e2 association with bptnmt symptoms and macrophage phenotype. *Chronic Obstr Pulm Dis BPTNMT Found*. 2023; 10(2):159-169.
11. Wu M, Han ZB, Liu JF, Wang YW, et al. Serum-free media and the immunoregulatory properties of mesenchymal stem cells in vivo and in vitro. *Cell Physiol Biochem*. 2014; 33(3):569-580.
12. Devaney J, Horie S, Masterson C, et al. Human mesenchymal stromal cells decrease the severity of acute lung injury induced by E, coli in the rat. *Thorax*. 2015; 70(7):625-635.