

TẠP CHÍ



Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ

Journal of Military Pharmaco-medicine

ISSN 1859-0748

Vol 50, N^o 5
28/6/2025

HỌC VIỆN QUÂN Y

MILITARY MEDICAL UNIVERSITY



TẠP CHÍ **Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ**

HỌC VIỆN QUÂN Y XUẤT BẢN

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG BIÊN TẬP: PGS.TS. Nguyễn Xuân Kiên

PHÓ CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG BIÊN TẬP: PGS.TS. Nghiêm Đức Thuận

TỔNG BIÊN TẬP: GS.TS. Trần Viết Tiến

ỦY VIÊN HỘI ĐỒNG BIÊN TẬP:

PGS.TS. Trần Ngọc Tuấn

PGS.TS. Nguyễn Văn Nam

GS.TS. Mai Hồng Bằng

GS.TS. Tạ Thành Văn

GS.TS. Trần Diệp Tuấn

GS.TS. Nguyễn Duy Ánh

GS.TS. Hoàng Văn Minh

GS.TSKH. Nguyễn Thế Hoàng

GS.TS. Lê Năm

GS.TS. Nguyễn Lĩnh Toàn

PGS.TS. Lê Hữu Song

PGS.TS. Phạm Xuân Phong

PGS.TS. Lương Công Thức

PGS.TS. Tạ Bá Thắng

PGS.TS. Trịnh Nam Trung

TS. Trần Quốc Việt

GS.TS. Phạm Gia Khánh

GS.TS. Nguyễn Tiến Bình

GS.TS. Lê Ngọc Thành

GS.TS. Phạm Như Hiệp

GS.TS. Nguyễn Trường Giang

GS.TS. Lê Văn Quảng

GS.TS. Nguyễn Hải Nam

GS.TS. Lâm Khánh

GS.TS. Nguyễn Như Lâm

GS.TS. Nguyễn Duy Bắc

PGS.TS. Đào Xuân Cơ

PGS.TS. Lê Văn Đông

PGS.TS. Vũ Nhất Định

PGS.TS. Trịnh Thế Sơn

TS. Chu Tiến Cường

GS.TS. Nguyễn Văn Ba

THƯ KÝ TÒA SOẠN: TS. Nguyễn Thị Hoài

TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ SỐ 5 - 2025

MỤC LỤC

	Trang
1 Nghiên cứu định lượng đồng thời paracetamol và methocarbamol trong viên nén bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao <i>Nguyễn Thị Hồng Vân, Cao Văn Ánh, Nguyễn Văn Bạch</i> Simultaneous determination of paracetamol and methocarbamol in tablets by a high-performance liquid chromatography method	7
2 Ứng dụng hệ thống thông tin địa lý trong xây dựng bản đồ dịch tễ địa không gian một số bệnh truyền nhiễm tại tỉnh Yên Bái (2014 - 2023) <i>Hoàng Anh Tuấn, Nguyễn Đình Việt, Nguyễn Đức Kiên</i> <i>Trần Quang Trung, Nguyễn Hải Sâm</i> <i>Vũ Ngọc Hoàn, Lê Huỳnh Tiến Dũng, Bùi Mạnh Hưng</i> Application of geographic information systems in building a spatial epidemiological mapping of some infectious diseases in Yen Bai Province (2014 - 2023)	17
3 Đánh giá độc tính cấp và ảnh hưởng của chế phẩm Bỏ phé Ngọc Thái đến thể trạng chung và các chỉ số huyết học trên động vật thực nghiệm <i>Trần Thị Thu Hiền, Nguyễn Thanh Hà Tuấn</i> Assessment of acute toxicity and effects of Bo phe Ngoc Thai on general health and hematological indices in experimental animals	27
4 Nghiên cứu tối ưu hóa tạo khối tế bào CAR-T <i>Ngô Thu Hằng, Cấn Văn Mão</i> Study on optimizing the production of CAR-T cell mass	36
5 Đánh giá độc tính cấp và ảnh hưởng của chế phẩm Định tâm Ngọc Thái tới một số chỉ số huyết học trên nghiên cứu thực nghiệm <i>Nguyễn Thị Ngọc Quyên, Nguyễn Thanh Hà Tuấn</i> Evaluation of acute toxicity and effects of Dinh tam Ngoc Thai formulation on some hematological parameters in an experimental study	44

	Trang
6 Chuyển nạp các cấu trúc plasmid và minicircle sleeping beauty vào tế bào lympho T bằng công nghệ nucleofector <i>Cán Văn Mão, Ngô Thu Hằng</i> Transposition of sleeping beauty plasmid and minicircle into T cells using nucleofector technology	52
7 Nghiên cứu thay đổi kiến thức của các bác sỹ quân y sau tập huấn về đáp ứng y tế trong thảm họa và một số yếu tố liên quan <i>Nguyễn Tiến Dũng, Nguyễn Như Lâm, Trần Đình Hùng</i> <i>Ngô Minh Đức, Nguyễn Đại, Lương Trung Hiếu</i> Research on changes in the knowledge of military doctors after training on disaster medical response and some related factors	60
8 Chẩn đoán di truyền tiền làm tổ bệnh rối loạn dự trữ glycogen type 6 <i>Triệu Tiến Sang, Trần Văn Khoa, Nguyễn Văn Phong</i> <i>Trịnh Thế Sơn, Nguyễn Thanh Tùng</i> Preimplantation genetic diagnosis of glycogen storage disease type 6	69
9 Giá trị ngưỡng cắt diện tích mỡ nội tạng trên chụp cắt lớp vi tính trong chẩn đoán hội chứng chuyển hóa ở người kiểm tra sức khỏe tại Bệnh viện Chợ rẫy <i>Cao Thị Hồng, Lữ Lâm Ngân, Tạ Quang Thành</i> Cut-off values for computed tomography-defined visceral fat area to identify metabolic syndrome in health-check examinees at Cho Ray Hospital	78
10 Giá trị chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ của dấu ấn methyl hóa SHOX2 trong máu ngoại vi <i>Phương Ngọc Anh, Đinh Văn Lượng</i> <i>Nguyễn Đức Hạnh, Nguyễn Văn Ba, Hồ Hữu Thọ</i> Diagnostic value of SHOX2 methylation in plasma for non-small cell lung cancer	88

	Trang
11 Nghiên cứu giá trị của methyl hoá gene <i>SEPT9</i> huyết tương trong chẩn đoán ung thư đại trực tràng <i>Dương Thùy Linh, Vũ Anh Hải, Nguyễn Văn Hùng Hồ Hữu Thọ, Nguyễn Văn Ba</i> Research on the value of methylation of the <i>SEPT9</i> gene in plasma for the diagnosis of colorectal cancer	97
12 Đánh giá kết quả sàng lọc trước sinh không xâm lấn phát hiện sớm lệch bội nhiễm sắc thể thai trên các thai phụ có nguy cơ cao bằng phương pháp làm giàu DNA thai tự do trong máu mẹ <i>Đào Thế Anh, Hồ Sỹ Hùng Đặng Tiến Trường, Nguyễn Duy Bắc</i> Assessment of non-invasive prenatal testing results for early detection of chromosomal aneuploidy in high-risk pregnant women using enrichment method for fetal cell-free DNA in maternal blood	106
13 Nhận xét một số đặc điểm vi môi trường u có giá trị tiên lượng trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng <i>Đặng Thái Trà, Đặng Thành Chung, Trần Ngọc Dũng</i> Evaluation of some prognostic pathological features of tumor microenvironment in colorectal adenocarcinoma	114
14 Chẩn đoán giải phẫu bệnh sinh thiết thận ghép theo hệ thống phân loại Banff năm 2022 <i>Nguyễn Thùy Linh, Tô Phú Ân, Tạ Văn Đồng Đỗ Quang Anh, Trần Quang Hậu, Nguyễn Thu Hiền</i> Pathological diagnosis of renal allograft biopsy according to the 2022 Banff classification	123
15 Khảo sát kích thước đường thở vùng hầu trên phim chùm tia hình nón ở người bệnh rối loạn thái dương hàm tại Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà nội năm 2024 <i>Võ Thị Thúy Hồng, Trần Thị Kim Liên, Nguyễn Anh Chi Vũ Hữu Trung, Phạm Thị Thu Hằng, Tạ Thu Anh Phan Thị Bích Hạnh, Phạm Thị Ngân</i> Survey on pharyngeal airway dimensions in cone-beam computed tomography in temporomandibular disorders patients at the National Hospital of Odonto-Stomatology, Hanoi in 2024	132

	Trang
16 Khảo sát tác dụng phụ và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân sử dụng Enoxaparin tiêm dưới da tại Khoa Cấp cứu và Hồi sức tích cực, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội <i>Trần Xuân Ngọc, Nguyễn Anh Tuấn, Đỗ Thị Kim Thu Trương Quang Trung, Hoàng Bùi Hải</i> Survey on adverse effects and related factors in patients using subcutaneous Enoxaparin at the Emergency and Intensive Care Department, Hanoi Medical University Hospital	141
17 Mối liên quan giữa thể bệnh với lâm sàng, cận lâm sàng và giai đoạn bệnh ở bệnh nhân đa u tủy xương <i>Hà Văn Quang, Nguyễn Tuấn Thành, Phạm Văn Hùng</i> Association between disease type and clinical, paraclinical characteristics, and disease stages in patients with multiple myeloma	151
18 Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist với delta-follitropin (rekovelle) <i>Lê Thị Kim Như, Dương Đình Hiếu, Trịnh Thế Sơn Trần Văn Tuấn, Trịnh An Thiên</i> Clinical and paraclinical characteristics of patients undergoing ovarian stimulation using the antagonist protocol with delta-follitropin (rekovelle)	160
19 Kết quả của phương pháp thay huyết tương bằng huyết tương tươi đông lạnh trong điều trị bệnh nhân viêm tụy cấp do tăng triglycerid máu <i>Bùi Đức Thuấn, Trần Xuân Ngọc, Nguyễn Tất Thành Hoàng Bùi Hải, Nguyễn Thị Trang</i> Results of therapeutic plasma exchange with fresh frozen plasma in the treatment of patients with hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis	168
20 Đặc điểm kháng thể kháng HLA trước ghép và mối liên quan với một số yếu tố ở bệnh nhân trước ghép thận <i>Nguyễn Thị Thu Hà, Lê Việt Thắng</i> Characteristics of pre-transplant anti-HLA antibodies and their association with some factors in patients prior to kidney transplantation	178

	Trang
21 Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giá trị một số thông số viêm ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn <i>Phạm Thị Kim Nhung, Phạm Xuân Đình, Tạ Bá Thắng</i> <i>Đào Ngọc Bằng, Nguyễn Thị Xuyên, Đinh Ngọc Duy</i> Clinical, paraclinical characteristics and inflammation scores in patients with late stage non-small cell lung cancer	186
22 Đánh giá kết quả lâm sàng giai đoạn sớm sau sử dụng stent Dynam X ở bệnh nhân mắc hội chứng động mạch vành cấp tại Bệnh viện E <i>Nguyễn Thế Huy, Vũ Văn Bạ, Lý Đức Ngọc, Đỗ Lê Anh</i> <i>Trần Minh Giám, Đàm Hải Sơn, Phan Thảo Nguyên</i> Evaluation of early clinical outcomes after using the Dynam X stent in patients with acute coronary syndrome at E Hospital	195
23 Nghiên cứu giá trị của độ thanh thải lactate máu trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn <i>Đặng Văn Ba, Nguyễn Trung Kiên, Lê Đình Tuân</i> <i>Phạm Thái Dũng, Lê Hồng Trung</i> Research on the value of blood lactate clearance in predicting mortality in patients with septic shock	203
24 Đánh giá tác dụng của laser châm kết hợp xoa bóp bấm huyệt điều trị viêm quanh khớp vai thể đơn thuần <i>Nguyễn Thanh Hà Tuấn, Nguyễn Thị Phương Thảo</i> Evaluation of the effect of laser acupuncture combined with acupressure massage on treating simple periarthrititis of the shoulder	213
25 Đánh giá hiệu quả điều trị viêm mũi dị ứng bằng budesonide xịt mũi trên bệnh nhân điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Quân y 103 <i>Quản Thành Nam, Nghiêm Đức Thuận</i> <i>Nguyễn Thị Hòa, Nguyễn Quyết Thắng</i> Treatment outcomes of allergic rhinitis with intranasal budesonide in outpatients at Military Hospital 103	221

	Trang
26 Báo cáo ca lâm sàng: Trường hợp thai ngoài tử cung ở lách tại Bệnh viện Quân y 175 <i>Trần Hoàng Mỹ Phương, Trương Minh Thương Hoàng Xuân Trường</i> A clinical case report: Splenic ectopic pregnancy at Military Hospital 175	229
27 Nghiên cứu mối liên quan của nồng độ MMP-9 và TIMP-1 huyết tương ở thai phụ tiền sản giật <i>Đỗ Tùng Đắc, Nguyễn Thanh Thuý</i> Research on the relationship between the concentration of MMP-9 and TIMP-1 in the plasma of pregnant women with preeclampsia	237
28 Đánh giá kết quả phẫu thuật chọc hút áp xe bán cầu đại não dưới hướng dẫn định vị thần kinh tại Bệnh viện Quân y 103 <i>Nguyễn Xuân Phương, Nguyễn Hữu Khanh Nguyễn Thành Bắc</i> Evaluation of results of neuronavigation-guided aspiration surgery for cerebral hemisphere abscess at Military Hospital 103	246
29 Nhận xét giá trị tiên lượng của một số đặc điểm lâm sàng và tổn thương não lúc nhập viện ở bệnh nhân chấn thương sọ não nặng tại Bệnh viện Quân y 105 <i>Trần Văn Hải, Nguyễn Trung Kiên Vũ Minh Dương, Trần Trọng Ngôn</i> Assessment of the prognostic value of some clinical characteristics and brain injury at admission in patients with severe traumatic brain injury at Military Hospital 105	254
30 Đánh giá kết quả ban đầu kỹ thuật nút mạch tuyến tiền liệt qua đường động mạch quay điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội <i>Nguyễn Ngọc Cương, Đoàn Tiến Lưu</i> Initial results of prostatic artery embolization via radial artery access for benign prostatic hyperplasia at Hanoi Medical University Hospital	262

NGHIÊN CỨU ĐỊNH LƯỢNG ĐỒNG THỜI
PARACETAMOL VÀ METHOCARBAMOL TRONG VIÊN NÉN
BẰNG PHƯƠNG PHÁP SẮC KÝ LỎNG HIỆU NĂNG CAO

Nguyễn Thị Hồng Vân^{1*}, Cao Văn Ánh¹, Nguyễn Văn Bạch¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng đồng thời paracetamol (PAR) và methocarbamol (METH) trong viên nén bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (high-performance liquid chromatography - HPLC). **Phương pháp nghiên cứu:** Định lượng PAR và METH bằng phương pháp HPLC với cột sắc ký Luna^R C₁₈ (4 × 250mm, 5μm), nhiệt độ cột 26°C, tốc độ dòng 1,0 mL/phút, đầu dò UV tại bước sóng 274nm, thể tích tiêm 10μL, pha động gồm acetonitril: Dung dịch acid formic (0,2% trong nước) theo chương trình gradient; thẩm định phương pháp theo hướng dẫn của ICH. **Kết quả:** Phương pháp đảm bảo tính tương thích hệ thống, tính đặc hiệu, khoảng tuyến tính, độ chính xác và độ đúng theo quy định của ICH. **Kết luận:** Phương pháp định lượng đảm bảo các yêu cầu và có thể sử dụng để định lượng đồng thời PAR và METH trong viên nén.

Từ khóa: Paracetamol; Methocarbamol; Sắc ký lỏng hiệu năng cao; Viên nén.

SIMULTANEOUS DETERMINATION OF PARACETAMOL AND
METHOCARBAMOL IN TABLETS BY A HIGH-PERFORMANCE
LIQUID CHROMATOGRAPHY METHOD

Abstract

Objectives: To develop and validate a procedure for the simultaneous quantifying of paracetamol (PAR) and methocarbamol (METH) in tablets by high-performance liquid chromatography (HPLC). **Methods:** Quantify PAR and METH by HPLC method with Luna^R C₁₈ (4 × 250mm, 5μm), column temperature of 26°C, flow rate of 1.0 mL/min, detector UV at 274nm, injection volume was 10μL,

¹Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Hồng Vân (vannguyenhvqy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 03/12/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 13/01/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1109>

mobile phase consisting of acetonitrile and 0.2% formic acid in water with a gradient program; validated according to ICH guideline. **Results:** The validation results for system suitability, specificity, linearity, precision, and accuracy showed that this method conformed to the ICH requirements. **Conclusion:** The quantitative method can be used to simultaneously quantify PAR and METH in tablets.

Keywords: Paracetamol; Methocarbamol; High-performance liquid chromatography; Tablet.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Dạng thuốc kết hợp giữa METH và PAR là thuốc giảm đau liên quan đến cơ thắt cơ xương, dùng trong một số trường hợp như bong gân, chấn thương, viêm khớp. Trong đó, METH là hoạt chất có tác động giãn cơ kéo dài trên các cơ xương bằng cách ức chế chọn lọc trên hệ thần kinh trung ương, ức chế co rút, giảm đau trung tâm, thuốc tác động nhanh (sau uống 30 phút), hiệu quả cao và kéo dài, không ảnh hưởng lên các neuron vận động, ít tác dụng phụ. PAR hoạt động như một thuốc giảm đau nhẹ và hạ sốt, ngăn chặn việc giải phóng các chất trung gian hóa học (prostaglandin) gây đau, viêm và sốt [1, 2].

Hiện nay, tại Việt Nam và trên thế giới đã có nhiều chế phẩm kết hợp METH và PAR (chủ yếu ở dạng viên nén) được nghiên cứu và đưa ra thị trường. Để kiểm nghiệm các chế phẩm này phục vụ cho công tác quản lý chất

lượng thuốc cần có một quy trình định lượng phù hợp, đảm bảo tính khoa học. Qua tham khảo các công trình nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước về vấn đề này, chúng tôi nhận thấy, hiện nay, ở Việt Nam chưa nghiên cứu nào công bố quy trình định lượng đồng thời METH và PAR trong viên nén; Dược điển Mỹ USP 47 [3] chỉ có chuyên luận riêng của METH và PAR; một số tác giả trên thế giới cũng đã nghiên cứu, đề xuất một số phương pháp định lượng đồng thời như quang phổ đạo hàm, cảm biến điện hóa, HPLC [4, 5, 6], tuy nhiên, vẫn còn những tồn tại chưa phù hợp với điều kiện nghiên cứu của các phòng thí nghiệm tại Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Xây dựng được một quy trình định lượng đồng thời hai hoạt chất PAR và METH, hỗ trợ công tác kiểm tra, kiểm soát chất lượng thuốc trên thị trường Việt Nam.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Nguyên vật liệu:* Chất chuẩn Paracetamol (Acetaminophen), SKS: C0924019, hàm lượng 99,7% do Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương cung cấp. Chất chuẩn METH, số lô: C16837156, hàm lượng 98%, xuất xứ Macklin (Trung Quốc). Thuốc thử: Viên nén kết hợp METH và PAR. Acetonitril, acid formic đạt tiêu chuẩn HPLC.

* *Thiết bị nghiên cứu:* Hệ thống HPLC Alliance Waters 2695D; Detector PDA (Mỹ), cân phân tích, máy siêu âm.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Phương pháp chuẩn bị mẫu chuẩn, mẫu thử, mẫu trắng:*

Dung dịch chuẩn hỗn hợp gốc (S_0): Hòa tan 100mg chất chuẩn METH và 81,2mg chất chuẩn PAR bằng ethanol (EtOH) 70% để thu được dung dịch chuẩn hỗn hợp gốc có nồng độ METH và PAR tương ứng là 1.000 và 812 $\mu\text{g/mL}$.

Dãy dung dịch chuẩn hỗn hợp: Pha loãng dung dịch S_0 bằng EtOH 70% để thu được dãy dung dịch chuẩn hỗn hợp có nồng độ METH và PAR lần lượt là 80 - 120 $\mu\text{g/mL}$ và 65 - 97,5 $\mu\text{g/mL}$.

Dung dịch thử: Cân chính xác và nghiền thành bột 20 viên nén. Hòa tan

một lượng bột viên tương đương với khoảng 100mg METH và 81,2mg PAR bằng EtOH 70%. Tiếp tục pha loãng để thu được dung dịch thử có nồng độ METH và PAR tương ứng khoảng 100 và 81,2 $\mu\text{g/mL}$. Lọc qua màng lọc 0,45 μm .

Mẫu trắng: EtOH 70%.

* *Điều kiện sắc ký:* Hệ thống sắc ký: HPLC Alliance Waters 2695D. Cột sắc ký pha đảo Luna^R C₁₈ (4 × 250mm, 5 μm). Detector: UV bước sóng 274nm. Tốc độ dòng: 1,0 mL/phút. Nhiệt độ cột: 26°C. Pha động: Khảo sát thành phần và tỷ lệ pha động: ACN:H₂O (25:75, tt/tt); ACN:Acid formic 0,2% (25:75, 13:87 và chương trình gradient, tt/tt). Thử tích tiêm: Khảo sát các thể tích tiêm 5 μL , 10 μL , 20 μL .

* *Thẩm định phương pháp:* Tiến hành thẩm định theo các chỉ tiêu của ICH [7].

* *Xử lý số liệu:* Số liệu được xử lý bằng Microsoft Excel.

3. Đạo đức nghiên cứu

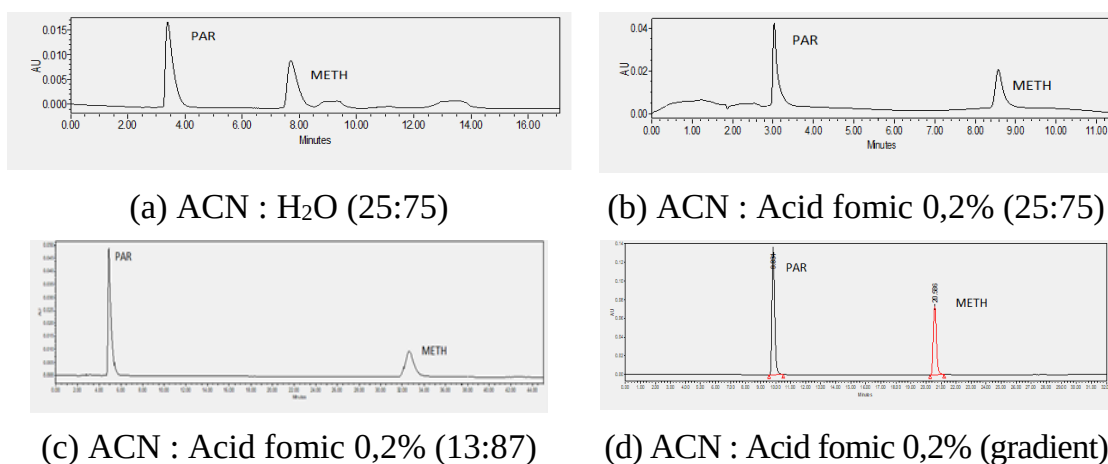
Bài báo là sản phẩm của đề tài khoa học và công nghệ cấp Học viện được thực hiện theo quyết định số 569/QĐ-HVQY ngày 27/02/2025. Số liệu được Viện Đào tạo Dược, Học viện Quân y cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Kết quả khảo sát điều kiện sắc ký

* *Kết quả khảo sát pha động:*

Tiến hành khảo sát một số hệ pha động. Kết quả được trình bày ở hình 1.



Hình 1. Sắc ký đồ ở các pha động khảo sát.

Với hệ pha động thứ nhất, ACN:H₂O (25:75) đẳng dòng, pic của METH không tách được ra khỏi nền mẫu. Với hệ pha động thứ hai, nước được thay bằng dung dịch acid formic 0,2%, pic của 2 chất bị kéo đuôi. Với hệ pha động thứ ba, tỷ lệ ACN giảm xuống 13%, thời gian lưu của METH lên tới 33 phút, PAR vẫn bị rửa giải sớm, pic mất cân đối nên hệ pha động đẳng dòng không phù hợp. Do đó, chọn chương trình gradient ACN:H₂O với tỷ lệ ACN tăng từ 3 - 35% trong thời gian từ 0 - 25 phút. Kết quả 2 chất được rửa giải trong khoảng 20 phút, pic đạt yêu cầu về hệ

số bất đối xứng trong khoảng 0,8 - 1,5 và số đĩa lý thuyết ≥ 3.000 .

* *Kết quả khảo sát thể tích tiêm:*

Tiến hành khảo sát thể tích tiêm mẫu ở 5, 10 và 20 μ L. Với thể tích tiêm mẫu là 20 μ L, pic của cả 2 chất bị kéo đuôi. Khi giảm xuống 10 μ L, pic của PAR và METH thu được đều cân xứng, không còn hiện tượng kéo đuôi, pic cân xứng. Tiếp tục giảm xuống còn 5 μ L thì pic của PAR và METH thu được cũng cân xứng, tuy nhiên, khi tiêm lặp lại 6 lần để đánh giá tính tương thích hệ thống thì không đạt. Do vậy, lựa chọn thể tích tiêm là 10 μ L để xây dựng điều kiện sắc ký.

2. Kết quả thẩm định phương pháp định lượng

* *Kết quả thẩm định tính tương thích của hệ thống:*

Tiến hành phân tích 6 lần mẫu chuẩn hỗn hợp có nồng độ METH và PAR tương ứng 100 µg/mL và 81,2 µg/mL. Kết quả được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Kết quả khảo sát độ tương thích của hệ thống sắc ký.

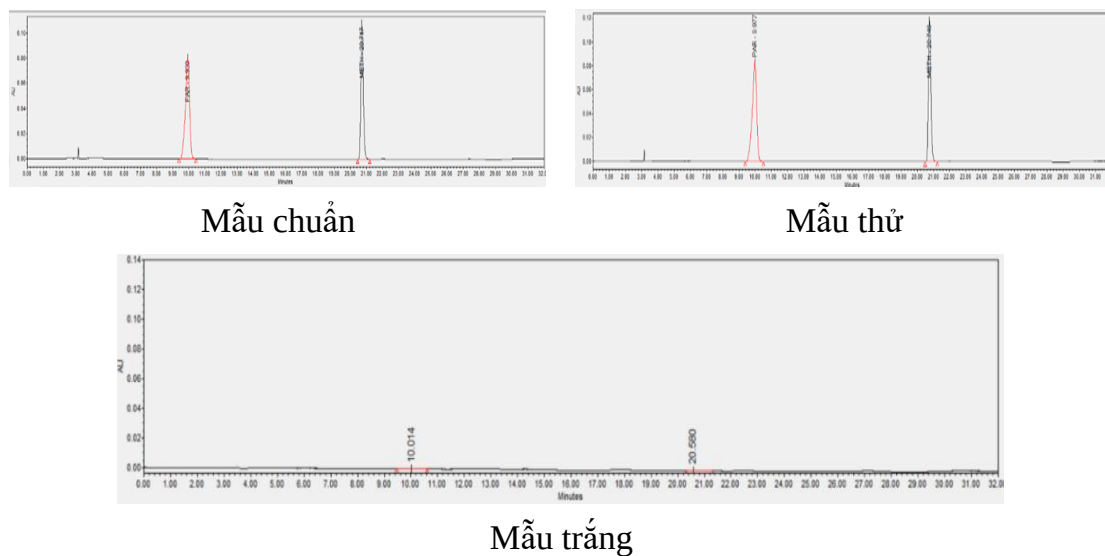
Mẫu	PAR				METH			
	t _R (phút)	S _{píc} (µV.s)	T _f	N	t _R (phút)	S _{píc} (µV.s)	T _f	N
1	9,98	1427081	0,86	8016	20,73	1601027	1,22	87123
2	9,98	1431295	0,86	7798	20,74	1597029	1,21	87284
3	9,97	1431600	0,85	7860	20,72	1605760	1,23	89195
4	9,96	1433294	0,86	7831	20,73	1602945	1,19	86433
5	9,96	1427825	0,86	7698	20,73	1608412	1,22	86070
6	9,95	1430967	0,86	7613	20,72	1608700	1,22	85689
TB	9,97	1430344	0,86	7802	20,73	1603979	1,23	86966
RSD (%)	0,1	0,18			0,13	0,04		

(N: Số đĩa lý thuyết; S_{píc}: Diện tích pic; t_R: Thời gian lưu; T_f: Hệ số bất đối; TB: Trung bình)

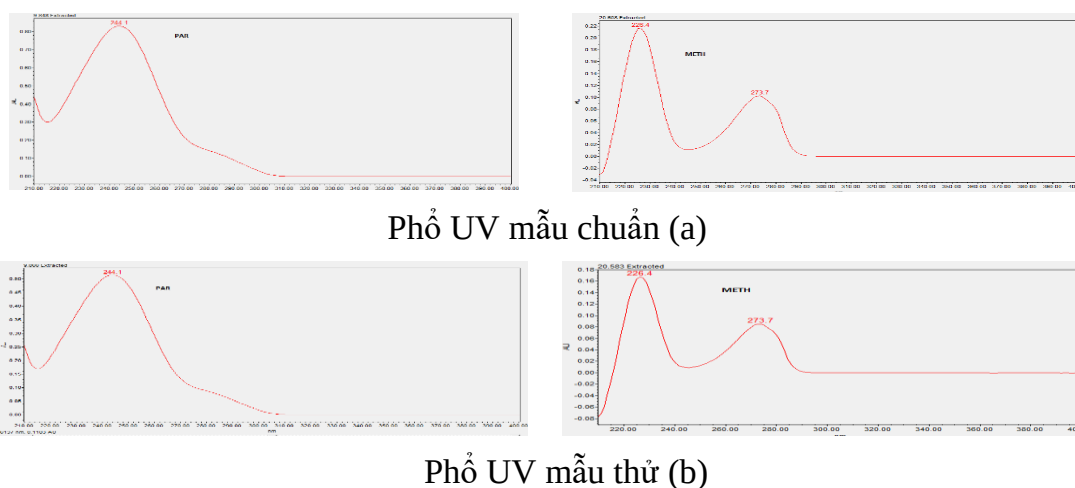
Độ lệch chuẩn tương đối RSD (%) của thời gian lưu, diện tích pic của PAR và METH trong 6 phép thử đều trong khoảng cho phép (< 2%), hệ số bất đối lần lượt là 0,86 và 1,23; số đĩa lý thuyết cao. Như vậy, hệ thống phù hợp và đảm bảo ổn định cho phép phân tích định lượng.

* *Kết quả thẩm định độ đặc hiệu của phương pháp:*

Tiến hành phân tích mẫu trắng, dung dịch chuẩn hỗn hợp và dung dịch thử có nồng độ METH và PAR tương ứng 100 µg/mL và 81,2 µg/mL. Kết quả sắc ký đồ, phổ UV được ghi ở hình 2 và hình 3.



Hình 2. Sắc ký đồ thẩm định độ đặc hiệu.



Hình 3. Phổ UV của PAR và METH trong mẫu chuẩn (a) và mẫu thử (b).

Sắc ký đồ của mẫu trắng (EtOH 70%) không xuất hiện pic trong khoảng thời gian tương ứng với pic của các chất chuẩn. Sắc ký đồ của mẫu chuẩn, mẫu thử có pic PAR và METH ở thời gian lưu khoảng 9,9 và 20,7 phút. Hình dạng phổ của pic PAR và METH trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn tại thời gian lưu trên là phù hợp. Điều này chứng tỏ phương pháp có tính đặc hiệu cao.

** Kết quả thẩm định độ tuyến tính của phương pháp:*

Tiến hành sắc ký dãy các dung dịch chuẩn hỗn hợp của PAR và METH đã chuẩn bị (mục 2) theo quy trình đã lựa chọn. Kết quả được trình bày ở bảng 2.

Bảng 2. Mối liên quan giữa nồng độ PAR và METH với diện tích pic.

Mẫu	PAR		METH	
	Nồng độ ($\mu\text{g/mL}$)	S_{pic} ($\mu\text{V.s}$)	Nồng độ ($\mu\text{g/mL}$)	S_{pic} ($\mu\text{V.s}$)
1	64,85	1169286	77,38	946285
2	72,95	1314648	87,05	1059426
3	81,06	1448018	96,72	1168383
4	89,16	1588209	106,4	1279728
5	97,27	1725101	116,06	1388762
KQ	$Y = 17171X + 56544, R^2 = 0,9997$ $Y = 11478X + 57831, R^2 = 0,9999$			

(S_{pic} : Diện tích pic; KQ: Kết quả; STT: Số thứ tự)

Có sự tương quan tuyến tính giữa diện tích pic và nồng độ chất phân tích trong khoảng nồng độ khảo sát với hệ số tương quan R^2 của PAR và METH lần lượt là 0,9997 và 0,9999.

* Kết quả thẩm định độ chính xác:

Độ chính xác của phương pháp: Tiêm lần lượt 6 mẫu dung dịch thử cùng nồng độ vào hệ thống sắc ký.

Độ chính xác trung gian: Tiêm 6 mẫu dung dịch thử được chuẩn bị bởi 2 người phân tích (NPT) khác nhau vào các ngày khác nhau. Kết quả được trình bày ở bảng 3.

Bảng 3. Kết quả khảo sát độ chính xác của phương pháp và độ chính xác trung gian.

NPT	Mẫu	KL mẫu (g)	PAR		METH	
			S_{pic} ($\mu\text{V.s}$)	HL % so với nhãn	S_{pic} ($\mu\text{V.s}$)	HL % so với nhãn
NPT1	1	0,2081	1393062	102,52	1095636	96,89
	2	0,2054	1360440	101,44	1083091	97,04
	3	0,2001	1310978	100,34	1032580	94,96
	4	0,2018	1337496	101,51	1057221	96,41
	5	0,2082	1388161	102,11	1097194	96,98
	6	0,2123	1384558	99,88	1097667	95,14
		TB	101,30		96,24	
		RSD (%)	1,00		0,98	

NPT	Mẫu	KL mẫu (g)	PAR		METH	
			S _{píc} (μ V.s)	HL % so với nhãn	S _{píc} (μ V.s)	HL % so với nhãn
NPT2	1	0,2107	1410200	102,50	1114340	97,32
	2	0,2084	1393882	102,44	1090936	96,33
	3	0,2092	1408356	103,10	1112517	97,86
	4	0,2106	1409119	102,47	1113493	97,30
	5	0,2112	1415455	102,64	1117256	97,35
	6	0,2109	1416214	102,84	1116678	97,44
TB				101,98		96,75
RSD (%)				0,98		0,93

(S_{píc}: Diện tích pic; NPT: Người phân tích; KL: Khối lượng; HL: Hàm lượng; TB: Trung bình; STT: Số thứ tự)

RSD (%) so với nhãn ở các mẫu đều $\leq 2\%$. Như vậy, độ chính xác của phương pháp và độ chính xác trung gian đạt yêu cầu của ICH.

* Kết quả thẩm định độ đúng của phương pháp:

Phân tích các mẫu thêm chuẩn (80%, 100% và 120% nồng độ dung dịch thử). Đánh giá độ thu hồi và RSD (%) của độ thu hồi. Kết quả trình bày ở bảng 4.

Bảng 4. Kết quả khảo sát độ đúng của phương pháp.

Mẫu (%)	Mẫu	KL mẫu (g)	PAR				METH			
			KLC TV (mg)	S _{píc} DDTTC (μ V.s)	KLC TH (mg)	Độ TH (%)	KLC TV (mg)	S _{píc} DDTTC (μ V.s)	KLC TH (mg)	Độ TH (%)
80	1	0,2215	65,6	1301856	64,79	98,8	76,0	1051607	74,47	98,1
	2	0,2186	64,8	1299054	65,54	101,1	76,6	1049784	75,47	98,5
	3	0,2164	64,9	1300886	66,55	102,5	77,3	1047480	76,08	98,4
	TB (%)					100,8				
	RSD (%)					1,88				
100	1	0,2232	79,4	1453044	81,09	102,4	96,2	1176614	94,40	98,1
	2	0,2192	80,7	1451018	82,33	102,3	95,7	1161754	93,74	98,0
	3	0,2194	80,1	1441401	81,18	101,7	95,7	1162698	93,80	98,1
	TB (%)					102,1				
	RSD (%)					0,42				

Mẫu (%)	Mẫu	KL mẫu (g)	PAR				METH			
			KLC TV (mg)	S _{píc} DDTTC (μV.s)	KLC TH (mg)	Độ TH (%)	KLC TV (mg)	S _{píc} DDTTC (μV.s)	KLC TH (mg)	Độ TH (%)
120	1	0,2172	96,9	1579189	97,41	100,8	115,6	1275026	113,39	98,1
	2	0,2196	97,1	1588055	97,53	100,7	115,5	1280738	113,27	98,0
	3	0,2151	96,8	1585104	98,84	102,4	115,2	1266615	112,94	98,1
	TB (%)					101,3				98,1
	RSD (%)					0,93				0,03

(S_{píc}: Diện tích pic; KL: Khối lượng; KLCTV: Khối lượng chuẩn thêm vào; DDTTC: Dung dịch thử thêm chuẩn; KLCTH: Khối lượng chuẩn thu hồi; TH: Thu hồi; TB: Trung bình; STT: Số thứ tự)

Tỷ lệ thu hồi ở tất cả các mẫu đạt từ 98,0 - 102,5% so với lượng chuẩn thêm vào; RSD ≤ 2%. Chứng tỏ phương pháp đã xây dựng có độ đúng cao.

3. Ứng dụng xác định hàm lượng PAR và METH trong chế phẩm

Áp dụng phương pháp định lượng 3 chế phẩm viên nén với tỷ lệ kết hợp của PAR và METH là 325mg/400mg. Kết quả thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5. Kết quả định lượng chế phẩm.

Mẫu	Lượng cân (g)	PAR			METH		
		S _{píc} (μV.s)	Hàm lượng (mg)	(%)	S _{píc} (μV.s)	Hàm lượng (mg)	(%)
1	0,2105	1423447	79,68	103,6	1116643	92,44	97,6
2	0,2102	1424789	79,76	105,1	1115272	92,32	97,7
3	0,2073	1399153	78,32	104,7	1074201	88,92	95,4
TB (%)				104,4			96,9
RSD (%)				0,79			1,31

Kết quả: Hàm lượng PAR và METH trong các chế phẩm lần lượt là 104,4 (± 0,79)% và 96,9 (± 1,31)% so với hàm lượng ghi trên nhãn.

BÀN LUẬN

So sánh với một số công bố quốc tế khác sử dụng hệ dung môi pha động là MeOH:H₂O, thời gian lưu của cả 2 chất cũng tương đối ngắn (< 10 phút), tuy nhiên, pic thu được không cân xứng, hệ số kéo đuôi không đạt so với yêu cầu của Dược điển Việt Nam 5 (0,8 - 1,5). USP 47 phân tích METH sử dụng dung dịch đệm KH₂PO₄ 0,05M làm giảm tuổi thọ của hệ thống sắc ký. Do đó, chúng tôi lựa chọn hệ pha động đơn giản gồm ACN và acid formic 0,2%, áp suất trong quá trình phân tích cũng thấp hơn so với hệ MeOH:H₂O. Do đó, quy trình định lượng này phù hợp với điều kiện trang thiết bị tại nhiều phòng thí nghiệm ở Việt Nam hơn.

Phương pháp xây dựng với dạng viên phối hợp METH/PAR 400mg/325mg. Với các chế phẩm có tỷ lệ kết hợp khác như 500mg/400mg, 300mg/380mg; vẫn có thể áp dụng được quy trình định lượng này sau khi điều chỉnh phương pháp chuẩn bị mẫu và xây dựng lại đường chuẩn.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng và thẩm định được phương pháp HPLC định lượng đồng thời PAR và METH trong viên nén sử dụng cột Luna^R C₁₈ (4 × 250mm, 5μm), tốc độ dòng 1,0 mL/phút, đầu dò UV tại bước sóng 274nm, thể tích tiêm 10μL, pha động

gồm acetonitril:dung dịch acid formic 0,2% theo chương trình gradient. Kết quả thẩm định chứng tỏ phương pháp có độ đặc hiệu tốt, độ đúng và độ chính xác cao trong khoảng tuyến tính của cả 2 chất, có thể sử dụng để định lượng một số chế phẩm đang lưu hành trên thị trường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pubchem. Monograph: *Methocarbamol*.
2. Pubchem. Monograph: *Acetaminophen*.
3. USP 47 - N42. Monograph: *Methocarbamol Tablets*.
4. Murat PALABIYIK, et al. Simultaneous spectrophotometric determination of paracetamol and methocarbamol in a pharmaceutical preparation using chemometric techniques. *Turk J Pharm Sci*. 2004; 1(1):1-15.
5. N Erk, et al. Simultaneous determination of paracetamol and methocarbamol in tablets by ratio spectra derivative spectrophotometry and LC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2001; 24:469-475.
6. Sobhy M El-Adl, et al. HPLC method for determination of Methocarbamol and Paracetamol in their pharmaceutical formulation. *Analytical Chemistry Letters*. 2016; 6(5):622-630.
7. ICH. Validation of analytical procedures Q2(R1), Q2 (R2). 2022.

**ỨNG DỤNG HỆ THỐNG THÔNG TIN ĐỊA LÝ
TRONG XÂY DỰNG BẢN ĐỒ DỊCH TỄ ĐỊA KHÔNG GIAN
MỘT SỐ BỆNH TRUYỀN NHIỄM TẠI TỈNH YÊN BÁI (2014 - 2023)**

Hoàng Anh Tuấn^{1}, Nguyễn Đình Việt¹, Nguyễn Đức Kiên¹, Trần Quang Trung¹
Nguyễn Hải Sâm¹, Vũ Ngọc Hoàn¹, Lê Huỳnh Tiến Dũng¹, Bùi Mạnh Hưng²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả kết quả ứng dụng hệ thống thông tin địa lý trong xây dựng bản đồ dịch tễ địa không gian một số bệnh truyền nhiễm tại tỉnh Yên Bái giai đoạn từ 2014 - 2023. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả kết hợp với phân tích số liệu thứ cấp và phương pháp bản đồ. **Kết quả:** Xây dựng cơ sở dữ liệu thuộc tính bản đồ dịch tễ địa không gian qua số liệu về số ca mắc và tử vong một số bệnh truyền nhiễm tại tỉnh Yên Bái trong 10 năm (2014 - 2023) bằng phần mềm MapInfo. Khai thác, ứng dụng phần mềm MapInfo xây dựng bản đồ chuyên đề một số bệnh truyền nhiễm lây truyền chủ yếu qua đường hô hấp, đường tiêu hóa, đường máu, đường qua da và niêm mạc. **Kết luận:** Xây dựng cơ sở dữ liệu dịch tễ địa không gian các bệnh truyền nhiễm tại tỉnh Yên Bái đã cung cấp một bức tranh tổng thể về thực trạng mắc bệnh và tử vong của một số bệnh truyền nhiễm.

Từ khoá: Hệ thống thông tin địa lý; Bệnh truyền nhiễm; Dịch tễ.

**APPLICATION OF GEOGRAPHIC INFORMATION SYSTEMS IN
BUILDING A SPATIAL EPIDEMIOLOGICAL MAPPING OF
SOME INFECTIOUS DISEASES IN YEN BAI PROVINCE (2014 - 2023)**

Abstract

Objectives: To describe the results of applying geographic information systems in constructing geo-epidemiological maps of some infectious diseases in Yen Bai

¹Học viện Quân y

²Trường Đại học Lâm nghiệp

*Tác giả liên hệ: Hoàng Anh Tuấn (hoanganhtuan@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 15/11/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 31/3/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1094>

Province from 2014 to 2023. **Methods:** A descriptive research design combined with secondary data analysis and mapping methods. **Results:** Building a database of geo-epidemiological map attributes through data on the number of cases and deaths of some infectious diseases in Yen Bai Province in 10 years (2014 - 2023) using MapInfo software. Exploiting and applying MapInfo software to build thematic maps of a number of infectious diseases, mainly through the respiratory tract, gastrointestinal tract, blood, percutaneous, and mucosal passages. **Conclusion:** Building a geospatial epidemiological database of infectious diseases in Yen Bai province has provided an overall picture of the current situation of morbidity and mortality of some infectious diseases.

Keywords: Geographic information system; Infectious disease; Epidemiology.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Yên Bái là cửa ngõ nối giữa Đông Bắc và Tây Bắc của Tổ quốc, có đường sắt và đường bộ nối Hà Nội và các tỉnh đồng bằng trung du với Vân Nam - Trung Quốc [1]. Hệ thống kiểm soát dịch bệnh của Yên Bái nằm trong hệ thống y tế chung của cả nước với phân cấp sở y tế và Trung tâm kiểm soát dịch bệnh tỉnh Yên Bái là nòng cốt. Trong những năm qua, hoạt động phòng chống bệnh truyền nhiễm của tỉnh luôn nhận được sự quan tâm của lãnh đạo, chỉ đạo các cấp và đạt được rất nhiều kết quả tích cực. Mặc dù vậy, hoạt động phòng chống dịch bệnh tiếp tục gặp nhiều khó khăn, thách thức do tình hình dịch bệnh vẫn diễn biến phức tạp và khó lường.

Cùng với sự phát triển của công nghệ thông tin và cuộc cách mạng công nghiệp 4.0, việc nghiên cứu ứng dụng xây dựng hệ thống thông tin địa lý (GIS) trong y học ngày càng được quan tâm.

Đặc biệt, xây dựng cơ sở dữ liệu bản đồ địa không gian giúp thu thập, quản lý và phân tích thông tin về sự phân bố địa lý của các bệnh truyền nhiễm trên người nhằm cung cấp bức tranh tổng thể về tình hình dịch bệnh, cung cấp đầy đủ các thông tin về dịch bệnh một cách trực quan, tạo điều kiện thuận lợi cho hoạt động phòng chống dịch ngày càng hiệu quả. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Xây dựng các lớp bản đồ chuyên đề phân nhóm theo đường lây truyền chủ yếu của một số bệnh truyền nhiễm giai đoạn từ 2014 - 2023 tại các huyện của tỉnh Yên Bái và được minh họa bởi một số bản đồ.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Hệ thống cơ sở dữ liệu xây dựng bản đồ dịch tễ một số bệnh truyền nhiễm:

Nguồn dữ liệu không gian (dữ liệu nền địa lý): Được khai thác từ bản đồ hành chính của 14 tỉnh phía Bắc tỷ lệ 1:100.000 và bản đồ hiện trạng điều kiện tự nhiên, khí hậu của các tỉnh phía Bắc tỷ lệ 1:100.000. Các bản đồ này được số hóa và tạo ra 6 nhóm lớp dữ liệu: Cơ sở toán học, ranh giới (biên giới địa chính), thủy hệ (mạng lưới thủy văn), giao thông và cơ sở hạ tầng. Riêng dữ liệu nền địa hình được thu thập từ Cục Đo đạc, Bản đồ và Thông tin địa lý Việt Nam [2].

Nguồn dữ liệu phi không gian (dữ liệu thuộc tính): Bệnh truyền nhiễm được thống kê trong 10 năm theo Thông tư 48/2010/TT-BYT (giai đoạn 2014 - 2015) và Thông tư 54/2015/TT-BYT của Bộ Y tế (giai đoạn 2016 - 2023).

** Địa điểm và thời gian nghiên cứu:* Tại tỉnh Yên Bái từ tháng 01/2014 - 12/2023.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả kết hợp với phân tích số liệu thứ cấp và phương pháp bản đồ.

** Cỡ mẫu và cách chọn mẫu:*

Cỡ mẫu và cách chọn mẫu về nguồn dữ liệu không gian: Chọn có chủ đích các dữ liệu hành chính, đất đai, thủy hệ, giao thông và cơ sở hạ tầng của tỉnh Yên Bái.

Cỡ mẫu và cách chọn mẫu nguồn dữ liệu phi không gian: Chọn có chủ đích là toàn bộ các bệnh được thống kê theo Thông tư 54/2015/TT-BYT của Bộ Y tế

tại Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Yên Bái.

** Nội dung và các chỉ số nghiên cứu:*

Số ca mắc theo bệnh được phân bổ: Theo nhóm bệnh, theo địa giới hành chính, theo thời gian (năm).

Số ca tử vong theo bệnh: Theo địa giới hành chính (tử vong từng bệnh từng năm, minh họa bằng bệnh Đại và Mô não cầu).

Tổng số ca tử vong: Theo địa giới hành chính trong 10 năm (tử vong 10 năm/huyện do mắc bệnh Đại và Mô não cầu).

** Bộ công cụ thu thập và phần mềm ứng dụng GIS:*

Bộ công cụ thu thập số liệu được thiết kế sẵn trên cơ sở nội dung các tổng hợp tình hình dịch bệnh truyền nhiễm theo từng tháng trong 10 năm (2014 - 2023) theo Thông tư 54/2015/TT-BYT tại Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Yên Bái.

Phần mềm ứng dụng GIS: Phần mềm MapInfo sử dụng công cụ Info Tools và chức năng Update Column để cập nhật các dữ liệu vào bản đồ. Mã nguồn đóng.

** Quy trình tiến hành:*

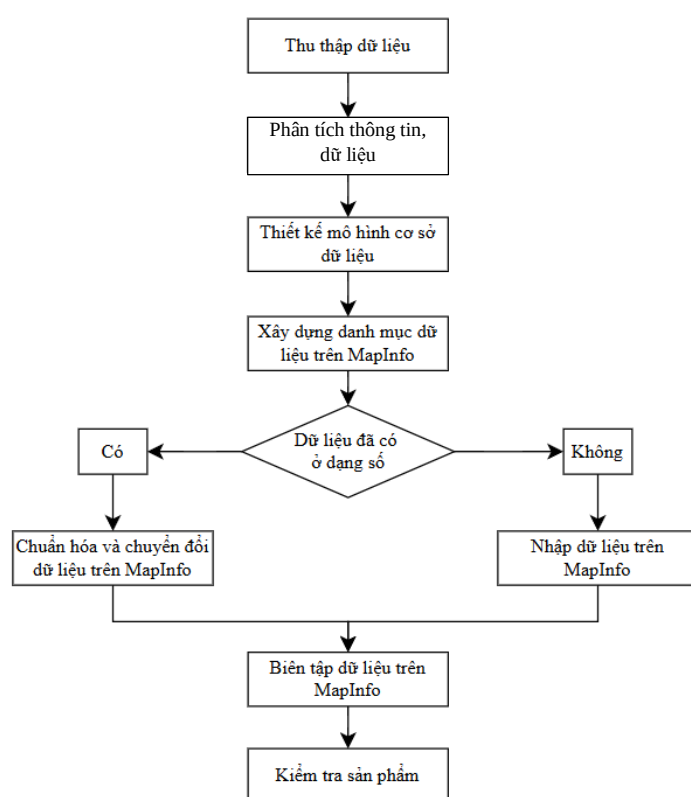
Dữ liệu được thu thập qua bộ công cụ.

Sử dụng phương pháp số hóa và cập nhật dữ liệu: Đối với dữ liệu đã được biên tập bằng Excel, thông tin từ bảng Excel được chuyển thành cơ sở dữ liệu sang dạng *.TAB mà MapInfo quản lý kết nối dữ liệu không gian thông qua

một trường chung là ID. Những dữ liệu được cập nhật sẽ được xử lý để thành dữ liệu thuộc tính và dữ liệu không gian cho bản đồ.

Sử dụng phương pháp bản đồ: Cập nhật, trình bày dữ liệu và ứng dụng để biên tập bản đồ. Vận dụng chức năng Create Thematic Map của phần mềm

MapInfo để biên tập bản đồ. Tùy từng loại bản đồ các kiểu thể hiện (Type) khác nhau để biên tập như Ranges (thể hiện phương pháp đồ giải), Graduated (thể hiện phương pháp ký hiệu), Bar Chart (thể hiện phương pháp bản đồ - biểu đồ), Individual (thể hiện phương pháp nền chất lượng).



Hình 1. Sơ đồ quy trình xây dựng CSDL dữ liệu.

* *Khống chế sai số, xử lý và phân tích số liệu:* Các phiếu thu thập số liệu được thiết kế trước dựa theo nội dung và các chỉ số nghiên cứu, xin ý kiến chuyên gia trước khi tiến hành thu thập số liệu tại địa bàn. Nhập và xử lý các số liệu trên Microsoft Excel.

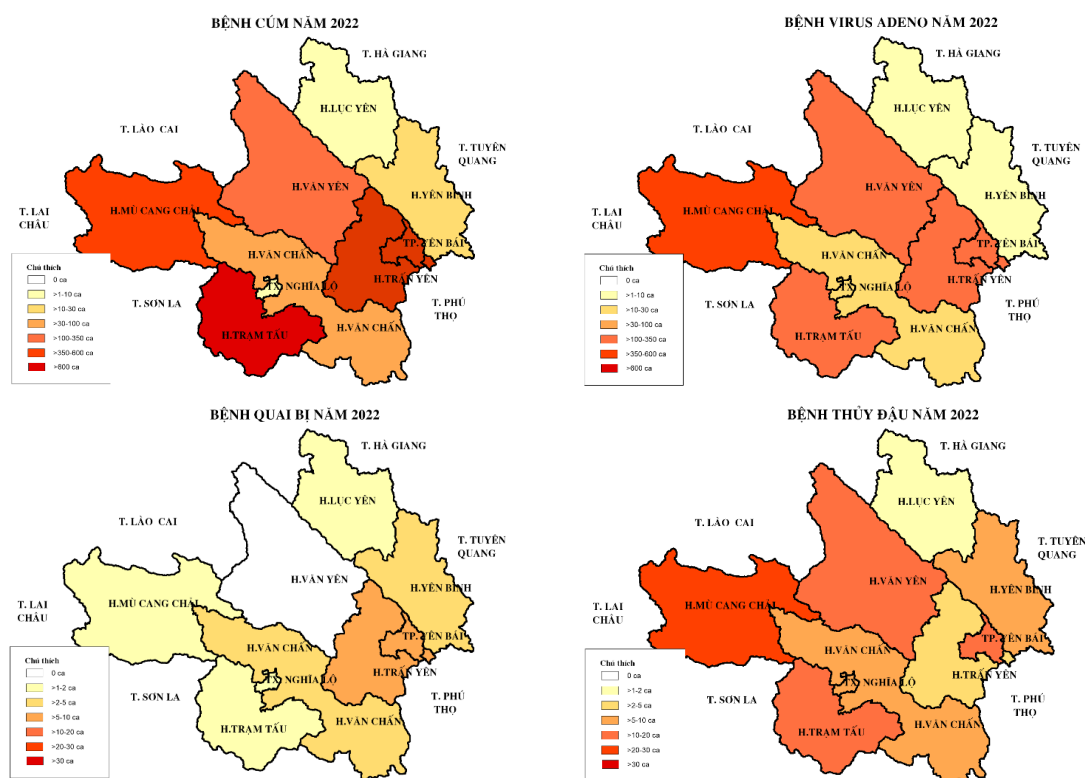
3. Đạo đức nghiên cứu

Bài báo là sản phẩm của đề tài cấp Bộ Quốc phòng “Nghiên cứu xây dựng cơ sở dữ liệu dịch tễ địa không gian một số bệnh truyền nhiễm ở vùng trung du và

miền núi phía Bắc phục vụ bảo vệ sức khỏe bộ đội và nhân dân” và được thực hiện theo Quyết định số 3204/QĐ-BQP ngày 23/8/2022, được phép công bố khoa học dựa vào Thuyết minh của đề tài. Số liệu nghiên cứu được Bộ Quốc phòng cho phép sử dụng và công bố như sản phẩm dạng III của đề tài. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Phân bố số ca mắc một số bệnh truyền nhiễm



Hình 2. Số lượng ca mắc bệnh theo huyện năm 2022 qua một số bệnh đường hô hấp.

Trong số các bệnh truyền nhiễm lây qua đường hô hấp tại tỉnh Yên Bái trong giai đoạn 2014 - 2023: Bệnh cúm ghi nhận số ca mắc cao nhất với tổng cộng 54.878 ca, trong đó năm 2014 là năm có số ca mắc lớn nhất (11.757 ca). Các bệnh do virus Adeno cũng có số ca mắc

đáng kể (18.003 ca). Tiếp theo là các bệnh thủy đậu (7.859 ca), quai bị (3.938 ca) và sởi (1.713 ca).

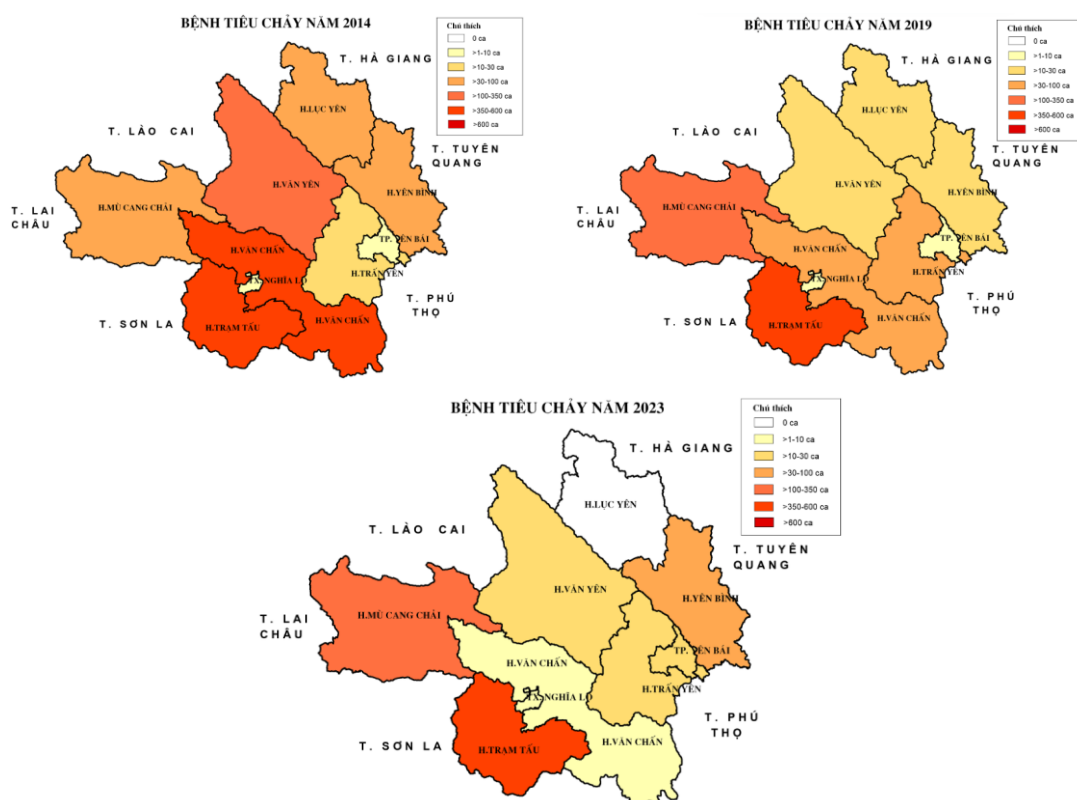
Bệnh do virus Adeno: Nghiên cứu của Umuhoza và CS [3] phân tích phân bố không gian - thời gian của bệnh do virus Adeno tại Kenya (2007 - 2013)

phát hiện các cụm không gian với các “điểm nóng” kéo dài ở khu vực phía Tây và ven biển Kenya. Kết quả cho thấy số ca nhiễm virus Adeno trong các đợt dịch tương quan thuận với nhiệt độ và số giờ nắng, tương quan nghịch với tốc độ gió.

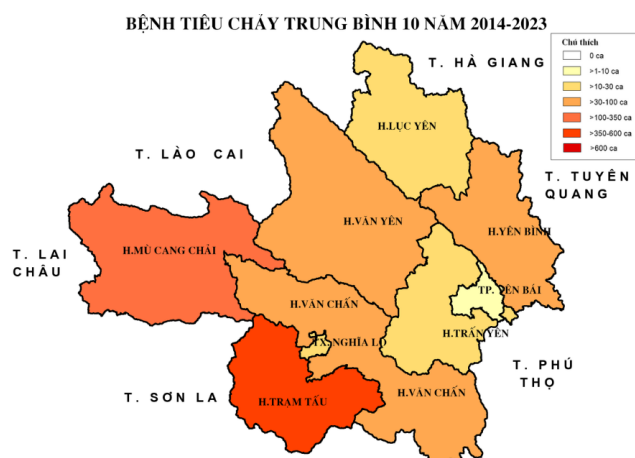
Bệnh thủy đậu: Hầu hết các nghiên cứu khẳng định bệnh thủy đậu có xu hướng mùa vụ rõ rệt, với tỷ lệ mắc bệnh cao vào những tháng lạnh tác giả Zhu và CS [4] xác định đỉnh dịch vào mùa đông tại Trùng Khánh, Trung Quốc, nơi hầu hết các đợt bùng phát dịch xảy ra trong khoảng tháng 1 - 3. Các phân tích không gian chỉ ra mối tương quan giữa

các đợt bùng phát bệnh thủy đậu với một số yếu tố nhân khẩu học và kinh tế - xã hội.

Bệnh quai bị: Các nghiên cứu tại Trung Quốc [5] chỉ ra sự phân bố mùa vụ rõ rệt của bệnh quai bị, với hai đỉnh dịch xảy ra vào các tháng 4 - 7 và tháng 11 - 01 năm sau. Tác giả Zhu và CS [8] đã nghiên cứu dịch tễ bệnh quai bị tại thành phố Trùng Khánh (2004 - 2018), phát hiện các cụm không gian - thời gian thông qua phân tích sự tương quan không gian bằng phương pháp Moran's I và thống kê quét không gian - thời gian SaTScan.



Hình 3. Số lượng ca mắc bệnh tiêu chảy theo huyện năm 2014 - 2019 - 2023.

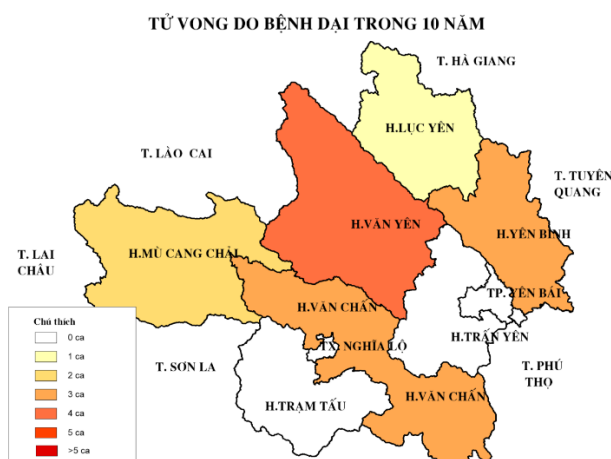


Hình 4. Số lượng ca mắc bệnh tiêu chảy theo huyện trung bình từ năm 2014 - 2023.

Bệnh tiêu chảy: Trong số các bệnh truyền nhiễm lây truyền qua đường tiêu hóa tại Yên Bái, bệnh tiêu chảy có số lượng mắc cao nhất là 16.542 ca, trong đó năm 2014 có số ca mắc cao nhất với gần 3.000 ca mắc, năm 2016 là thấp nhất với 829 ca mắc. Các nhóm tác giả gần đây đã mở rộng nghiên cứu, áp dụng các mô hình thống kê hiện đại. Tác giả Jaya và CS dựa trên mô hình không gian - thời gian phân cấp Bayes để phân tích xu hướng bệnh tiêu chảy ở trẻ em < 5 tuổi tại Bandung, Indonesia (2023), xác định sự khác biệt về nguy cơ theo khu vực và xây dựng mô hình dự báo dịch tiêu chảy [6].

2. Phân bố số ca tử vong một số bệnh truyền nhiễm

* Bệnh đại:



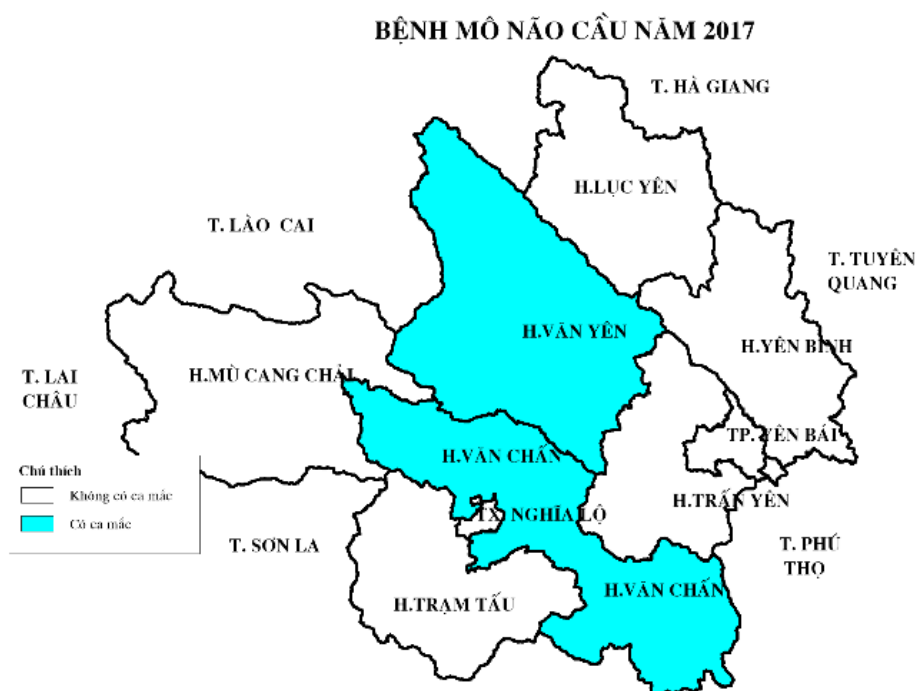
Hình 5. Số lượng ca tử vong do bệnh đại trong 10 năm (2014 - 2023).

Trong giai đoạn 2014 - 2023, các ca tử vong do bệnh truyền nhiễm vẫn được ghi nhận, với bệnh dại gây tử vong nhiều nhất (12 ca) và phân bố rải rác qua các năm; uốn ván sơ sinh, viêm não virus khác, viêm màng não do não mô cầu và cúm, mỗi bệnh ghi nhận từ 1 - 3 ca tử vong. Các bệnh truyền nhiễm khác không có ca tử vong trong giai đoạn này. Tại Yên Bái, bệnh dại có tỷ lệ tử vong/mắc là 100%, nguyên nhân chủ yếu do không tiêm phòng, tiêm muộn hoặc không đủ liều. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Chuyên và CS (2017) [7] về thực trạng bệnh truyền nhiễm tại Tây Nguyên (2008 - 2014) cho thấy tỷ lệ tử vong thấp, với các nguyên nhân điển

hình gồm uốn ván sơ sinh (57 ca), dại (36 ca), viêm não virus, sốt xuất huyết Dengue và lỵ trực trùng.

Tác giả Yao và CS [8] áp dụng thống kê quét không gian - thời gian của Kulldorff phân tích các trường hợp bệnh dại tại Trung Quốc (2004 - 2013), cho thấy vùng nguy cơ mở rộng về phía Bắc và phía Tây, liên quan đến các yếu tố kinh tế - xã hội và môi trường. Phân tích bệnh dại trên người theo thời gian cho thấy xu hướng mùa rõ rệt. Việc củng cố mô hình theo mùa trên, giải thích biến động liên quan với thay đổi quần thể chó, đặc điểm hoạt động ngoài trời và yếu tố khí hậu.

* Bệnh mô não cầu:



Hình 6. Sự xuất hiện của bệnh mô não cầu theo địa bàn huyện vào năm 2017.

Trong giai đoạn nghiên cứu, bệnh não mô cầu ở tỉnh Yên Bái xuất hiện rải rác với số ca mắc thấp (< 5 ca/năm), ghi nhận một trường hợp tử vong năm 2017. Số lượng ca bệnh hạn chế nên chưa xác lập được mô hình phân bố không gian - thời gian của bệnh. Paireau và CS (2014) [9] đã đưa các yếu tố môi trường như độ ẩm và lượng mưa vào mô hình không gian - thời gian tác giả Bayes, chỉ ra mối tương quan giữa các biến đổi khí hậu theo mùa với khởi phát và mức độ của bệnh do mô não cầu. Umaru và CS (2014) [10] phân tích không gian - thời gian các đợt bùng phát viêm màng não tại Kaduna, Nigeria (2007 - 2011), sử dụng phân bố hướng và chỉ số Moran's I để xác định các mô hình lây truyền bệnh.

KẾT LUẬN

Việc xây dựng cơ sở dữ liệu dịch tễ địa không gian các bệnh truyền nhiễm tại tỉnh Yên Bái đã cung cấp một bản đồ tổng thể về thực trạng mắc bệnh và tử vong của một số bệnh truyền nhiễm; và một số đặc điểm như tự nhiên, kinh tế - xã hội, động thực vật, vi sinh vật có liên quan đến bệnh truyền nhiễm tại vùng trung du và miền núi phía Bắc. Đồng thời khai thác, ứng dụng phần mềm MapInfo xây dựng các bản đồ chuyên đề theo đường lây như bệnh đường hô hấp, bệnh đường tiêu hóa, bệnh đường

máu, bệnh đường qua da và niêm mạc; các lớp bản đồ về số ca tử vong do bệnh, các lớp bản đồ chuyên đề về sự xuất hiện của bệnh truyền nhiễm nhóm A.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cục Quân y. Địa lý Y tế Quân sự Bắc Bộ. Nhà xuất bản Quân đội Nhân dân, Hà Nội. 1995.
2. Cục Đo đạc, Bản đồ và Thông tin địa lý Việt Nam. Cơ sở dữ liệu nền địa lý quốc gia. Truy cập tại: <https://bandovn.vn/vi/co-so-du-lieu-nen-dia-ly-quoc-gia-6> ngày 06/3/2025. 2025.
3. Umuhoza T, Oyugi J, Mancuso JD, et al. Spatial and spatio-temporal distribution of human respiratory syncytial virus, human parainfluenza virus, and human adenoviruses cases in Kenya 2007 - 2013. *East African Health Research Journal*. 2022; 6(1):52-63.
4. Zhu H, Zhao H, Ou R, et al. Spatiotemporal epidemiology of Varicella in Chongqing, China, 2014 - 2018. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(2):662.
5. Zhu H, Zhao H, Ou R, et al. Epidemiological characteristics and spatiotemporal analysis of mumps from 2004 to 2018 in Chongqing, China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019; 16(17):3052.

6. Jaya I, Chadidjah A, Andriyana Y, et al. Bayesian hierarchical spatiotemporal modeling for forecasting diarrhea risk among children under 5 in Bandung city, Indonesia. *International Journal of Data & Network Science*. 2023; 7(4)
7. Nguyễn Văn Chuyên, Nguyễn Trọng Chính, Nguyễn Văn Ba. Thực trạng bệnh truyền nhiễm tại khu vực Tây Nguyên (2008 - 2014). *Tạp chí Y Dược học Quân sự*. 2017; 3:117-125.
8. Yao HW, Yang Y, Liu K, et al. The spatiotemporal expansion of human rabies and its probable explanation in mainland China, 2004 - 2013. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2015; 9(2):e0003502.
9. Paireau J, Mainassara HB, Jusot J-F, et al. Spatio-temporal factors associated with meningococcal meningitis annual incidence at the health centre level in Niger, 2004 - 2010. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2014; 8(5):e2899.
10. Umaru E, Ludin A, Sabri S. Spatiotemporal analysis of the spread of meningococcal meningitis in kaduna metropolis, 2007 - 2011. IOP Publishing; 2014:012056.

**ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ẢNH HƯỞNG CỦA CHẾ PHẨM
BỔ PHÉ NGỌC THÁI ĐẾN THỂ TRẠNG CHUNG VÀ CÁC CHỈ SỐ
HUYẾT HỌC TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM**

Trần Thị Thu Hiền^{1,2}, Nguyễn Thanh Hà Tuấn^{2}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá độc tính cấp của chế phẩm Bổ phé Ngọc Thái trên chuột nhắt trắng Swiss và xác định ảnh hưởng của chế phẩm đến thể trạng chung, chỉ số huyết học của chuột cống trắng Wistar. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu xác định độc tính cấp theo phương pháp Litchfield-Wilcoxon bằng cách cho chuột nhắt trắng Swiss uống chế phẩm theo liều tăng dần, theo dõi tỷ lệ chuột chết và dấu hiệu bất thường trong vòng 7 ngày. Ảnh hưởng của chế phẩm đến thể trạng và chỉ số huyết học được đánh giá trên chuột cống trắng theo hướng dẫn của Bộ Y tế, dùng với liều 7 mL/kg/ngày và 21 mL/kg/ngày, theo dõi trong 28 ngày. Các chỉ số huyết học gồm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố, hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu được phân tích tại các thời điểm trước khi uống thuốc (D0), sau 14 ngày (D14) và sau 28 ngày (D28). **Kết quả:** Chuột nhắt trắng khi uống chế phẩm Bổ phé Ngọc Thái ở mức liều tối đa 150 mL/kg thể trọng trong 24 giờ không có chuột nào chết. Chuột cống trắng được uống chế phẩm với liều 7 mL/kg/ngày và 21 mL/kg/ngày không làm thay đổi đến thể trạng chung cũng như các chỉ số huyết học giữa các lô chuột nghiên cứu. **Kết luận:** Chế phẩm Bổ phé Ngọc Thái không gây độc tính cấp và không ảnh hưởng đáng kể đến thể trạng chung, các chỉ số huyết học khi đánh giá trên động vật thực nghiệm.

Từ khóa: Bổ phé Ngọc Thái; Độc tính cấp; Chỉ số huyết học.

**ASSESSMENT OF ACUTE TOXICITY AND EFFECTS OF
BO PHE NGOC THAI ON GENERAL HEALTH AND
HEMATOLOGICAL INDICES IN EXPERIMENTAL ANIMALS**

Abstract

Objectives: To evaluate the acute toxicity of Bo phe Ngoc Thai in Swiss mice and its effects on general health and hematological parameters in Wistar rats.

¹Viện Y học Cổ truyền Quân đội

²Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thanh Hà Tuấn (nguyentuan000010@gmail.com)

Ngày nhận bài: 15/3/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/4/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1260>

Methods: Acute toxicity was assessed using the Litchfield-Wilcoxon method, in which Swiss mice were administered increasing doses of the formulation and monitored for mortality rate and abnormal signs for seven days. The effects of the formulation on general health and hematological parameters were evaluated in Wistar rats following the guidelines of the Ministry of Health, using doses of 7 mL/kg/day and 21 mL/kg/day, monitored for 28 days. Hematological parameters, including red blood cell count, white blood cell count, platelet count, hemoglobin concentration, hematocrit, and mean corpuscular volume, were analyzed at D0, D14, and D28. **Results:** When white mice received Bo Phe Ngoc Thai at a maximum dose of 150 mL/kg body weight for 24 hours, no mice died. White rats taking the preparation at doses of 7 mL/kg/day and 21 mL/kg/day did not change the general condition, as well as hematological indices, between the groups of mice studied. **Conclusion:** Bo Phe Ngoc Thai exhibited no acute toxicity and had no significant effects on general health or hematological parameters in experimental animals.

Keywords: Bo phe Ngoc Thai; Acute toxicity; Hematological index.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hệ hô hấp đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì sự sống. Do thường xuyên tiếp xúc với tác nhân môi trường như virus, vi khuẩn, bụi mịn, hóa chất độc hại, hệ hô hấp dễ bị tổn thương, làm tăng nguy cơ mắc các bệnh lý viêm nhiễm cấp và mạn tính. Các bệnh lý đường hô hấp ngày càng phổ biến và có xu hướng không ngừng gia tăng. Trên thế giới, tính đến năm 2019 có khoảng 545 triệu người mắc các bệnh lý đường hô hấp mạn tính, chiếm 7,4% dân số, với tỷ lệ tử vong lên tới 3,9 triệu ca mỗi năm [1]. Ở Việt Nam, theo tác giả Hoàng Tiến Tuyên và CS nghiên cứu cơ cấu bệnh truyền nhiễm tại Bệnh viện Quân y 103 từ năm 2005 - 2010 cho thấy bệnh lý hô hấp chiếm 23,55% [2].

Bệnh gồm nhiều triệu chứng chủ yếu như sốt, ho, khạc đờm, chảy nước mũi, tức ngực... gây ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống, làm giảm hiệu quả làm việc. Trong y học cổ truyền, bệnh hô hấp thường được quy vào các chứng “khái thấu”, “đàm ảm” và được điều trị bằng các bài thuốc có tác dụng thanh nhiệt, giải độc, tuyên phế, hóa đàm, chỉ khái bình suyễn và ích khí. Chế phẩm Bỏ phế Ngoc Thái được nghiên cứu và ứng dụng dựa trên nguyên tắc này, với sự kết hợp của 9 vị thuốc có tác dụng thanh phế, giải độc, hóa đàm và ích khí.

Việc đánh giá độc tính cấp và ảnh hưởng của chế phẩm Bỏ phế Ngoc Thái đến thể trạng chung và các chỉ số huyết học trên động vật thực nghiệm là bước

quan trọng trong việc khẳng định tính an toàn của chế phẩm trước khi ứng dụng rộng rãi trên lâm sàng. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Đánh giá mức độ an toàn của chế phẩm Bỏ phế Ngọc Thái trên mô hình động vật thực nghiệm, tạo tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Chế phẩm nghiên cứu:* Bỏ phế Ngọc Thái gồm các dược liệu: Bạch Truật (*Rhizoma Atractylodis macrocephalae*) 100mg, Ý dĩ (*Coix lachrymal-jobi* L) 100mg, Bối mẫu (*Bulbus Fritillariae*) 80mg, Bách bộ (*Radix Stemona*) 80mg, Hoàng cầm (*Scutellaria baicalensis* Georgy) 80mg, Cát cánh (*Radix Platycodon grandiflorum*) 80mg, Tang diệp (*Folium Mori albae*) 80mg, Xạ can (*Rhizoma Belamcandae chinensis*) 80mg, Cam thảo (*Radix Glycyrrhizae*) 50mg. Phụ liệu: Nước tinh khiết, natri benzoate, đường saccharose. Chế phẩm được bào chế dưới dạng cao lỏng, đóng lọ 125mL, đạt tiêu chuẩn cơ sở, do Công ty Cổ phần Y Dược Ngọc Thái sản xuất. Liều dùng: 50 mL/ngày (tương đương 36,5g dược liệu/ngày ở người 50kg).

* *Động vật nghiên cứu:* Nghiên cứu được thực hiện trên hai nhóm chuột gồm chuột nhắt trắng dòng Swiss trưởng thành nặng 18 - 22g và chuột cống trắng

chuồng Wistar trưởng thành nặng 180 - 200g; cả hai giống khỏe mạnh.

Động vật do Ban động vật, Học viện Quân y cung cấp, được nuôi trong điều kiện phòng thí nghiệm với ánh sáng tự nhiên, nhiệt độ 24 - 27°C, độ ẩm 50 - 60%. Chuột được ăn thức ăn dành cho động vật nghiên cứu, nước lọc uống tự do.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Động vật không đủ tuổi, cân nặng theo yêu cầu của nghiên cứu, động vật có biểu hiện không đảm bảo về sức khỏe (mang bệnh truyền nhiễm, có biểu hiện lơ đãng, mệt mỏi, ốm yếu, không nhanh nhẹn, hạn chế hoạt động), trong thời kỳ mang thai.

* *Thiết bị, hóa chất:* Máy phân tích huyết học Humancout 30TS (Human, Đức, sản xuất năm 2017), sử dụng phần mềm phân tích huyết học chuyên dụng cho chuột thí nghiệm. Hóa chất thí nghiệm đạt tiêu chuẩn phân tích, sử dụng theo quy trình nghiêm ngặt.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu:* Nghiên cứu được thực hiện tại Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y từ tháng 6 - 12/2024.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Độc tính cấp:* Xác định liều gây chết 50% số chuột thí nghiệm (LD₅₀) theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon, theo hướng dẫn của Bộ Y tế và hướng dẫn của WHO về chế phẩm Bỏ phế Ngọc Thái trên chuột nhắt trắng Swiss bằng đường uống [3, 4].

Chuột nhắt trắng được chia thành 5 lô, mỗi lô 10 con. Chuột ở mỗi lô được cho uống Bỏ phé Ngọc Thái bằng kim cong đầu tù chuyên dụng theo liều ngoại suy cho chuột nhắt trắng (hệ số 12) là 12 mL/kg/ngày (tương đương 8,76 g/kg thể trọng/ngày). Chuột uống Bỏ phé Ngọc Thái với các mức liều tăng dần từ 25 mL/kg (tương đương 18,25g được liệu/kg thể trọng) đến 150 mL/kg (tương đương 109,50g được liệu/kg thể trọng, là liều tối đa chuột có thể dung nạp).

Chuột được theo dõi tình trạng chung (ăn uống, vận động, bài tiết...) trong 7 ngày sau khi uống chế phẩm. Tỷ lệ chuột chết trong 72 giờ ở từng lô nghiên cứu để xác định LD₅₀.

** Ảnh hưởng đến thể trạng chung và các chỉ số huyết học của chuột được cho uống chế phẩm Bỏ phé Ngọc Thái:*

Chuột cống trắng Wistar được chia thành 3 lô, mỗi lô 10 con [3, 5]. Chuột được uống Bỏ phé Ngọc Thái bằng kim cong đầu tù chuyên dụng với liều ngoại suy cho chuột cống trắng (hệ số 7) là 7 mL/kg/ngày (tương đương 5,11g được liệu/kg thể trọng/ngày). Uống mỗi ngày 1 lần vào 8 giờ sáng trong thời gian 28 ngày. Lô chứng: Uống nước cất 10 mL/kg/ngày. Lô thử 1: Uống Bỏ phé Ngọc Thái liều 7 mL/kg/ngày (tương đương 5,11g được liệu/kg/ngày). Lô thử 2: Uống Bỏ phé Ngọc Thái liều 21 mL/kg/ngày (tương đương 15,33g được liệu/kg/ngày, liều gấp 3 lô thử 1).

** Chỉ tiêu đánh giá:* Tình trạng chung, thể trọng của chuột. Đánh giá các chỉ số huyết học: Số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu tại các thời điểm D0, D14, D28.

** Xử lý số liệu:* Số liệu thu thập được xử lý theo phương pháp thống kê, sử dụng phần mềm SPSS 25.0 và các phần mềm thống kê y học khác.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đề cương của Bộ môn - Khoa Y học Cổ truyền, Bệnh viện Quân y 103 và Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu trên động vật của Học viện Quân y (số 02/2024/CNChT-HĐĐĐĐV ngày 28/6/2024). Số liệu nghiên cứu được Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong quá trình nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Độc tính cấp của chế phẩm Bỏ phé Ngọc Thái

Chuột nhắt trắng uống Bỏ phé Ngọc Thái theo liều tăng dần từ 25 mL/kg/ngày (18,25g được liệu/kg/ngày) đến 150 mL/kg/ngày (109,50g được liệu/kg/ngày). Sau 72 giờ và 7 ngày theo dõi, không có chuột chết, chuột

không có biểu hiện bất thường (rối loạn hành vi, co giật, tiêu chảy...). Chuột nghiên cứu ở các lô 4, lô 5 được dùng liều cao có biểu hiện giảm hoạt động, xù lông nhẹ. Từ ngày thứ hai trở đi, chuột trong các lô nghiên cứu trở lại phục hồi trạng thái bình thường, duy trì hoạt động, ăn uống ổn định, phân bình thường và

không xuất hiện dấu hiệu bất thường. Liều có tác dụng trên chuột nhắt trắng là 12 mL/kg/ngày. Chuột đã dùng đến mức liều 150 mL/kg thể trọng (gấp 12,5 lần) nhưng không có chuột nào chết hoặc biểu hiện dấu hiệu độc tính. LD₅₀ không xác định được, do không có chuột chết ngay cả ở liều cao nhất.

Bảng 1. Độc tính cấp của Bỏ phé Ngọc Thái trên chuột nhắt trắng.

Lô chuột	Số chuột	TT uống (mL/10g/lần)	Cô đặc mẫu	SL uống	Liều dùng mL CP/kg/ngày	g DL/kg/ngày	Số chuột sống/chết sau 72 giờ/7 ngày
Lô 1	10	0,25	Không	1	25	18,25	10/0
Lô 2	10	0,25	Không	2	50	36,50	10/0
Lô 3	10	0,25	Không	3	75	54,75	10/0
Lô 4	10	0,25	Có	2	100	73,00	10/0
Lô 5	10	0,25	Có	3	150	109,50	10/0

(TT: Thể tích; SL: Số lần; CP: Chế phẩm; DL: Dược liệu)

2. Thể trạng chung và các chỉ số huyết học của chuột

* *Tình trạng chung:* Trong 28 ngày theo dõi, chuột ở cả ba lô nghiên cứu (lô chứng, lô thử 1, lô thử 2) duy trì trạng thái hoạt động bình thường, ăn uống tốt, lông mượt, phân khô, không ghi nhận dấu hiệu bất thường nào.

* *Sự thay đổi thể trọng chuột:*

Bảng 2. Ảnh hưởng của Bỏ phé Ngọc Thái đến thể trọng chuột (g).

Thời điểm	Trọng lượng chuột (g)			P _{1,2,3}
	Lô chứng (1)	Lô thử 1 (2)	Lô thử 2 (3)	
D0 (a)	190,40 ± 5,02	186,40 ± 9,37	192,70 ± 8,9	> 0,05
D14 (b)	208,10 ± 8,61	204,20 ± 13,16	211,80 ± 12,7	> 0,05
D28(c)	225,40 ± 6,96	219,90 ± 13,93	228,00 ± 11,4	> 0,05
P _{a,b,c}	P _{b-a} < 0,01; P _{c-a} < 0,01; P _{c-b} < 0,01			

Kết quả cho thấy trọng lượng chuột ở cả ba lô nghiên cứu đều tăng dần theo thời gian. Cụ thể, tại D0, D14 và D28, thể trọng chuột tăng đáng kể trong từng lô nghiên cứu.

cứu so với thời điểm ban đầu ($p < 0,01$). Tuy nhiên, khi so sánh giữa các lô tại cùng một thời điểm, sự khác biệt về trọng lượng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

* *Đánh giá các chỉ số huyết học:*

Bảng 3. Ảnh hưởng của Bỏ phế Ngọc Thái đến các chỉ số huyết học.

Chỉ tiêu nghiên cứu	Thời điểm xét nghiệm	Lô chứng (1)	Lô thử 1 (2)	Lô thử 2 (3)	$P_{1,2,3}$
Số lượng hồng cầu (T/L)	D0 (a)	$9,10 \pm 0,46$	$8,86 \pm 0,48$	$9,01 \pm 0,72$	$> 0,05$
	D14 (b)	$8,48 \pm 1,06$	$8,95 \pm 0,24$	$8,70 \pm 0,58$	$> 0,05$
	D28 (c)	$8,98 \pm 0,77$	$9,51 \pm 1,64$	$8,57 \pm 0,89$	$> 0,05$
	$p_{a,b,c}$	$p_{b-a} > 0,05; p_{c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			
Hàm lượng huyết sắc tố (g/L)	D0 (a)	$159,70 \pm 10,89$	$160,10 \pm 11,76$	$162,60 \pm 11,62$	$> 0,05$
	D14 (b)	$150,70 \pm 12,29$	$150,60 \pm 12,44$	$151,00 \pm 14,44$	$> 0,05$
	D28 (c)	$155,20 \pm 13,65$	$149,20 \pm 13,51$	$152,30 \pm 17,43$	$> 0,05$
	$p_{a,b,c}$	$p_{b-a} > 0,05; p_{c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			
Hematocrit (%)	D0 (a)	$44,41 \pm 3,35$	$44,52 \pm 2,48$	$44,86 \pm 3,69$	$> 0,05$
	D14 (b)	$43,18 \pm 3,54$	$42,06 \pm 3,71$	$43,23 \pm 2,99$	$> 0,05$
	D28 (c)	$43,24 \pm 4,96$	$44,87 \pm 4,41$	$42,14 \pm 4,04$	$> 0,05$
	$p_{a,b,c}$	$p_{b-a} > 0,05; p_{c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			
Thể tích trung bình hồng cầu (fL)	D0 (a)	$47,40 \pm 4,79$	$47,70 \pm 4,14$	$48,80 \pm 4,26$	$> 0,05$
	D14 (b)	$47,20 \pm 3,43$	$46,50 \pm 3,81$	$45,80 \pm 3,97$	$> 0,05$
	D28 (c)	$48,10 \pm 1,29$	$46,30 \pm 3,23$	$46,40 \pm 3,95$	$> 0,05$
	$p_{a,b,c}$	$p_{b-a} > 0,05; p_{c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			
Số lượng bạch cầu (G/L)	D0 (a)	$8,65 \pm 1,18$	$8,86 \pm 1,58$	$8,25 \pm 0,54$	$> 0,05$
	D14 (b)	$8,48 \pm 0,85$	$8,99 \pm 1,95$	$8,73 \pm 0,99$	$> 0,05$
	D28 (c)	$8,91 \pm 2,24$	$8,98 \pm 2,80$	$8,83 \pm 1,07$	$> 0,05$
	$p_{a,b,c}$	$p_{b-a} > 0,05; p_{c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			
Số lượng tiểu cầu (G/L)	D0 (a)	$630,00 \pm 90,11$	$628,80 \pm 132,23$	$649,70 \pm 105,28$	$> 0,05$
	D14 (b)	$556,60 \pm 102,98$	$554,20 \pm 77,10$	$530,90 \pm 143,72$	$> 0,05$
	D28 (c)	$579,50 \pm 75,90$	$587,20 \pm 112,90$	$570,60 \pm 87,54$	$> 0,05$
	$p_{a,b,c}$	$p_{b-a} > 0,05; p_{c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			

Bảng 3 cho thấy sự ổn định của các chỉ số huyết học giữa các lô chuột trong suốt quá trình nghiên cứu. Cụ thể: Số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu tại các thời điểm D0, D14 và D28 đều không có sự thay đổi đáng kể giữa các lô chuột ($p > 0,05$). Khi so sánh trong từng lô tại các thời điểm khác nhau, không có sự biến đổi đáng kể nào về các chỉ số huyết học ($p > 0,05$), điều đó cho thấy chế phẩm không gây ảnh hưởng các chỉ số huyết học của chuột cống trắng.

BÀN LUẬN

1. Độc tính cấp của chế phẩm Bỏ phế Ngọc Thái

Kết quả nghiên cứu cho thấy, chuột nhắt trắng được uống chế phẩm Bỏ phế Ngọc Thái đến liều tối đa 150mL chế phẩm/kg (tương đương 109,50 g/kg thể trọng), cao gấp 12,5 lần liều ngoại suy từ người mà không xuất hiện dấu hiệu ngộ độc cấp tính. Các biểu hiện như hành vi, vận động, màu sắc da và lông, chức năng tiêu hóa, thần kinh không có sự bất thường. Không ghi nhận được trường hợp chuột chết trong suốt thời gian theo dõi nên chưa xác định được LD₅₀ của chế phẩm theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon. Điều này cho thấy Bỏ phế Ngọc Thái có độ an toàn cao khi sử dụng qua đường uống. Chế

phẩm Bỏ phế Ngọc Thái được cấu thành từ các vị thuốc có tính ôn hòa, chủ yếu tập trung vào thanh nhiệt giải độc, tuyên phế hóa đàm, chỉ khái bình suyễn. Các vị thuốc trong chế phẩm không nằm trong các nhóm thuốc độc. Kết quả này phù hợp với các đặc tính dược lý của chế phẩm, khẳng định tính an toàn của Bỏ phế Ngọc Thái trong nghiên cứu thực nghiệm (Bảng 1).

2. Ảnh hưởng của chế phẩm Bỏ phế Ngọc Thái lên tình trạng chung, thể trọng và các chỉ số huyết học của chuột

Tình trạng chung và thể trọng: Trong 28 ngày theo dõi, chuột cống trắng ở cả ba lô nghiên cứu không xuất hiện dấu hiệu bất thường về hành vi, thần kinh, tiêu hóa hay vận động. Chuột vẫn hoạt động nhanh nhẹn, mắt sáng, lông bóng mượt, ăn uống bình thường. Trọng lượng chuột ở cả ba lô đều tăng theo thời gian, phản ánh sự phát triển sinh lý bình thường của động vật thí nghiệm. Khi so sánh giữa lô uống Bỏ phế Ngọc Thái và lô chứng, sự khác biệt về mức tăng trọng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ở lô dùng liều cao (21 mL/kg/ngày), mức tăng trọng có xu hướng thấp hơn so với lô dùng liều thấp (7 mL/kg/ngày), nhưng sự chênh lệch này không đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (Bảng 2). Điều này cho thấy chế phẩm không ảnh hưởng tiêu cực

đến tốc độ tăng trưởng của chuột trong điều kiện thí nghiệm. Theo y học cổ truyền, tỳ vị là nguồn gốc sinh ra khí huyết. Khi tỳ vị khỏe mạnh, khí huyết vượng thì cơ thể phát triển bình thường. Chế phẩm Bồ phế Ngọc Thái có các vị thuốc kiện tỳ như Bạch truật, Ý dĩ, giúp duy trì cân bằng dinh dưỡng mà không gây ảnh hưởng tiêu cực đến thể trọng [6, 7]. Trọng lượng chuột tăng đồng đều ở tất cả các nhóm cho thấy chế phẩm không gây ảnh hưởng đến chuyển hóa.

Chỉ số huyết học: Sau 28 ngày theo dõi, các chỉ số huyết học ở cả ba lô nghiên cứu đều ổn định, không ghi nhận biến động đáng kể trước và sau khi sử dụng chế phẩm. Cụ thể, số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hematocrit, hàm lượng huyết sắc tố (hemoglobin) và thể tích trung bình hồng cầu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các lô ($p > 0,05$) tại tất cả các thời điểm nghiên cứu (D0, D14, D28). Như vậy, chế phẩm Bồ phế Ngọc Thái với các mức liều 7 mL/kg/ngày (tương đương 5,11g dược liệu/kg/ngày) và 21 mL/kg/ngày (tương đương 15,33g dược liệu/kg/ngày) với thời gian nghiên cứu 28 ngày không thấy ảnh hưởng đến các chỉ số huyết học trên chuột cống trắng thực nghiệm (Bảng 3). Phân tích theo y học cổ truyền: Phế chủ khí, giúp cho quá trình chuyển hóa tân dịch và điều hòa huyết mạch. Tỳ hóa sinh ra khí hậu thiên, là vật chất cơ bản để tạo thành khí

huyết để nuôi dưỡng cơ thể. Chế phẩm Bồ phế Ngọc Thái trong thành phần có các vị thuốc như Bạch truật, Cam thảo, đã giúp bổ phế kiện tỳ, điều hòa khí huyết, nhờ vậy, khí huyết luôn được bổ sung, công năng tạng phủ nhờ đó mà ổn định, phát huy tốt chức năng nuôi dưỡng và bảo vệ cơ thể [7, 8].

Như vậy, Bồ phế Ngọc Thái không ảnh hưởng đến các chỉ số huyết học, cho thấy tính an toàn và khả năng thích ứng tốt của chế phẩm khi sử dụng kéo dài.

KẾT LUẬN

Chế phẩm Bồ phế Ngọc Thái khi uống với liều tối đa 150 mL/kg/ngày (gấp 12,5 lần liều tương đương trên lâm sàng ở người) không gây chết và không xuất hiện dấu hiệu bất thường trên chuột nhắt trắng. Do đó, chưa xác định được LD₅₀ và chưa ghi nhận độc tính cấp của chế phẩm theo phương pháp nghiên cứu.

Khi sử dụng chế phẩm với liều 7 mL/kg/ngày và 21 mL/kg/ngày liên tục trong 28 ngày, chuột cống trắng không có thay đổi bất thường về tình trạng chung, không ảnh hưởng đến thể trọng và không làm biến đổi các chỉ số huyết học.

Kết quả nghiên cứu bước đầu khẳng định tính an toàn của Bồ phế Ngọc Thái trên động vật thực nghiệm, tạo cơ sở cho các nghiên cứu sâu hơn về hiệu quả và an toàn trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990-2019: An update from the Global Burden of Disease Study 2019. *E Clinical Medicine*.
2. Hoàng Tiến Tuyên, Nguyễn Hữu Dương và Dương Văn Hiếu. Nghiên cứu xác định cơ cấu bệnh được thu dung và điều trị tại Khoa Truyền nhiễm, Bệnh viện Quân y 103 từ 2005 - 2010. *Tạp chí Y Dược học Quân sự*. 2011; 36(8):103-107.
3. Bộ Y tế. Hướng dẫn lập Thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu. *Thông tư số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27/10/2015*.
4. World Health Organization - WHO. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine. Geneva, Switzerland. 2000.
5. OECD. Test No.407: Repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents, OECD guidelines for the testing of chemicals, section 4: Health effects. 2008.
6. Bộ Y tế. Dược điển Việt Nam (Tái bản lần thứ 5). Nhà xuất bản Y học. 2018; 1-2.
7. Ruqiao L, Yueli C, Xuelan Z, et al. Rhizoma atractylodis macrocephalae: A review of photochemistry, pharmacokinetics and pharmacology. *Pharmazie*. 2020; 75(2):42-55.
8. Kim DG, Lee J, Kim W, An HJ, Lee JH, Chang J, Kang SH, Song YJ, Jeon YD, Jin JS. Assessment of the general toxicity of the glycyrrhiza new variety extract in rats. *Plants*. 2021; 10(6):1126.

NGHIÊN CỨU TỐI ƯU HÓA TẠO KHỐI TẾ BÀO CAR-T

Ngô Thu Hằng¹, Cần Văn Mão^{1*}

Tóm tắt

Mục tiêu: Tối ưu hóa quá trình đồng nuôi cấy tế bào CAR-T và aAPC 1D2 nhằm thu được số lượng và chất lượng tế bào CAR-T cao nhất. **Phương pháp nghiên cứu:** Tách tế bào đơn nhân máu ngoại vi (peripheral blood mononuclear cells - PBMC) từ mẫu máu tươi. Sau đó phân tích PBMC bằng máy flow cytometer BD Facslyric. Chuyển nạp cấu trúc CAR vào PBMC bằng máy Amaxa Nucleofector 2b với chương trình T-020. Đồng nuôi cấy CAR-T và aAPC 1D2 theo tỷ lệ 1:2 tế bào CAR-T sống. Phân tích biểu hiện CAR bằng real-time PCR. **Kết quả:** Ở ngày 7 và ngày 14, số lượng tế bào CAR-T đã tăng sinh lên rất nhiều lần so với ngày thứ 3. Khả năng tăng sinh của hai thể hệ tế bào CAR-T là tương đương nhau ở 14 ngày và có sự khác biệt từ ngày 21. Sau 28 ngày, lượng tế bào CAR-T iCasp9-IL15 (78,62%) thu được nhiều hơn so với CAR-T CD19RCD137 (66,23%), với $p > 0,05$. Kết quả ở ngày 28 cho thấy $\approx 97\%$ số tế bào CAR-T của cả hai thể hệ biểu hiện CAR trên bề mặt sau tăng sinh. **Kết luận:** Tế bào CAR-T tăng sinh hiệu quả trong 28 ngày đồng nuôi cấy cùng tế bào trình diện kháng nguyên nhân tạo và IL-2 với 4 lần bổ sung aAPC (ngày 1, 7, 14, 21). 97% tế bào thu nhận được biểu hiện phân tử CAR trên bề mặt.

Từ khóa: Tế bào CAR-T; Tế bào đơn nhân máu ngoại vi; Chuyển nạp.

STUDY ON OPTIMIZING THE PRODUCTION OF CAR-T CELL MASS

Abstract

Objectives: To optimize the co-culture process of CAR-T cells and aAPC 1D2 to obtain the highest quantity and quality of CAR-T cells. **Methods:** Separating peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from fresh blood samples. Then, PBMC was analyzed by a BD Facslyric flow cytometer. Transpositing CAR into PBMC using Amaxa Nucleofector 2b with T-020 program. Co-culture CAR-T and

¹Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Cần Văn Mão (canvanmao@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 10/3/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 11/4/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1248>

aAPC 1D2 at a ratio of 1:2X viable CAR-T cells. CAR expression was analyzed by real-time PCR. **Results:** On the 7th and 14th day, the number of CAR-T cells proliferated many times more than that on the 3rd day. The proliferative capacity of the two CAR-T cell generations was similar on the 14th day, and there was a difference from day 21. After 28 days, the number of iCasp9-IL15 CAR-T cells (78.62%) was higher than that of CD19CD137 CAR-T cells (66.23%) with $p > 0.05$. The results on day 28 showed that approximately 97% of CAR-T cells of both cell generations expressed CAR on the surface after proliferation. **Conclusion:** CAR-T cells proliferated effectively from the 28th day on co-culture with artificial antigen-presenting cells and IL-2, with aAPC supplementation of 4 times (1st, 7th, 14th, 21st day). The obtained cells expressed CAR molecules of 97% on the surface.

Keywords: CAR-T cell; Peripheral blood mononuclear cell; Transposition.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong cơ thể sống, các tế bào T được kích thích để tăng sinh và biệt hóa bởi các tế bào trình diện kháng nguyên như tế bào đuôi gai (DC). Tế bào T được kích hoạt bởi sự tương tác giữa các thụ thể tế bào T (TCR) và phức hợp hòa hợp mô chính nằm trên bề mặt tế bào DC và thông qua các phân tử đồng kích thích như CD28, 4-1BB và OX40 [1]. Để không phải nuôi cấy cùng với tế bào DC, một số phương pháp đã tạo ra các tế bào trình diện kháng nguyên nhân tạo để kích thích tự nhiên của tế bào T đã được phát triển và thực hiện [2].

Phương pháp chủ yếu được sử dụng để kích hoạt tế bào T cho các sản phẩm đang thử nghiệm lâm sàng là kích hoạt bằng các hạt thuận từ phủ kháng thể kháng CD3/CD28. Anti-CD3/CD28 mAbs và IL-2 đã được sử dụng đánh giá nhiều sản phẩm trong đó có KTE-019

của KITE Pharma (hiện nay được chấp thuận như Yescarta). Các nhóm đầu tiên báo cáo sử dụng các hạt từ tính trong các nghiên cứu được đánh giá là nghiên cứu của Deeks và CS về tế bào CAR-T chống gp120 trong điều trị HIV [3]. Nhiều nghiên cứu sử dụng phương pháp này có liên quan với các sản phẩm của Novartis và Juno Therapeutics CTL019 (hiện nay được phê duyệt là Kymriah) và JCAR014, JCAR015, JCAR017 và JCAR018. Tuy nhiên, để giảm chi phí sản phẩm, hiện tại nhiều nghiên cứu đã phát triển các phương thức khác như dùng kháng thể đơn dòng, dùng các Interleukin hoặc dùng tế bào nhân tạo trình diện kháng nguyên [4].

Nhằm hỗ trợ quá trình tăng sinh tế bào T ở quy mô lớn một cách hiệu quả, chúng tôi đã tạo và chọn được một dòng tế bào trình diện kháng nguyên nhân tạo (aAPC 1D2) biểu hiện mạnh cả 4 phân

từ CD19, CD64, CD86 và CD137, nghiên cứu được thực hiện nhằm: *Tối ưu hóa quá trình đồng nuôi cấy tế bào CAR-T và aAPC 1D2 theo các yếu tố tỷ lệ CAR-T:aAPC 1D2, số lần bổ sung aAPC và thời gian nuôi cấy nhằm thu nhận được số lượng và chất lượng tế bào CAR-T cao nhất có thể.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Tế bào K562 được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 (Biowest), Fetal Bovine Serum (Hyclone), CTS Optimizer T cell Expansion (Thermo Fisher). Sử dụng bộ kit SF Cell Line (Lonza), bộ kit Cell Line Nucleofector V (Lonza), bộ kit Ingenio Electroporation (Mirus Bio) làm chất chuyển nạp và mRNA SB (mã hóa sleeping beauty transposase) được phiên mã *in vitro* tại Phòng Thí nghiệm Kỹ thuật Gen, Trung tâm Nghiên cứu và Phát triển Công nghệ Sinh học, Trường Đại học Bách khoa Hà Nội.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Phương pháp tách PBMC*: Mẫu máu tươi được xử lý với 3mL Ficoll-Paque PREMIUM ($\rho = 1,077 \text{ g/mL}$) để loại bỏ hoàn toàn dịch nổi và tạo sinh khối tế bào. Sau đó, khối tế bào được hòa tan bằng 4mL môi trường nuôi cấy CTS Optimizer complete.

* *Phân tích PBMC*: Khối PBMC được quan sát dưới kính hiển vi soi ngược, đếm số lượng và tỷ lệ tế bào sống/chết bằng nhuộm trypan blue 0,4%. Sau đó, nhuộm tế bào với các kháng thể ở nồng độ cuối 1 - 10 $\mu\text{g/mL}$ trước khi ủ tế bào ở 4°C trong bóng tối. Tế bào sau đó được rửa sạch, hòa tan trong 300 μL FACS buffer và phân tích bằng máy flow cytometer BD Facslyric.

* *Chuyển nạp vào PBMC*: Nhuộm trypan blue 0,4%, đếm số lượng tế bào và tỷ lệ tế bào PBMC sống. Sau đó, 10^7 tế bào sống được rửa, loại bỏ hoàn toàn dịch nổi và hòa vào 5mL môi trường nuôi cấy có bổ sung bi từ Dynabeads CD3/CD28 (số lượng tế bào bằng với số bi từ). Sau 60 giờ nuôi cấy, bi từ được loại bỏ bằng nam châm. Sinh khối 2×10^7 tế bào được hòa tan bằng 100 μL dung dịch chuyển nạp P3 Primary Cells (Lonza) và 1 μg plasmid SB100X và 10 μg plasmid CD19RCD137/pSB. Hỗn hợp trên được chuyển vào cuvette chuyên dụng (Lonza) và chuyển nạp bằng máy Amaxa Nucleofector 2b với chương trình T-020.

* *Đồng nuôi cấy CAR-T và aAPC*: Hòa tan aAPC 1D2 về mật độ 10^7 tế bào/mL bằng môi trường CTS Optimizer T cell expansion. aAPC sau đó được bổ sung vào môi trường nuôi cấy CAR-T theo tỷ lệ 2X tế bào CAR-T sống.

* *Phân tích biểu hiện CAR bằng real-time PCR*: 10^6 tế bào sống được rửa sạch và tách mRNA bằng kit QIAamp RNA Blood Mini (Qiagen). Lượng RNA sau tách được định lượng bằng máy Qubit 4 Fluorometer (Thermo Fisher) và Qubit RNA assay kit (Thermo Fisher). RNA thu được được chuyển cDNA với Invitrogen™ SuperScript™ III Reverse Transcriptase. Sau đó, 10ng cDNA được sử dụng cho phản ứng phát hiện mức độ biểu hiện mRNA CAR với cặp mồi đặc hiệu [1, 2, 3, 4].

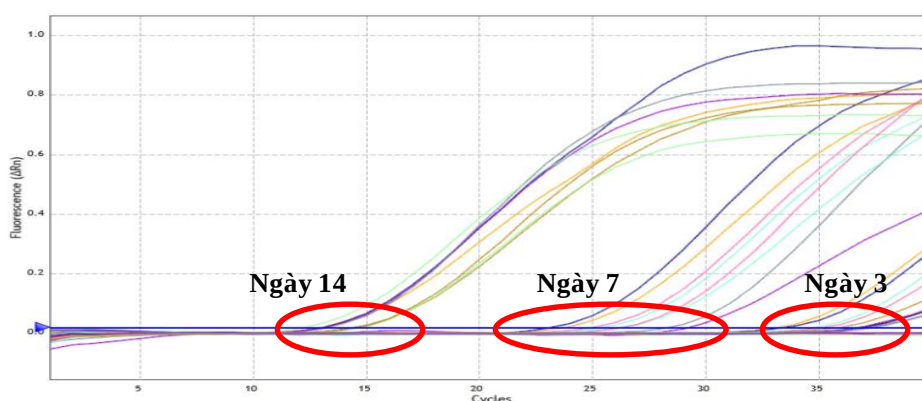
Các bước được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức tại Bệnh viện Quân y 103 (số 180/2021/CNChT-HĐĐĐ ngày 10/8/2021). Số liệu nghiên cứu được Ban chủ nhiệm đề tài Mã số: KC10.39/16-20 và Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

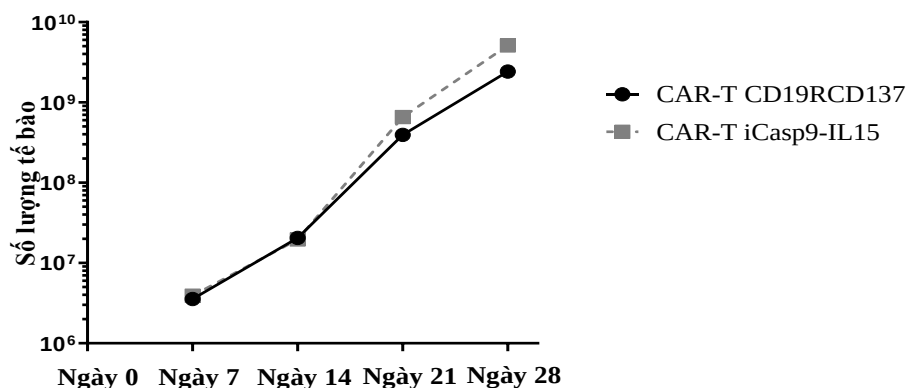
1. Phân tích biểu hiện CAR bằng real-time PCR



Hình 1. Phân tích biểu hiện CAR sau 3, 7 và 14 ngày đồng nuôi cấy CAR-T và aAPC bằng real-time PCR.

Kết quả cho thấy có sự tăng biểu hiện CAR khi đồng nuôi cấy CAR-T với tế bào trình diện kháng nguyên nhân tạo có CD19⁺. Ở ngày 3, sau 35 chu kỳ thì tín hiệu mới bắt đầu tách ra khỏi đường chuẩn. Ở ngày 7, chỉ cần sau 15 chu kỳ và ở ngày 14 thì chỉ cần < 15 chu kỳ đã thấy tín hiệu đạt tương tự như ngày 3 sau 35 chu kỳ. Điều này cho thấy ở các ngày 7 và ngày 14, số lượng tế bào CAR-T đã được tăng sinh lên rất nhiều lần so với ngày 3 và ngày càng nhiều tế bào có biểu hiện CAR trong quần thể môi trường nuôi cấy (Hình 1).

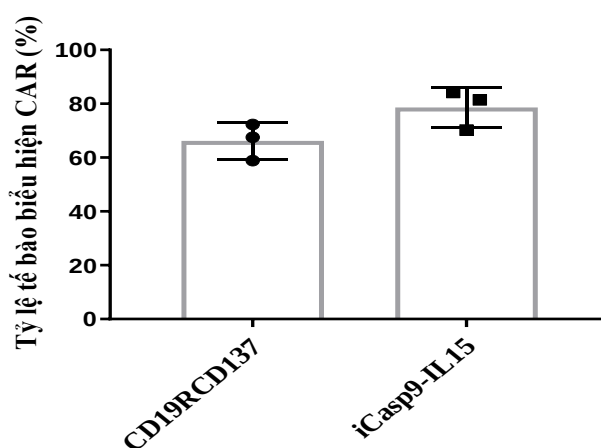
2. Tăng sinh CAR-T trong thời gian dài



Hình 2. Số tế bào CAR-T trong quá trình tăng sinh.

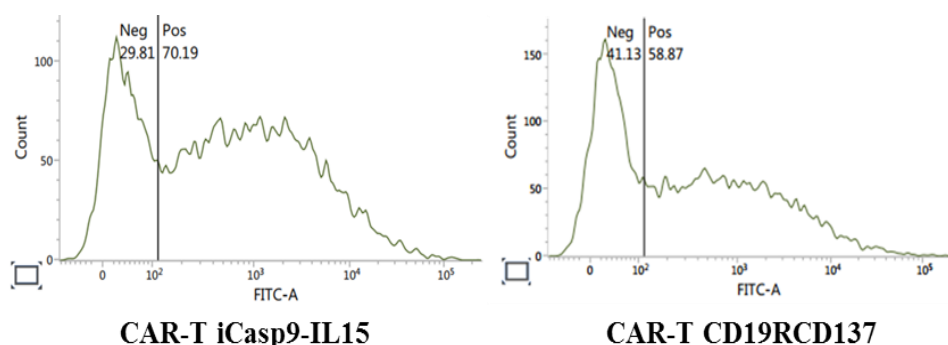
Kết quả cho thấy hai thể hệ tế bào CAR-T tăng sinh hiệu quả khi đồng nuôi cấy với aAPC 1D2 và IL-2, đạt $\approx 2,5 - 5 \times 10^9$ sau 28 ngày. Ngoài ra, khả năng tăng sinh của hai thể hệ tế bào CAR-T là tương đương nhau (trong 14 ngày đầu) và bắt đầu có sự khác biệt từ ngày 21. Sau 28 ngày, tuy lượng tế bào CAR-T iCasp9-IL15 thu được nhiều hơn so với CAR-T CD19RCD137, khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi sử dụng kiểm định T-test ($n = 3$) (Hình 2).

3. Phân tích biểu hiện CAR bằng flow cytometry



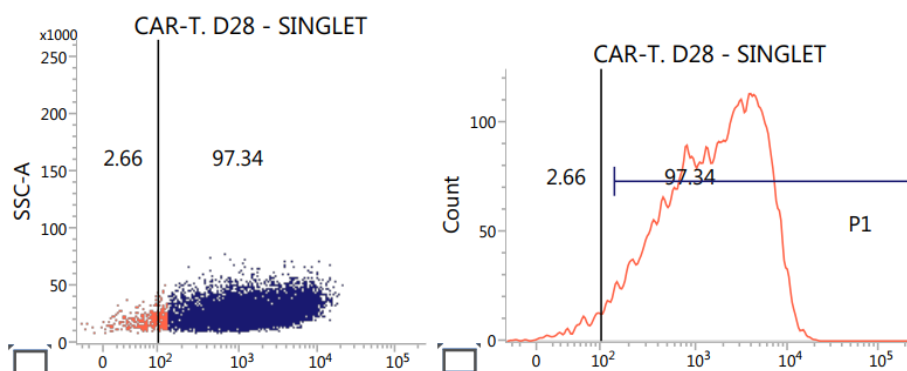
Hình 3. Tỷ lệ tế bào biểu hiện thụ thể CAR sau 21 ngày tăng sinh.

Kết quả cho thấy tỷ lệ tế bào biểu hiện CAR đạt $\approx 66,23\%$ đối với CAR-T CD19RCD137 và xấp xỉ $78,62\%$ đối với CAR-T iCasp9-IL15 (Hình 3).



Hình 4. Kết quả đại diện phân tích biểu hiện CAR bằng flow cytometry.

Kết quả flow cytometry cho thấy tỷ lệ biểu hiện CAR đối với dòng tế bào CAR-T CD19RCD137 là 58,87% và CAR-T iCasp9-IL15 là 70,10% (Hình 4).



Hình 5. Phân tích biểu hiện CAR trên bề mặt tế bào CAR-T thu nhận được 28 ngày tăng sinh.

Kết quả ở ngày 28 cho thấy $\approx 97\%$ số tế bào CAR-T của cả hai thể hệ thu nhận được biểu hiện CAR trên bề mặt sau tăng sinh (Hình 5).

BÀN LUẬN

1. Phân tích biểu hiện CAR bằng real-time PCR

Nhằm khẳng định tế bào CAR-T có khả năng tăng sinh khi nuôi cùng tế bào CD19⁺, chúng tôi đồng nuôi cấy PBMC không chuyển nạp (PBMC), CAR-T CD19RCD137, hoặc CAR-T iCasp9-IL15

(CAR-T) với tế bào CD19⁺ là aAPC 1D2 và tế bào Daudi. Sau 3, 7 và 14 ngày thu thập 10^6 tế bào sống, tách mRNA và phân tích real-time PCR với cặp mồi đặc hiệu cho vùng gene biểu hiện phân tử CAR [5]. Kết quả ở hình 1 cho thấy có sự tăng biểu hiện mRNA của CAR khi đồng nuôi cấy CAR-T với tế bào CD19⁺. Khi sử dụng cùng lượng

tế bào sống tách RNA, chuyển cDNA và cùng lượng cDNA đầu vào cho phản ứng real-time PCR. Ở ngày 3, sau 35 chu kỳ thì tín hiệu mới bắt đầu tách ra khỏi đường chuẩn. Trong khi đó ở ngày 7, chỉ cần sau 15 chu kỳ và ở ngày 14 thì chỉ cần < 15 chu kỳ đã thấy tín hiệu đạt tương tự như ngày 3 sau 35 chu kỳ. Điều này cho thấy ở các ngày 7 và ngày 14, số lượng tế bào CAR-T đã được tăng sinh mạnh mẽ so với ngày 3.

2. Tăng sinh CAR-T trong thời gian dài

Chúng tôi tăng sinh lượng lớn tế bào CAR-T thể hệ 2 và thể hệ 4 với tế bào trình diện kháng nguyên nhân tạo (tỷ lệ 1 CAR-T : 2 aAPC) và IL-2 (50 U/mL). Lượng tế bào sau mỗi chu kỳ bổ sung aAPC (7 ngày) được xác định bằng đếm tế bào sống và xác định tỷ lệ tế bào biểu hiện CAR bằng flow cytometry. Kết quả (Hình 2) cho thấy hai thể hệ tế bào CAR-T tăng sinh hiệu quả khi đồng nuôi cấy với aAPC 1D2 và IL-2, đạt $\approx 2,5 - 5 \times 10^9$ sau 28 ngày. Ngoài ra, không thấy sự khác biệt về khả năng tăng sinh của hai thể hệ tế bào CAR-T trong 14 ngày đầu. Ở ngày 21 và 28, số lượng tế bào CAR-T iCasp9-IL15 thu được nhiều hơn so với CAR-T CD19RCD137, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả thử nghiệm với nhiều lần đánh giá cho thấy

tốc độ tăng sinh của tế bào CAR-T ở cả hai thể hệ là tương đương trong thời gian hai tuần đầu của quá trình nuôi cấy. Nhưng sau hai tuần, tế bào CAR-T iCasp9-15 có tốc độ tăng sinh có xu hướng nhanh hơn so với tế bào CAR-T CD19RCD137. Điều này có thể do ở các ngày sau, khi lượng IL-15 tiết ra đủ lớn nó sẽ kích thích tế bào CAR-T tăng sinh mạnh hơn. Kết quả nghiên cứu này cũng tương tự như trong một số nghiên cứu khác, các tác giả thấy khi nuôi cấy tế bào CAR-T cùng với các hạt tự có chứa kháng thể kháng CD3 hoặc CD28 hoặc IL-2, tế bào CAR-T sẽ có tốc độ tăng sinh mạnh hơn [6, 7].

3. Phân tích biểu hiện CAR bằng flow cytometry

Sau 21 ngày tăng sinh, biểu hiện CAR của tế bào CAR-T CD19RCD137 và iCasp9-IL15 được đánh giá bằng sử dụng kháng thể kháng CD19 gắn FITC và phân tích bằng hệ thống máy đếm tế bào dòng chảy flow cytometry. Kết quả (Hình 3) cho thấy biểu hiện CAR đạt $\approx 66,23\%$ đối với CAR-T CD19RCD137 và xấp xỉ $78,62\%$ đối CAR-T iCasp9-IL15. Ở ngày 28, biểu hiện CAR trên bề mặt tế bào CAR-T sau tăng sinh được phân tích bằng flow cytometry cho thấy $\approx 97\%$ số tế bào CAR-T của cả hai thể hệ thu nhận được biểu hiện CAR trên bề mặt.

Kết quả nghiên cứu cho thấy tế bào CAR-T khi nuôi cấy cùng tế bào aAPC có khả năng tăng sinh với số lượng lớn và theo thời gian, các tế bào aAPC bị tế bào CAR-T tiêu diệt có tỷ lệ còn lại rất thấp (< 3% tại thời điểm ngày 28), trong môi trường nuôi cấy chỉ chủ yếu còn lại là tế bào CAR-T. Kết quả này cũng được nhận thấy trong các nghiên cứu trước đây khi sử dụng tế bào trình diện kháng nguyên nhân tạo để tăng sinh tế bào CAR-T [8].

KẾT LUẬN

Tế bào CAR-T tăng sinh hiệu quả trong 28 ngày đồng nuôi cấy với tế bào trình diện kháng nguyên nhân tạo có CD19⁺ và IL-2. Sau 28 ngày nuôi cấy với 4 lần bổ sung aAPC (ngày 1, 7, 14, 21), 97% tế bào thu nhận được biểu hiện phân tử CAR trên bề mặt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chen L, Flies DBJNri. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. 2013; 13(4):227-242.
2. Levine BJCgt. (2015). Performance-enhancing drugs: Design and production of redirected chimeric antigen receptor (CAR) T cells. 2015; 22(2):79-84.
3. Deeks SG, Wagner B, Anton PA, et al. A phase II randomized study of

HIV-specific T-cell gene therapy in subjects with undetectable plasma viremia on combination antiretroviral therapy. 2002; 5(6):788-797.

4. Vormittag P, Gunn R, Ghorashian S, et al. A guide to manufacturing CAR T cell Therapies. 2018; 53:164-181.

5. Wang H, Du X, Chen WH, et al. Establishment of a quantitative polymerase chain reaction assay for monitoring chimeric antigen receptor T cells in peripheral blood. *Transplantation Proceedings*. 2018; 50(1):104-109.

6. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, et al. Phase 1 results of ZUMA-1: A multicenter study of KTE-C19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma. 2017; 25(1):285-295.

7. Gargett T, Brown MPJC. Different cytokine and stimulation conditions influence the expansion and immune phenotype of third-generation chimeric antigen receptor T cells specific for tumor antigen GD2. 2015; 17(4):487-495.

8. Singh H, Figliola MJ, Dawson MJ, et al. Manufacture of clinical-grade CD19-specific T cells stably expressing chimeric antigen receptor using Sleeping Beauty system and artificial antigen presenting cells. 2013; 8(5):e64138.

**ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ẢNH HƯỞNG CỦA CHẾ PHẨM
ĐINH TÂM NGỌC THÁI TỚI MỘT SỐ CHỈ SỐ HUYẾT HỌC
TRÊN NGHIÊN CỨU THỰC NGHIỆM**

Nguyễn Thị Ngọc Quyên^{1,2}, Nguyễn Thanh Hà Tuấn^{2}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu độc tính cấp của chế phẩm Đinh tâm Ngọc Thái (ĐTNT) trên chuột nhắt trắng Swiss và ảnh hưởng của chế phẩm tới một số chỉ số huyết học trên chuột cống trắng Wistar thực nghiệm. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu độc tính cấp theo phương pháp Litchfield-Wilcoxon. Nghiên cứu ảnh hưởng của ĐTNT đến một số chỉ số huyết học theo hướng dẫn của WHO. **Kết quả:** Chuột nhắt trắng được uống chế phẩm ĐTNT liều từ 25 mL/kg (tương đương 186,90g dược liệu/kg thể trọng) đến 150 mL/kg (tương đương 101,40g dược liệu/kg thể trọng), theo dõi sau uống thuốc 72 giờ và sau 7 ngày không thấy có chuột chết. Chuột cống trắng được uống ĐTNT liên tục trong 28 ngày với liều 7 mL/kg/ngày (tương đương 4,732g dược liệu/kg/ngày) và 21 mL/kg/ngày (tương đương 14,196g dược liệu/kg/ngày) không ảnh hưởng đến các chỉ số huyết học. **Kết luận:** Chế phẩm ĐTNT không thể hiện độc tính cấp và không làm thay đổi một số chỉ số huyết học trên chuột cống trắng thực nghiệm.

Từ khóa: Đinh tâm Ngọc Thái; Độc tính cấp; Chỉ số huyết học.

**EVALUATION OF ACUTE TOXICITY AND EFFECTS OF
DINH TAM NGOC THAI FORMULATION
ON SOME HEMATOLOGICAL PARAMETERS
IN AN EXPERIMENTAL STUDY**

Abstract

Objectives: To investigate the acute toxicity of the Dinh tam Ngoc Thai (DTNT) formulation in Swiss albino mice and the effects of the formulation on certain hematological parameters in experimental Wistar rats. **Methods:** Acute toxicity was studied using the Litchfield-Wilcoxon method. The effects of DTNT on some

¹Viện Y học Cổ truyền Quân Đội

²Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thanh Hà Tuấn (nguyentuan000010@gmail.com)

Ngày nhận bài: 17/3/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/4/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1262>

hematological parameters were studied according to WHO guidelines.

Results: Swiss albino mice were administered the DTNT formulation at doses ranging from 25 mL/kg (equivalent to 186.90g of medicinal herbs/kg body weight) to 150 mL/kg (equivalent to 101.40g of medicinal herbs/kg body weight). No mortality was observed during the 72-hour monitoring period and the subsequent 7 days. Wistar rats were administered DTNT continuously for 28 days at doses of 7 mL/kg/day (equivalent to 4.732g of medicinal herbs/kg/day) and 21 mL/kg/day (equivalent to 14.196g of medicinal herbs/kg/day), with no effects on hematological parameters. **Conclusion:** The DTNT formulation did not exhibit acute toxicity and did not alter certain hematological parameters in experimental Wistar rats.

Keywords: Dinh tam Ngọc Thai; Acute toxicity; Hematological parameter.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngủ là trạng thái sinh lý thiết yếu và là một phần không thể thiếu của cuộc sống, mang lại lợi ích lớn cho sức khỏe. Một giấc ngủ tốt sẽ giúp phục hồi chức năng của các cơ quan trong cơ thể [1, 2]. Mất ngủ đang là chứng bệnh ngày càng phổ biến, trở thành mối quan tâm lớn trong xã hội hiện đại. Trên toàn thế giới, có 1/3 - 2/3 số người trưởng thành có triệu chứng mất ngủ ở các mức độ khác nhau và khoảng 10 - 15% có mất ngủ mạn tính với các hậu quả ban ngày. Theo tác giả Bùi Quang Huy, mỗi năm có khoảng 30 - 45% số bệnh nhân trưởng thành tại Việt Nam gặp tình trạng mất ngủ. Mất ngủ ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống, nếu không được điều trị sẽ làm tăng nguy cơ các rối loạn tâm thần, bệnh lý

tim mạch [3, 4]. Từ bài thuốc kinh nghiệm “An thần định trí QY” gồm các vị Lạc tiên, Táo nhân, Bạch linh, Đan sâm, Sinh địa, Mạch môn, Bá tử nhân, Viễn chí, Mẫu lệ, Đảng sâm, Mộc hương, Đương quy, Sài hồ, Cam thảo đã được đánh giá trên thực nghiệm cho thấy tính an toàn của bài thuốc [5], Công ty Cổ phần Y Dược Ngọc Thái đã nghiên cứu chiết xuất tạo ra chế phẩm DTNT với mục đích hiện đại hóa dạng bào chế thuốc y học cổ truyền, nhằm tối ưu hóa hiệu quả điều trị, thuận tiện cho người bệnh sử dụng thuốc. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Đánh giá độc tính cấp và ảnh hưởng tới một số chỉ số huyết học trên động vật thực nghiệm để đánh giá tính an toàn của chế phẩm DTNT một cách khoa học nhất.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Chất liệu nghiên cứu:* Chế phẩm ĐTNT của Công ty Cổ phần Y Dược Ngọc Thái. Thành phần trong 50mL chế phẩm chiết xuất từ 33,8g hỗn hợp thuốc gồm Lạc tiên (*Herba Passiflorae foetidae*) 5g; Táo nhân (*Zizyphus jujuba* Lamk) 4,5g; Bạch linh (*Poria cocos* Wolf) 4,5g; Đan sâm (*Radix Salviae multiorrhizae*) 4,5g; Sinh địa (*Radix Rehmania glutinosa*) 4g; Mạch môn (*Radix Ophiopogoni*) 3g; Bá tử nhân (*Semen Thuja orientalis*) 2g; Viễn chí (*Radix Polygalae*) 1,5g; Mẫu lệ (*Concha Ostreae*) 1,4g; Đảng sâm (*Radix Codonopsis*) 1,25g; Mộc hương (*Radix Saussureae lappae*) 800mg; Đương quy (*Radix Angelicae Sinensis*) 600mg; Sài hồ (*Radix Bupleurum chinensis*) 550mg; Cam thảo (*Radix et Rhizoma Glycyrrhiza*) 200mg. Phụ liệu: Nước tinh khiết, chất điều chỉnh độ acid (acid citric), chất bảo quản (natri benzoat).

Liều dùng: Dự kiến trên lâm sàng cho người lớn là 50 mL/ngày, tương đương 33,8g dược liệu/người/ngày ở người 50kg thể trọng. Như vậy, liều dùng trên người là 1 mL/kg thể trọng/ngày tương đương 0,676g dược liệu/kg/ngày. Liều dùng cho chuột được tính liều dựa trên cơ sở liều dùng kinh nghiệm trên người. Liều ngoại suy trên

chuột cống (hệ số 7) là 7 mL/kg/ngày tương đương 4,732g dược liệu/kg/ngày, trên chuột nhắt (hệ số 12) là 12 mL/kg/ngày tương đương 8,112g dược liệu/kg thể trọng/ngày [6].

Chuột được cho uống cường bức (mẫu thử được đưa trực tiếp vào dạ dày chuột) bằng kim cong đầu tù chuyên dụng. Đối với thử nghiệm độc tính cấp, để nâng cao liều dùng cho chuột, chế phẩm được cô đặc lại bằng cô quay chân không đến khi còn 1/2 thể tích ban đầu.

* *Đối tượng nghiên cứu:* Nghiên cứu sử dụng 50 chuột nhắt trắng dòng Swiss trưởng thành (7 - 8 tuần tuổi, khỏe mạnh, cân nặng 18 - 22g, cả hai giống) và 30 chuột cống trắng dòng Wistar trưởng thành (8 - 10 tuần tuổi, khỏe mạnh, cân nặng 180 - 200g, cả hai giống). Động vật được nuôi tại phòng nuôi động vật thí nghiệm của Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y, trong điều kiện nhiệt độ 24 - 27°C, độ ẩm 50 - 60%, chu kỳ sáng/tối 12 giờ/12 giờ chiếu sáng từ 6 - 18 giờ.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu:* Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 6/2024 - 12/2024 tại Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y.

* *Thiết bị, hóa chất:* Máy phân tích huyết học Humancout 30TS (hãng Human, Đức); hóa chất xét nghiệm huyết học (hãng Human, Đức); kim

cong đầu tù chuyên dụng dùng cho chuột uống thuốc (Nhật Bản).

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Nghiên cứu độc tính cấp trên chuột nhắt trắng Swiss*: Xác định độc tính cấp và liều gây chết 50% số chuột thí nghiệm (LD₅₀) của chế phẩm ĐTNT trên chuột nhắt trắng qua đường uống bằng phương pháp Litchfield - Wilcoxon [6] và theo hướng dẫn của WHO [7].

Chuột được nhịn ăn 12 giờ trước uống thuốc (vẫn cho uống nước đầy đủ), sau đó 50 chuột được chia thành 5 lô (10 con/lô) và cho uống chế phẩm với liều tăng dần. Theo dõi số chuột chết trong 72 giờ đầu và tình trạng chung (ăn uống, thần kinh, vận động, bài tiết...), theo dõi trong 7 ngày tiếp theo sau khi uống thuốc. Nếu chuột chết sẽ được mổ để đánh giá đại thể tổn thương của các cơ quan (vi thể nếu cần). Từ đó xác định liều cao nhất không gây chết (0%), liều thấp nhất gây chết hoàn toàn (LD₁₀₀) và các liều trung gian, dựa trên dữ liệu này xây dựng đồ thị tuyến tính của chế phẩm.

* *Nghiên cứu ảnh hưởng của chế phẩm ĐTNT lên chức năng tạo máu ở chuột cống trắng Wistar theo đường uống*:

Chuột cống trắng, thuần chủng, 30 con, chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô chứng: Uống nước cất 10 mL/kg/ngày.

- Lô thử 1: Uống mẫu thử liều 7 mL/kg/ngày (tương đương 4,732g được liệu/kg/ngày)

- Lô thử 2: Uống mẫu thử liều 21 mL/kg/ngày (tương đương 14,196g được liệu/kg/ngày).

Chuột được cho uống chế phẩm ĐTNT hoặc nước cất (tùy theo lô) mỗi ngày một lần vào 8 giờ sáng trong 28 ngày. Đánh giá chức năng tạo máu qua các chỉ số huyết học (số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, tiểu cầu) tại các thời điểm: Trước khi uống (D0), ngày 14 (D14) và ngày 28 (D28).

* *Xử lý số liệu*: Số liệu được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và SPSS 22.2, được trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm SD$, phân tích thống kê được thực hiện bằng thuật toán T-test student và One-way Anova để so sánh giá trị trung bình.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu trên động vật của Học viện Quân y theo Quyết định số 01/2014/CNChT-HĐĐĐĐV ngày 28/6/2024. Số liệu nghiên cứu được Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Độc tính cấp

Bảng 1. Độc tính cấp của chế phẩm ĐTNT trên chuột nhắt trắng.

Lô chuột	Số chuột	TT uống (mL/10g/lần)	CD mẫu	SL uống	Liều dùng mL CP/kg/ngày g DL/kg/ngày		Số chuột sống/chết sau 72 giờ/7 ngày
Lô 1	10	0,25mL	Không	1	25mL	16,90g	10/0
Lô 2	10	0,25mL	Không	2	50mL	33,80g	10/0
Lô 3	10	0,25mL	Không	3	75mL	50,70g	10/0
Lô 4	10	0,25mL	Có	2	100mL	67,60g	10/0
Lô 5	10	0,25mL	Có	3	150mL	101,40g	10/0

(TT: Thể tích; CD: Cô đặc; SL: Số lần; CP: Chế phẩm; DL: Dược liệu)

Chuột được cho uống mẫu thử với các mức liều từ 25mL chế phẩm/kg (tương đương 186,90g dược liệu/kg thể trọng) đến 150mL chế phẩm/kg (tương đương 101,40g/kg thể trọng). Theo dõi sau uống thuốc 72 giờ và sau 7 ngày, không thấy có chuột chết. Trong ngày đầu sau khi uống mẫu thử, chuột ở các lô dùng liều cao (lô 4, lô 5) có biểu hiện giảm hoạt động và xù lông nhẹ, nhưng từ ngày thứ hai trở đi, tất cả đều trở lại ăn uống, hoạt động bình thường, ngoài ra không có biểu hiện bất thường khác. Liều có tác dụng trên chuột nhắt trắng là 12 mL/kg/ngày. Chuột đã dùng đến mức liều 150 mL/kg thể trọng, nghĩa là gấp 12,5 lần nhưng không có chuột nào chết hoặc biểu hiện dấu hiệu độc tính.

2. Đánh giá ảnh hưởng của chế phẩm ĐTNT lên chức năng tạo máu

Bảng 2. Ảnh hưởng của chế phẩm ĐTNT lên số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột ($\bar{X} \pm SD$).

Chỉ tiêu	Thời điểm	Lô chứng ⁽¹⁾	Lô thử 1 ⁽²⁾	Lô thử 2 ⁽³⁾	p
Số lượng hồng cầu (Tetra/L)	D0 ^(a)	9,1 $\pm$ 0,46	9,39 $\pm$ 0,98	8,69 $\pm$ 0,90	p ₂₋₁ > 0,05
	D14 ^(b)	8,48 $\pm$ 1,06	9,10 $\pm$ 0,66	9,07 $\pm$ 1,13	p ₃₋₁ > 0,05
	D28 ^(c)	8,98 $\pm$ 0,77	8,85 $\pm$ 0,80	9,32 $\pm$ 0,56	p ₃₋₂ > 0,05
	P _{trong cùng lô}	p _{b-a} > 0,05; p _{c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			
Hàm lượng huyết sắc tố (g/dL)	D0 ^(a)	159,70 $\pm$ 10,89	163,30 $\pm$ 18,86	159,40 $\pm$ 3,06	p ₂₋₁ > 0,05
	D14 ^(b)	150,70 $\pm$ 12,29	153,90 $\pm$ 15,76	151,30 $\pm$ 19,44	p ₃₋₁ > 0,05
	D28 ^(c)	155,20 $\pm$ 13,65	152,70 $\pm$ 16,41	159,80 $\pm$ 6,91	p ₃₋₂ > 0,05
	P _{trong cùng lô}	p _{b-a} > 0,05; p _{c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			

Kết quả cho thấy số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05) khi so sánh trong cùng lô ở các thời

điểm D0, D14 và D28, cũng như so sánh giữa các lô trong cùng một thời điểm đánh giá.

Bảng 3. Ảnh hưởng của chế phẩm ĐTNT lên hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột ($\bar{X} \pm SD$).

Chỉ tiêu	Thời điểm	Lô chứng ⁽¹⁾	Lô thử 1 ⁽²⁾	Lô thử 2 ⁽³⁾	p
Hematocrit (%)	D0 ^(a)	44,41 $\pm$ 3,35	46,06 $\pm$ 5,41	43,57 $\pm$ 0,77	$p_{2-1} > 0,05$
	D14 ^(b)	43,18 $\pm$ 3,54	42,67 $\pm$ 5,05	40,18 $\pm$ 5,48	$p_{3-1} > 0,05$
	D28 ^(c)	43,24 $\pm$ 4,96	42,88 $\pm$ 5,44	43,95 $\pm$ 2,95	$p_{3-2} > 0,05$
	P trong cùng lô	$p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			
Thể tích trung bình hồng cầu (fl)	D0 ^(a)	47,40 $\pm$ 4,79	49,20 $\pm$ 3,52	48,50 $\pm$ 5,30	$p_{2-1} > 0,05$
	D14 ^(b)	47,20 $\pm$ 3,43	46,40 $\pm$ 4,58	45,80 $\pm$ 3,01	$p_{3-1} > 0,05$
	D28 ^(c)	48,10 $\pm$ 1,29	47,20 $\pm$ 3,65	47,40 $\pm$ 2,17	$p_{3-2} > 0,05$
	P trong cùng lô	$p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			

Kết quả từ bảng 2 cho thấy, hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột khi so sánh giữa các thời điểm đánh giá trong cùng một lô, cũng như giữa các lô tại cùng một thời điểm đánh giá thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 4. Ảnh hưởng của chế phẩm ĐTNT lên số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu trong máu chuột ($\bar{X} \pm SD$).

Chỉ tiêu	Thời điểm	Lô chứng ⁽¹⁾	Lô thử 1 ⁽²⁾	Lô thử 2 ⁽³⁾	p
Số lượng bạch cầu (G/L)	D0 ^(a)	8,65 $\pm$ 1,18	9,50 $\pm$ 1,28	13,28 $\pm$ 10,92	$p_{2-1} > 0,05$
	D14 ^(b)	8,48 $\pm$ 0,85	9,14 $\pm$ 1,04	8,61 $\pm$ 1,07	$p_{3-1} > 0,05$
	D28 ^(c)	8,91 $\pm$ 2,24	8,90 $\pm$ 1,52	9,52 $\pm$ 2,68	$p_{3-2} > 0,05$
	P trong cùng lô	$p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			
Số lượng tiểu cầu (G/L)	D0 ^(a)	630,00 $\pm$ 90,11	587,30 $\pm$ 207,19	547,00 $\pm$ 27,39	$p_{2-1} > 0,05$
	D14 ^(b)	556,60 $\pm$ 102,98	469,20 $\pm$ 88,01	520,90 $\pm$ 108,16	$p_{3-1} > 0,05$
	D28 ^(c)	579,50 $\pm$ 75,90	499,60 $\pm$ 94,47	558,00 $\pm$ 39,40	$p_{3-2} > 0,05$
	P trong cùng lô	$p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			

Kết quả cho thấy khi so sánh trong cùng lô thì lô chứng, lô thử 1 và lô thử 2 ở ba thời điểm đánh giá D0, D14, D18 cũng như so sánh giữa các lô trong cùng một thời điểm đánh giá, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu độc tính cấp cho thấy chế phẩm ĐTNT an toàn trên chuột nhắt trắng khi dùng đường uống. Với liều lượng tăng dần từ 25mL chế phẩm/kg (tương đương 186,90g dược liệu/kg thể trọng) đến 150mL chế phẩm/kg (tương đương 101,40g/kg thể trọng), không ghi nhận trường hợp chuột chết sau 72 giờ theo dõi và trong 7 ngày tiếp theo. Mặc dù có một số biểu hiện thoáng qua như giảm vận động, xù lông ở các lô dùng liều cao trong 24 giờ đầu, nhưng các triệu chứng này tự hồi phục nhanh chóng.

Nghiên cứu cũng cho thấy việc sử dụng chế phẩm ĐTNT liên tục trong 28 ngày trên chuột cống trắng, với liều 7 mL/kg/ngày (tương đương 4,732g dược liệu/kg/ngày) và 21 mL/kg/ngày (tương đương 14,196g dược liệu/kg/ngày), không gây ảnh hưởng đến một số chỉ số huyết học. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt nào về số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu giữa các lô thử 1, lô thử 2 và lô chứng tại các thời điểm trước khi uống thuốc, ngày 14 và ngày 28 sau dùng thuốc. Điều này cho thấy chế phẩm ĐTNT không gây ra các tác động tiêu cực đến chức năng tạo máu của chuột trong điều kiện thí nghiệm.

Kết quả về tính an toàn của ĐTNT có thể giải thích dựa trên thành phần của

nó. Các dược liệu cấu tạo nên bài thuốc trong chế phẩm đều là dược liệu hầu như không có độc tính. Trong các vị thuốc cấu thành nên bài thuốc đáng chú ý được báo cáo có thể hiện độc tính LD50 là Cam thảo. Mặc dù Cam thảo (*Radix et Rhizoma Glycyrrhiza*) được báo cáo có LD50 đường uống trên chuột nhắt là 14,2 - 18 g/kg [8], nhưng lượng Cam thảo được sử dụng trong chế phẩm chỉ là 200 mg/kg trong 50mL, tương đương 4 mg/kg trong 1mL chế phẩm ở người 50kg. Khi quy đổi ra liều dùng trên chuột nhắt, con số này chỉ là 48 mg/kg, thấp hơn 295,83 lần so với LD50 đã được công bố. Kết hợp sử dụng các dược liệu với liều lượng được khuyến cáo và tuân thủ các nguyên tắc phối hợp thuốc trong y học cổ truyền càng làm tăng thêm tính an toàn của chế phẩm. Kết quả của nghiên cứu này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu trước đây về tính an toàn của bài thuốc “An thần định trí QY” [5], không chỉ cung cấp bằng chứng khoa học ban đầu về tính an toàn của chế phẩm mà còn là cơ sở để tiến hành các nghiên cứu trên lâm sàng tiếp theo.

KẾT LUẬN

Chế phẩm ĐTNT không thể hiện độc tính cấp trên chuột nhắt trắng, dù đã uống đến liều tối đa 150mL chế phẩm/kg (tương đương 101,40g/kg thể trọng) gấp 12,5 lần liều dự kiến có tác dụng.

Chế phẩm ĐTNT không ảnh hưởng đến một số chỉ số huyết học khi cho chuột cống trắng uống liều 7 mL/kg/ngày (tương đương 4,732g dược liệu/kg/ngày) và 21 mL/kg/ngày (tương đương 14,196g dược liệu/kg/ngày) liên tục trong 28 ngày.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin cảm ơn Bộ Môn - Khoa Y học Cổ truyền, Bệnh viện Quân y 103 và Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Tâm thần - Trường Đại học Y Hà Nội. Rối loạn giấc ngủ không thực tồn. *Giáo trình Bệnh học Tâm thần*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2016; 96-102.
2. Nguyễn Văn Chương. Thực hành lâm sàng thần kinh học (triệu chứng học). Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2004; 81.
3. Bộ môn thần kinh - Trường Đại học Y Hà Nội. Các rối loạn giấc ngủ. *Bệnh học Thần kinh (Giáo trình đào tạo Sau Đại học)*. Nhà xuất bản Y học. Hà Nội. 2022; 649-655.
4. Bùi Quang Huy. Rối loạn giấc ngủ. Nhà xuất bản Y học. Hà Nội. 2019; 7.
5. Hoàng Thị Thuỷ, Lưu Trường Thanh Hưng, Nguyễn Thanh Hà Tuấn. Đánh giá độc tính cấp và ảnh hưởng của bài thuốc “An thần định trí QY” đối với thể trạng chung và các chỉ số huyết học trên động vật thực nghiệm. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023; 531(1).
6. Bộ Y tế. Hướng dẫn lập Thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu. Thông tư số 141/QĐ-K2ĐT, ngày 27/10/2015. 2015.
7. World Health Organization. General Guidelines for Methodologies on research and evaluation of traditional medicine, Geneva, Switzerland. 2000.
8. Gaber El-Saber Batiha, Amany Magdy Beshbishy, Amany El-Mleeh, Mohamed M. Abdel-Daim, and Hari Prasad Devkota. Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of glycyrrhiza glabra L. (Fabaceae). *Biomolecules*. 2020; 10:352.

**CHUYỂN NẠP CÁC CẤU TRÚC PLASMID
VÀ MINICIRCLE SLEEPING BEAUTY VÀO TẾ BÀO LYMPHO T
BẰNG CÔNG NGHỆ NUCLEOFECTOR**

Cần Văn Mão^{1}, Ngô Thu Hằng¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Chuyển nạp các cấu trúc plasmid và minicircle Sleeping Beauty (SB) trong chuyển nạp thụ thể kháng nguyên chimeric (Chimeric Antigen Receptor - CAR) vào tế bào T bằng công nghệ Nucleofector. **Phương pháp nghiên cứu:** Mẫu máu tươi được xử lý và tách tế bào đơn nhân máu ngoại vi (Peripheral Blood Mononuclear Cells - PBMC) rồi đếm tế bào và phân tích bằng flow cytometry, sau đó chuyển nạp plasmid và minicircle tạo CAR-T tương ứng. Cuối cùng, đánh giá hiệu quả chuyển nạp bằng phân tích flow cytometry. **Kết quả:** Hiệu suất chuyển nạp của cấu trúc plasmid CAR-T CD19RCD137/pSB thế hệ 2 (25,88%) cao hơn cấu trúc CAR-T iCasp9-IL15/pSB thế hệ 4 (14,72%), cấu trúc minicircle CAR-T CD19RCD137/pSB (35,12%) cao hơn CAR-T iCasp9-IL15/pSB (23,48%) với $p < 0,05$. Tỷ lệ tế bào sống sau chuyển nạp của CAR-T CD19RCD137/pSB thế hệ 2 (48,9%) cao hơn so với CAR-T iCasp9-IL15/pSB thế hệ 4 (25,4%), minicircle CAR-T CD19RCD137/pSB (35,12%) cao hơn CAR-T iCasp9-IL15/pSB (23,48%) với $p < 0,05$. Sự tăng sinh của tế bào (4 ngày) với IL-2 (100 U/mL) chứng minh quần thể PBMC vẫn giữ được chức năng sau quá trình chuyển nạp. **Kết luận:** Đã chuyển nạp và tạo thành công khối tế bào CAR-T dựa trên các cấu trúc plasmid và minicircle thế hệ 2 và 4, tạo nền tảng cho các thí nghiệm tăng sinh và đánh giá chức năng tế bào T.

Từ khóa: Plasmid Sleeping Beauty; Minicircle Sleeping Beauty; Công nghệ Nucleofector.

¹Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Cần Văn Mão (canvanmao@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 27/3/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/4/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1273>

TRANSPOSITION OF SLEEPING BEAUTY PLASMID AND MINICIRCLE INTO T CELLS USING NUCLEOFECTOR TECHNOLOGY**Abstract**

Objectives: To study the transposition of Sleeping Beauty plasmid and minicircle in the transposition of chimeric antigen receptors into T cells using Nucleofector technology. **Methods:** Fresh blood samples were processed and separated into peripheral blood mononuclear cells (PBMC), then these cells were counted and analyzed by flow cytometry, and the transpositions of plasmid and minicircle were conducted to create CAR-T. Finally, the transposition efficiency was evaluated by flow cytometry analysis. **Results:** The transposition efficiency of the second-generation CAR-T CD19RCD137/pSB plasmid construct (25.88%) was higher than that of the fourth-generation iCasp9-IL15/pSB CAR-T (14.72%), and the minicircle CAR-T CD19RCD137/pSB (35.12%) was higher than that of the iCasp9-IL15/pSB CAR-T (23.48%), with $p < 0.05$. The viable cell rate of the second-generation CD19RCD137/pSB CAR-T (48.9%) was higher than that of the fourth-generation iCasp9-IL15/pSB CAR-T (25.4%), and the minicircle CD19RCD137/pSB CAR-T (35.12%) was higher than that of the iCasp9-IL15/pSB CAR-T (23.48%) with $p < 0.05$. Cell proliferation results (4 days) with IL-2 (100 U/mL) demonstrated that the PBMC population retained its function after the transposition. **Conclusion:** The transposition of CAR-T cell blocks based on the second- and fourth-generation plasmid and minicircle was successfully conducted, creating a foundation for proliferation experiments and testing T cell function.

Keywords: Sleeping Beauty plasmid; Sleeping Beauty minicircle; Nucleofector technology.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Y học phân tử đã bước vào thời đại công nghệ cao cung cấp các phương pháp điều trị nhiều bệnh di truyền phức tạp thông qua các sản phẩm thuốc tế bào được biến đổi gene. Để có thể ứng dụng lâm sàng đòi hỏi khả năng tích hợp ổn định thông tin di truyền thông qua các vector chuyển gene một cách an toàn,

hiệu quả và khả thi về mặt kinh tế [1]. Khả năng chuyển nạp các gene tự nhiên hoặc tổng hợp vào các loại tế bào soma của con người cung cấp cơ sở công nghệ cho liệu pháp gene để điều trị nhiều bệnh lý di truyền và mắc phải và cho phép công nghệ gene, các sản phẩm y tế thuộc tế bào với nhiều các thuộc tính và chức năng mới để sử dụng như công cụ

phục vụ chẩn đoán và trị liệu trong y học. Đại đa số (70%) hệ thống phân chuyển nạp gene được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra về liệu pháp gene dựa trên các vector virus, và chỉ một tỷ lệ nhỏ các thử nghiệm sử dụng hệ thống chuyển nạp không qua vector virus, chủ yếu là plasmid trần không tích hợp DNA, mà chỉ cung cấp biểu hiện gene nhất thời, không bền vững [2, 3].

Hiện nay, có rất nhiều phương pháp chuyển gene có thể được áp dụng vào tế bào T như tải nạp bằng vector virus, transposons, mRNA hoặc sử dụng hạt nano, liposome, kỹ thuật xung điện (electroporation)... Tuy nhiên, có hai loại phương pháp chính đã được thử nghiệm lâm sàng là tải nạp bằng virus và transposon kết hợp với kỹ thuật xung điện [1, 4]. Thế hệ mới nhất của vector SB transposon đáp ứng đầy đủ các yêu cầu này, có thể khắc phục các hạn chế liên quan đến vector chuyển gene virus và các phương pháp tiếp cận chuyển gene không phải virus phổ biến ở các nghiên cứu tiền lâm sàng đang diễn ra. Hệ thống SB cho phép gene chuyển ổn định ở mức cao và duy trì biểu hiện gene chuyển trong nhiều loại tế bào soma sơ cấp của người, do đó nó đại diện cho một chiến lược chuyển gene rất hấp dẫn để sử dụng trong lâm sàng [2].

Hiện nay, Việt Nam chưa có nhóm nghiên cứu nào thực hiện nghiên cứu

tạo khối tế bào CAR-T ứng dụng trong điều trị bệnh lý bạch cầu cấp. Vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi xem xét: *Chuyển nạp các cấu trúc plasmid và minicircle SB trong việc chuyển nạp CAR vào tế bào T bằng công nghệ Nucleofector.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Tế bào K562 nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 (R8758, Sigma), Fetal Bovine Serum (S181G-500, Biowest), CTS Optimizer T cell Expansion (Gibco™ A1048501, Thermo Fisher). Sử dụng bộ kit SF Cell Line (V4XC-2032, Lonza), bộ kit Cell Line Nucleofector V (VCA-1003, Lonza) để chuyển nạp plasmid và minicircle SB.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Phương pháp tách PBMC:*

Máu tươi (đã xử lý chống đông) được pha loãng với muối phosphate trung tính PBS - Phosphate-Buffered Saline pH 7,2 (PBS 1X) (10010023, Glico). Sau đó, 10mL hỗn hợp trên được đưa vào ống falcon 15mL chứa sẵn 3mL Ficoll-Paque PREMIUM ($\rho = 1,077$ g/mL) (Cytiva, Thụy Điển). Các ống falcon được ly tâm lạnh 4°C, tốc độ 400 vòng trong 35 phút. Sau khi ly tâm, lớp tế bào đơn nhân PBMC (nằm giữa plasma và Ficoll) được hút ra và hòa vào 10mL PBS 1X (bổ sung thêm 0,5%

huyết thanh bò BSA; pH 7,2). Hỗn hợp trên được ly tâm lạnh 4°C, tốc độ 160 vòng trong 10 phút. Sau khi lặp lại bước trên, dịch nổi được loại bỏ hoàn toàn và khối tế bào được hòa tan bằng 4mL môi trường nuôi cấy CTS Optimizer complete (A1048501, Thermo Fisher). 200µL PBMC được sử dụng cho đếm tế bào sống chết và phân tích bằng flow cytometry.

** Chuyển nạp vào PBMC:*

Thu 10^7 tế bào PBMC sau khi tách (đếm tế bào sống chết bằng nhuộm trypan blue 0,4% (15250061, Glico) trên máy đếm và phân tích tế bào Countess® II FL - Invitrogen/Thermo Fisher). Nuôi cấy sinh khối tế bào trong 60 giờ, bổ sung bi từ Dynabeads CD3/CD28. Sau nuôi cấy, loại bỏ bi từ bằng nam châm, thu tế bào. Hòa tan sinh 10^6 tế bào bằng 100µL dung dịch chuyển nạp P3 Primary Cells (Lonza), 1µg plasmid SB100X và 10µg plasmid hoặc minicircle tạo CAR-T tương ứng. Hỗn hợp trên được chuyển vào Cuvette chuyên dụng (Lonza) và được chuyển nạp bằng máy 4D Amaxa Nucleofector, sử dụng chương trình EO-115.

** Phương pháp đánh giá hiệu quả quá trình chuyển nạp các cấu trúc plasmid và minicircle SB vào tế bào T:*

10µL tế bào được trộn đều với 10µL 0,4% trypan blue, sử dụng máy đếm tự động Countess® II FL - Invitrogen/Thermo Fisher để đếm số lượng tế bào

và tỷ lệ tế bào sống chết. Lấy 10^6 tế bào sau chuyển nạp, nhuộm với protein CD19 tái tổ hợp gắn FITC (Abcam, ab246020) theo hướng dẫn của nhà sản xuất, chạy flow cytometry và phân tích với máy BD FACSlyric để thu được tỷ lệ tế bào dương tính với thụ thể CD19, từ đó đánh giá được hiệu quả của quá trình chuyển nạp.

** Xử lý số liệu:*

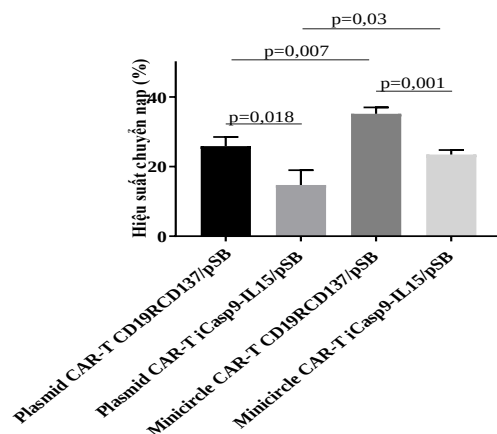
Phân tích dữ liệu nghiên cứu bằng phần mềm SPSS 20.0 và GraphPad Prism 8.4.3, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Với các phân phối chuẩn: So sánh trung bình của 2 nhóm độc lập bằng T-test, so sánh trung bình của 3 nhóm bằng phân tích phương sai anova. Với các phân phối không chuẩn: So sánh trung vị của 2 nhóm độc lập bằng kiểm định Mann-Whitney. Các biến định tính được biểu thị bằng tỷ lệ phần trăm (%) và kiểm định sự khác biệt giữa 2 nhóm bằng kiểm định Chi-square và Fisher's exact test.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức tại Bệnh viện Quân y 103 (Số 180/2021/CNChT-HĐĐĐ ngày 10/8/2021). Số liệu nghiên cứu được Ban chủ nhiệm đề tài Mã số: KC10.39/16-20 và Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

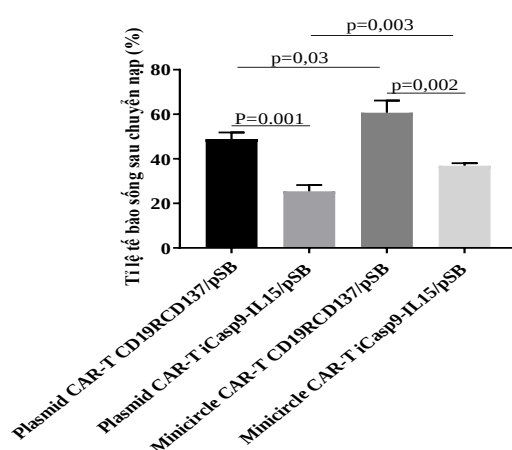
1. Kết quả chuyển nạp các cấu trúc plasmid và minicircle SB vào tế bào T



Hình 1. Hiệu suất chuyển nạp vào PBMC sử dụng các plasmid và minicircle.

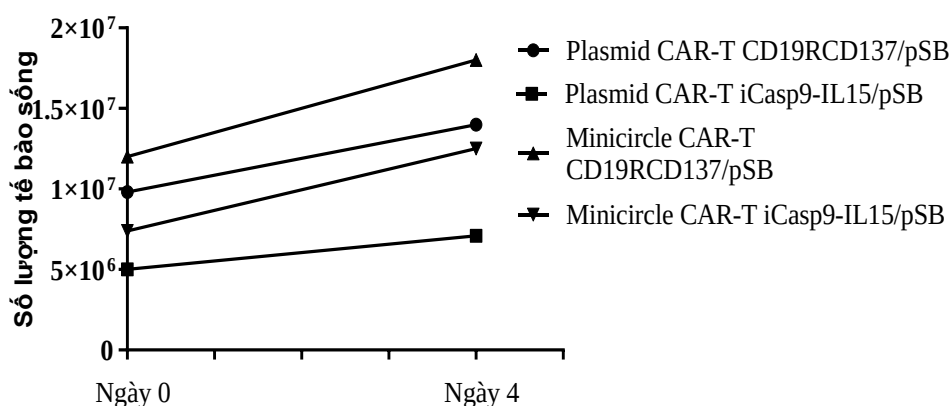
Sau khi đã tối ưu hóa quá trình chuyển nạp, chúng tôi đã thực hiện chuyển nạp các cấu trúc plasmid và minicircle tạo khối tế bào CAR-T tương ứng. Kết quả cho thấy cấu trúc plasmid CAR-T CD19RCD137/pSB thế hệ 2 cho hiệu suất chuyển nạp cao hơn so với cấu trúc CAR-T iCasp9-IL15/pSB thế hệ 4 (25,88% với 14,72%). Kết quả tương tự cũng được quan sát thấy với các cấu trúc minicircle CAR-T CD19RCD137/pSB và CAR-T iCasp9-IL15/pSB (35,12% với 23,48%) (Hình 1).

2. Kết quả đánh giá hiệu quả quá trình chuyển nạp các cấu trúc plasmid và minicircle SB vào tế bào T



Hình 2. Tỷ lệ tế bào sống sau chuyển nạp với các plasmid và minicircle tạo tế bào CAR-T.

Tương tự với hiệu suất chuyển nạp, tỷ lệ tế bào sống sau chuyển nạp có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa CAR-T CD19RCD137/pSB thế hệ 2 (48,9%) so với CAR-T iCasp9-IL15/pSB thế hệ 4 (25,4%); giữa plasmid và minicircle (Hình 2). Trong khi đó, hai cấu trúc minicircle cho tỷ lệ sống sau chuyển nạp là 60,7% và 36,9%.



Hình 3. Số tế bào sống khi tăng sinh với IL-2.

Có thể thấy sự tăng sinh của tế bào khi quan sát trong thời gian ngắn (4 ngày) nuôi cùng với IL-2 (100 U/mL), qua đó chứng minh một phần rằng quần thể PBMC vẫn giữ được chức năng sau quá trình chuyển nạp (Hình 3).

BÀN LUẬN

1. Kết quả chuyển nạp các cấu trúc plasmid và minicircle SB vào tế bào T

Sau khi đã tối ưu hóa quá trình chuyển nạp, chúng tôi đã thực hiện chuyển nạp các cấu trúc plasmid và minicircle tạo khối tế bào CAR-T tương ứng. Kết quả cho thấy cấu trúc plasmid CAR-T CD19RCD137/pSB thế hệ 2 cho hiệu suất chuyển nạp cao hơn đáng kể so với cấu trúc CAR-T iCasp9-IL15/pSB thế hệ 4 (25,88% so với 14,72%).

Kết quả tương tự cũng quan sát thấy đối với các cấu trúc minicircle CAR-T CD19RCD137/pSB và CAR-T iCasp9-IL15/pSB (35,12% so với 23,48%). Điều này có thể được giải thích bởi sự khác biệt về kích thước giữa cấu trúc thế hệ 2 và thế hệ 4 (≈ 7100 bp so với ≈ 10.000 bp). Chuyển gene bằng điện là một kỹ thuật an toàn và hiệu quả để chuyển acid nucleic ở mọi kích thước. Sử dụng plasmid phóng viên nhỏ (3,5kbp), chuyển điện hơn 90% tế bào, với khả năng sống $\approx 70\%$, có thể đạt

được thường xuyên ngay cả trong các tế bào nguyên phát như tế bào gốc trung mô. Tuy nhiên, trong cùng điều kiện thử nghiệm, chuyển điện plasmid lớn hơn (từ 6 - 16kbp) dẫn đến khả năng sống và hiệu quả chuyển gene rất thấp. Những suy giảm mạnh này có liên quan trực tiếp đến kích thước vật lý của phân tử plasmid. Hơn nữa, plasmid lớn chỉ độc hại khi các tế bào tiếp xúc với xung chuyển điện. Độc tính cụ thể này của plasmid lớn trong quá trình chuyển điện không phải do biểu hiện gene chuyển và xảy ra trong vòng chưa đầy 45 phút. Thật vậy, thời gian phục hồi sau xung lên đến 45 phút có thể loại bỏ hoàn toàn độc tính cụ thể của chuyển điện plasmid lớn, dẫn đến hiệu quả sống sót và chuyển gene giống hệt như plasmid nhỏ. Quá trình chuyển điện của plasmid nhỏ và lớn có thể đạt tới 90 - 99% quá trình chuyển gene với tỷ lệ sống sót là 60 - 90% [1]. Khi so sánh giữa dạng cấu trúc plasmid và minicircle, kết quả cũng cho thấy các cấu trúc minicircle cho hiệu suất chuyển nạp tốt hơn plasmid đúng như dự đoán. Một lần nữa, hiệu suất của phản ứng chuyển nạp có thể đã bị ảnh hưởng bởi kích thước của các cấu trúc. Có thể trong cùng một điều kiện chuyển nạp, cấu trúc minicircle CAR-T CD19RCD137/pSB cho hiệu suất cao nhất.

2. Kết quả đánh giá hiệu quả quá trình chuyển nạp các cấu trúc plasmid và minicircle SB vào tế bào T

Tương tự với hiệu suất chuyển nạp, kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tế bào sống sau chuyển nạp của CAR-T CD19RCD137/pSB thế hệ 2 cao hơn có ý nghĩa so với CAR-T iCasp9-IL15/pSB thế hệ 4, và plasmid cao hơn minicircle. Ngoài ra, có thể quan sát thấy sự tăng sinh của tế bào khi quan sát trong thời gian ngắn (4 ngày) nuôi cùng với IL-2 (100 U/mL), qua đó chứng minh một phần rằng quần thể PBMC vẫn giữ được chức năng sau quá trình chuyển nạp. Hiệu suất chuyển nạp plasmid và minicircle CD19RCD137 trong nghiên cứu này là tương đương với các nghiên cứu trước đây [2, 3]. Đối với cấu trúc iCasp9-IL15, nghiên cứu tiên phong bởi Hoyos V và CS (2010) thực hiện tải nạp với vector virus với hiệu suất $\approx 70\%$ [4]. Ngoài ra, một nghiên cứu gần đây với cấu trúc CAR mang IL-15 (không mang iCasp9) cho hiệu suất chuyển nạp $\approx 50\%$ [5].

KẾT LUẬN

Đã chuyển nạp và tạo thành công khối tế bào CAR-T dựa trên các cấu trúc plasmid và minicircle thế hệ 2 và thế hệ 4. Khối tế bào này là nền tảng cho các thí nghiệm tăng sinh và thử chức năng tế bào CAR-T trong điều trị bệnh bạch cầu lymphocytic cấp tính (ALL).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lesueur LL, Mir LM, André FM. Overcoming the specific toxicity of large plasmids electrotransfer in primary cells in vitro. *Molecular Therapy Nucleic Acids*. 2016; 5.
2. Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Science*. 2013; 341(6148):1233151.
3. Biffi A, Montini E, Lorioli L, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science*. 2013; 341(6148): 1233158.
4. Hoyos V, Savoldo B, Quintarelli C, et al. Engineering CD19-specific T lymphocytes with interleukin-15 and a suicide gene to enhance their anti-lymphoma/leukemia effects and safety. *Leukemia*. 2010; 24(6):1160-1170.
5. Hurton LV, Singh H, Najjar AM, et al. Tethered IL-15 augments antitumor activity and promotes a stem-cell memory subset in tumor-specific T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016; 113(48):E7788-E7797.

NGHIÊN CỨU THAY ĐỔI KIẾN THỨC CỦA CÁC BÁC SỸ QUÂN Y
SAU TẬP HUẤN VỀ ĐÁP ỨNG Y TẾ TRONG THẢM HỌA
VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN

Nguyễn Tiến Dũng¹, Nguyễn Như Lâm¹, Trần Đình Hùng¹
Ngô Minh Đức¹, Nguyễn Đại², Lương Trung Hiếu^{2,3*}

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá thay đổi kiến thức của bác sỹ quân y về đáp ứng y tế trong thảm họa và so sánh, phân tích một số yếu tố liên quan sau tập huấn từ ngày 24 - 27/7/2024 tại Bệnh viện Bổng Quốc gia Lê Hữu Trác, Học viện Quân y. **Phương pháp nghiên cứu:** So sánh, đánh giá kết quả trước và sau tập huấn bằng bộ câu hỏi trắc nghiệm được thiết kế sẵn trên 70 bác sỹ quân y các tuyến tham gia lớp tập huấn về đáp ứng y tế trong thảm họa. **Kết quả:** Phần lớn các bác sỹ chưa được tập huấn về y học thảm họa (88,57%). Kiến thức tổng hợp của các học viên tăng đáng kể sau tập huấn ($70,71 \pm 8,71\%$ so với $86,28 \pm 8,56\%$; $p < 0,01$). Tuy nhiên, kiến thức về đội cấp cứu và phân loại nạn nhân thảm họa vẫn ở mức thấp (21,43% và 24,29%). Thay đổi kiến thức được ghi nhận nhiều hơn ở nhóm bác sỹ trẻ < 40 tuổi (88,33% so với 82,36%; $p < 0,05$). **Kết luận:** Kiến thức về đáp ứng y tế trong thảm họa của học viên tăng đáng kể sau tập huấn; tỷ lệ trả lời đúng kiến thức về đáp ứng y tế trong thảm họa đều cải thiện ở nhiều nhóm nội dung. Không có sự khác biệt về kiến thức của các nhóm học viên về vị trí công tác, trình độ học vấn và đã được tập huấn hay chưa tập huấn. Tuy nhiên, thay đổi kiến thức được ghi nhận nhiều hơn đáng kể ở nhóm bác sỹ trẻ.

Từ khoá: Thảm họa tự nhiên; Kiến thức; Bác sỹ quân y.

¹Bệnh viện Bổng Quốc gia Lê Hữu Trác, Học viện Quân y

²Cục Quân y

³Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Lương Trung Hiếu (Hieuk35hvqy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 08/3/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 05/5/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1247>

RESEARCH ON CHANGES IN THE KNOWLEDGE OF MILITARY DOCTORS AFTER TRAINING ON DISASTER MEDICAL RESPONSE AND SOME RELATED FACTORS

Abstract

Objectives: To evaluate changes in the knowledge of military doctors on disaster medical response and compare and analyze some related factors after training from July 24 to July 27, 2024, at Le Huu Trac National Burn Hospital, Vietnam Military Medical University. **Methods:** Comparing and assessing knowledge before and after training of 70 military doctors at all levels participating in the training course on disaster medical response using a set of multiple-choice questions. **Results:** Most doctors were not trained in disaster medicine (88.57%). The overall knowledge of the trainees increased significantly after training ($70.71 \pm 8.71\%$ compared to $86.28 \pm 8.56\%$; $p < 0.01$). However, knowledge about emergency teams and classification of disaster victims remained low (21.43% and 24.29%). Knowledge changes were more pronounced in young doctors under 40 years old (88.33% vs. 82.36%; $p < 0.05$). **Conclusion:** Knowledge of disaster medical response among trainees increased significantly after training; the rate of correct answers to knowledge of disaster medical response improved in many content groups. There was no difference in knowledge of trainee groups in terms of work position, education level, and whether or not they had received training. However, knowledge changes were significantly more pronounced among young doctors.

Keywords: Natural disaster; Knowledge; Military doctor.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thảm họa luôn đi cùng với sự phát triển kinh tế, xã hội. Công tác đáp ứng y tế trong thảm họa khó khăn hơn nhiều so với các trường hợp tai nạn đơn lẻ xảy ra bất ngờ, số lượng lớn nạn nhân cùng một lúc, cơ cấu thương tật phức tạp và ngay lập tức phải huy động số lượng lớn về nhân lực, phương tiện, cơ sở vật chất. Đồng thời, đòi hỏi phải có nhân viên y tế có kinh nghiệm, nắm vững kiến thức

và kỹ năng chuyên ngành khi tham gia đáp ứng y tế trong thảm họa [1].

Quân y là lực lượng nòng cốt trong hệ thống cứu chữa khi có tình huống khẩn cấp và thảm họa. Đặc biệt khi thảm họa xảy ra tại các vùng biên giới, hải đảo, vùng sâu vùng xa, khó tiếp cận [2]. Trên cơ sở kết quả khảo sát thực trạng kiến thức thành viên các phân đội quân y và từng bước xây dựng mô hình đội quân y cứu trợ thảm họa, chương

trình huấn luyện đã được xây dựng và triển khai tập huấn cho bác sỹ tại các tuyến quân y. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Đánh giá thay đổi kiến thức của bác sỹ quân y tại các tuyến sau khi được tập huấn về đáp ứng y tế trong thảm họa và đội quân y cứu trợ thảm họa.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 70 học viên là bác sỹ đến từ các đơn vị quân y trong toàn quân. Lớp tập huấn được tổ chức 4 ngày từ 24 - 27/7/2024 tại Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác, Học viện Quân y.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* So sánh, đánh giá kết quả trước và sau tập huấn bằng bộ câu hỏi trắc nghiệm được thiết kế sẵn.

Hạn chế yếu tố nhiễu: Tổ chức kiểm tra, đánh giá tập trung, bộ câu hỏi thiết kế sẵn được xáo trộn câu hỏi giữa các nhóm nội dung.

* *Nội dung, chỉ tiêu:* Bộ câu hỏi gồm 9 nhóm, bao gồm thảm họa và quản lý thảm họa; tổ chức hệ thống cứu chữa trong thảm họa, đội cấp cứu trong thảm họa, đánh giá nhanh nhu cầu y tế, trung tâm điều phối các đội cấp cứu trong thảm họa, phân loại nạn nhân thảm họa,

vận chuyển nạn nhân trong thảm họa, xử lý một số cấp cứu thường gặp trong thảm họa, các vấn đề y tế công cộng trong thảm họa. Các câu hỏi đều được thiết kế có một câu trả lời đúng và được tính toán tỷ lệ trả lời đúng các nhóm nội dung (đúng = đúng toàn bộ số câu hỏi thuộc nhóm nội dung, sai = sai 1 trong số các câu hỏi thuộc nhóm nội dung), kiến thức của các bác sỹ quân y là trung bình tỷ lệ trả lời đúng các nhóm nội dung trước và sau tập huấn.

Bộ câu hỏi Pre-test và Post-test tương đối cân bằng về số lượng, mức độ khó và được xáo trộn các câu hỏi giữa các nhóm nội dung; sau tập huấn, bộ câu hỏi Post-test cập nhật thêm kiến thức mới của lớp tập huấn (đội quân y cứu trợ thảm họa) và bổ sung câu trả lời gây nhiễu, đồng thời tổng hợp kiến thức, rút gọn lại ở một số nhóm nội dung.

* *Xử lý số liệu:* Số liệu nghiên cứu được xử lý trên phần mềm Stata 16.0. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo đúng quy định của Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm	Phân nhóm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi (năm)	≤ 40	46	65,74
	> 40	24	34,26
Giới tính	Nam	67	95,71
	Nữ	03	4,29
Tuổi quân (năm)	≤ 15	47	67,14
	> 15	23	32,86
Trình độ	Đại học	23	32,86
	Sau đại học	47	67,14
Đơn vị công tác	Bệnh viện quân y	14	20,0
	Quân y đơn vị	56	80,0
Đã được tập huấn về y học thảm họa	Có	08	11,43
	Chưa	62	88,57

Đối tượng tập huấn < 40 tuổi chiếm tỷ lệ cao (65,74%), chủ yếu là nam giới (95,71%), đa số có tuổi quân ≤ 15 năm (67,14%); trong đó, có 67,14% trình độ sau đại học, 80% đến từ các quân y tuyến đơn vị và phần lớn chưa được tập huấn về y học thảm họa (88,57%).

Bảng 2. Tỷ lệ trả lời đúng theo các nhóm nội dung.

Các nội dung đánh giá	Trước tập huấn		Sau tập huấn	
	n	%	n	%
Thảm họa và quản lý thảm họa	3	4,29	49	70
Tổ chức hệ thống cứu chữa trong thảm họa	25	35,71	60	85,71
Đội cấp cứu trong thảm họa	11	15,71	15	21,43
Đánh giá nhanh nhu cầu y tế	17	24,29	70	100
Trung tâm điều phối các đội cấp cứu trong thảm họa	39	55,71	69	98,57
Phân loại nạn nhân thảm họa	6	8,57	17	24,29
Vận chuyển nạn nhân trong thảm họa	28	40,00	56	80,00
Xử lý một số cấp cứu thường gặp trong thảm họa	27	38,57	56	80,00
Các vấn đề y tế công cộng trong thảm họa	47	67,14	68	97,14

Trước tập huấn, tỷ lệ trả lời đúng kiến thức về đáp ứng y tế trong thảm họa ở hầu hết các nhóm nội dung đều ở mức thấp (< 50%), ngoại trừ kiến thức về trung tâm điều phối và các vấn đề y tế công cộng trong thảm họa (55,71 và 67,14%).

Sau tập huấn, tỷ lệ trả lời đúng kiến thức về đáp ứng y tế trong thảm họa đều cải thiện đáng kể ở nhiều nhóm nội dung (> 50%). Tuy nhiên, kiến thức về đội cấp cứu và phân loại nạn nhân trong thảm họa mặc dù có tăng nhưng vẫn ở mức thấp (21,43% và 24,29% so với trước tập huấn là 15,71% và 8,57%).

Bảng 3. Kết quả tổng hợp trả lời đúng trước và sau tập huấn.

Kết quả trả lời đúng	Trước tập huấn		Sau tập huấn		p
	n	%	n	%	
< 50%	8	11,42	0	0	< 0,01
50 - 75%	41	58,58	07	10,0	
> 75%	21	30,0	63	90,0	
Trung bình (% câu đúng)	70,71 ± 8,71		86,28 ± 8,56		

Có sự cải thiện rõ rệt về kết quả tổng hợp trước và sau tập huấn (70,71 ± 8,71% so với 86,28 ± 8,56%; p < 0,01). Tỷ lệ trả lời đúng > 75% số câu hỏi đã tăng từ 30% lên đến 90%, khác biệt có ý nghĩa với p < 0,01.

Bảng 4. So sánh thay đổi kiến thức trước và sau tập huấn và mối liên quan giữa các nhóm đối tượng.

Nội dung	Phân nhóm	Trước tập huấn	Sau tập huấn	p
Tuổi	≤ 40 (n = 46)	73,16 ± 8,40	88,33 ± 6,54	0,001
	> 40 (n = 24)	66,01 ± 7,39	82,36 ± 10,56	0,001
	p	0,008	0,005	
Tuổi quân	≤ 15 (n = 47)	72,80 ± 8,66	87,87 ± 7,20	0,001
	> 15 (n = 23)	66,44 ± 7,25	83,04 ± 10,24	0,001
	p	0,0034	0,0025	
Đơn vị công tác	Bệnh viện (n = 14)	72,54 ± 9,74	87,61 ± 5,90	0,001
	Quân y đơn vị (n = 56)	70,25 ± 8,46	85,95 ± 9,11	0,001
	p	0,38	0,51	
Trình độ chuyên môn	Đại học (n = 23)	72,14 ± 8,10	87,97 ± 7,08	0,001
	Sau đại học (n = 47)	70,01 ± 8,99	85,46 ± 9,15	0,001
	p	0,33	0,25	
Tập huấn	Chưa (n = 23)	70,66 ± 8,51	86,12 ± 8,90	0,001
	Có (n = 47)	71,09 ± 10,79	83,75 ± 8,45	0,001
	p	0,89	0,37	

Số liệu từ bảng 4 cho thấy, trước tập huấn, kiến thức của các bác sỹ không khác nhau giữa đơn vị công tác, trình độ chuyên môn và đã được tập huấn hay chưa tập huấn ($p > 0,05$). Kiến thức tốt hơn ở nhóm bác sỹ trẻ tuổi (≤ 40), tuổi quân ≤ 15 năm so với nhóm còn lại ($p < 0,05$).

Sau tập huấn kiến thức của các nhóm đều được cải thiện đáng kể và không có sự khác biệt về kiến thức của các nhóm học viên về vị trí công tác ($87,61 \pm 5,90\%$ so với $85,95 \pm 9,11\%$; $p > 0,05$), về trình độ đại học hay sau đại học ($87,97\%$ so với $85,46\%$; $p > 0,05$) và đã được tập huấn hay chưa tập huấn ($86,12\%$ so với $83,45\%$; $p > 0,05$). Tuy nhiên, thay đổi kiến thức được ghi nhận nhiều hơn đáng kể ở nhóm bác sỹ trẻ ($88,33\%$ so với $82,36\%$; $p < 0,05$).

BÀN LUẬN

Kiến thức và kỹ năng của nhân viên y tế đóng vai trò rất quan trọng trong đáp ứng y tế với thảm họa, bên cạnh việc phân loại, cấp cứu, điều trị và vận chuyển cho từng nạn nhân cụ thể cũng như công tác chỉ huy điều hành, công tác phối kết hợp giữa các bộ phận y tế, các tuyến y tế. Công tác đào tạo liên tục, cập nhật kiến thức và huấn luyện thực hành, diễn tập với các tình huống giả định nhằm giúp cho nhân viên y tế nắm được quy trình, tự tin và thuần thục các bước khi có tình huống thực tế xảy ra, góp phần nâng cao chất lượng đáp ứng

y tế trong với thảm họa và tai nạn hàng loạt [3].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kết quả có sự cải thiện rõ rệt về kiến thức đáp ứng y tế với thảm họa trước và sau tập huấn ($70,71 \pm 8,71\%$ so với $86,28 \pm 8,56\%$; $p < 0,01$). Tỷ lệ trả lời đúng $> 75\%$ số câu hỏi đã tăng từ 30% lên đến 90%, khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,01$. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước.

Tác giả Hermann S và CS (2021) đánh giá trên sinh viên y khoa tại Trường Đại học Tubingen, Đức về kiến thức đáp ứng y tế trong thảm họa, tỷ lệ trả lời đúng đã tăng từ 73,27% trong bài kiểm tra trước tập huấn đã tăng lên 95,23% sau tập huấn ($p < 0,001$) [4].

Tại Tây Ban Nha, nghiên cứu của Castro Delgado R và CS (2023) trên 108 sinh viên y khoa năm thứ 5 cho thấy điểm trung bình trước khi tập huấn là 4,25 ($SD = 1,71$) với tỷ lệ đạt 42%, điểm trung bình sau tập huấn đã tăng lên 8,33 ($SD = 1,28$) với tỷ lệ đạt 97% ($p < 0,0001$) [5].

Tác giả Kua Phek Hui J và CS (2016) tiến hành tập huấn về sơ cấp cứu bỏng trẻ em tại Singapore cho 274 nhân viên y tế tại Trung tâm Chấn thương Nhi khoa, nội dung tập huấn dựa trên hướng dẫn của Hội Bỏng châu Âu. Kết quả cho thấy có sự cải thiện rõ rệt về kiến thức sơ cấp cứu bỏng [6].

Nghiên cứu của Nguyễn Như Lâm và CS (2018) về thay đổi kiến thức nhân viên y tế sau khi được tập huấn và tham họa cháy nổ và bỏng hàng loạt cho thấy có sự cải thiện rõ rệt. Cụ thể là chẩn đoán diện tích bỏng tăng từ 8,85% lên 81,96% ($p < 0,001$), tính lượng dịch truyền tăng từ 65,90% lên 96,72%, các biện pháp dự phòng sốc bỏng tăng từ 78,36% lên 95,39%, đánh giá hiệu quả hồi sức sốc bỏng tăng từ 14,75% lên 81,96%. Kiến thức về chẩn đoán bỏng hô hấp cải thiện từ 49,18% lên đến 86,88%. Kiến thức về đáp ứng y tế trong bỏng hàng loạt cũng được cải thiện đáng kể. Tỷ lệ trả lời đúng $< 50\%$ số câu hỏi đã giảm từ 20% xuống còn 8%. Trong khi đó, tỷ lệ trả lời đúng $> 75\%$ số câu hỏi đã tăng từ 9,5% lên 42,94% [7].

Huấn luyện hoạt động nhóm cũng được nghiên cứu và đánh giá, nghiên cứu của Kaim A và CS (2020) đánh giá kết quả của chương trình huấn luyện mới cho thành viên các đội cấp cứu trong tham họa. Kết quả cho thấy sự cải thiện về năng lực bản thân và tinh thần đồng đội của cả hai đội. Điểm trung bình của năng lực bản thân tăng từ $3,217 (\pm 0,223)$ lên $3,484 (\pm 0,217)$ và điểm trung bình của năng lực làm việc của nhóm tăng từ $2,512 (\pm 1,313)$ lên $3,281 (\pm 0,864)$, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [8].

Về phương pháp, diễn tập là hình thức huấn luyện có hiệu quả cao nhất, đặc biệt là trong đáp ứng y tế với thảm họa. Nghiên cứu của Kim HD và CS (2021) đánh giá kết quả điều tra của 14 cuộc diễn tập dựa trên cộng đồng với 525 người được khảo sát trước và sau cuộc diễn tập. Kết quả cho thấy điểm kiến thức và thái độ tăng đáng kể từ $3,9 \pm 1,0$ lên $4,3 \pm 0,9$ ($p < 0,001$) và từ $21,4 \pm 3,4$ lên $22,4 \pm 3,2$ ($p < 0,001$) [9].

Khác với một số các nghiên cứu khác, đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là bác sỹ quân y, có kiến thức nền gần như nhau do vậy có thể thấy kiến thức trước tập huấn cũng ít khác biệt. Tuy nhiên, có tỷ lệ rất thấp đã được tập huấn, do vậy cần phải tăng cường tập huấn về y học thảm họa trong thời gian tới, đặc biệt là về đội cấp cứu và phân loại nạn nhân thảm họa.

Kết quả sau tập huấn, kiến thức tăng rõ rệt, nhiều chỉ tiêu tăng cao đặc biệt là kiến thức cơ bản như khái niệm, quan điểm, chiến lược đáp ứng y tế trong thảm họa, chức năng, nhiệm vụ của đội cấp cứu, đội quân y cứu trợ thảm họa, đánh giá nhanh nhu cầu y tế trong thảm họa. Tuy nhiên, các kiến thức vận dụng vào các tình huống cụ thể mặc dù có tăng nhưng vẫn ở mức thấp, thậm chí chưa đạt 50% như phân loại nạn nhân thảm họa theo các tình huống khác

nhau, các nhiệm vụ cụ thể của đội cấp cứu. Đây là những nội dung cần tập trung hơn nữa trong các lớp tập huấn. Lý do có thể là do thời lượng tập huấn về nội dung này chưa nhiều, kiến thức mới. Quy trình phân loại được giảng dạy là quy trình START (simple triage and rapid treatment) tương đối đơn giản nhưng cần dành thời gian nghiên cứu, thực hành. Các nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy tỷ lệ phân loại đúng theo quy trình START cũng chỉ đạt 45 - 55% [10]. Nghiên cứu của Parra Cotanda C và CS (2016) trên nhân viên y tế chuyên ngành nhi khoa về thay đổi kiến thức và kỹ năng thực hành về đáp ứng y tế trong thảm họa cho thấy việc áp dụng chương trình đào tạo đã cải thiện đáng kể kiến thức, nhân viên y tế cảm thấy tự tin hơn trong đáp ứng y tế với thảm họa sau đào tạo (15,5% so với 41,8%, $p < 0,001$), tuy nhiên không thấy cải thiện trong kết quả trả lời các câu hỏi thực hành tình huống [3].

Về các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả tập huấn, do tỷ lệ rất thấp các bác sỹ đã được tham gia tập huấn, hơn nữa các kiến thức tập huấn lần này là những nội dung mới được cập nhật, hầu hết học viên được tiếp xúc lần đầu do vậy có thể lý giải tại sao không có sự khác biệt về kiến thức của các nhóm đã được tập huấn, sau đại học với các nhóm còn lại.

KẾT LUẬN

Kiến thức về đáp ứng y tế trong thảm họa của các học viên tăng đáng kể sau tập huấn, tỷ lệ trả lời đúng kiến thức về đáp ứng y tế trong thảm họa đều cải thiện ở nhiều nhóm nội dung, thay đổi kiến thức về đội cấp cứu và phân loại nạn nhân trong thảm họa có tăng nhưng vẫn ở mức thấp (21,43% và 24,29% so với trước tập huấn là 15,71% và 8,57%). Không có sự khác biệt về kiến thức của các nhóm học viên về vị trí công tác, về trình độ học vấn và đã được tập huấn hay chưa. Thay đổi kiến thức được ghi nhận nhiều hơn đáng kể ở nhóm bác sỹ trẻ sau tập huấn (88,33% so với 82,36%; $p < 0,05$). Tuy nhiên, thành phần được tham gia lớp tập huấn được triệu tập theo kế hoạch, do đó nghiên cứu mới đánh giá được kiến thức và thay đổi kiến thức với đối tượng là bác sỹ quân y trong toàn quân.

Lời cảm ơn: Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác, bác sỹ thuộc các đơn vị trong toàn quân tham gia lớp tập huấn đã giúp chúng tôi hoàn thiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Minh Hiếu. Một số vấn đề về thảm họa và đáp ứng y tế theo khuyến cáo của Liên hợp quốc. *Tạp chí Y học Thảm họa và Bỏng*. 2018; 3:9-16.

2. Chu Tiến Cường. Nghiên cứu mô hình tổ chức và phương pháp cứu chữa, vận chuyển nạn nhân tuyến trước bệnh viện trong một số thảm họa thường gặp. Đề tài cấp Bộ Quốc phòng. Hà Nội. 2006.
3. Parra Cotanda C, Rebordosa Martínez M, Trenchs Sainz de la Maza V, Luaces Cubells C. Impacto de un programa de formación de catástrofes en el personal sanitario. *An Pediatr (Barc)*. 2016; 85:149-154.
4. Hermann S, Gerstner J, Weiss F et al. Presentation and evaluation of a modern course in disaster medicine and humanitarian assistance for medical students. *BMC Med Educ*. 2021; 21:610.
5. Castro Delgado R, Fernández García L, Cernuda Martínez JA, et al. Training of medical students for mass casualty incidents using table-top gamification. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. 2023; 17:e255.
6. Kua Phek Hui J, Allen JC, Mok WL. Attitude of first aid for paediatric burns: Pilot survey of developed city state. *Burns*. 2016; 42(4):926-937.
7. Lam NN, Huong HTX, Tuan CA. Preparation for major burns incidents: Evaluation of continuing medical education training courses for professionals. *Ann Burns Fire Disasters*. 2018; 31(4):322-328.
8. Kaim A, Bodas M, Camacho NA, et al. Enhancing disaster response of emergency medical teams through “TEAMS 3.0” training package. Does the multidisciplinary intervention make a difference? *Front. Public Health*. 2023; 11:1150030.
9. Kim CH, Shin SD, Park JO, et al. The effects of a community-based disaster drill of simulating Disaster Medical Assistance Team (DMAT) on the knowledge and attitudes. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2021; 27:174-179.
10. Vincent DS, Berg BW, Ikegami K. Mass-casualty triage training for international healthcare workers in the asia-pacific region using manikin-based simulations. *Prehospital and Disaster Medicine*. 2009; 24(3):206-213.

**CHẨN ĐOÁN DI TRUYỀN TIỀN LÀM TỔ
BỆNH RỐI LOẠN DỰ TRỮ GLYCOGEN TYPE 6**

Triệu Tiến Sang^{1}, Trần Văn Khoa¹, Nguyễn Văn Phong¹
Trịnh Thế Sơn², Nguyễn Thanh Tùng²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Báo cáo kỹ thuật chẩn đoán di truyền tiền làm tổ bệnh rối loạn dự trữ glycogen type 6 (glycogen storage disease type 6 - GSD6; OMIM#232700).

Phương pháp nghiên cứu: Gồm mẫu máu ngoại vi của một gia đình 3 thành viên gồm bố, mẹ và con trai bị bệnh cùng 7 mẫu sinh thiết phôi của cặp vợ chồng sau khi thực hiện thụ tinh ống nghiệm. Dựa trên biến thể gene *PYGL* đã xác định ở người con trai bị bệnh GSD6, tiến hành thiết kế mỗi phức vụ giải trình tự gene Sanger tìm biến thể gây bệnh và phân tích di truyền liên kết. Áp dụng các kỹ thuật này để xác định các biến thể gene trên các mẫu phôi. **Kết quả:** Hai phôi bình thường không mang biến thể gene gây bệnh; một phôi mang biến thể *PYGL*: c.1334T>C (p.Leu445Pro), một phôi mang biến thể mất đoạn exon 14 - exon 17 trên gene *PYGL* và ba phôi bị bệnh GSD6. **Kết luận:** Tiến hành thành công kỹ thuật chẩn đoán di truyền tiền làm tổ bệnh GSD6.

Từ khóa: *PYGL*; Bệnh rối loạn dự trữ glycogen type 6; Chẩn đoán di truyền tiền làm tổ.

**PREIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSIS OF
GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE 6**

Abstract

Objectives: To report the preimplantation genetic diagnosis of the glycogen storage disease type 6 (GSD6; OMIM#232700). **Methods:** Including peripheral blood samples from a family of three members: The father, mother, and son diagnosed with GSD6, and 7 blastocyst biopsy samples from the couple obtained after undergoing in vitro fertilization (IVF). Based on the *PYGL* gene variant identified in the son with GSD6, primers were designed for Sanger sequencing to identify

¹Bộ môn Sinh học và Di truyền Y học, Học viện Quân y

²Viện Mô phôi và Lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Triệu Tiến Sang (trieusangk83@yahoo.com.vn)

Ngày nhận bài: 26/02/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 31/3/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1235>

the disease-causing variant and conduct linkage analysis. These techniques were applied to identify variants in the blastocyst samples. **Results:** Two embryos were normal and did not carry the disease-causing variant; one embryo carried the variant *PYGL*: c.1334T>C (p.Leu445Pro); one embryo carried a deletion variant spanning exon 14 to exon 17 of the *PYGL* gene, and three embryos were affected by GSD6. **Conclusion:** Preimplantation genetic diagnosis for glycogen storage disorder type 6 (GSD6) has been successfully performed.

Keywords: *PYGL*; Glycogen storage disease type 6; Preimplantation genetic diagnosis.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh rối loạn dự trữ glycogen loại 6 (GSD6; OMIM#232700), còn được gọi là bệnh Hers, là bệnh di truyền kiểu lặn trên nhiễm sắc thể thường, với tỷ lệ khoảng 1/1.000.000 người trên toàn thế giới [1]. Bệnh đặc trưng bởi tình trạng suy giảm chức năng phân giải glycogen ở gan, kết quả của bất thường trên gene *PYGL* mã hóa tổng hợp enzyme phosphorylase (enzyme quan trọng trong phân hủy glycogen) [2]. Các biến thể gây bệnh trên gene *PYGL* dẫn đến lượng enzyme hoạt động không đủ, tích tụ glycogen trong tế bào gan, gây ra các triệu chứng đặc trưng của GSD6.

Khởi phát của bệnh GSD6 thường xảy ra ở trẻ sơ sinh hoặc trẻ từ 1 - 3 tuổi, với các triệu chứng điển hình như gan to, chậm phát triển, hạ đường huyết có tăng ketone, tăng men gan và triglyceride, một số khác lại biểu hiện triệu chứng nhẹ và cải thiện theo tuổi tác [3]. Liệu pháp điều trị hiện vẫn là thay đổi chế độ

ăn, sử dụng một số loại tinh bột thay thế để ổn định đường huyết. Tuy nhiên, liệu pháp chỉ giúp kiểm soát triệu chứng mà không thể chữa khỏi hoàn toàn, người bệnh vẫn có nguy cơ xuất hiện các biến chứng như loãng xương, ung thư gan và bệnh cơ tim.

Phát hiện bệnh sớm sẽ giúp người bệnh cải thiện chất lượng cuộc sống và phòng tránh được các biến chứng. Bên cạnh đó, việc phòng bệnh hoàn toàn có thể thực hiện thông qua chẩn đoán di truyền tiền làm tổ, giúp cho những cặp vợ chồng mang gene bệnh có thể sinh con khỏe mạnh, không mang gene bệnh. Tuy vậy, hiện chưa có công bố nào tại Việt Nam về chẩn đoán di truyền tiền làm tổ bệnh GSD6, do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Báo cáo kỹ thuật chẩn đoán di truyền tiền làm tổ bệnh GSD6, qua đó bổ sung dữ liệu về chẩn đoán di truyền tiền làm tổ bệnh lý di truyền đơn gene được thực hiện tại Việt Nam.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm mẫu máu ngoại vi của một gia đình 3 thành viên gồm bố, mẹ và con trai bị bệnh GSD6 cùng 7 mẫu sinh thiết phôi của cặp vợ chồng có được sau khi thực hiện thụ tinh ống nghiệm.

Mẫu máu của người con trai 8 tuổi với các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng nghi ngờ rối loạn dự trữ glycogen (chậm phát triển vận động, gan to, hạ đường huyết, men gan cao...) đã được tiến hành giải trình tự gene thế hệ mới (next-generation sequencing: NGS) và xác định được đối tượng mang một biến thể trên gene *PYGL* (NM_002863.5), được ACMG phân loại là có khả năng gây bệnh *PYGL*: c.1334T>C (p.Leu445Pro). Bên cạnh đó, một biến thể khác cũng đã được phát hiện là mất đoạn exon 14 - exon 17 trên gene *PYGL*. Với sự phù hợp từ lâm sàng và kết quả xét nghiệm gene, người con đã được kết luận mắc bệnh GSD6. Cặp vợ chồng có nguyện vọng sinh con khỏe mạnh nên đã tiến

hành thụ tinh ống nghiệm và có được 07 phôi (phôi N1-N7) và các phôi này được tiến hành chẩn đoán di truyền tiền làm tổ bệnh GSD6.

2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng các kỹ thuật sinh học phân tử:

- Tách chiết DNA từ mẫu máu ngoại vi: Mẫu máu được tách chiết DNA bằng bộ kit G-spin™ Total DNA Extraction Mini Kit (iNtRON Biotechnology). DNA sau tách chiết được pha loãng về nồng độ 20 ng/μL, độ tinh sạch A260/280 từ 1,8 - 2,2.

- Kỹ thuật sinh thiết phôi và khuếch đại toàn bộ bộ gene (whole genome amplification - WGA): 7 phôi được nuôi cấy đến ngày thứ 5 và tiến hành sinh thiết ở giai đoạn phôi nang. Mỗi phôi sinh thiết từ 3 - 5 tế bào, rửa với dung dịch PBS 1X và 1% PVP, sau đó khuếch đại bộ gene phôi bằng bộ kit REPLI-g® Single Cell Kit (Quiagen).

- Phản ứng PCR khuếch đại đoạn gene chứa biến thể *PYGL*: c.1334T>C

Sử dụng phần mềm Primer-BLAST để thiết kế hai cặp mồi được để khuếch đại đoạn gene chứa biến thể *PYGL*: c.1334T>C, với kích thước 266bp. Trình tự mồi khuếch đại đoạn gene chứa biến thể *PYGL*: c.1334T>C như sau:

PYGL-F: 5'-TTCCATTAATGGATCAGTGTGACAGACC-3'

PYGL-R: 5'-TGTTGCATTAAACCTGAGTGACCA-3'

Dựa vào nhiệt độ nóng chảy của cặp mồi, lựa chọn 59°C làm nhiệt độ gắn mồi tối ưu nhất. Mỗi ống phản ứng PCR để khuếch đại đoạn gene chứa biến thể riêng có thể tích 25µL, trong đó chứa 12,5µL GoTaq Green Mastermix 2X; 5,5µL nước; 1,0µL mỗi mồi xuôi - ngược và 5,0µL DNA mẫu. Chu trình nhiệt khuếch đại gene như sau: 95°C - 5 phút, 35 chu kỳ gồm 95°C - 30 giây, 59°C - 30 giây, 72°C - 30 giây và 72°C - 10 phút. Sau khi chạy phản ứng PCR, sản phẩm khuếch đại được điện di trên gel agarose 2% kiểm tra, trước khi tiến hành giải trình tự Sanger.

- Giải trình tự Sanger: Sản phẩm PCR được giải trình tự Sanger trên máy SeqStudio, sử dụng bộ kit BigDye®

Terminator v3.1 Cycle Sequencing (Thermo Fisher) để phát hiện biến thể *PYGL*: c.1334T>C. Trình tự nucleotide của đoạn gene được phân tích và xác định bằng phần mềm Bioedit Sequence Alignment Editor.

- Phân tích di truyền liên kết: Dựa vào vị trí của gene *PYGL*, bốn chỉ thị STR (short tandem repeats) liên kết gene nằm tại vùng 14q22.1 được lựa chọn gồm: D14S269, D14S50.05, D14S50.06 (lần lượt cách gene *PYGL* khoảng 1,60Mbps, 0,85Mbps và 0,84Mbps về phía centromere) và D14S50.96 (cách gene *PYGL* khoảng 0,01Mbps về phía telomere). Cặp mồi khuếch đại các STR này được thiết kế bằng phần mềm Primer-BLAST (Bảng 1).

Bảng 1. Trình tự mồi khuếch đại các STR liên kết gene *PYGL*.

Mồi	Trình tự (5' - 3')	Kích thước
D14S269	F /6-FAM/- CACATGGCATTACCAACC R GCAACATGCTTGACAGG	~227bp
D14S50.05	F /6-FAM/-ACGAGGAAGCACGAGAAAGG R GAGACTCAGAGCAGCC	~200bp
D14S50.06	F /6-FAM/-TGGGTATCCTGGACCATTGTC R GGGAACAGCAGATTTATATCCCCT	~207bp
D14S50.96	F /6-FAM/- GCAGTACAGTCCAGCCTCG R AAGAGGGTTTACAAAGAGCTT	~205bp

Mỗi ống phản ứng PCR để khuếch đại đoạn STR riêng có tổng thể tích 25 μ L, trong đó chứa 12,5 μ L GoTaq Green Mastermix 2X, 5,5 μ L nước, 1,0 μ L mỗi mỗi xuôi - ngược và 5,0 μ L DNA mẫu. Chu trình nhiệt khuếch đại STR như sau: 95°C - 5 phút, 35 chu kỳ gồm 95°C - 30 giây, 56°C - 30 giây, 72°C - 25 giây và 72°C - 10 phút. Sản phẩm PCR được biến tính và điện di mao quản trên máy SeqStudio Genetic Analyzer, phân tích trên phần mềm GeneMapper ID 6.0.

- Sàng lọc lệch bội nhiễm sắc thể (preimplantation genetic testing for aneuploidy): Tiến hành chẩn đoán di truyền tiền làm tổ cho phôi dựa trên kết quả của các kỹ thuật giải trình tự Sanger và phân tích

liên kết đã thực hiện. Nếu phôi không bị bệnh sẽ được sàng lọc các bất thường nhiễm sắc thể bằng hệ thống giải trình tự thế hệ mới (hệ thống Ion Torrent) sử dụng bộ kit Ion ReproSeq™ for PGT-A.

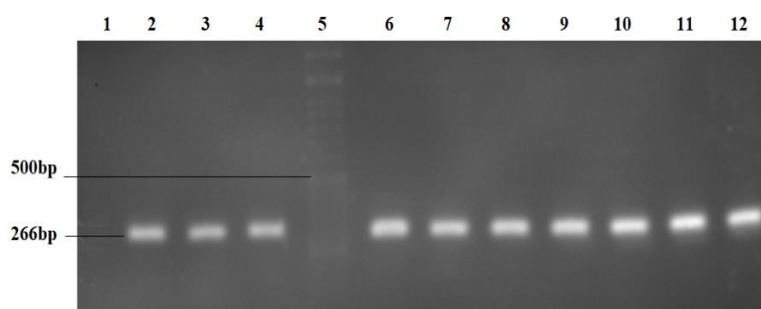
3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo Quyết định của Hội đồng Đạo đức số 1394/QĐ-HVQY ngày 17/7/2012 của Học viện Quân y. Dữ liệu kết quả nghiên cứu được Bộ môn Sinh học và Di truyền y học, Viện Mô phôi và Lâm sàng Quân đội cho phép sử dụng và công bố. Thông tin của bệnh nhân được đảm bảo giữ bí mật. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Kết quả phản ứng PCR và giải trình tự Sanger chứa biến thể *PYGL: c.1334T>C*

* Phản ứng PCR khuếch đại đoạn gene chứa biến thể *PYGL: c.1334T>C*



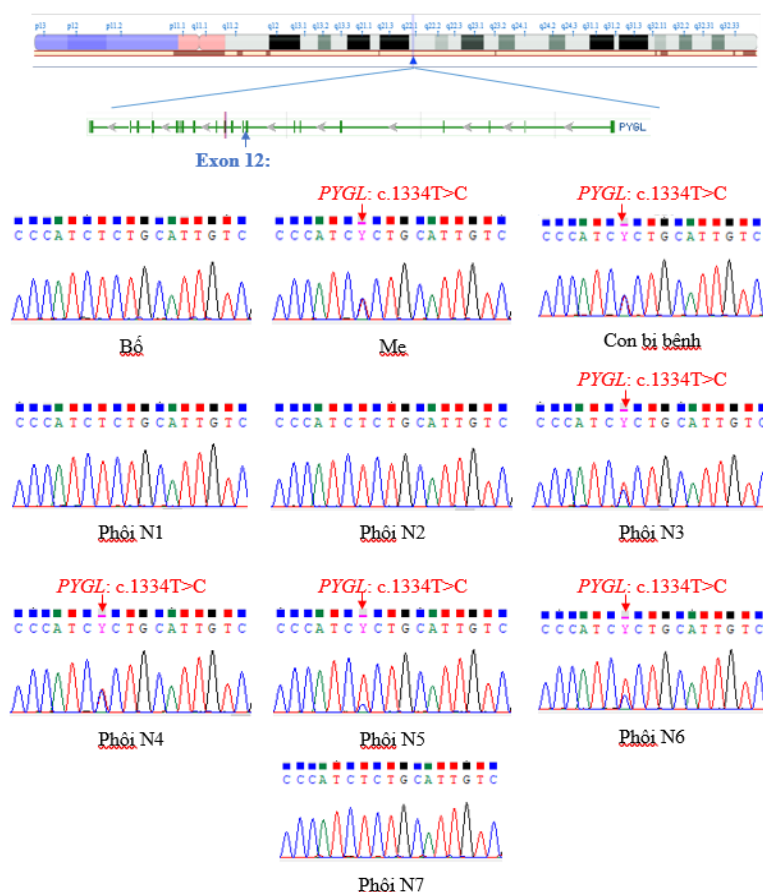
Hình 1. Kết quả khuếch đại đoạn gene chứa biến thể *PYGL: c.1334T>C*

Giếng 1: Chứng âm; Giếng 2: Mẫu bố; Giếng 3: Mẫu mẹ;
Giếng 5: Thang DNA 50bp; Giếng 6-12: Mẫu phôi N1-N7.

Kiểm tra sản phẩm PCR bằng điện di agarose 2% trên các mẫu máu của thành viên trong gia đình và mẫu phôi cho thấy đã khuếch đại thành công các đoạn gene

có kích thước như đã thiết kế (266bp) (Hình 1). Các mẫu đảm bảo điều kiện để tiến hành giải trình tự Sanger.

* Kết quả giải trình tự Sanger:



Hình 2. Kết quả giải trình tự Sanger phát hiện biến thể *PYGL: c.1334T>C*.

Kết quả giải trình tự gene Sanger cho thấy mẹ là người mang biến thể *PYGL: c.1334T>C* và di truyền cho con bị bệnh, người bố không mang biến thể này. Trên các mẫu phôi N2, N4, N5, N6 là các phôi mang biến thể *PYGL: c.1334T>C*, trong khi đó phôi N1, N3 và N7 không mang biến thể này.

2. Kết quả phân tích di truyền liên kết

Trên kết quả điện di mao quản (Bảng 2), phân tích trên trường hợp người bố, người mẹ và con bị bệnh để suy luận ra các alen liên kết với biến thể cần xác định di truyền từ mẹ là: Alen 237bp của locus D14S269, alen 215bp của locus D14S50.05 và alen 216bp của locus D14S50.06. Tương tự, phân tích kiểu gene của người bố và con bị bệnh để suy luận ra các alen liên kết với biến thể mất đoạn

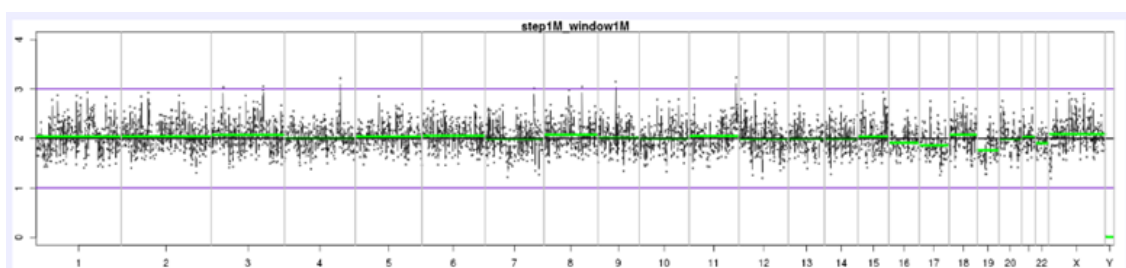
di truyền từ bố là: Alen 237bp của locus D14S269, alen 223bp của locus D14S50.05 và alen 222bp của locus D14S50.06. Thông qua phân tích di truyền liên kết đưa ra được kết luận: Các phôi N4, N5, N6 bị bệnh; phôi N2 là phôi mang biến thể nguồn gốc từ mẹ; phôi N7 là phôi mang biến thể nguồn gốc từ bố; phôi N1, N3 là phôi bình thường, không mang biến thể gây bệnh. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với kết quả phát hiện biến thể *PYGL*: c.1334T>C bằng giải trình tự gene Sanger (Bảng 2).

Bảng 2. Tổng hợp kết quả phân tích di truyền liên kết và giải trình tự Sanger.

Mẫu	D14S269	D14S50.05	D14S50.06	D14S50.96	Sanger <i>PYGL</i> : c.1334	Kết luận
Mẹ	231/237	215/215	216/220	221/221	TC	Mang gene
Bố	231/237	215/223	216/222	221/221	TT	Mang gene
Con bị bệnh	237/237	215/223	216/222	221/221	TC	Bệnh
Phôi N1	231/231	215/215	216/220	221/221	TT	Bình thường
Phôi N2	231/237	215/215	216/216	221/221	TC	Mang gene di truyền từ mẹ
Phôi N3	231/231	215/215	216/220	221/221	TT	Bình thường
Phôi N4	237/237	215/223	216/222	221/221	TC	Bệnh
Phôi N5	237/237	215/223	216/222	221/221	TC	Bệnh
Phôi N6	237/237	215/223	216/222	221/221	TC	Bệnh
Phôi N7	231/237	215/223	220/222	221/221	TT	Mang gene di truyền từ bố

3. Kết quả sàng lọc lệch bội nhiễm sắc thể của phôi

Các phôi không bị bệnh (N1, N2, N3, N7) sẽ được tiến hành sàng lọc lệch bội. Kết quả cho thấy cả 4 phôi này không phát hiện bất thường nhiễm sắc thể: 46,XY (Hình 3). Các tư vấn di truyền đã được thực hiện, giúp cho cặp vợ chồng đưa ra quyết định lựa chọn phôi để tiến hành chuyển phôi.



Hình 3. Kết quả sàng lọc bất thường nhiễm sắc thể trên mẫu sinh thiết phôi N1.

BÀN LUẬN

Ở trường hợp ca bệnh trong nghiên cứu này, biến thể c.1334T>C (p.Leu445Pro) của gene *PYGL* dẫn đến sự thay thế acid amin leucine bằng proline tại codon 445, gây ảnh hưởng đến cấu trúc và chức năng của protein *PYGL*. Sự thay đổi này có thể làm giảm tính linh hoạt của protein và chức năng phân giải glycogen. Biến thể này đã được ghi nhận trong cơ sở dữ liệu ClinVar (ID: 941372), được ACMG (American college of medical genetics and genomics) phân loại là có khả năng gây bệnh và cũng đã được ghi nhận ở người mắc rối loạn dự trữ glycogen trước đây [4].

Biến thể mất đoạn exon 14 - exon 17 trên gene *PYGL* là biến thể chưa từng được ghi nhận trong các cơ sở dữ liệu đột biến gene như ClinVar, HGMD (human gene mutation database). Biến thể mất đoạn lớn này có thể gây ra hậu quả nghiêm trọng đối với chức năng của protein được mã hóa bởi gene bị ảnh hưởng, có thể dẫn đến thiếu hụt protein, làm gián đoạn quá trình phân giải glycogen. Việc phát hiện biến thể mất đoạn này một cách trực tiếp gặp nhiều khó khăn do: Chưa biết chính xác vị trí mất đoạn; một số phương pháp phát hiện trực tiếp thông qua khuếch đại các

đoạn trình tự chứa vùng mất đoạn (gap-PCR, giải trình tự Sanger) thường có kích thước lớn và dễ xảy ra hiện tượng mất alen (allelic dropout - ADO) trên các mẫu phôi sau khi thực hiện nhân bản toàn bộ bộ gene (WGA). Do đó, việc sử dụng kỹ thuật phân tích di truyền liên kết trở nên đặc biệt quan trọng trong trường hợp này. Phương pháp phân tích di truyền liên kết đã giúp xác định gián tiếp các biến thể gây bệnh thông qua các chỉ thị di truyền liên kết với gene *PYGL*, từ đó, hỗ trợ phát hiện các biến thể gene khó nhận diện.

Phân tích di truyền liên kết được Hiệp hội Sinh sản và Phôi học châu Âu (ESHRE) khuyến cáo là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán di truyền tiền làm tổ bệnh lý đơn gene [5]. Trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy vai trò quan trọng không thể thiếu của phân tích di truyền liên kết trong chẩn đoán di truyền tiền làm tổ khi giúp cải thiện khả năng chẩn đoán chính xác, đặc biệt trong các trường hợp biến thể khó xác định bởi các phương pháp giải trình tự gene truyền thống hoặc khi không xác định được vị trí chính xác của biến thể. Với các STR được lựa chọn sử dụng trong nghiên cứu này, hoàn toàn có thể ứng dụng tương tự trong chẩn đoán tiền làm tổ cho các ca bệnh GSD6 khác.

KẾT LUẬN

Tiến hành thành công kỹ thuật chẩn đoán di truyền tiền làm tổ bệnh GSD6 cho một cặp vợ chồng với tiền sử sinh con bị bệnh với kết quả là hai phôi bình thường không mang biến thể gene gây bệnh, một phôi mang biến thể *PYGL*: c.1334T>C (p.Leu445Pro), một phôi mang biến thể mất đoạn exon 14 - exon 17 trên gene *PYGL* và ba phôi bị bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, et al. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: A clinical practice resource of the

American college of medical genetics and genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2019; 21(4):772-789.

2. Labrador E, Weinstein DA. Glycogen storage disease type VI. 2019.

3. Grünert SC, Hannibal L, Spiekerkoetter U. The phenotypic and genetic spectrum of glycogen storage disease type VI. *Genes*. 2021; 12(8):1205.

4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/941372>.

5. ESHRE PGT-M Working Group. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders. *Human Reproduction Open*. 2020; (3).

**GIÁ TRỊ NGƯỠNG CẮT DIỆN TÍCH MỠ NỘI TẠNG TRÊN CHỤP
CẮT LỚP VI TÍNH TRONG CHẨN ĐOÁN HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA
Ở NGƯỜI KIỂM TRA SỨC KHỎE TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY**

Cao Thị Hồng^{1*}, Lữ Lâm Ngân¹, Tạ Quang Thành²

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định giá trị ngưỡng cắt diện tích mỡ nội tạng (DTMNT) trên chụp cắt lớp vi tính (CLVT) trong chẩn đoán hội chứng chuyển hóa (HCCH).

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang trên 390 người đến khám từ tháng 3 - 4/2019 tại Trung tâm HECI, Bệnh viện Chợ Rẫy có tuổi trung bình $48,92 \pm 10,59$, nam giới chiếm đa số ($n = 234/390$). DTMNT đo trên chụp CLVT chỗ đo vòng bụng (VB) ngang mức rốn. HCCH được xác định theo sự thống nhất của Liên đoàn Đái tháo đường Quốc tế (IDF), Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (AHA) năm 2009. Giá trị đường cong ROC dùng xác định ngưỡng cắt của DTMNT. **Kết quả:** Ngưỡng cắt tối ưu DTMNT trong chẩn đoán HCCH là 85cm^2 (độ nhạy 69,6%, độ đặc hiệu 72,9%) với giá trị diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,757; cao hơn so với VB và chỉ số khối cơ thể (body mass index - BMI) (0,739 và 0,639). Ngưỡng cắt ở nam giới là 107cm^2 (độ nhạy 86,4%, độ đặc hiệu 68,3%); nữ giới là $61,8\text{cm}^2$ (độ nhạy 67,1%, độ đặc hiệu 68,8%). Ở nữ giới, ngưỡng cắt cũng tăng dần từ $29,2\text{cm}^2$ ở nhóm 18 - 39 tuổi, tăng lên $79,5\text{cm}^2$ ở nhóm 60 - 79 tuổi. **Kết luận:** DTMNT xác định trên chụp CLVT có giá trị chẩn đoán HCCH tốt hơn VB và BMI, với giá trị ngưỡng cắt tối ưu khác nhau theo giới tính và tuổi.

Từ khóa: Hội chứng chuyển hóa; Diện tích mỡ nội tạng; Vòng bụng.

¹Trung tâm Kiểm tra Sức khỏe Chợ Rẫy Việt - Nhật (Trung tâm HECI) - Khoa Chăm sóc sức khỏe theo yêu cầu, Bệnh viện Chợ Rẫy

²Bệnh viện Bắc Thăng Long

*Tác giả liên hệ: Cao Thị Hồng (hong_caothi@yahoo.com)

Ngày nhận bài: 11/02/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 31/3/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1211>

CUT-OFF VALUES FOR COMPUTED TOMOGRAPHY-DEFINED VISCERAL FAT AREA TO IDENTIFY METABOLIC SYNDROME IN HEALTH-CHECK EXAMINEES AT CHO RAY HOSPITAL

Abstract

Objectives: To assess cut-off values for CT (computed tomography)-defined visceral fat area (VFA) to identify metabolic syndrome (MetS). **Methods:** A retrospective, cross-sectional descriptive study was conducted on 390 Vietnamese adults undergoing regular health checkups from March to April 2019 at the HECI Center, Cho Ray Hospital, with a mean age of 48.92 ± 10.59 years; more than half of the subjects were males ($n = 234/390$). VFA was measured by CT scan at the umbilicus level. MetS was defined based on the consensus of the International Diabetes Federation and the American Heart Association in 2009. Receiver operating characteristic (ROC) curve analyses were used to determine the appropriate VFA cut-off values. **Results:** The optimal cut-off value VFA for MetS was 85cm^2 (sensitivity: 69.6%, specificity: 72.9%) with the area under the ROC curve (AUC) was 0.757; higher than the values of WC and body mass index (BMI) (0.739 and 0.639). The optimal cut-off value for males was 107cm^2 (sensitivity: 86.4%, specificity: 68.3%) and was 61.8cm^2 for females (sensitivity: 67.1%, specificity: 68.8%). In females, VFA cut-off values increased from 29.2cm^2 in the group 18 - 39 years to 79.5cm^2 in the group 60 - 79 years. **Conclusion:** VFA measured by CT-scan could be a more valuable predictor of MetS than WC and BMI, according to optimal cut-off values of gender and age.

Keywords: Metabolic syndrome; Visceral fat area; Waist circumference.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng chuyển hóa là một tập hợp các yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh tim mạch và đái tháo đường (ĐTĐ), gồm rối loạn đường huyết, tăng huyết áp, tăng nồng độ chất béo trung tính (triglycerid), giảm nồng độ cholesterol lipoprotein mật độ cao (HDL-c) và béo phì trung tâm (béo bụng) [1]. Tỷ lệ mắc HCCH trong dân số ngày càng gia tăng,

người có HCCH sẽ có nguy cơ cao mắc bệnh lý tim mạch, ĐTĐ và đột quy, làm tăng tỷ lệ tử vong.

Hiện nay, số đo VB thường được dùng để chẩn đoán béo bụng vì dễ thực hiện. Tuy nhiên, VB không thể phân biệt được mỡ nội tạng với mỡ dưới da có hiệu quả [1]. Trong khi đó, sự tích tụ mỡ nội tạng là nguyên nhân chính gây ra kháng insuline và dẫn đến nguy cơ

mắc HCCH. Việc đo mỡ nội tạng bằng chụp CLVT hoặc chụp cộng hưởng từ (MRI) đã được khuyến cáo, giúp phân biệt mỡ với các mô khác dễ dàng, cho phép xác định khối lượng mỡ nội tạng cũng như mỡ dưới da một cách độc lập và lặp lại cao [2]. Hiện nay, chụp CLVT liều thấp làm giảm tiếp xúc với tia X. Mặc dù MRI không có tia X nhưng do kỹ thuật chụp phức tạp, chi phí cao nên kỹ thuật này ít được sử dụng hơn. Đã có báo cáo cho thấy DTMNT có giá trị chẩn đoán tốt hơn VB và BMI trong tầm soát HCCH [3]. Hiện nay, ngưỡng giá trị DTMNT trong chẩn đoán HCCH ở người Việt Nam chưa được xác định rõ ràng và chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu nào khảo sát về vấn đề này. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Xác định Giá trị ngưỡng cắt của DTMNT trong chẩn đoán HCCH.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 390 người đến khám sức khỏe tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 3 - 4/2019.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Người Việt Nam ≥ 18 tuổi, đầy đủ số liệu nghiên cứu từ bệnh án điện tử (tiền sử bệnh, chỉ số nhân trắc, sinh hiệu, xét nghiệm máu, CLVT bụng).

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Người mắc bệnh lý bàng bụng, viêm phúc mạc.

2. Phương pháp nghiên cứu:

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang.

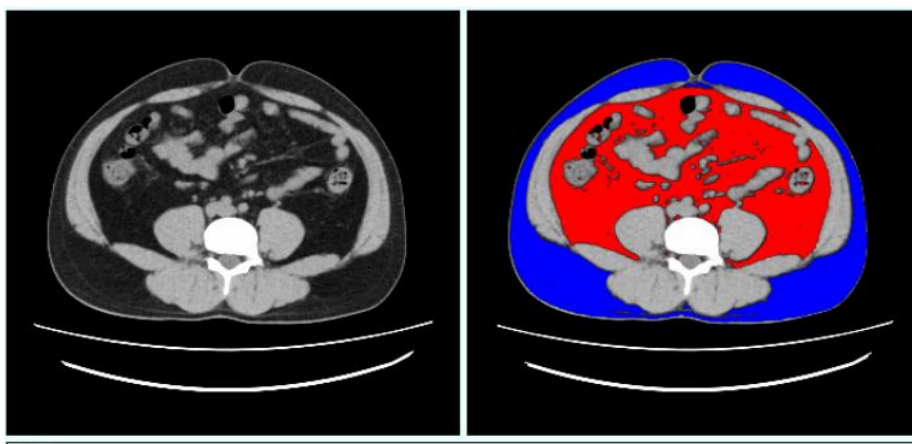
* *Địa điểm nghiên cứu:* Trung tâm HECI, là phòng khám hợp tác song phương giữa Bệnh viện Chợ Rẫy và trường Đại học Quốc tế Y tế và Phúc lợi Nhật Bản, thực hiện mô hình khám tầm soát sức khỏe Ningen Doc.

* *Quy trình khám sức khỏe:* Kiểm tra các chỉ số nhân trắc, sinh hiệu, xét nghiệm máu, siêu âm, nội soi, chụp CLVT toàn thân liều thấp. Toàn bộ kết quả và hình ảnh của người đến khám sẽ được lưu trữ đầy đủ trên hệ thống bệnh án điện tử.

* *Thu thập các dữ liệu về số đo sinh trắc, sinh hiệu, xét nghiệm máu:* BMI (kg/m^2) = $\frac{\text{cân nặng (kg)}}{\text{chiều cao}^2 (\text{m}^2)}$, được định nghĩa theo WHO với giá trị ≥ 23 (thừa cân/béo phì), $18,5 \leq \text{BMI} < 23$ (bình thường) và $< 18,5$ (nhẹ cân) [4]. VB đo ngang mức rốn, định nghĩa béo bụng ở người châu Á theo WHO: $\geq 90\text{cm}$ ở nam giới, $\geq 80\text{cm}$ ở nữ giới [5]. Tăng huyết áp (THA) khi huyết áp tâm thu (HATT) $\geq 140\text{mmHg}$ và/hoặc huyết áp tâm trương (HATTr) $\geq 90\text{mmHg}$ theo ESH - 2023 [6] hoặc đang dùng thuốc. Mẫu máu được lấy vào buổi sáng, thời điểm nhịn ăn ≤ 8 giờ gồm đường huyết, HbA1C, triglycerid, HDL-c, LDL-c.

* *Thu thập diện tích mỡ nội tạng*: DTMNT (cm^2) hiện nay được đo tại một lát cắt nhằm làm giảm chi phí cũng như giảm phơi nhiễm tia X. Nghiên cứu cho thấy đo tại một lát cắt có tương quan chặt chẽ với thể tích khối mỡ được tái tạo lại ngang mức rốn ở cả nam giới và nữ giới với hệ số tương quan tương ứng là 0,81 và 0,85 [7]. Trong nghiên cứu này, DTMNT trên CLVT bụng

chụp bằng máy Aquilion One 640-Slice, Toshiba tại lát cắt 5mm ngang mức rốn ở thì thở ra trong tư thế nằm ngửa và được đo bằng phần mềm tính diện tích mỡ (CT fat measurement) được cài đặt sẵn trên hệ thống máy CLVT, bằng cách lấy giá trị trung bình của tất cả các pixel có độ Hounsfield từ -150 đến -70 đơn vị (đậm độ mỡ) (Hình 1).



Hình 1. Mỡ nội tạng (màu đỏ) và mỡ dưới da (màu xanh) trên chụp CLVT bụng.

* *Tiêu chuẩn chẩn đoán HCCH*: Theo tiêu chí từ sự thống nhất của Liên đoàn Đái tháo đường Quốc tế (IDF), Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (AHA) và Viện Tim, Phổi, Mạch máu Quốc tế (NHLBI) năm 2009 [1] khi hiện diện từ 3 trong 5 yếu tố nguy cơ gồm béo bụng (VB ≥ 90 cm/nam, ≥ 80 cm/nữ), tăng triglyceride (≥ 150 mg/dL hoặc đang dùng thuốc), giảm HDL-c (≤ 40 mg/dL/nam, ≤ 50 mg/dL/nữ hoặc đang dùng thuốc), THA (huyết áp $\geq 130/85$ mmHg hoặc

đang dùng thuốc), tăng đường huyết đói (≥ 100 mg/dL hoặc đang dùng thuốc). Trong nghiên cứu của chúng tôi, so sánh giá trị chẩn đoán giữa DTMNT với VB và BMI thì HCCH được chẩn đoán khi có từ hai yếu tố nguy cơ trên (không bao gồm yếu tố VB) kèm béo bụng được xác định lần lượt qua DTMNT, VB và BMI.

* *Xử lý số liệu*: Bằng phần mềm Stata 17. Các biến tuổi, VB thể hiện qua trung bình và độ lệch chuẩn (ĐLC); các biến

BMI, DTMNT, HA, đường huyết, TG, HDL-c, LDL-c thể hiện trung vị - khoảng tứ phân vị (KTPV). Các biến giới tính, béo bụng, phân loại BMI, THA, ĐTĐ, rối loạn lipid máu, HCCH được mô tả bằng tần số và tỷ lệ phần trăm. Tính AUC của DTMNT, VB và BMI trong tầm soát HCCH. Chỉ số Youden dùng để tính ngưỡng cắt trong chẩn đoán. HCCH ở đây được xác định khi có sự hiện diện từ 3 yếu tố nguy cơ. Giá trị $p < 0,05$ có ý nghĩa thống kê.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y Sinh học của Bệnh viện Chợ Rẫy (Quyết định số 1089/GCN-HĐĐĐ ngày 12/10/2020). Số liệu nghiên cứu được

Bệnh viện Chợ Rẫy cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

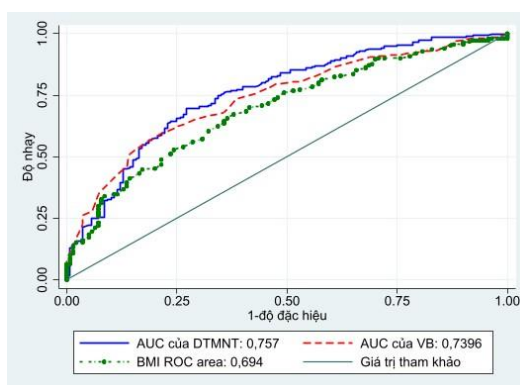
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

390 trường hợp được đưa vào nghiên cứu với tuổi trung bình là $48,92 \pm 10,59$, nhỏ nhất là 22 tuổi và lớn nhất là 79 tuổi. Nam giới chiếm đa số (60%). Giá trị BMI và DTMNT trung vị lần lượt là $23,9 \text{ kg/m}^2$ (21,8 - 25,6) và $93,2 \text{ cm}^2$ (9,8 - 270,4), VB trung bình là $83,53 \pm 9,55 \text{ cm}$. Tỷ lệ thừa cân - béo phì, béo bụng và HCCH chiếm tỷ lệ khá cao trong nghiên cứu, lần lượt là 62,31%, 38,46% và 47,95%.

2. Giá trị ngưỡng cắt của DTMNT trong chẩn đoán HCCH

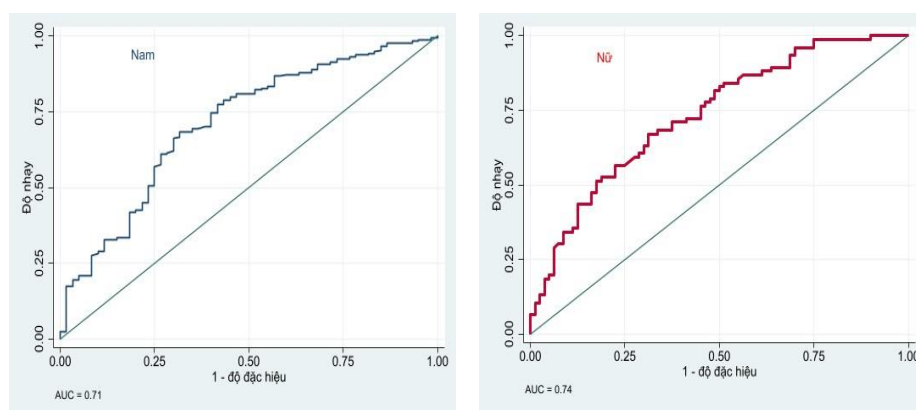
Tính AUC của DTMNT, VB và BMI trong tầm soát HCCH khi có sự hiện diện từ hai yếu tố nguy cơ THA, rối loạn đường huyết, tăng triglycerid và giảm HDL-c.



Biểu đồ 1. Đường cong ROC DTMNT, VB và BMI trong xác định HCCH.

AUC của DTMNT, VB và BMI lần lượt là 0,757; 0,739 và 0,694. DTMNT có AUC cao hơn hẳn so với các chỉ số VB và BMI trong chẩn đoán HCCH khi có sự

hiện diện từ 2 yếu tố nguy cơ trừ VB, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,011$. Việc dùng chỉ số DTMNT sẽ có ý nghĩa hơn so với VB và BMI trong tầm soát HCCH. Dựa vào chỉ số Youden xác định được điểm cắt tối ưu của DTMNT trong chẩn đoán HCCH là 85cm^2 với độ nhạy 69,6%, độ đặc hiệu 72,9%.



Biểu đồ 2. Đường cong ROC chẩn đoán HCCH ở nam giới và nữ giới của DTMNT.

AUC của DTMNT trong chẩn đoán HCCH ở nam giới và nữ giới lần lượt là 0,71 (95%CI: 0,63 - 0,79) và 0,74 (95%CI: 0,66 - 0,81). Giá trị ngưỡng cắt tối ưu của DTMNT trong tầm soát HCCH ở nam giới và nữ giới lần lượt là $107,1\text{cm}^2$ (độ nhạy 68,4%, độ đặc hiệu 68,3%) và $61,8\text{cm}^2$ (độ nhạy 67,1%, độ đặc hiệu 68,8%).

Bảng 1. Giá trị ngưỡng cắt DTMNT phân tầng theo giới tính và nhóm tuổi.

Tuổi	Nam (n = 234)		Nữ (n = 156)	
	AUC	Ngưỡng DTMNT (cm^2)	AUC	Ngưỡng DTMNT (cm^2)
18 - 39	0,85	96	0,78	29,2
40 - 59	0,71	110	0,65	60,9
60 - 79	0,48	89,1	0,67	79,5

Giá trị ngưỡng cắt DTMNT theo từng nhóm tuổi ở nam giới đều cao hơn nữ giới, giá trị chẩn đoán tăng dần ở nhóm nữ với AUC khá cao (khoảng 0,67 - 0,78). Ngược lại, ở nam giới 18 - 59 tuổi thì AUC cao (khoảng 0,71 - 0,85) với ngưỡng cắt DTMNT dao động từ 96 - 110cm^2 nhưng ở nhóm tuổi > 60 thì giá trị AUC $< 0,5$ nên ngưỡng cắt của DTMNT không dùng để chẩn đoán HCCH.

BÀN LUẬN

Đo DTMNT bằng chụp CLVT đã được thực hiện nhiều trong thời gian qua, với ưu điểm phân biệt mỡ với các mô khác dễ dàng, xác định được diện tích mỡ một cách độc lập và có tính lặp lại cao [2]. Hơn nữa, việc chụp CLVT liều thấp làm giảm tiếp xúc với tia X. Tuy nhiên, độ đậm độ mỡ trên CLVT có thể bị ảnh hưởng bởi tình trạng viêm ruột, viêm phúc mạc bụng cũng như sự hít thở của người bệnh. Do đó, để đảm bảo kết quả đo DTMNT được chính xác, sự hướng dẫn của kỹ thuật viên trong lúc chụp cần được thực hiện tốt, đồng thời, nghiên cứu cũng loại những trường hợp có viêm phúc mạc, viêm ruột để tránh làm ảnh hưởng đến kết quả.

Kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị AUC của DTMNT, VB và BMI trong chẩn đoán HCCH khi có từ hai yếu tố nguy cơ (THA, rối loạn đường huyết, tăng triglycerid và giảm HDL-c) với AUC của DTMNT là 0,757, cao hơn so với AUC của VB và BMI ($p = 0,011$) (Biểu đồ 1) cho thấy việc sử dụng DTMNT trong chẩn đoán bệnh sẽ tốt hơn. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Lee [3] khảo sát trên 20.000 người Hàn Quốc, DTMNT được đo trên CLVT bụng ngang mức rốn, tác giả so sánh khả năng chẩn đoán HCCH khi

hiện diện từ hai yếu tố nguy cơ không có VB lần lượt của DTMNT, VB, BMI và thu được kết quả tương tự với giá trị AUC của DTMNT đều cao hơn VB và BMI.

Tích tụ mỡ nội tạng là nguyên nhân dẫn đến sự phát triển của HCCH, do đó, giá trị ngưỡng cắt DTMNT để chẩn đoán HCCH đã được đề xuất trong nhiều nghiên cứu [3]. Từ phân tích đường cong ROC, dựa vào chỉ số Youden, chúng tôi xác định được giá trị ngưỡng cắt tối ưu của DTMNT dùng để chẩn đoán HCCH trong đối tượng nghiên cứu là 85cm^2 với độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 69,6% và 72,9%. Kết quả này thấp hơn so với ngưỡng chẩn đoán tại Nhật Bản, 100cm^2 ở cả hai giới theo Hiệp hội Nghiên cứu béo phì đưa ra vào năm 2002 [8]. Nguyên nhân có thể do sự khác biệt về đối tượng nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình là $48,92 \pm 10,59$ tuổi, trẻ hơn so với nghiên cứu ở Nhật Bản là 55 ± 12 tuổi, trong khi đó, càng lớn tuổi, mỡ nội tạng sẽ có khuynh hướng tích tụ ngày càng nhiều. Giá trị BMI và DTMNT lần lượt là $23,9\text{ kg/m}^2$ và $93,2\text{cm}^2$, thấp hơn so với nghiên cứu ở Nhật Bản là $24,6\text{ kg/m}^2$ và $100,07\text{cm}^2$. Do đó, ngưỡng giá trị DTMNT của người Nhật ở mức cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ngưỡng chẩn đoán HCCH của DTMNT khác nhau tùy theo giới tính, nam giới ($107,1\text{cm}^2$) cao hơn nữ giới ($61,8\text{cm}^2$) (*Biểu đồ 2*). Do sự khác biệt về đặc điểm phân bố mỡ trong cơ thể khác nhau giữa nam giới và nữ giới, nam giới có khuynh hướng tích tụ nhiều mỡ trong khoang bụng hơn nữ giới nên Giá trị ngưỡng cắt DTMNT ở nam giới sẽ cao hơn nữ giới. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Miyawaki (nam: 100cm^2 ; nữ: 65cm^2) [9]. Tác giả khảo sát trên 2.947 người Nhật từ 40 - 59 tuổi, BMI và DTMNT trung bình lần lượt ở nam giới là $24,1\text{kg/m}^2$ và $100,5\text{cm}^2$, ở nữ giới lần lượt là $22,8\text{kg/m}^2$ và $52,6\text{cm}^2$. Đặc điểm dân số này khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, do đó, giá trị ngưỡng cắt của DTMNT trong chẩn đoán bệnh tương đồng với nhau. Ngược lại, kết quả nghiên cứu chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Lee [3] (nam: $134,6\text{cm}^2$; nữ: $91,1\text{cm}^2$). Tác giả Lee khảo sát > 30.000 người [3] với đặc điểm dân số khác với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Lee có tuổi trung bình ở nam giới và nữ giới đều cao hơn (nam: 50,8 tuổi so với 49 tuổi; nữ: 51,7 so với 48 tuổi), DTMNT trung bình cũng cao hơn (nam: 136cm^2 so với $116,8\text{cm}^2$ và

nữ: 83cm^2 so với 66cm^2). Như vậy, ngưỡng giá trị DTMNT trong chẩn đoán bệnh sẽ khác nhau tùy theo giới tính.

Cùng với sự khác biệt về giới tính, một số nghiên cứu đã cho thấy giá trị ngưỡng cắt DTMNT trong chẩn đoán bệnh cũng sẽ thay đổi theo độ tuổi. Nghiên cứu của Lee đã chứng minh được Giá trị ngưỡng cắt DTMNT tăng dần theo tuổi, đặc biệt là ở nữ giới. Tác giả cho thấy người < 40 tuổi có ngưỡng DTMNT là $62,6\text{cm}^2$, tăng lên $85,9\text{cm}^2$ ở người từ 40 - 59 tuổi và đạt $115,6\text{cm}^2$ ở người > 60. Tương tự, chúng tôi cũng ghi nhận ngưỡng chẩn đoán HCCH của DTMNT tăng dần theo tuổi ở nữ giới với AUC dao động từ 0,67 - 0,78 (*Bảng 1*). Nữ giới có ưu thế phân bố mỡ nhiều ở hông và đùi. Tuy nhiên, sau mãn kinh, mô mỡ sẽ có khuynh hướng tích tụ nhiều ở khoang bụng, do đó, ngưỡng DTMNT trong chẩn đoán bệnh sẽ tăng dần theo tuổi [3, 9]. DTMNT ở nam giới cũng tăng hơn ở người > 40 tuổi. Tuy nhiên, Giá trị ngưỡng cắt không có độ tin cậy khi chỉ số AUC < 0,5 ở phân nhóm nam giới ≥ 60 tuổi. Điều này có thể do số lượng các đối tượng nam giới trong độ tuổi từ 60 tham gia vào nghiên cứu ít (33 người) so với các nhóm tuổi khác nên không thể đem lại kết quả phân tích chính xác. Để làm rõ hơn giá trị ngưỡng cắt cho nam giới, cần khảo

sát với một lượng lớn hơn để đem lại kết quả chính xác hơn.

Nghiên cứu có một số điểm hạn chế: Nghiên cứu được thực hiện tại một trung tâm y tế ở Thành phố Hồ Chí Minh, do đó không thể đem lại những kết quả nghiên cứu mang tính khái quát. Đối tượng nghiên cứu là những người đi kiểm tra sức khỏe nên họ khá quan tâm đến tình trạng sức khỏe và có khả năng tự quản lý tốt sức khỏe của mình, đồng thời, tình trạng kinh tế - xã hội tương đối cao nên sẽ có những hạn chế về tính đại diện và tính khái quát cho đặc điểm dân số. Cuối cùng, đây là nghiên cứu hồi cứu cắt ngang, những phân tích của chúng tôi không thể phản ánh được những thay đổi theo thời gian.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đưa ra ngưỡng giá trị của DTMNT trong chẩn đoán HCCH là 85cm^2 (độ nhạy 69,6%; độ đặc hiệu 72,9%). Giá trị ngưỡng cắt chẩn đoán khác nhau phụ thuộc vào giới tính và tuổi. Sử dụng DTMNT như một yếu tố nguy cơ thay thế cho VB và BMI sẽ giúp phát hiện HCCH được chính xác hơn.

Lời cảm ơn: Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn Bệnh viện Chợ Rẫy, Trung tâm HECI, cán bộ, nhân viên cũng như các đối tượng tham gia đã tận tình giúp đỡ chúng tôi hoàn thiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. Oct 20 2009; 120(16):1640-1645.
2. Fang H, Berg E, Cheng X, Shen W. How to best assess abdominal obesity. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. Sep 2018; 21(5):360-365.
3. Lee A, Kim YJ, Oh SW, et al. Cut-off values for visceral fat area identifying korean adults at risk for metabolic syndrome. *Korean Journal of Family Medicine*. Jul 2018; 39(4):239-246. DOI:10.4082/kjfm.17.0099.
4. World Health Organization. Regional office for the Western P. The Asia-Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment. *Sydney: Health Communications Australia*. 2000.
5. World Health O. Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO expert consultation, Geneva, 8 - 11 December 2008. *Geneva: World Health Organization*. 2011.

6. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European society of hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *Journal of Hypertension*. 2021; 39(7).
7. Kobayashi J, Tadokoro N, Watanabe M, Shinomiya M. A novel method of measuring intra-abdominal fat volume using helical computed tomography. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*. Mar 2002; 26(3):398-402.
8. New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. Nov 2002; 66(11):987-992.
9. Miyawaki T, Hirata M, Moriyama K, et al. Metabolic syndrome in Japanese diagnosed with visceral fat measurement by computed tomography. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*. 2005; 81(10):471-479.

GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CỦA DẤU ẤN METHYL HÓA SHOX2 TRONG MÁU NGOẠI VI

**Phương Ngọc Anh¹, Đinh Văn Lượng¹
Nguyễn Đức Hạnh¹, Nguyễn Văn Ba², Hồ Hữu Thọ^{3,4*}**

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá mức độ methyl hóa SHOX2 (mSHOX2) trong máu ngoại vi và giá trị chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ (non-small cell lung cancer - NSCLC). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu bệnh chứng trên mẫu máu của 149 bệnh nhân (BN) NSCLC và 100 người khỏe mạnh được phân tích bằng quy trình PCR bán lồng, định lượng, đặc hiệu methyl hóa (sqMSP). Giá trị chẩn đoán được đánh giá bằng đường cong ROC và hồi quy logistic đa biến. **Kết quả:** Giá trị ΔC_t của mSHOX2 thấp hơn đáng kể ở nhóm NSCLC so với nhóm khỏe mạnh ($p < 0,001$), phản ánh mức methyl hóa cao hơn. Phân tích ROC cho thấy AUC = 0,715, độ nhạy 56,38%, độ đặc hiệu 82,00%. Hồi quy logistic đa biến khẳng định mSHOX2, tuổi và BMI là các yếu tố độc lập liên quan đến nguy cơ NSCLC, trong khi giới tính và tiền sử hút thuốc không còn ý nghĩa sau khi điều chỉnh. **Kết luận:** mSHOX2 là dấu ấn sinh học tiềm năng trong phát hiện NSCLC không xâm lấn. Tuy nhiên, cần nghiên cứu thêm để cải thiện độ chính xác khi kết hợp với các dấu ấn khác.

Từ khóa: Methyl hóa SHOX2; Ung thư phổi; Dấu ấn sinh học; Sinh thiết lỏng; PCR đặc hiệu methyl hóa.

DIAGNOSTIC VALUE OF SHOX2 METHYLATION IN PLASMA FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Abstract

Objectives: To evaluate the methylation status of SHOX2 (mSHOX2) in peripheral blood and its diagnostic value for non-small cell lung cancer (NSCLC).

¹Bệnh viện Phổi Trung ương

²Bệnh viện Quân y 175

³Phòng Công nghệ Gene & Di truyền, Viện Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y

⁴Bộ môn Vi sinh vật, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Hồ Hữu Thọ (hohuutho@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 28/02/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/4/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1239>

Methods: A case-control study was conducted on blood samples from 149 NSCLC patients and 100 healthy individuals were analyzed using semi-nested quantitative methylation-specific PCR (sqMSP). Diagnostic performance was assessed using ROC curve analysis and multivariate logistic regression. **Results:** mSHOX2 Δ Ct was significantly lower in NSCLC patients than in healthy controls ($p < 0.001$), indicating higher methylation levels. ROC analysis showed AUC = 0.715, sensitivity 56.38%, and specificity 82.00%. Multivariate logistic regression confirmed that mSHOX2, age, and BMI were independent factors associated with NSCLC risk, while gender and smoking history were no longer significant after adjustment. **Conclusion:** mSHOX2 is a promising non-invasive biomarker for NSCLC detection. Further studies are needed to enhance diagnostic accuracy by integrating additional biomarkers.

Keywords: SHOX2 methylation; Lung cancer; Biomarker; Liquid biopsy; Methylation-specific PCR.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên toàn cầu, với tỷ lệ sống sót thấp do phần lớn BN được chẩn đoán ở giai đoạn muộn [1]. Hiện nay, phương pháp sàng lọc bằng chụp cắt lớp vi tính liều thấp (low-dose computed tomography - LDCT) đã được chứng minh có thể giúp phát hiện sớm ung thư phổi [2]. Tuy nhiên, phương pháp này có tỷ lệ dương tính giả cao, có thể dẫn đến can thiệp y khoa không cần thiết và gây lo lắng cho BN [3]. Do đó, nhu cầu cấp thiết đặt ra là phát triển các phương pháp chẩn đoán không can thiệp, có độ chính xác cao, giúp phát hiện ung thư phổi sớm và cải thiện tiên lượng BN.

Methyl hóa DNA, một dấu ấn sinh học ổn định và đặc hiệu, đã được nghiên

cứu rộng rãi trong chẩn đoán ung thư phổi [4]. Trong số đó, methyl hóa gene SHOX2 đã được ghi nhận có liên quan chặt chẽ với NSCLC [5]. SHOX2 là yếu tố phiên mã quan trọng, có vai trò trong sự phát triển của hệ hô hấp. Sự methyl hóa tại vùng promoter của gene này đã được báo cáo là xảy ra phổ biến trong các mô ung thư phổi, cũng như trong các mẫu huyết tương của BN mắc bệnh [6]. Các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra xét nghiệm SHOX2 trên mẫu máu có thể giúp phân biệt BN ung thư phổi với nhóm không mắc bệnh, với độ nhạy và độ đặc hiệu cao [7].

Trong nghiên cứu gần đây, chúng tôi đã phát triển và tối ưu phương pháp semi-nested PCR định lượng để phân tích mức độ mSHOX2 trên mẫu huyết tương, sử dụng mẫu dò khóa có thể kéo

dài chuỗi - extendable blocking probes (ExBPs) nhằm tăng cường độ nhạy và đặc hiệu [8]. Kết quả nghiên cứu sơ bộ cho thấy phương pháp này có thể phát hiện DNA mSHOX2 với giới hạn phát hiện thấp (0,01%) và có khả năng phân biệt rõ ràng giữa BN ung thư phổi và nhóm không mắc bệnh [8]. Tuy nhiên, cần có thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá giá trị chẩn đoán thực tế của xét nghiệm này trên lâm sàng.

Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Xác định giá trị chẩn đoán của mức mSHOX2 trong máu ngoại vi để phân biệt BN NSCLC với nhóm khỏe mạnh, đồng thời kiểm tra mối liên quan giữa mức methyl hóa này với các yếu tố lâm sàng như tuổi, giới tính, chỉ số BMI và tiền sử hút thuốc.*

Ngoài ra, chúng tôi cũng tiến hành phân tích hồi quy logistic đa biến để đánh giá vai trò độc lập của SHOX2 methyl hóa trong phân biệt ung thư phổi. Kết quả nghiên cứu kỳ vọng sẽ góp phần cung cấp thêm bằng chứng về tiềm năng của mSHOX2 như một dấu ấn sinh học không can thiệp, có thể ứng dụng trong sàng lọc và hỗ trợ chẩn đoán ung thư phổi trên lâm sàng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 149 BN NSCLC và 100 người khỏe mạnh, thu nhận từ tháng

4/2021 - 8/2024 tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

* Tiêu chuẩn lựa chọn:

Nhóm BN được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học và chưa qua điều trị, trong khi nhóm khỏe mạnh không có bệnh lý ác tính và tổn thương phổi trên chụp cắt lớp vi tính liều thấp (LDCT), được lựa chọn tương đồng về tuổi, giới tính và tiền sử hút thuốc.

* Tiêu chuẩn loại trừ:

Những đối tượng mắc ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC), ung thư thứ phát, COPD, lao phổi, bệnh tự miễn hoặc không cung cấp đủ dữ liệu lâm sàng đều bị loại.

* Chọn mẫu:

Cỡ mẫu được ước tính theo công thức so sánh hai trung bình độc lập, với mức ý nghĩa $\alpha = 0,05$ và công suất thống kê 80%, cho thấy cần tối thiểu 90 đối tượng mỗi nhóm. Trong thực tế, nhóm bệnh được thu nhận nhiều hơn do số ca đủ điều kiện cao hơn và sự chênh lệch này không ảnh hưởng đến độ tin cậy của phân tích, nhờ áp dụng các phương pháp thống kê phù hợp với cỡ mẫu không đối xứng. Tất cả người tham gia đều được tư vấn và ký cam kết đồng ý trước khi tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu bệnh chứng được thiết kế nhằm đánh

giá giá trị chẩn đoán của mức mSHOX2 trong máu ngoại vi.

* *Xử lý số liệu*: Phương pháp phân tích mSHOX2 trong huyết tương bằng PCR bán lồng định lượng đặc hiệu methyl hóa (semi-nested quantitative methylation-specific PCR - sqMSP) đã được nhóm nghiên cứu công bố trước đó trên tạp chí quốc tế uy tín [8], sử dụng mẫu dò khóa có thể kéo dài (Extendable Blocking Probes - ExBPs) để tăng độ nhạy và đặc hiệu.

Phân tích thống kê được thực hiện trên SPSS 20.0 và MedCalc 20.019. So sánh giữa hai nhóm sử dụng kiểm định Mann-Whitney U (biến liên tục) và Chi-square (biến phân loại). Tương quan Spearman đánh giá mối liên quan giữa ΔC_t của mSHOX2 và tuổi. Giá trị chẩn đoán được phân tích bằng đường cong ROC, với AUC đánh giá độ chính xác xét nghiệm và điểm ngưỡng tối ưu xác định theo Youden Index. Hồi quy logistic đa biến được sử dụng để đánh giá vai trò độc lập của mSHOX2 trong phân biệt NSCLC với nhóm khỏe mạnh, điều chỉnh theo tuổi, giới tính, BMI và tiền sử hút thuốc. Mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

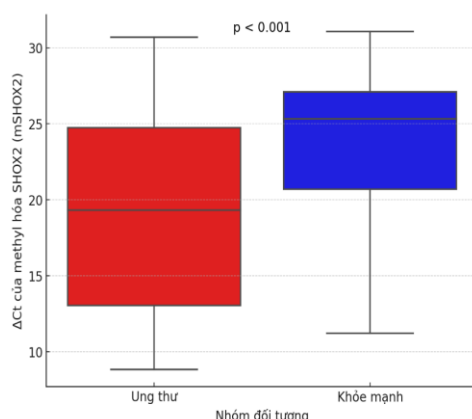
Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y Sinh học, Học viện Quân y phê duyệt theo quyết định số 182/2021/CNChT-HĐĐĐ, ngày 10/8/2021.

Nghiên cứu tuân thủ các nguyên tắc của Tuyên ngôn Helsinki và các quy định về nghiên cứu y sinh học tại Việt Nam. Toàn bộ thông tin cá nhân của người tham gia được bảo mật tuyệt đối và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Các đối tượng tham gia có quyền rút khỏi nghiên cứu bất kỳ lúc nào mà không ảnh hưởng đến quyền lợi điều trị của họ. Dữ liệu trong nghiên cứu này được thu thập và phân tích với sự chấp thuận của Bệnh viện Phổi Trung ương và Học viện Quân y, và các đơn vị này đã cho phép sử dụng, công bố kết quả nghiên cứu theo đúng quy định hiện hành. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích liên quan đến nghiên cứu này.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. So sánh mức độ methyl hóa gene SHOX2 giữa nhóm ung thư và nhóm khỏe mạnh

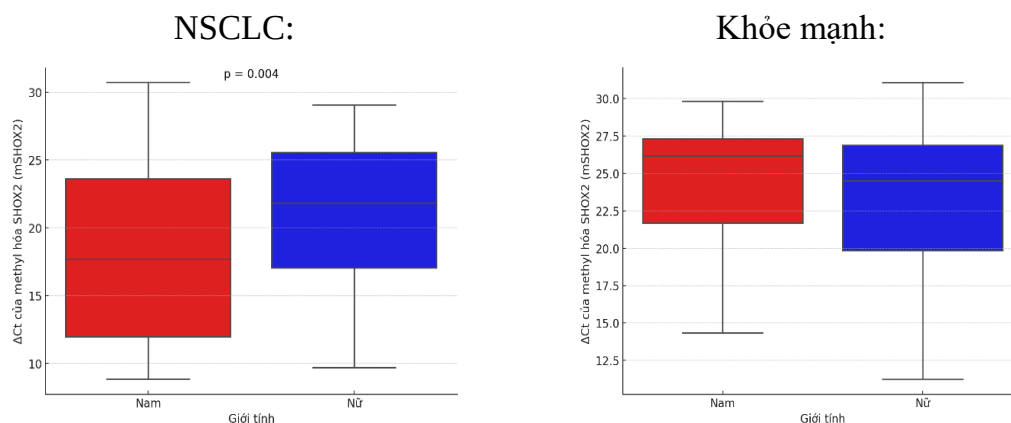
Phân tích mức methyl hóa DNA gene SHOX2 (mSHOX2) giữa nhóm NSCLC và nhóm khỏe mạnh cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Trung vị ΔC_t của mSHOX2 ở nhóm ung thư là 19,31 (IQR: 13,05 - 24,76), thấp hơn đáng kể so với nhóm khỏe mạnh, có trung vị là 25,32 (IQR: 20,71 - 27,10). Kiểm định Mann-Whitney U xác nhận sự khác biệt này với mức ý nghĩa thống kê cao ($p < 0,001$).



Hình 1. Biểu đồ boxplot so sánh mức ΔCt của mSHOX2 giữa nhóm ung thư và nhóm khỏe mạnh.

2. Mối liên quan giữa mSHOX2 với tuổi, giới tính, BMI và tiền sử hút thuốc

Phân tích tương quan Spearman giữa ΔCt của mSHOX2 và tuổi không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa trong cả nhóm ung thư và nhóm khỏe mạnh ($p > 0,05$). So sánh giữa giới tính nam và nữ cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa trong nhóm ung thư ($p = 0,0035$), trong khi không có sự khác biệt đáng kể trong nhóm khỏe mạnh ($p = 0,059$). Trong nhóm ung thư, nam giới có ΔCt thấp hơn, tức là mức mSHOX2 cao hơn so với nữ giới (Hình 2).



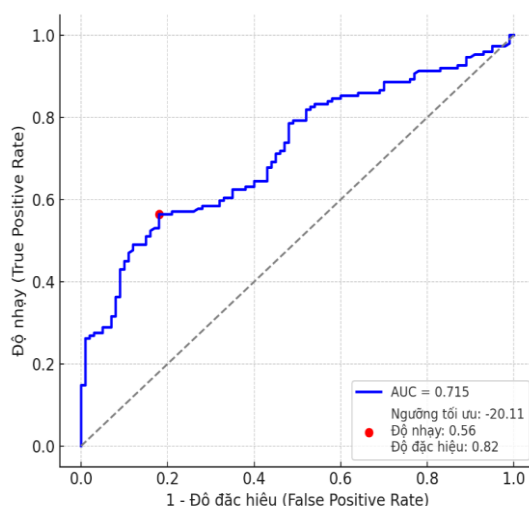
Hình 2. So sánh mức mSHOX2 theo giới tính trong nhóm NSCLC và nhóm khỏe mạnh.

So sánh mức mSHOX2 giữa các nhóm BMI không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa trong nhóm ung thư ($p = 0,625$). Trong nhóm khỏe mạnh, có xu hướng khác biệt giữa các nhóm BMI ($p = 0,051$), nhưng chưa đạt mức ý nghĩa thống kê.

Mức mSHOX2 giữa nhóm có và không có tiền sử hút thuốc có sự khác biệt đáng kể trong nhóm ung thư ($p = 0,018$), với nhóm có tiền sử hút thuốc có ΔCt thấp hơn, tức là mức mSHOX2 cao hơn so với nhóm không hút thuốc. Trong nhóm khỏe mạnh, không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm.

3. Phân tích ROC đánh giá giá trị chẩn đoán của mức mSHOX2

Kết quả cho thấy diện tích dưới đường cong (AUC) đạt 0,715, phản ánh giá trị chẩn đoán ở mức trung bình (Hình 3). Ngưỡng tối ưu của ΔCt của mSHOX2 được xác định là 20,11, với độ nhạy (sensitivity) đạt 56,38% và độ đặc hiệu (specificity) đạt 82,00%.



Hình 3. Đường cong ROC đánh giá giá trị chẩn đoán của mSHOX2.

Đường cong ROC đánh giá giá trị chẩn đoán của mức mSHOX2 (ΔCt của mSHOX2) trong việc phân biệt BN NSCLC và nhóm khỏe mạnh. Điểm ngưỡng tối ưu (20,11) được đánh dấu trên đường cong, với độ nhạy 56,38% và độ đặc hiệu 82,00%. Đường màu xám nét đứt biểu diễn đường phân loại ngẫu nhiên (AUC = 0,5).

4. Phân tích hồi quy logistic đa biến đánh giá vai trò độc lập của mSHOX2

Phân tích hồi quy logistic được thực hiện để đánh giá mối liên quan giữa mức mSHOX2 (ΔCt của mSHOX2) và nguy cơ NSCLC, đồng thời kiểm soát

ảnh hưởng của các yếu tố khác bao gồm tuổi, giới tính, BMI và tiền sử hút thuốc.

Phân tích đơn biến cho thấy ΔCt của mSHOX2, tuổi, giới tính và BMI có ý nghĩa thống kê, trong khi tiền sử hút thuốc có xu hướng liên quan nhưng chưa đạt ý nghĩa ($p = 0,075$). Trong mô

hình hồi quy đa biến, ΔCt của mSHOX2 vẫn là yếu tố dự báo độc lập có ý nghĩa cao ($p < 0,001$, $\beta = -0,1528$), khẳng định rằng mức mSHOX2 cao hơn liên quan đến nguy cơ ung thư phổi. Tuổi cũng là yếu tố nguy cơ đáng kể ($p < 0,001$, $\beta = 0,0595$), trong khi BMI thấp hơn có liên quan đến nguy cơ ung thư cao hơn ($p = 0,001$, $\beta = -0,9767$). Ngược lại, giới tính và tiền sử hút thuốc không còn ý nghĩa thống kê trong mô hình đa biến ($p > 0,05$), cho thấy tác động của chúng có thể đã được phản ánh qua mức mSHOX2, tuổi và BMI.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy mức độ methyl hóa DNA của gene SHOX2 (mSHOX2) trong máu ngoại vi có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm BN NSCLC và nhóm khỏe mạnh. Kết quả cho thấy giá trị ΔCt của mSHOX2 thấp hơn ở nhóm ung thư, phản ánh mức methyl hóa gene SHOX2 cao hơn so với nhóm không mắc bệnh. Điều này phù hợp với các nghiên cứu trước đây, trong đó mSHOX2 đã được ghi nhận có liên quan đến sự phát triển của ung thư phổi và có thể đóng vai trò như một dấu ấn sinh học tiềm năng [5, 6].

Phân tích mối liên quan giữa mSHOX2 với các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu cho thấy mức độ mSHOX2 cao hơn ở nam giới mắc NSCLC so với nữ giới. Điều này có thể

phản ánh sự khác biệt về yếu tố môi trường (như tỷ lệ hút thuốc cao hơn ở nam giới) hoặc sự khác biệt về cơ chế sinh học giữa hai giới trong bệnh sinh của ung thư phổi. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa về mức độ mSHOX2 giữa các nhóm BMI trong nhóm ung thư, mặc dù có xu hướng khác biệt trong nhóm khỏe mạnh. Đáng chú ý, nhóm có tiền sử hút thuốc trong nhóm ung thư có mức mSHOX2 cao hơn so với nhóm không hút thuốc ($p = 0,018$). Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, tất cả những người có tiền sử hút thuốc đều là nam giới, do đó sự khác biệt về mSHOX2 theo tiền sử hút thuốc có thể đồng thời phản ánh mối liên quan giữa giới tính và mức methyl hóa. Kết quả này có thể cho thấy hút thuốc góp phần điều hòa mức mSHOX2, nhưng cũng đặt ra câu hỏi về vai trò riêng biệt của yếu tố giới tính và hút thuốc trong quá trình methyl hóa, điều này cần được làm rõ hơn trong các nghiên cứu tiếp theo.

Phân tích đường cong ROC cho thấy mSHOX2 có giá trị chẩn đoán trung bình với AUC đạt 0,715, độ nhạy 56,38% và độ đặc hiệu 82,00%. Mặc dù xét nghiệm dựa trên mSHOX2 có thể hỗ trợ chẩn đoán ung thư phổi, nhưng độ nhạy chưa cao, điều này gợi ý rằng cần kết hợp với các dấu ấn sinh học khác để nâng cao hiệu quả phân loại BN. Một số nghiên cứu trước đây đã đề xuất việc kết

hợp SHOX2 với các gene khác, như PTGER4, có thể cải thiện độ chính xác chẩn đoán [7].

Phân tích hồi quy logistic đa biến khẳng định mSHOX2, tuổi và BMI là những yếu tố độc lập liên quan đến nguy cơ ung thư phổi, ngay cả khi đã điều chỉnh theo giới tính và tiền sử hút thuốc. MSHOX2 cao hơn (ΔC_t thấp hơn) vẫn có ý nghĩa thống kê mạnh mẽ trong mô hình hồi quy ($p < 0,001$, $\beta = -0,1528$). Tuổi cũng là yếu tố dự báo đáng kể ($p < 0,001$, $\beta = 0,0595$), với nguy cơ ung thư tăng theo tuổi. BMI thấp hơn có liên quan đến nguy cơ ung thư cao hơn ($p = 0,001$, $\beta = -0,9767$). Ngược lại, giới tính và tiền sử hút thuốc không còn ý nghĩa thống kê trong mô hình đa biến, gợi ý rằng tác động của các yếu tố này đã được phản ánh qua mức mSHOX2, tuổi và BMI.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy mSHOX2 trong máu ngoại vi cao hơn đáng kể ở BN NSCLC, thể hiện qua ΔC_t thấp hơn. Phân tích ROC xác định AUC = 0,715, với độ nhạy 56,38% và độ đặc hiệu 82,00%. Hồi quy logistic đa biến khẳng định mSHOX2, tuổi và BMI là các yếu tố độc lập liên quan đến nguy cơ NSCLC, trong khi giới tính và tiền sử hút thuốc không còn ý nghĩa sau khi điều chỉnh. Kết quả này cho thấy mSHOX2 là dấu ấn sinh học tiềm năng,

hỗ trợ phát hiện ung thư phổi không xâm lấn, nhưng cần nghiên cứu thêm để xác nhận và cải thiện độ chính xác khi kết hợp với các dấu ấn khác.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn tập thể cán bộ kỹ thuật và cộng sự đã đóng góp tích cực trong quá trình xử lý mẫu và phân tích dữ liệu nghiên cứu. Chúng tôi trân trọng ghi nhận những ý kiến chuyên môn sâu sắc từ các nhà khoa học và đồng nghiệp, góp phần nâng cao chất lượng phân tích và trình bày kết quả nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Siegel RL, Miller KD, & Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2023; 73(1):17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>.
2. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365(5):395-409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>.
3. Pinsky PF. Lung cancer screening with low-dose CT: A world-wide view. *Transl Lung Cancer Res*. 2018 Jun; 7(3):234-242. DOI: 10.21037/tlcr.2018.05.12.
4. Herbst RS, Morgensztern D, & Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018; 553:446-454. <https://doi.org/10.1038/nature25183>.

5. Schmidt B, Liebenberg V, Dietrich D et al. SHOX2 DNA methylation is a biomarker for the diagnosis of lung cancer based on bronchial aspirates. *BMC Cancer*. 2010 Nov 3; 10:600. DOI: 10.1186/1471-2407-10-600.
6. Dietrich D, Kneip C, Raji O et al. Performance evaluation of the DNA methylation biomarker SHOX2 for the aid in diagnosis of lung cancer based on the analysis of bronchial aspirates. *Int J Oncol*. 2012 Mar; 40(3):825-832. DOI: 10.3892/ijo.2011.1264.
7. Weiss G, Schlegel A, Kottwitz D et al. Validation of the SHOX2/PTGER4 DNA methylation marker panel for plasma-based discrimination between patients with malignant and nonmalignant lung disease. *J Thorac Oncol*. 2017 Jan; 12(1):77-84. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.08.123.
8. Phuong NA, Dao TT, Pham PB et al. Novel semi-nested real-time PCR assay leveraging extendable blocking probes for improved SHOX2 methylation analysis in lung cancer. *Biomolecules* 2024; 14: 729. <https://doi.org/10.3390/biom14060729>.

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA METHYL HOÁ GENE *SEPT9*
HUYẾT TƯƠNG TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Dương Thuỳ Linh^{1}, Vũ Anh Hải¹, Nguyễn Văn Hùng²*

Hồ Hữu Thọ³, Nguyễn Văn Ba⁴

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu giá trị của methyl hoá gene *SEPT9* (m*SEPT9*) máu ngoại vi trong chẩn đoán ung thư đại trực tràng (UTĐTT). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng trên 244 người tham gia, trong đó có 92 người khoẻ mạnh kiểm tra sức khoẻ tại Bệnh viện Quân y 103 và 152 bệnh nhân (BN) UTĐTT điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện K từ tháng 01/2021 - 12/2024. Xét nghiệm m*SEPT9* máu ngoại vi được xác định bằng kỹ thuật semi nested PCR với mẫu dò khoá kéo dài chuỗi (Extendable Blocking Probes - ExBPs). **Kết quả:** Giá trị của m*SEPT9* phân biệt BN UTĐTT với người khoẻ mạnh đạt độ nhạy 76,31%, độ đặc hiệu 89,13%, giá trị chẩn đoán dương tính (positive predictive value - PPV) 92,06%, giá trị chẩn đoán âm tính (negative predictive value - NPV) 69,49%. Phân tích đường cong ROC ghi nhận giá trị chẩn đoán UTĐTT của m*SEPT9* có AUC đạt mức tốt 0,827 với $p < 0,0001$, nhóm người có m*SEPT9* dương tính có nguy cơ UTĐTT cao gấp 26,42 lần nhóm người có m*SEPT9* âm tính với $p < 0,0001$. Trong nhóm UTĐTT, BN có m*SEPT9* dương tính có nguy cơ giai đoạn muộn gấp 3,719 lần so với BN có m*SEPT9* âm tính với $p < 0,001$. **Kết luận:** m*SEPT9* có giá trị chẩn đoán UTĐTT với độ nhạy, độ đặc hiệu cao và sự thuận tiện, không xâm nhập đóng vai trò cải thiện chất lượng phát hiện sớm UTĐTT.

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng; m*SEPT9*; Kỹ thuật semi-nested PCR.

¹Khoa Vật lý Xạ trị, Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

³Viện Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y

⁴Phòng Khoa học Quân sự, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Dương Thuỳ Linh (Bsduonglinh103@gmail.com)

Ngày nhận bài: 21/3/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/4/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1266>

RESEARCH ON THE VALUE OF METHYLATION OF THE *SEPT9* GENE IN PLASMA FOR THE DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER

Abstract

Objectives: To study the value of methylation of the *SEPT9* gene (m*SEPT9*) in peripheral blood for the diagnosis of colorectal cancer (CRC). **Methods:** A cross-sectional descriptive, controlled study was conducted on 244 participants, including 92 healthy individuals undergoing health checks at Military Hospital 103 and 152 patients with CRC monitored at Military Hospital 103 and the Vietnam National Cancer Hospital from January 2021 to December 2024. The detection of m*SEPT9* in peripheral blood was determined using the semi-nested PCR technique with an extended sequence probe (ExBP). **Results:** The early detection value of CRC using m*SEPT9* differentiated CRC patients from healthy individuals with a sensitivity of 76.31%, specificity of 89.13%, positive predictive value of 92.06%, and negative predictive value of 69.49%. ROC curve analysis recorded an AUC of 0.827 for the diagnostic value of CRC using m*SEPT9*, with $p < 0.0001$. Individuals with positive m*SEPT9* had a 26.42 times higher risk of CRC than those with negative m*SEPT9* ($p < 0.0001$). In the CRC group, patients with positive m*SEPT9* had a 3.719 times higher risk of progressing to late-stage disease compared to those with negative m*SEPT9* ($p < 0.001$). **Conclusion:** m*SEPT9* demonstrates high sensitivity and specificity as a diagnostic tool for CRC, and its convenience and non-invasive nature play a role in improving the quality of early screening for CRC.

Keywords: Colorectal cancer; *SEPT9* gene methylation; Semi-nested PCR technique.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng được phát hiện sớm có thể chữa khỏi hoàn toàn, giai đoạn bệnh tại thời điểm phát hiện là yếu tố tiên lượng thời gian sống còn toàn bộ 5 năm ở giai đoạn I là $> 90\%$, giảm xuống 70% ở giai đoạn II, 58% ở giai đoạn III, 15% ở giai đoạn IV, thậm chí giảm chỉ còn 5% [1]. Cho đến nay, tuy có rất nhiều tiến bộ trong tầm soát, chẩn đoán bệnh nhưng vẫn có khoảng 25% UTĐTT đã di căn tại thời điểm chẩn

đoán [2]. Mặc dù nội soi đại trực tràng sinh thiết được coi là tiêu chuẩn vàng trong sàng lọc và chẩn đoán UTĐTT với độ nhạy $93 - 94\%$ và độ đặc hiệu lên đến $99,8\%$ [3] nhưng tính xâm lấn, chi phí cao và tính phức tạp về tai biến khi thực hiện hạn chế tính phù hợp của xét nghiệm như một công cụ sàng lọc. Điều này dẫn đến đòi hỏi phát triển các xét nghiệm chẩn đoán không xâm lấn tăng cường phát hiện sớm và giảm các thủ thuật xâm lấn không cần thiết. Hiện tại,

dấu ấn sinh học chẩn đoán dựa trên methyl hóa DNA trong máu đối với UTĐTT đầu tiên được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt chấp thuận là xét nghiệm sàng lọc đại trực tràng với dấu ấn mSEPT9 từ tháng 4/2016 [4]. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu khẳng định được giá trị chẩn đoán phát hiện sớm UTĐTT của mSEPT9. Tuy nhiên, tại Việt Nam, chúng tôi chưa ghi nhận có nghiên cứu nào về giá trị chẩn đoán mSEPT9 máu ngoại vi ở BN UTĐTT. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Nghiên cứu giá trị của mSEPT9 huyết tương trong chẩn đoán UTĐTT.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 152 BN UTĐTT được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Quân y 103, Bệnh viện K và 92 người khỏe mạnh khám sức khỏe định kỳ tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2021 - 12/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- Nhóm bệnh: BN UTĐTT được chẩn đoán xác định bằng giải phẫu bệnh, được điều trị theo phác đồ của Bộ Y tế, xét nghiệm mSEPT9 huyết tương trước điều trị; đầy đủ hồ sơ bệnh án.

- Nhóm chứng: Người khỏe mạnh đi khám sức khỏe định kỳ, khám tổng thể đánh giá không mắc bệnh lý, được nội

soi toàn bộ đại trực tràng đánh giá không có polyp, không có khối u, không có tình trạng viêm đại trực tràng.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

BN đã từng phẫu thuật, hoá trị, xạ trị trước khi xét nghiệm mSEPT9; BN mắc 2 loại ung thư; hồ sơ bệnh án và thông tin không rõ ràng.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng.

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu:* Cỡ mẫu thuận tiện.

* *Biến số, chỉ tiêu nghiên cứu:* Đặc điểm chung về tuổi, giới tính của nhóm bệnh và nhóm chứng. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, giai đoạn bệnh TNM (theo AJCC - 2017). Biểu hiện tình trạng mSEPT9: Dương tính/âm tính. Xét nghiệm CEA ≤ 5 ng/mL là âm tính. CEA > 5 ng/mL là dương tính.

* *Các bước tiến hành nghiên cứu:*

Thu thập dữ liệu lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán giai đoạn bệnh UTĐTT theo TNM (AJCC - 2017). Thu thập bệnh án ngoại trú, kết quả nội soi đại trực tràng, khám tổng quát của nhóm người khỏe mạnh đi khám định kỳ.

Thu thập mẫu máu của BN UTĐTT xét nghiệm mSEPT9 trước điều trị. Thu thập mẫu máu của nhóm người khỏe mạnh xét nghiệm mSEPT9 trước nội soi đại trực tràng. Mẫu máu được đưa về xét nghiệm mSEPT9 tại Trung tâm Sinh

học phân tử, Viện nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y theo quy trình chuẩn xét nghiệm Nested-PCR sử dụng mẫu dò khoá có khả năng kéo dài chuỗi.

* *Xử lý số liệu:* Theo phần mềm SPSS 20.0, tính độ nhạy, độ đặc hiệu, chỉ số AUC, phân tích đường cong ROC, kiểm định sự khác biệt, chỉ số OR.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Quân y 103 thông qua theo Quyết định số 98/CNChT-HĐĐĐ, ngày 23/7/2020. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện K cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của nhóm BN UTĐTT và nhóm chứng

Phân bố nhóm tuổi cho thấy trung vị tuổi ở nhóm BN UTĐTT là 63 tuổi, nhóm chứng là 44,5 tuổi. Phân bố giới tính trong nhóm UTĐTT có 51,3% nam giới, nhóm chứng có 51,1% nữ giới. Nhóm UTĐTT có ung thư đại tràng bên trái chiếm tỷ lệ cao nhất (40%), thấp nhất là ung thư đại tràng phải (23%). Phân bố về giai đoạn bệnh theo TNM (tumour nodes metastasis) cho thấy giai đoạn III chiếm tỷ lệ cao nhất (32,9%), giai đoạn I chiếm tỷ lệ thấp nhất (19,7%). Đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (82,9%), độ biệt hoá vừa chiếm 84,2%.

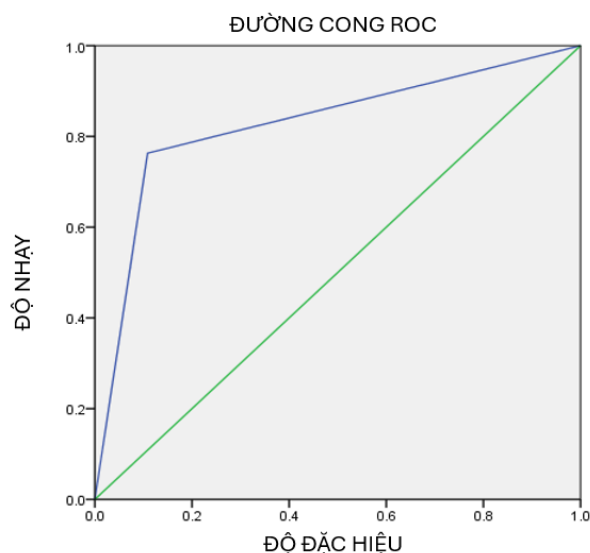
2. Giá trị chẩn đoán mSEPT9 huyết tương ở BN UTĐTT

Bảng 1. Giá trị độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV của mSEPT9 trong chẩn đoán UTĐTT.

mSEPT9 huyết tương	UTĐTT n (%)	Không UTĐTT n (%)	Tổng
Âm tính	36 (30,5)	82 (69,5)	118
Dương tính	116 (92,1)	10 (7,9)	126
Giá trị xét nghiệm	95%CI		
Độ nhạy (%)	76,31		
Độ đặc hiệu (%)	89,13		
PPV (%)	92,06		
NPV (%)	69,49		
OR	26,42 (p = 0,0001)		

Phân tích xét nghiệm mSEPT9 đạt độ nhạy 76,3% với 95%CI: 68,75 - 82,82; độ đặc hiệu 89,1% với 95%CI: 80,91 - 94,66. PPV đạt 92,06% với 95%CI: 86,52 -

95,44; NPV đạt 69,49% với 95%CI: 62,92 - 75,35. Nhóm mSEPT9 dương tính có nguy cơ bị UTĐTT cao gấp 26,42 lần so với nhóm mSEPT9 âm tính (OR = 26,42, $p < 0,0001$).



Hình 1. Đường cong ROC của mSEPT9 trong chẩn đoán UTĐTT phân biệt với nhóm người khỏe mạnh.

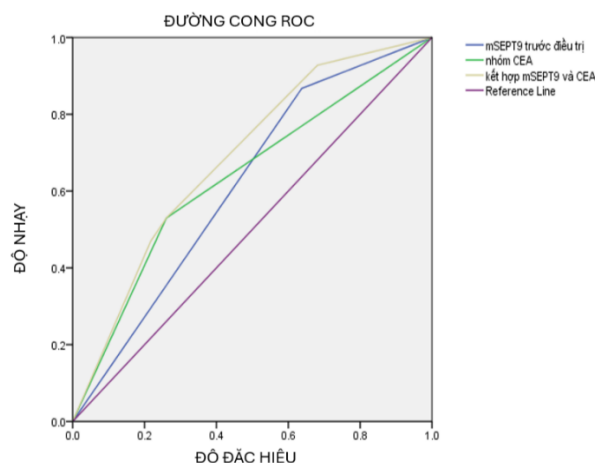
Giá trị chẩn đoán UTĐTT phân biệt với nhóm người khỏe mạnh, mSEPT9 có giá trị chẩn đoán mức độ tốt với AUC đạt 0,827 (95%CI: 77,3 - 88,2) $p < 0,0001$.

Bảng 2. Mức độ biểu hiện mSEPT9 huyết tương phân biệt UTĐTT giai đoạn sớm và UTĐTT giai đoạn muộn.

Biến số	mSEPT9 (-), n (%)	mSEPT9 (+), n (%)	n (%)
UTĐTT	36 (23,7)	116 (76,3)	152 (100)
Giai đoạn			
Giai đoạn sớm	25 (36,2)	44 (63,8)	69 (100)
Giai đoạn muộn	11 (13,3)	72 (86,7)	83 (100)
OR	3,719		
p	0,001		
95%CI	1,667 - 8,295		

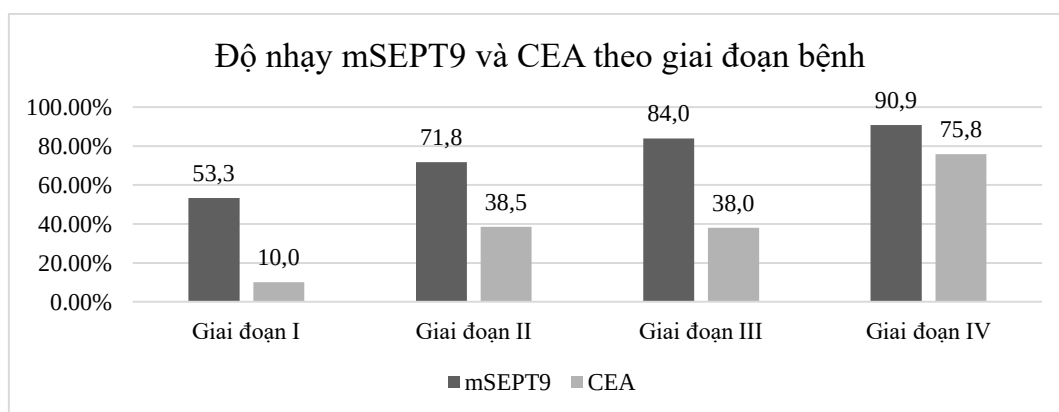
Trong nhóm BN UTĐTT giai đoạn muộn (giai đoạn III, IV) có 86,7% mSEPT9 dương tính, tỷ lệ mSEPT9 dương tính ở giai đoạn sớm (giai đoạn I, II) là 63,8%.

BN UTĐTT mSEPT9 dương tính có nguy cơ ung thư giai đoạn muộn cao gấp 3,719 lần so với nhóm mSEPT9 âm tính ($OR = 3,719, p < 0,001$).



Hình 2. Đường cong ROC kết hợp mSEPT9 và CEA trong chẩn đoán UTĐTT phân biệt giai đoạn sớm với giai đoạn muộn.

Giá trị chẩn đoán UTĐTT giai đoạn sớm (giai đoạn I và II) với giai đoạn muộn (giai đoạn III và IV) của mSEPT9 kết hợp CEA ở mức trung bình với AUC 0,686, $p < 0,05$, độ nhạy 86,7%, độ đặc hiệu 36,2%.



Biểu đồ 1. Giá trị chẩn đoán của mSEPT9 và CEA theo giai đoạn bệnh.

mSEPT9 cho thấy độ nhạy cao hơn ở tất cả các giai đoạn UTĐTT so với CEA. Cụ thể, ở giai đoạn I có 53,3% BN có mSEPT9 dương tính trong khi chỉ có 10% BN có CEA dương tính; ở giai đoạn II, mSEPT9 có thể phát hiện số lượng BN gần gấp đôi (71,8%) so với CEA (38,5%); ở giai đoạn III, mSEPT9 có khả năng phát hiện gấp 2,2 lần (84%) so với CEA (38,0%).

BÀN LUẬN

Để xác định giá trị chẩn đoán của mSEPT9 trong chẩn đoán UTĐTT, chúng tôi thiết kế nghiên cứu bệnh chứng và thu được kết quả xét nghiệm độ nhạy là 76,3%, độ đặc hiệu là 89,1%, PPV 92,1%, NPV 62,1%, giá trị chẩn đoán phân biệt UTĐTT với người khỏe mạnh ở mức tốt AUC đạt 0,827 với $p < 0,0001$; OR = 26,42, $p < 0,0001$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với một số nghiên cứu trước đó, cụ thể: Theo tác giả Sun và CS (2019) [5] khi xét nghiệm mSEPT9 sàng lọc và chẩn đoán cho 600 trường hợp > 40 tuổi có nguy cơ cao mắc UTĐTT, 50 BN UTĐTT trước điều trị, ghi nhận độ nhạy và độ đặc hiệu của mSEPT9 là 73,0% và 94,5%, AUC là 0,8. Nghiên cứu của chúng tôi đạt độ nhạy cao hơn nhưng độ đặc hiệu thấp hơn so với nghiên cứu này. Theo tác giả Lu và CS (2022) [6] khi nghiên cứu nhóm 616 BN UTĐTT và 122 người khỏe mạnh được xét nghiệm mSEPT9 ghi nhận độ nhạy 72,94%, độ đặc hiệu 81,97%, AUC là 0,826. Nghiên cứu này đạt độ nhạy, độ đặc hiệu đều thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi, về giá trị AUC thì có sự tương đồng. Theo tác giả Liang Min và CS (2023) [7] thực hiện phân tích gộp 79 nghiên cứu về giá trị của mSEPT9

trong chẩn đoán UTĐTT sử dụng bộ xét nghiệm thương mại Epi procolon 2.0 ghi nhận độ nhạy 0,679 (95%CI: 0,622 - 0,732), độ đặc hiệu là 0,903 (95%CI: 0,878 - 0,923), AUC là 0,8.

Ngoài ra, độ nhạy chẩn đoán của mSEPT9 cũng cao hơn so với độ nhạy của dấu ấn CEA với ngưỡng giá trị là 5 ng/mL ở tất cả các giai đoạn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ nhạy phát hiện giai đoạn I là 53,3%, giai đoạn II là 71,8%, giai đoạn III là 84%, giai đoạn IV là 90,9%. Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác đều ghi nhận độ nhạy cao hơn đối với những BN có bệnh giai đoạn II - IV, có cải thiện về độ nhạy phát hiện ở giai đoạn I. Theo Sabine Leerhoff và CS (2023) [8] nghiên cứu trên 120 BN UTĐTT cũng ghi nhận độ nhạy phát hiện của mSEPT9 cao hơn so với độ nhạy phát hiện của CEA ở tất cả các giai đoạn bệnh với tỷ lệ dương tính của mSEPT9, CEA ở giai đoạn I là 33% so với 12%, giai đoạn II là 68% so với 35%, giai đoạn III là 48% so với 27%, giai đoạn IV là 84% so với 46%. Theo tác giả Quian Sun và CS (2024) [9] ghi nhận giá trị phát hiện mSEPT9 theo giai đoạn UTĐTT lần lượt là giai đoạn I 53%, giai đoạn II 76,5%, giai đoạn III 72,3%, giai đoạn IV 88,9%. Đồng thời,

trong nghiên cứu của chúng tôi khi phân nhóm giai đoạn sớm (giai đoạn I, II) khi khối u khu trú tại chỗ và nhóm giai đoạn muộn (giai đoạn III, IV) khi khối u tiến triển tại vùng có di căn hạch và di căn xa, ghi nhận giá trị chẩn đoán của mSEPT9 phối hợp CEA đạt AUC 0,686, $p < 0,05$, độ nhạy 86,7%, độ đặc hiệu 36,2%, OR = 3,719, $p < 0,001$.

Như vậy, mSEPT9 phát hiện trong máu ngoại vi là xét nghiệm có giá trị chẩn đoán phát hiện sớm UTĐTT phù hợp về cơ chế bệnh sinh của tình trạng methyl hoá DNA dẫn đến sự bất hoạt quá trình phiên mã, ức chế hoạt động các gene gây ung thư, đây là quá trình quan trọng trong sự thúc đẩy hình thành ung thư sớm. Trong đó, gene SEPT9 nằm trên nhiễm sắc thể 17q25.3 và có biểu hiện rộng rãi trong các tế bào người. Kết quả nghiên cứu xét nghiệm methyl hóa ở mức mô và huyết tương cho thấy vùng khởi động SEPT9-v2 đã bị methyl hóa gần như hoàn toàn ở BN UTĐTT và tiền ung thư [10]. Với kỹ thuật xét nghiệm Nested-PCR sử dụng mẫu dò khoá có khả năng kéo dài chuỗi, cải thiện được độ nhạy cao, đồng thời chi phí xét nghiệm tiết kiệm, tạo cơ hội mở rộng xét nghiệm tích hợp với lâm sàng trong thực hành điều trị cho BN.

KẾT LUẬN

Xét nghiệm mSEPT9 trong chẩn đoán UTĐTT đạt độ nhạy 76,3%, độ đặc hiệu 89,1%, PPV 92,1%, NPV 62,1%, giá trị chẩn đoán phân biệt UTĐTT với người khoẻ mạnh ở mức tốt AUC đạt 0,827, với OR = 26,42, $p < 0,0001$. Giá trị chẩn đoán mSEPT9 đạt độ nhạy cao hơn giá trị chẩn đoán của CEA ở tất cả các giai đoạn bệnh UTĐTT.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin gửi lời cảm ơn chân thành tới các nhân viên của Trung tâm Sinh học Phân tử, Học viện Quân y; Ngoại bụng 1, Bệnh viện K; Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Quân y 103 và các BN tham gia nghiên cứu đã giúp chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Miller Kimberly D, et al. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022; 72(5):409-436.
2. Ajithkumar Priyadarshana, et al. Exploring potential epigenetic biomarkers for colorectal cancer metastasis. *Molecular Sciences*. 2024; 25(2):874.
3. Beniwal Shreya Singh, et al. Current status and emerging trends in colorectal cancer screening and diagnostics. *Biosensors*. 2023; 13(10):926.

4. Gao Xianchun, et al. DNA methylation biomarkers for early detection of gastric and colorectal cancers. *Cancer Biology and Medicine*. 2023; 20(12):955.
5. Sun J, et al. The role of (m)SEPT9 in screening, diagnosis, and recurrence monitoring of colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2019; 19(1):450.
6. Lu Pingxia, et al. Methylated septin 9 as a promising biomarker in the diagnosis and recurrence monitoring of colorectal cancer. *Disease Markers*. 2022.
7. Min Liang, et al. Using circulating tumor DNA as a novel biomarker to screen and diagnose colorectal cancer: A meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(2):408.
8. Leerhoff Sabine, et al. Methylated Septin9 identified patients with colorectal carcinoma and showed higher sensitivity than conventional biomarkers in detecting tumor. *Cancer Treatment and Research Communication*. 2023; 36:100748.
9. Sun Qian, et al. Diagnostic performances of methylated septin9 gene, CEA, CA19-9 and platelet-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2024; 24(1):906
10. Lofton-Day Catherine, et al. DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening. *Clinical Chemistry*. 2008; 54(2):414-423.

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SÀNG LỌC TRƯỚC SINH KHÔNG XÂM LẤN
PHÁT HIỆN SỚM LỆCH BỘI NHIỄM SẮC THỂ THAI TRÊN
CÁC THAI PHỤ CÓ NGUY CƠ CAO BẰNG PHƯƠNG PHÁP
LÀM GIÀU DNA THAI TỰ DO TRONG MÁU MẸ**

Đào Thế Anh^{1,3}, Hồ Sỹ Hùng^{1,2}

Đặng Tiến Trường³, Nguyễn Duy Bắc^{3*}

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định hiệu quả của sàng lọc trước sinh không xâm lấn (non-invasive prenatal testing - NIPT) cải tiến bằng quy trình làm giàu DNA trong việc phát hiện các lệch bội nhiễm sắc thể (NST) thai. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 436 thai phụ có nguy cơ cao, khám tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội từ tháng 4/2021 - 12/2024. Các thai phụ đều có tuổi thai > 8 tuần và có ít nhất một yếu tố nguy cơ. Kết quả NIPT được so sánh với NST đồ từ mẫu chọc ối. Quy trình nghiên cứu bao gồm thu thập 10mL mẫu máu tĩnh mạch của thai phụ được để tách chiết DNA tự do thai nhi. Quy trình làm giàu DNA được thực hiện nhằm tăng tỷ lệ DNA thai nhi và nâng cao độ chính xác của xét nghiệm. Kết quả sau đó được giải trình tự và phân tích để phát hiện các bất thường NST. **Kết quả:** Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm cho các loại lệch bội NST 21, 18, 13 lần lượt là 93,3%; 99,0%; 87,5% và 99,5%; độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm cho trisomy NST giới tính lần lượt là 88,89%; 99,0%; 66,6% và 99,6%, thể hiện độ chính xác cao của phương pháp. **Kết luận:** NIPT cải tiến bằng làm giàu DNA tự do là công cụ mạnh mẽ trong sàng lọc trước sinh.

Từ khóa: Sàng lọc trước sinh không xâm lấn; DNA tự do thai nhi; Lệch bội nhiễm sắc thể.

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Phụ sản Trung ương

³Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Duy Bắc (nguyenduybac76@gmail.com)

Ngày nhận bài: 20/3/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/4/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1264>

ASSESSMENT OF NON-INVASIVE PRENATAL TESTING RESULTS FOR EARLY DETECTION OF CHROMOSOMAL ANEUPLOIDY IN HIGH-RISK PREGNANT WOMEN USING ENRICHMENT METHOD FOR FETAL CELL-FREE DNA IN MATERNAL BLOOD

Abstract

Objectives: To determine the effectiveness of improved NIPT through a DNA enrichment process in detecting chromosomal aneuploidies in fetuses. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 436 high-risk pregnant women examined at Hanoi Obstetrics and Gynecology Hospital from January 2021 to December 2024. All pregnant women were over 8 weeks of gestation and had at least one risk factor. NIPT results were compared with karyotyping from amniotic fluid samples. Research process: A 10mL venous blood sample was collected to extract cell-free fetal DNA. The DNA enrichment process was performed to increase the proportion of fetal DNA and enhance the accuracy of the test. The results were then sequenced and analyzed to detect chromosomal abnormalities. **Results:** Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for trisomy 21, 18, and 13 were 93.3%, 99.0%, 87.5%, and 99.5%, respectively; sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for sex chromosome trisomy were 88.89%, 99.0%, 66.6%, and 99.6%, demonstrating the high accuracy of the method. **Conclusion:** Improved NIPT using free DNA enrichment is a powerful tool in prenatal screening.

Keywords: Non-invasive prenatal testing; Fetal cell-free DNA; Chromosomal aneuploidy.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại Việt Nam, 2,01% các ca tử vong được ghi nhận có nguyên nhân từ các dị tật bẩm sinh và bất thường NST [1]. Nhiều nghiên cứu quốc tế đã chỉ ra lệch bội NST là nguyên nhân chính dẫn đến dị tật bẩm sinh và sảy thai, chiếm khoảng 5% tổng số trường hợp mang thai [2]. Có tới 0,3% tổng số các ca trẻ

sinh sống mang lệch bội NST, trong đó chủ yếu là trisomy 21 và lệch bội NST giới tính [2]. Việc sàng lọc và chẩn đoán trước sinh sẽ giúp làm giảm tỷ lệ các trẻ mang dị tật bẩm sinh và tử vong chu sinh.

Các phương pháp sàng lọc và chẩn đoán trước sinh đóng vai trò quan trọng trong việc giảm thiểu tỷ lệ trẻ em dị tật

bẩm sinh và tử vong chu sinh. Những phương pháp sàng lọc trước sinh truyền thống như siêu âm hình thái và phân tích huyết thanh thai phụ chỉ có thể phát hiện lệch bội NST với tỷ lệ phát hiện trisomy 21 dao động từ 50 - 95%, và tỷ lệ dương tính giả khoảng 5% [3]. Để chẩn đoán xác định, các thai phụ có nguy cơ cao thường phải thực hiện các thủ thuật xâm lấn như lấy mẫu gai rau hoặc hút dịch ối, gây nguy cơ tiềm ẩn cho thai phụ với tỷ lệ sảy thai dao động từ 0,1 - 1% [4].

Gần đây, xét nghiệm NIPT (xét nghiệm DNA tự do thai nhi trong máu mẹ) đã được chứng minh là phương pháp sàng lọc hiệu quả trong việc phát hiện các bất thường NST. Các kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ phát hiện trisomy 21 đạt đến 99,2%, tỷ lệ dương tính giả chỉ khoảng 0,09%. Tương tự, tỷ lệ phát hiện trisomy 18 và 13 lần lượt đạt 96,3% và 91,0%, với tỷ lệ dương tính giả lần lượt là 0,13% [5].

Phương pháp này dựa vào DNA tự do thai nhi trong máu mẹ. Tỷ lệ DNA tự do thai nhi trong máu mẹ < 4% thường dẫn đến sàng lọc không thành công, giảm độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm hoặc cho kết quả âm tính giả [6]. Để khắc phục tình trạng tỷ lệ DNA tự do thai nhi thấp cũng như tăng dữ liệu của thai nhi trong quá trình giải trình tự, tác giả Lo và CS đã thực hiện phân tích kích thước DNA tự do trong huyết

tương. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng kích thước của DNA tự do thai nhi tập trung khoảng < 200bp [7]. Nhìn chung, các đoạn DNA tự do thai nhi đều < 300bp và khoảng 20% các đoạn DNA tự do của mẹ > 300bp [8,9]. Vì vậy, nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu: *Làm giàu DNA nhằm ưu tiên giải trình tự đoạn DNA tự do ngắn hơn để làm tăng tỷ lệ DNA tự do thai nhi.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 436 thai phụ có nguy cơ cao, đăng ký khám tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội từ tháng 4/2021 - 12/2024. Các thai phụ đều có tuổi thai > 8 tuần và có ít nhất một yếu tố nguy cơ. Kết quả NIPT được so sánh với chẩn đoán xác định bằng NST đồ từ mẫu chọc ối.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang có so sánh.

* *Quy trình nghiên cứu:* Thu thập 10mL mẫu máu thai phụ tách chiết cffDNA, tạo thư viện và làm giàu bằng E-Gel SizeSelect II 2% Agarose Gels cùng với hệ thống điện di E-Gel Power Snap Electrophoresis giúp thu được đoạn DNA với kích thước mong muốn trực tiếp, sau đó DNA được giải trình tự, đưa ra kết luận về số lượng NST. Các thai phụ được chọc ối làm NST đồ

sau khi thai được 16 tuần tuổi. Kết quả NIPT sẽ được so sánh với kết quả NST đồ để xác định độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán âm, giá trị tiên đoán dương.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức nghiên cứu Y sinh học của Viện Nghiên cứu Hệ Gen (Số 10-2019/NCHG-HĐĐĐ ngày 30/10/2019); Hội đồng Đạo đức Y sinh học, Đại học Y Hà Nội (Số: 668/GCN-HĐĐĐNCYSH-

ĐHYHN ngày 29/3/2023). Tất cả thai phụ tham gia đã ký giấy đồng ý cam kết tự nguyện. Nghiên cứu được thực hiện theo các nguyên tắc đạo đức nghiêm ngặt trong nghiên cứu y học, tuân thủ đầy đủ các quy định do Học viện Quân y, Đại học Y Hà Nội ban hành. Số liệu nghiên cứu được Đại học Y Hà Nội, Học viện Quân y và Bệnh viện Phụ sản Hà Nội cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm	Giá trị
Tuổi mẹ	
Tuổi mẹ trung bình (năm)	$29,9 \pm 5,7$ (15 - 54)
< 35 tuổi (n, %)	340 (78)
≥ 35 tuổi (n, %)	96 (22)
Tuổi thai	
Tuổi thai trung bình (tuần)	$15,6 \pm 3,3$ (10 - 26)
10 - 13 tuần 6 ngày (n, %)	131 (30)
14 - 20 tuần 6 ngày (n, %)	274 (62,8)
≥ 21 tuần (n, %)	31 (7,2)

Nghiên cứu tiến hành trên 436 thai phụ có tuổi trung bình là $29,9 \pm 5,7$. Tuổi mẹ ≥ 35 chiếm 22%. Tuổi thai trung bình là $15,6 \pm 3,3$. Tuổi thai 10 - 20 tuần 6 ngày cao, chiếm 92,8%.

2. Đánh giá kết quả sàng lọc của NIPT**Bảng 2.** Kết quả đánh giá nguy cơ bất thường NST của xét nghiệm NIPT.

Kết quả xét nghiệm NIPT	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
NCT	363	83,2
NCC T13	2	0,5
NCC T18	7	1,6
NCC T21	23	5,3
NCC T3, T7, T8, T10, T16, T20	7	1,6
NCC XO	21	4,8
NCC XXX	3	0,7
NCC XXY/XYX	9	2,1
NCC đa bội	1	0,2
Tổng	436	100

Tỷ lệ mẫu có nguy cơ cao bị rối loạn NST phổ biến T13, T18, T21, Monosomy X, Trisomy NST giới tính lần lượt đạt 0,5%; 1,6%; 5,3%; 4,8%; 2,8%.

Bảng 3. Kết quả NST đồ của 436 mẫu lâm sàng.

Kết quả NST đồ	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
46,XX hoặc 46,XY	387	88,8
47,XX hoặc XY,+13	1	0,2
47,XX hoặc XY,+18	8	1,9
47,XX hoặc XY,+21	21	4,8
45, XO	8	1,9
47,XXX/XXY/XYX	10	2,2
69, XXY	1	0,2
Tổng	436	100

Tỷ lệ mẫu bị rối loạn NST phổ biến T13, T18, T21, Monosomy X, Trisomy NST giới tính lần lượt đạt 0,2%; 1,9%; 4,8%; 1,9%; 2,2%. Tỷ lệ mắc lệch bội NST 21, 18, 13 và NST giới tính chung là 11,2%. Do hạn chế về thời gian nghiên cứu và khó khăn trong khâu thu thập mẫu nên số lượng mẫu mang các rối loạn NST thu được còn khá khiêm tốn.

Bảng 4. Kết quả so sánh giữa xét nghiệm NIPT và NST đồ.

Loại bất thường NST	TP	FP	TN	FN
T13	1	1	435	0
T18	6	1	430	2
T21	21	2	425	0
T13 + T18 + T21	28	4	408	2
Monosomy X	13	8	423	1
Trisomy NST giới tính	8	4	428	1

(TP: Dương tính thật; FP: Dương tính giả; TN: Âm tính thật; FN: Âm tính giả)

Nghiên cứu phát hiện 73 thai phụ có kết quả NIPT dương tính, trong đó lần lượt có 23, 7, 2, 33 trường hợp trisomy 21, 18, 13 và lệch bội NST giới tính. Sau khi làm xét nghiệm chẩn đoán xác định phát hiện lần lượt có 1, 1, 2, 12 trường hợp có kết quả NIPT dương tính giả với trisomy 13, 18, 21 và NST giới tính. Phát hiện 2, 1, 1 trường hợp có kết quả NIPT âm tính giả với lệch bội NST 18, Monosomy X và Trisomy NST giới tính.

Bảng 5. Giá trị độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV của xét nghiệm NIPT.

Loại bất thường NST	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	PPV (%)	NPV (%)
T13	100	99,7	50	100
T18	75	99,7	85,7	99,5
T21	100	99,5	91,2	100
T13 + T18 + T21	93,3	99,0	87,5	99,5
Monosomy X	92,8	98,0	61,9	99,8
Trisomy NST giới tính	88,89	99,0	66,6	99,6

(PPV: Giá trị tiên đoán dương; NPV: Giá trị tiên đoán âm).

Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm cho các loại lệch bội NST 21, 18, 13 lần lượt là 93,3%, 99%, 87,5% và 99,5%. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm cho trisomy NST giới tính lần lượt là 88,8%, 99%, 66,6% và 99,6%.

BÀN LUẬN

Đối tượng trong nghiên cứu này là những thai phụ có tuổi trung bình 29,9, chủ yếu là phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ, thể hiện sự tập trung vào nhóm tuổi có nguy cơ cao về các bất thường NST.

Tuổi thai trung bình là 15,6 tuần cho thấy phần lớn các thai phụ nằm trong giai đoạn đầu giữa của thai kỳ, rất phù hợp với việc thực hiện xét nghiệm NIPT.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ nhạy của NIPT cho T13 và T21 đạt 100%, xét nghiệm này có khả năng phát hiện chính xác tất cả các trường hợp mắc trisomy 21 và 13. Kết quả này rất ấn tượng và phù hợp với những nghiên cứu khác trên thế giới như của Gil và CS (2015), cho thấy NIPT có độ nhạy cao trong việc phát hiện các bất thường này [5]. Mặt khác, độ nhạy của T18 chỉ đạt 75%. Kết quả này thấp hơn so với T13 và T21, phản ánh thách thức trong việc phát hiện DNA tự do của thai nhi cho loại bất thường này. Nghiên cứu của Dines và CS (2018) cho thấy độ nhạy của NIPT cho T18 đôi khi không đạt mức tối ưu, vì vậy đây vẫn là một thách thức trong lĩnh vực sàng lọc trước sinh [4].

Giá trị độ đặc hiệu của xét nghiệm NIPT với trisomy các NST thường gặp 13, 18, 21 đều đạt > 99%. Kết quả nghiên cứu của Liang và CS (2018) thu được độ nhạy đối với tất cả các loại bất

thường đều đạt tối đa 100%, độ đặc hiệu đạt 99,90 - 100% [10].

Như vậy, có thể thấy hầu hết các giá trị độ nhạy và độ đặc hiệu thu được trong nghiên cứu của Liang và CS (2018) đều cao hơn so với nghiên cứu này do trong nghiên cứu của chúng tôi có số lượng mẫu được phân tích còn khiêm tốn (436 mẫu so với 2.153 mẫu) [10].

Kết quả thu được từ nghiên cứu này cho thấy việc áp dụng làm giàu cffDNA vào quy trình NIPT là có ý nghĩa giúp tăng tỷ lệ DNA thai trong máu mẹ, giảm nguy cơ thất bại của xét nghiệm, giúp tiết kiệm hóa chất. Từ đó, giảm giá thành của xét nghiệm NIPT và giúp nhiều sản phụ có thể tiếp xúc với xét nghiệm hơn.

Nghiên cứu này có một số hạn chế để định hướng cho các nghiên cứu tiếp theo: Tổng số mẫu 436 và số trường hợp bất thường NST hiếm (T13: 1 mẫu, T18: 8 mẫu, Monosomy X: 8 mẫu) còn nhỏ, đặc biệt khi so sánh với các nghiên cứu quốc tế. Điều này làm giảm độ mạnh thống kê và khả năng khái quát hóa kết quả, đặc biệt với các lệch bội ít phổ biến. Nhóm thai phụ ≥ 35 tuổi chỉ chiếm 22%, trong khi đây là nhóm có nguy cơ cao cần được đánh giá sâu hơn về hiệu quả của NIPT. Không có mẫu nào từ tuổi thai 8 - 10 tuần, mặc dù phương pháp làm giàu DNA hứa hẹn cải thiện hiệu suất xét nghiệm ở giai

đoạn sớm. Hạn chế này xuất phát từ tâm lý e ngại của thai phụ, làm giảm khả năng đánh giá toàn diện tính ứng dụng của NIPT cải tiến.

Giá trị tiên đoán dương của T13 (50%) và Monosomy X (61,9%) cho thấy tỷ lệ dương tính giả cao, có thể do nhiễu từ DNA mẹ hoặc tỷ lệ cffDNA thấp.

KẾT LUẬN

NIPT tối ưu hóa bằng phương pháp làm giàu DNA tự do trong máu mẹ là phương pháp hứa hẹn với khả năng cao trong việc phát hiện các lệch bội NST phổ biến như Trisomy 13, 18, 21 và NST giới tính. Tuy nhiên, cần phải có thêm nhiều nghiên cứu để hoàn thiện và nâng cao độ chính xác của phương pháp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Niên giám thống kê y tế 2018.
2. Hassold T & Hunt P. To err(meiotically) is human: The genesis of human aneuploidy. *Nature Reviews Genetics*. 2001; 2(4):280-291. <https://doi.org/10.1038/35066065>.
3. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003; 21:313-321.
4. Dines JN, Eckel AM, Cheng EY, & Lockwood CM. A paradigm shift: Considerations in prenatal cell-free DNA screening. *The Journal of Applied*

Laboratory Medicine: An AACC Publication. 2018; 2(5):784-796. <https://doi.org/10.1373/jalm.2017.023119>.

5. Gil MM, Quezada MS, Revello R, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: Updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 45:249-266.

6. Lo YD, et al. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Science Translational Medicine*. 2010; 2(61):61ra91-61ra91.

7. Qiao L, et al. Sequencing shorter cfDNA fragments improves the fetal DNA fraction in noninvasive prenatal testing. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019; 221(4):345.e1-345.e11.

8. Stephanie C, et al. Size-based molecular diagnostics using plasma DNA for noninvasive prenatal testing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014; 111(23):8583-8588.

9. Chan KA, et al. Size distributions of maternal and fetal DNA in maternal plasma. *Clinical Chemistry*. 2004; 50(1):88-92.

10. Liang B, et al. Enrichment of the fetal fraction in non-invasive prenatal screening reduces maternal background interference. *Scientific Reports*. 2018; 8(1):1-8.

**NHẬN XÉT MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM VI MÔI TRƯỜNG U
CÓ GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN
ĐẠI TRỰC TRÀNG**

Đặng Thái Trà^{1,2}, Đặng Thành Chung¹, Trần Ngọc Dũng¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa độ xâm nhiễm lympho mô u (Tumor Infiltrating Lymphocyte - TIL) và độ nảy chồi u (Tumor budding - TB) với một số đặc điểm giải phẫu bệnh có giá trị tiên lượng ở bệnh nhân (BN) ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng (UTBMTĐTT). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 176 BN UTBMTĐTT tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 4/2021 - 6/2024. TIL được đánh giá theo Nhóm làm việc quốc tế về độ xâm nhiễm lympho mô u (International TILs Working Group - ITWG) 2014 và TB đánh giá theo Nhóm đồng thuận quốc tế về nảy chồi u 2016 (The International Tumor Budding Consensus Conference - ITBCC). **Kết quả:** Tuổi trung bình $66,03 \pm 13,43$; tỷ lệ nam/nữ 1,67/1. TIL thấp chiếm đa số (70,46%), trong khi TB độ cao gặp ở 10,2% trường hợp. TIL thấp liên quan có ý nghĩa với giai đoạn u tiến triển ($p = 0,015$). TB cao liên quan với độ biệt hóa kém ($p = 0,038$), xâm nhập mạch ($p < 0,001$) và thần kinh ($p = 0,012$). **Kết luận:** Độ TIL và độ TB có mối liên quan chặt chẽ với các đặc điểm giải phẫu bệnh tiên lượng xấu trong UTBMTĐTT.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng; Xâm nhiễm lympho mô u; Nảy chồi u.

**EVALUATION OF SOME PROGNOSTIC PATHOLOGICAL FEATURES
OF TUMOR MICROENVIRONMENT
IN COLORECTAL ADENOCARCINOMA**

Abstract

Objectives: To evaluate the relationship between the tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) and the tumor budding (TB) with prognostic histological characteristics in

¹Bộ môn - Khoa Giải phẫu bệnh lý, Pháp y, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Đặng Thái Trà (dangthaitra@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 12/02/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 31/3/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1212>

colorectal adenocarcinoma patients. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 176 colorectal adenocarcinoma patients at Military Hospital 103 from April 2021 to June 2024. TIL was evaluated according to the ITWG 2014 criteria, and tumor budding was assessed according to the ITBCC 2016 criteria. **Results:** The mean age was 66.03 ± 13.43 ; the male/female ratio was 1.67/1. A low TIL score predominated (70.46%), while a high tumor budding score accounted for 10.2%. The low TIL score was significantly associated with the advanced tumor stage ($p = 0.015$). A high tumor budding score was correlated with poor differentiation ($p = 0.038$), vascular ($p < 0.001$), and perineural invasion ($p = 0.012$). **Conclusion:** TIL and TB are associated with poor prognostic histological characteristics in colorectal adenocarcinoma.

Keywords: Colorectal adenocarcinoma; Tumor-infiltrating lymphocytes; Tumor budding.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) đứng thứ hai về mức độ phổ biến trong số các bệnh ung thư đường tiêu hóa [1]. Các đặc điểm giải phẫu bệnh có giá trị tiên lượng kinh điển như vị trí u, kích thước u, type mô bệnh học, độ mô học từ lâu đã được biết đến. Hiện nay, các yếu tố vi môi trường u như độ TIL và tình trạng TB ngày càng được quan tâm nghiên cứu [2, 3]. Sự hiện diện của các tế bào lympho xâm nhiễm mô u là một dấu hiệu kích hoạt miễn dịch của khối u, đã được chứng minh là một yếu tố dự báo độc lập về tiên lượng tốt hơn UTBMĐTT [4]. Năm 2014, ITWG đã công bố một phương pháp tiêu chuẩn

hóa để đánh giá TIL trên các tiêu bản nhuộm hematoxylin và eosin (H&E) [5]. TB là những tế bào u rời rạc hoặc cụm lên đến 4 tế bào u không liên tục với khối u chính trên diện xâm lấn [3]. Tới năm 2016, ITBCC đã thống nhất định nghĩa và cách đánh giá TB trong UTĐTT [3]. Tại Việt Nam, đã có một số các nghiên cứu về TIL và TB, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đánh giá đồng thời cả hai yếu tố này theo tiêu chuẩn quốc tế và mối liên quan của chúng với các đặc điểm giải phẫu bệnh. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Nhận xét mối liên quan giữa TIL và TB với các đặc điểm giải phẫu bệnh có giá trị tiên lượng trong UTBMĐTT.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 176 BN UTBMTĐTT đã được phẫu thuật cắt đoạn đại trực tràng và nạo vét hạch vùng tại Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y từ tháng 4/2021 - 6/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN có u nguyên phát được phẫu thuật cắt đoạn đại trực tràng và nạo vét hạch vùng, có kết quả giải phẫu bệnh là UTBMTĐTT.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN được chẩn đoán có u di căn từ cơ quan khác đến đại trực tràng; BN tái phát sau điều trị hoặc đã được điều trị hóa chất hay xạ trị trước phẫu thuật.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

* *Chọn mẫu*: Thuận tiện, toàn bộ và có chủ đích.

* *Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập thông tin*:

- Thu thập thông tin tuổi, giới tính, vị trí u từ phiếu chỉ định xét nghiệm và phiếu kết quả giải phẫu bệnh của BN.

- Đọc tiêu bản vi thể trên kính hiển vi quang học Leica DM1000:

+ Đánh giá các đặc điểm mô bệnh học kinh điển (type vi thể, độ mô học, mức độ xâm lấn của tế bào u (pT), tình trạng xâm nhập mạch (bao gồm cả xâm nhập mạch bạch huyết và xâm nhập mạch máu), xâm nhập thần kinh, tình trạng di căn hạch).

+ Độ TIL: Khoanh vùng những vùng u xâm nhập (không bao gồm lớp niêm mạc và vùng hoại tử), đánh giá tỷ lệ phần trăm diện tích xâm nhập các tế bào đơn nhân trong mô đệm so với tổng diện tích mô đệm. Đánh giá toàn bộ mô u và chia phần trăm trung bình. Mức độ TIL được chia thành 3 mức gồm: TIL cao là khi có $> 50\%$ tế bào viêm xâm nhập; TIL trung bình là từ 11 - 50% và TIL thấp là $\leq 10\%$ tế bào viêm xâm nhập [2].

+ Tình trạng TB: Theo hướng dẫn của ITBCC 2016: chọn tiêu bản có nhiều TB nhất trên diện xâm lấn; quan sát trên kính hiển vi ở 10 vi trường trên vật kính 10x để xác định vùng có nhiều TB nhất trên diện xâm lấn (vùng hotspot); đếm số TB trên vùng "hotspot" ở vật kính 20x; TB được tính số lượng trên 1 vi trường diện tích $0,785\text{mm}^2$ (tương đương vật kính 20x) ở vùng hotspot; phân chia TB thành 3 mức độ: Thấp (0 - 4 TB), trung bình (5 - 9 TB) và cao (≥ 10 TB) [3].

* *Xử lý số liệu*: Phân tích dữ liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0. Các kết quả được trình bày dưới dạng số trung bình, tỷ lệ %, đánh giá mối liên quan bằng kiểm định χ^2 và Fisher's exact test. Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân theo quy định về y đức và được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Bệnh viện Quân y 103 (Quyết định số 06/CNChT-HĐĐĐ ngày 06/01/2023). Số liệu được Bộ môn - Khoa Giải phẫu bệnh lý, pháp y, Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của BN nghiên cứu

Khi phân tích các chỉ tiêu nghiên cứu về đặc điểm chung của BN UTBMTĐTT, chúng tôi nhận thấy: BN nam chiếm chủ yếu (62,5%), BN nữ chiếm 37,5%, tỷ lệ nam/nữ là 1,67/1. Tuổi trung bình của BN là $66,03 \pm 13,43$, trong đó, BN trẻ tuổi nhất là 23, BN cao tuổi nhất là 94. Khối u ở đại tràng trái gặp ở phần lớn các BN trong nghiên cứu với 88/176 trường hợp, chiếm 50%. Trong nghiên

cứu, kích thước trung bình của khối u là $4,47 \pm 1,90$ cm. Chúng tôi chia làm hai nhóm kích thước: Nhóm 1 bao gồm các BN có kích thước lớn nhất của u < 5 cm và nhóm còn lại là các BN có kích thước lớn nhất của u ≥ 5 cm. Sau phân tích kết quả của chúng tôi cho thấy, nhóm BN có kích thước u < 5 cm chiếm đa số với 107/176 trường hợp (60,8%), nhóm còn lại có 69/176 trường hợp (39,2%).

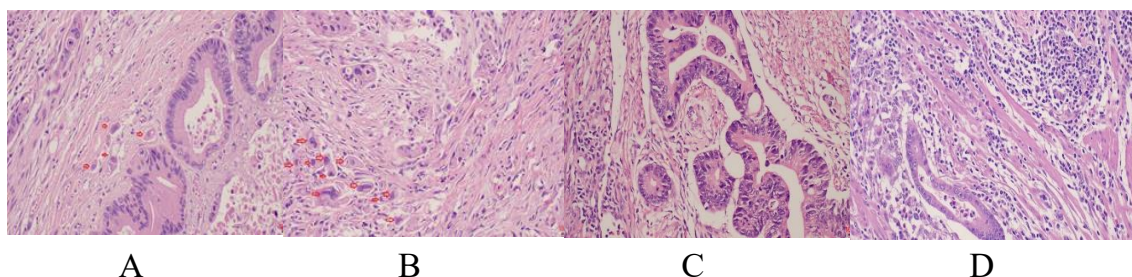
2. Đặc điểm mô bệnh học của BN nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số gặp type ung thư biểu mô tuyến thông thường với 149/176 trường hợp (84,66%); tiếp đến là type tuyến nhầy với 14,2% và chỉ gặp duy nhất 01 trường hợp ung thư biểu mô tế bào nhân và 01 trường hợp ung thư biểu mô kém biệt hóa. Đồng thời, các BN UTBMTĐTT trong nghiên cứu này cũng chủ yếu ở nhóm có độ biệt hóa vừa (74,43%), tiếp đến là nhóm biệt hóa kém (19,32%) và chiếm tỷ lệ thấp nhất là nhóm biệt hóa cao (6,25%). Các BN của chúng tôi đa phần được chẩn đoán khi khối u ở giai đoạn muộn, xâm lấn sâu với nhóm phân độ xâm lấn của tế bào u ở giai đoạn pT3 và pT4 là 75,6% (133 trường hợp), nhóm ở giai đoạn xâm lấn pT1 và pT2 là 24,4%.

Bảng 1. Một số đặc điểm mô bệnh học (vi thể) có giá trị tiên lượng của UTBMTĐTT.

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Xâm nhập mạch		
Không	158	89,8
Có	18	10,2
Xâm nhập thần kinh		
Không	163	92,6
Có	13	7,4
Di căn hạch		
Không	106	60,2
Có	70	39,8
Độ xâm nhiễm lympho mô u		
Cao (> 50%)	10	5,68
Vừa (11 - 50%)	42	23,86
Thấp ($\leq$ 10%)	124	70,46
Mức độ nảy chồi u		
Thấp (0 - 4 TB)	124	70,5
Vừa (5 - 9 TB)	34	19,3
Cao ($\geq$ 10 TB)	18	10,2

Đa số gặp BN type ung thư biểu mô (UTBM) tuyến thông thường (84,66%), mức độ biệt hóa vừa (74,43%), giai đoạn pT3 và pT4 (75,6%). Tỷ lệ xâm nhập mạch máu, thần kinh và di căn hạch lần lượt là 10,2%, 7,4% và 39,8%. Đối với TIL tỷ lệ mức độ thấp, vừa và cao lần lượt là 70,46%, 23,86% và 5,68%. Tỷ lệ TB mức độ thấp chiếm 70,5%, vừa 19,3% và cao 10,2%.



Hình 1. Hình ảnh TB độ thấp (A), TB độ cao (B), TIL độ thấp (C) và TIL độ cao (D) (HE, 200x).

A: Vùng rìa xâm lấn có 4 TB; B: Vùng rìa xâm lấn có 11 TB (mũi tên đỏ); C: Tế bào viêm đơn nhân xâm nhập mức độ ít < 10% so với diện tích mô đệm; D: Tế bào viêm đơn nhân xâm nhập mức độ nhiều (60%).

3. Mối liên quan giữa độ TIL và mức độ TB với một số đặc điểm mô bệnh học có vai trò tiên lượng

Bảng 2. Mối liên quan giữa độ TIL với các đặc điểm giải phẫu bệnh có vai trò tiên lượng.

Đặc điểm	Mức độ TIL (n, %)			P
	Thấp	Trung bình	Cao	
Vị trí u				
Đại tràng phải	42 (73,7)	12 (21,1)	3 (5,2)	0,968**
Đại tràng trái	61 (69,3)	22 (25,0)	5 (5,7)	
Trực tràng	21 (67,7)	8 (25,8)	2 (6,5)	
Kích thước u (cm)				
< 5	76 (71,0)	24 (22,5)	7 (6,5)	0,74*
≥ 5	48 (69,6)	18 (26,1)	3 (4,3)	
Type mô bệnh học				
Type thông thường	100 (67,1)	39 (26,2)	10 (6,7)	0,09*
Type nhầy	22 (88,0)	3 (12,0)	0 (0)	
Độ biệt hóa				
Biệt hóa cao	9 (81,8)	2 (18,2)	0 (0)	0,964**
Biệt hóa vừa	90 (68,7)	33 (25,2)	8 (6,1)	
Kém biệt hóa	25 (73,5)	7 (20,6)	2 (5,9)	
Mức độ xâm lấn (pT)				
pT1 + pT2	23 (53,5)	17 (39,5)	3 (7,0)	0,015*
pT3 + pT4	101 (75,9)	25 (18,8)	7 (5,3)	
Xâm nhập mạch				
Không	108 (68,4)	40 (37,7)	10 (6,3)	0,28**
Có	16 (88,9)	2 (11,1)	0 (0)	
Xâm nhập thần kinh				
Không	113 (69,3)	40 (24,5)	10 (6,1)	0,679**
Có	11 (84,6)	2 (15,4)	0 (0)	
Di căn hạch				
Không	70 (66,0)	29 (27,4)	7 (6,6)	0,286*
Có	54 (77,1)	13 (18,6)	3 (4,3)	

(*:Kiểm định Chi square test; **: Kiểm định Fisher's exact test)

U xâm lấn sâu (pT3, pT4) có tỷ lệ TIL thấp chiếm 75,9% cao hơn các nhóm TIL trung bình và cao, và cao hơn nhóm xâm lấn nông (p = 0,015).

Bảng 3. Mối liên quan giữa mức độ TB với các đặc điểm giải phẫu bệnh có vai trò tiên lượng.

Đặc điểm	Mức độ TB (n, %)			P
	Thấp	Trung bình	Cao	
Vị trí u				
Đại tràng phải	43 (75,4)	9 (15,8)	5 (8,8)	0,769*
Đại tràng trái	58 (65,9)	20 (22,7)	10 (11,4)	
Trực tràng	23 (74,2)	5 (16,1)	3 (9,7)	
Kích thước u (cm)				
< 5	68 (63,6)	24 (22,4)	15 (14,0)	0,029*
≥ 5	56 (81,2)	10 (14,5)	3 (4,3)	
Type mô bệnh học				
Type thông thường	104 (69,8)	29 (19,5)	16 (10,7)	0,917*
Type nhầy	18 (72,0)	5 (20,0)	2 (8,0)	
Độ biệt hóa				
Biệt hóa cao	9 (81,8)	2 (18,2)	0 (0)	0,038**
Biệt hóa vừa	96 (73,3)	29 (22,1)	6 (4,6)	
Kém biệt hóa	19 (55,9)	3 (8,8)	12 (35,3)	
Mức độ xâm lấn (pT)				
pT1 + pT2	39 (90,7)	4 (9,3)	0 (0)	0,002*
pT3 + pT4	85 (63,9)	30 (22,6)	18 (13,5)	
Xâm nhập mạch				
Không	122 (77,2)	27 (17,1)	9 (5,7)	0,000*
Có	2 (11,1)	7 (38,9)	9 (50,0)	
Xâm nhập thần kinh				
Không	119 (73,0)	30 (18,4)	14 (8,6)	0,012**
Có	5 (38,4)	4 (30,8)	4 (30,8)	
Dị căn hạch				
Không	79 (74,6)	19 (17,9)	8 (7,5)	0,251*
Có	45 (64,3)	15 (21,4)	10 (14,3)	

(*: Kiểm định Chi square test; **: Kiểm định Fisher's exact test)

Tỷ lệ TB độ cao gặp nhiều hơn ở các u có kích thước < 5cm ($p = 0,029$), độ biệt hóa kém ($p = 0,038$), mức độ xâm lấn sâu (pT3 và pT4) ($p = 0,002$), khối u xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh có TB cao chiếm tỷ lệ cao hơn TB thấp và trung bình, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

BÀN LUẬN

Nghiên cứu đã phát hiện mối liên quan có ý nghĩa giữa TIL mức độ thấp và TB mức độ cao với các đặc điểm tiên lượng xấu trong UTBMTĐTT. Các kết quả này góp phần khẳng định vai trò của vi môi trường u trong tiên lượng bệnh. Các nghiên cứu đều cho thấy UTBMTĐTT thường gặp ở BN nam nhiều hơn BN nữ. Trong nghiên cứu này, BN nam chiếm 62,5%, nữ chiếm 37,5%, tỷ lệ nam/nữ là 1,67/1. Tuổi trung bình của BN là $66,03 \pm 13,43$. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Mai (2021) với tuổi trung bình là $58,55 \pm 11,37$ [6]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp chủ yếu BN ở loại UTBM tuyến thông thường (84,66%), biệt hóa vừa (74,43%), tế bào u xâm lấn sâu pT3 và pT4 (75,6%). Các đặc điểm mô bệnh học này đều là các yếu tố tiên lượng độc lập kinh điển có ý nghĩa trong thực hành lâm sàng.

Độ xâm nhiễm lympho mô u chính là sự hiện diện của tế bào lympho xâm nhập quanh u, cho thấy mức độ đáp ứng miễn dịch của cơ thể chống lại khối u. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ TIL mức độ thấp chiếm nhiều nhất (70,46%) và thấp nhất là mức độ cao (5,68%). Đồng thời, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ TIL thấp chiếm tỷ lệ cao hơn đáng kể ở nhóm có độ xâm lấn tế bào u sâu (pT3 và pT4) với $p < 0,05$, điều này cho thấy khối u khi tiến triển xâm lấn

rộng thì đáp ứng miễn dịch khối u cũng giảm. Kết quả của chúng tôi cho thấy TIL thấp có xu hướng xuất hiện nhiều hơn ở type tuyến nhầy ($p = 0,09$); trong khi đó, nghiên cứu của David đã chứng minh được ở nhóm ung thư biểu mô tuyến nhầy, TIL ở mức độ cao là một yếu tố dự báo độc lập mạnh về tiên lượng tốt, đồng thời các khối u có TIL thấp đều có kết quả về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển kém hơn mà không phụ thuộc type mô bệnh hay tình trạng mất ổn định vi vệ tinh [7]. TB được giải thích là do quá trình chuyển dạng biểu mô - trung mô của tế bào u, khi các tế bào biểu mô u mất dần sự kết dính và xuất hiện các tính chất của tế bào trung mô như thay đổi khung xương tế bào, suy giảm chức năng của màng đáy,... dẫn đến làm tăng khả năng xâm nhập và di căn. Điều quan trọng là giá trị tiên lượng của TB không phụ thuộc vào số lượng tế bào có trong mỗi cụm mà phụ thuộc số cụm (số lượng TB) của khối u [3]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy TB thấp (0 - 4 TB) chiếm đa số với 70,5% và chỉ có 10,2% là TB cao. Đồng thời, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ TB độ cao ở các u có độ biệt hóa kém, mức độ xâm lấn sâu (T3 và T4) cao hơn đáng kể so với các khối u có độ biệt hóa cao và ở giai đoạn sớm với $p < 0,05$, điều này cho thấy TB độ cao được coi là một yếu tố tiên lượng kém. Một nghiên cứu khác của Van Wyk và CS cho thấy tỷ lệ TB độ cao chiếm 28%,

cao hơn kết quả của chúng tôi và tác giả đã cho thấy mối liên quan có ý nghĩa với giai đoạn bệnh, tình trạng xâm nhập mạch, giảm thời gian sống không bệnh [8].

KẾT LUẬN

Nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ TIL thấp chiếm đa số (70,46%) và TB cao gặp ở 10,2% các trường hợp. Cả hai yếu tố này đều có mối liên quan với các đặc điểm giải phẫu bệnh tiên lượng xấu trong UTBMTĐTT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74(3):229-263.
2. Fuchs TL, Sioson L, Sheen A, et al. Assessment of Tumor-infiltrating Lymphocytes Using International TILs Working Group (ITWG) System is a strong predictor of overall survival in colorectal carcinoma: A study of 1034 Patients. *Am J Surg Pathol*. 2020; 44(4):536-544.
3. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol*. 2017; 30(9):1299-1311.
4. Giraldo Nicolas A, Peske J David, Sautès-Fridman Catherine, et al. Integrating histopathology, immune biomarkers, and molecular subgroups in solid cancer: The next step in precision oncology. *Virchows Archiv*. 2019; 474(4):463-474.
5. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: Recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015; 26(2):259-271.
6. Nguyễn Thị Thanh Mai. Đặc điểm mô bệnh học và tình trạng mất ổn định vi vệ tinh của ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng. *Luận văn chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội*. 2021.
7. Williams David S, Mouradov Dmitri, Newman Marsali R, et al. Tumour infiltrating lymphocyte status is superior to histological grade, DNA mismatch repair, and BRAF mutation for prognosis of colorectal adenocarcinomas with mucinous differentiation. *Modern Pathology*. 2020; 33(7):1420-1432.
8. van Wyk HC, Roseweir A, Alexander P, et al. The relationship between tumor budding, tumor microenvironment, and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(13):4397-4404.

CHẨN ĐOÁN GIẢI PHẪU BỆNH SINH THIẾT THẬN GHÉP
THEO HỆ THỐNG PHÂN LOẠI BANFF NĂM 2022

Nguyễn Thùy Linh^{1*}, Tô Phú Ân¹, Tạ Văn Đồng²
Đỗ Quang Anh¹, Trần Quang Hậu², Nguyễn Thu Hiền¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân (BN) và phân loại tổn thương mô bệnh học thận ghép theo hệ thống phân loại Banff năm 2022. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 195 BN có sinh thiết thận ghép tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2021 - 12/2024. **Kết quả:** BN nam chiếm 77,43% với tuổi trung bình là $38,9 \pm 10,7$; người cho sống chiếm 99%. Tăng creatinine máu (87,7%) là lý do chính để sinh thiết thận ghép. Theo phân loại Banff năm 2022, nhóm 1 chiếm tỷ lệ cao nhất (23,1%) và nhóm 5 gặp ít nhất (5,6%). 81 BN (41,5%) có thải ghép bao gồm thải ghép dịch thể (nhóm 2) và thải ghép qua trung gian tế bào (nhóm 4), 15 BN (7,7%) thuộc nhóm 3 và 43 BN (22,1%) thuộc nhóm 6. Trong tuần đầu sau ghép, nhóm 2 gặp nhiều nhất (5,6%), sinh thiết thận > 6 tháng có nhóm 6 chiếm tỷ lệ cao nhất (18%). **Kết luận:** Theo phân loại Banff năm 2022, thải ghép (nhóm 2 và 4) là nguyên nhân chính gây rối loạn chức năng thận ghép. Theo thời gian sinh thiết thì thời điểm tuần đầu sau ghép gặp nhóm 2 là nhiều nhất và > 6 tháng thì những tổn thương không phải thải ghép của nhóm 6 gặp nhiều hơn.

Từ khóa: Thận ghép; Phân loại Banff 2022; Thải ghép.

PATHOLOGICAL DIAGNOSIS OF RENAL ALLOGRAFT BIOPSY
ACCORDING TO THE 2022 BANFF CLASSIFICATION

Abstract

Objectives: To describe some clinical features and classify renal allograft pathology based on the updated 2022 Banff Classification. **Methods:** A cross-sectional descriptive

¹Bộ môn - Khoa Giải phẫu bệnh lý, Pháp y, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thùy Linh (Bsnguyenthuylinhc6@gmail.com)

Ngày nhận bài: 23/02/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 31/3/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1231>

study was conducted on 195 patients who underwent renal allograft biopsy at Military Hospital 103 from January 2021 to December 2024. **Results:** Of 195 patients, 151 (77.43%) were males with a mean age of 38.9 ± 10.7 years. Living donors contributed to 99% of the cases. Increased blood creatinine (87.7%) was the main reason for kidney transplant biopsy. According to the 2022 Banff classification, the highest and lowest percentages of patients were group 1 and group 5 (accounting for 23.1% and 5.6%, respectively). 81 cases (41.5%) were of rejection, including antibody-mediated rejection (AMR) (group 2) and T-cell-mediated rejection (TCMR) (group 4), 15 cases (7.7%) were in group 3, and 43 cases (22.1%) were in group 6. In the first week after transplantation, category 2 was the most common lesion (5.6%), and these belonged to group 6 (18%), with renal biopsy over 6 months. **Conclusion:** According to the 2022 Banff classification, graft rejection (groups 2 and 4) was the main cause of renal allograft dysfunction. According to the biopsy time, group 2 was the most common lesion in the first week after transplantation, and over 6 months, group 6 with non-graft rejection lesions was more common than other lesions.

Keywords: Renal allograft; Banff 2022 classification; Rejection.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép thận là phương pháp điều trị hiệu quả cho BN mắc bệnh thận giai đoạn cuối. Có nhiều nguyên nhân gây rối loạn/suy chức năng thận ghép. Suy chức năng thận ghép được xác định khi có tình trạng tăng creatinine huyết thanh, xuất hiện protein niệu, căn niệu hoạt động và tăng huyết áp không kiểm soát. Các nguyên nhân gây suy chức năng thận ghép phổ biến nhất là thải ghép qua trung gian kháng thể hay thải ghép dịch thể (Antibody-mediated rejection - AMR) hoặc thải ghép qua trung gian tế bào (T Cell - Mediated Rejection - TCMR), bệnh cầu thận tái phát hoặc bệnh cầu thận mới trên thận ghép và bệnh huyết khối vi mạch. Chẩn đoán xác định nguyên nhân gây suy chức năng ghép đòi hỏi phải đánh giá các tổn thương vi thể trên mảnh sinh thiết thận ghép [1].

Cách tiếp cận chẩn đoán mô bệnh học các bệnh lý ghép thận đã được Giáo sư Kim Solez phát triển đầu tiên vào năm 1991, với tên gọi là phân loại Banff về bệnh lý ghép dị loại. Đã có 16 hội nghị được tổ chức để phát triển và hoàn thiện bản phân loại Banff. Nhân dịp kỷ niệm 30 năm, Hội nghị Banff lần thứ XVI tại Canada năm 2022 đã thảo luận về quá khứ, hiện tại và tương lai của phân loại Banff. Hội nghị đã đạt được sự đồng thuận về các điểm nổi bật, quan trọng nhất trong phân loại Banff năm 2022, bao gồm phân chia thành 6 nhóm chính và đưa ra những phân dưới nhóm mới là viêm/tổn thương vi mạch (microvascular inflammation/injury - MVI) và nghi ngờ AMR và AMR mạn tính không hoạt động [2]. Do vậy, cần phải áp dụng bản phân loại mới khi chẩn đoán giải phẫu bệnh sinh thiết thận

ghép, từ đó định hướng điều trị trên lâm sàng. Vì vậy, nghiên cứu được tiến hành nhằm: *Mô tả các đặc điểm lâm sàng của BN và phân loại tổn thương mô bệnh học thận ghép theo hệ thống phân loại Banff năm 2022.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 195 BN ghép thận từ người cho sống hoặc người cho chết não được sinh thiết thận ghép và làm xét nghiệm giải phẫu bệnh tại Bộ môn - Khoa Giải phẫu bệnh lý, Pháp y, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 01/2021 - 12/2024

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN có đủ thông tin lâm sàng, còn lưu trữ đủ tiêu bản, khối nền và đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Các trường hợp BN ghép thận không có chỉ định sinh thiết thận và không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

* *Cỡ mẫu:* 195 BN có sinh thiết thận ghép.

* *Cách thức tiến hành nghiên cứu:*

- Thu thập các thông tin lâm sàng của BN từ hồ sơ bệnh án bao gồm bệnh sử, tuổi, giới tính, thời gian ghép thận và thời gian sinh thiết, chẩn đoán lâm sàng tại thời điểm sinh thiết.

- Thực hiện các xét nghiệm giải phẫu bệnh trên bệnh phẩm sinh thiết thận

ghép bao gồm nhuộm Hematoxylin - Eosin (H.E), nhuộm đặc biệt (nhuộm PAS, nhuộm sợi võng theo phương pháp nhuộm ba màu Masson, nhuộm bạc theo phương pháp nhuộm Jones' Methenamine), nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) với các dấu ấn C4d, CD3, CD20, SV40 và nhuộm miễn dịch huỳnh quang (MDHQ) với các dấu ấn IgA, IgG, IgM, C1q, C3c, C4.

- Phân tích các tổn thương vi thể mô thận ghép theo các tiêu chí đánh giá của Banff 2022 trên kính hiển vi quang học. Đọc kết quả MDHQ trên kính huỳnh quang.

* *Các chỉ tiêu nghiên cứu:*

- Chỉ tiêu lâm sàng: Tuổi và giới tính người nhận, người cho sống hay người cho chết não, các lý do sinh thiết thận ghép (tăng creatinine máu, protein niệu và cả hai lý do trên).

- Chỉ tiêu mô bệnh học: Phân 6 nhóm tổn thương chính và các dưới nhóm theo phân loại của Banff năm 2022 [2]. Phân bố thời gian sinh thiết thận ghép (trong tuần đầu sau ghép, trong khoảng < 1 tuần < 3 tháng, 3 - 6 tháng và > 6 tháng) theo các nhóm tổn thương.

* *Xử lý số liệu:* Phân tích số liệu theo SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo đúng quy định của Bệnh viện Quân y 103. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không xung đột về lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Các đặc điểm lâm sàng của BN nghiên cứu.

Đặc điểm chung	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi trung bình	38,9 ± 10,7	
Người nhận nam giới	151	77,4
Người cho sống	193	99
Lý do sinh thiết thận		
Tăng creatinine máu	171	87,7
Protein niệu	18	9,2
Cả hai	6	3,1

BN được ghép thận chủ yếu là nam giới và từ người cho sống, tuổi trung bình 38,9 ± 10,7. BN ghép thận trẻ nhất là 19 và cao tuổi nhất là 71 tuổi. Lý do sinh thiết thận sau ghép chủ yếu là do tăng creatinine máu (87,69%).

Bảng 2. Phân nhóm tổn thương mô bệnh học thận ghép theo Banff năm 2022.

Nhóm tổn thương	Chẩn đoán giải phẫu bệnh	Số lượng (%)
Nhóm 1	Không có tổn thương đặc hiệu	45 (23,1)
Nhóm 2	AMR cấp tính	6 (3,1)
	AMR mạn tính	21 (10,8)
	MVI	4 (2,1)
	C4d(+) không có bằng chứng thải ghép	4 (2,1)
	Kết hợp nhóm 4	9 (4,6)
Nhóm 3	Nghi ngờ ABMR cấp tính	15 (7,7)
Nhóm 4	ABMR cấp tính	14 (7,2)
	ABMR mạn tính	23 (11,8)
Nhóm 5	Xơ mô kẽ và teo ống thận	11 (5,6)
Nhóm 6	Nhiễm BK virus	15 (7,7)
	Ngộ độc CNIs*	11 (5,6)
	FSGS	6 (3,2)
	Bệnh thận ghép mạn tính khác	11 (5,6)

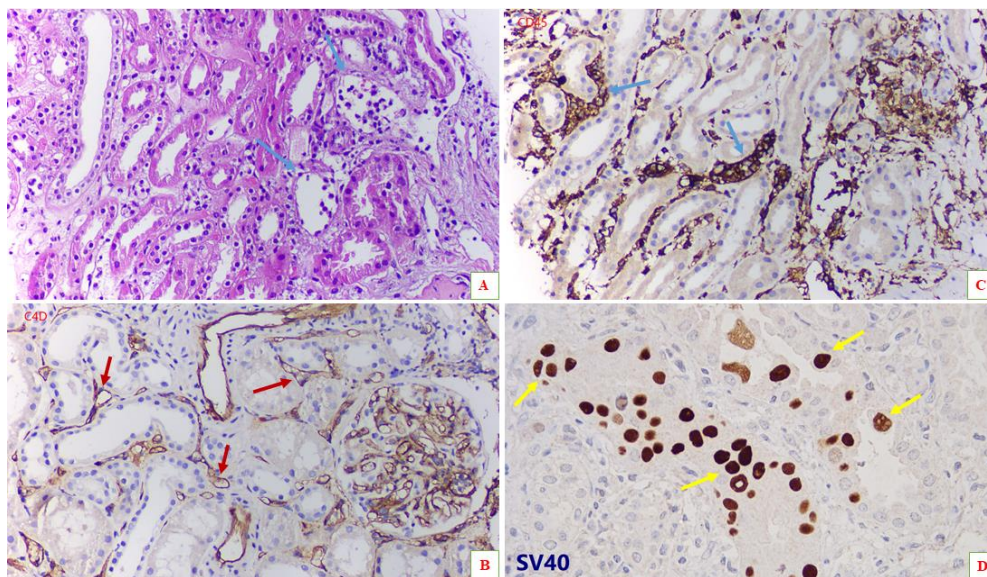
(*CNIs - Calcineurin inhibitors: Thuốc điều trị chống thải ghép ức chế calcineurin)

Theo phân loại Banff năm 2022, nhóm 1 chiếm tỷ lệ cao nhất (23,1%), nhóm 2 chiếm 22,7% trong đó hai phân nhóm MVI và nghi ngờ AMR đều chiếm 2,1%.

Bảng 3. Phân bố thời gian sinh thiết thận theo phân nhóm tổn thương.

Thời gian sinh thiết	Nhóm tổn thương	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tuần đầu sau ghép	Nhóm 1	4	2,1
	Nhóm 2	11	5,6
	Nhóm 3	2	1,0
	Nhóm 4	9	4,6
< 1 tuần < 3 tháng	Nhóm 1	16	8,2
	Nhóm 2	1	0,5
	Nhóm 3	6	3,1
	Nhóm 4	5	2,6
	Nhóm 5	1	0,5
	Nhóm 6	1	0,5
3 - 6 tháng	Nhóm 1	15	7,7
	Nhóm 2	4	2,1
	Nhóm 3	4	2,1
	Nhóm 4	2	1,0
	Nhóm 5	1	0,5
	Nhóm 6	7	3,6
> 6 tháng	Nhóm 1	10	5,1
	Nhóm 2	26	13,3
	Nhóm 3	13	6,7
	Nhóm 4	13	6,7
	Nhóm 5	9	4,6
	Nhóm 6	35	18,0

Thời gian sinh thiết thận ghép > 6 tháng chiếm đa số (54,4%). Trong tuần đầu sau ghép tổn thương thận gặp chủ yếu do thải ghép hoặc nghi ngờ thải ghép. Thời gian sinh thiết > 6 tháng gặp các tổn thương thuộc nhóm 6 nhiều hơn.



Hình 1. Các tổn thương mô bệnh học sinh thiết thận ghép.

- A. Nhuộm H.E (20X). Viêm mao mạch quanh ống thận - mũi tên xanh.
 B. Nhuộm HMMD với CD45 (20X). CD45 (+) với các tế bào viêm trong mao mạch quanh ống thận - mũi tên xanh.
 C. Nhuộm HMMD với C4d (20X). C4d (3+) - mũi tên đỏ.
 D. Nhuộm HMMD với SV40 (20X). SV40 (+) - mũi tên vàng.

BÀN LUẬN

Hiện nay với sự phát triển của y học hiện đại, số lượng BN thận giai đoạn cuối được ghép thận ngày càng tăng. Nguồn hiến thận có thể từ người cho sống cùng huyết thống hoặc không cùng huyết thống và người cho chết não. Xu hướng hiện nay cho thấy số lượng người hiến tạng chết não ngày càng tăng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, người nhận thận chủ yếu là nam giới (77,4%) với tuổi trung bình là $38,9 \pm 10,7$. BN ghép thận trẻ nhất là 19 và cao tuổi nhất là 71 tuổi. Người hiến thận hầu hết là người cho sống chiếm 99%; chỉ có 02

BN cho thận là BN chết não. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu khác như Bashir và CS tại Pakistan với 163 BN ghép thận đều từ người cho sống, có tuổi trung bình là 34 ± 7 , trong đó nam giới chiếm 84% [3]. Nghiên cứu của Maraghi và CS tại Iran với 461 BN ghép thận có tuổi trung bình là $41,9 \pm 13,0$, nam giới chiếm 67,2% và người cho sống chiếm 97,6% [4].

Trên thế giới chỉ định sinh thiết thận sau ghép khi sinh thiết định kỳ và khi có tri hoãn hoặc rối loạn chức năng thận ghép. Tại Việt Nam, hiện nay, sinh thiết định kỳ ít được thực hiện mà lâm sàng chỉ định sinh thiết thận khi có tăng

creatinine máu, xuất hiện protein niệu, hoặc kết hợp cả hai. Trong nghiên cứu này, lý do sinh thiết thận sau ghép chủ yếu là tăng creatinine máu (87,7%), nguyên nhân gây tăng creatinine máu rất phong phú, bao gồm thải ghép, ngộ độc thuốc ức chế miễn dịch, nhiễm BK virus.... Xuất hiện protein niệu (9,2%) thường chỉ điểm có tổn thương ở cầu thận và gặp trong các bệnh lý cầu thận mạn tính sau ghép.

Tỷ lệ nhóm 2 tăng lên trong các thập kỷ qua do đã có các kỹ thuật chẩn đoán phát hiện kháng thể tốt hơn. Ngoài ra, tiêm chủng, các phương pháp điều trị trước ghép (truyền máu) và ghép tạng lại được thực hiện phổ biến hơn đã dẫn đến tình trạng nhạy cảm và phát triển các kháng thể kháng HLA ở BN ghép thận tăng lên làm tăng nguy cơ thải ghép. Trên thực tế, kháng thể kháng HLA đã có sẵn ở khoảng 30% BN trước khi ghép và 25% BN sau khi ghép không có phản ứng miễn cảm [3]. Trong phân loại Banff năm 2022, AMR cấp tính được chẩn đoán khi các trường hợp có đủ ba tiêu chí: Dương tính với kháng thể đặc hiệu của người hiến (C4d dương tính ở mao mạch quanh ống thận trên nhuộm HMMD hoặc MDHQ), tăng nồng độ DSA trong máu và có các tổn thương hoạt động trên mô học (viêm mao mạch quanh ống thận, viêm mao mạch cầu thận, viêm nội mạc động mạch hoặc viêm xuyên thành, huyết

khối vi mạch cấp tính. Các kiểu hình mới trong nhóm 2 gồm những tổn thương vi mạch dưới ngưỡng ($g+ptc < 2$) mà không có biểu hiện C4d và DSA được chẩn đoán là MVI, biểu thị các trường hợp viêm vi mạch không được giải thích bằng DSA và đây là một kiểu hình có nguyên nhân không rõ ràng cần nghiên cứu thêm; trong trường hợp có viêm vi mạch dưới ngưỡng, DSA dương tính và C4d âm tính thì chẩn đoán là nghi ngờ AMR. Khi chỉ có C4d(+) trên nhuộm HMMD mà không có các tổn thương viêm vi mạch hay tổn thương viêm nội mạc động mạch, DSA âm tính thì chẩn đoán dưới nhóm là C4d(+) không có bằng chứng của thải ghép. AMR mạn tính không hoạt động khi BN có $g > 0$ và/hoặc có hình ảnh nhiều lớp mao mạch ống thận mức độ nặng, C4d âm tính và trước đó được chẩn đoán AMR cấp hoặc mạn tính hoặc có nồng độ DSA cao [2]. Trong nghiên cứu, chúng tôi thấy thải ghép là nguyên nhân gây suy giảm chức năng thận ghép nhiều nhất (49,23%). Trong đó, nhóm 2 - AMR chiếm 22,7% bao gồm các nhóm gồm MVI và nghi ngờ AMR đều chiếm 2,1%; AMR cấp tính chiếm 3,1%; nhóm 2 kết hợp nhóm 4 chiếm 4,6% và AMR mạn tính có tỷ lệ cao nhất 10,8%. Trong nghiên cứu của Bashir và CS (2020), nhóm 2 gồm có AMR cấp và mạn tính theo Banff năm 2019, với tỷ lệ tương ứng là 20,2% và 9,8% [3]. Nghiên cứu

của Filippone và CS trong đó 5,85% BN có AMR cấp tính với DSA cao và các đặc điểm của AMR hoạt động [5]. Tác giả Torres và CS đã đánh giá 75 sinh thiết ghép thận và phát hiện thấy 17 (29%) trường hợp có AMR mạn tính [6].

Thải ghép qua trung gian tế bào trước đây được cho là nguyên nhân chính gây rối loạn chức năng ghép, nhưng tỷ lệ TCMR hiện đã giảm nhờ hiệu quả cao của các thuốc chống thải ghép. Bệnh được đặc trưng bởi sự xâm nhiễm của các tế bào lympho T và đại thực bào ở mô kẽ và ống thận cùng với viêm động mạch với nhiều mức độ khác nhau mà không có bằng chứng của thải ghép dịch thể [3]. Theo phân loại mới của Banff năm 2022, có nhóm 3 nghi ngờ TCMR cấp tính và nhóm 4 -TCMR. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm 3 chiếm 7,7%. Trong nghiên cứu của Bashir và CS cho thấy tỷ lệ mắc bệnh và thời gian trung bình xuất hiện tổn thương nghi ngờ TCMR, TCMR cấp tính và mạn tính tương ứng là 0,61; 0,61; 1,84% và 6,8; 5,5; $22 \pm 13,2$ tháng [3].

Nhóm 6 chiếm 22,1%, gồm những tổn thương khác không phải do thải ghép cấp hoặc mạn tính, trong đó có 3,1% bệnh thận xơ hóa ổ cục bộ (focal segmental glomerulosclerosis - FSGS) và 5,6% bệnh thận ghép mạn tính khác có thể là bệnh thận tái phát hoặc bệnh cầu thận mới trên thận ghép. Nghiên cứu của Bashir và CS, có 56,7% BN

thuộc nhóm 6 và có 27% rối loạn chức năng thận ghép là do bệnh thận mạn tính tái phát, phổ biến nhất là FSGS chiếm 9,2%; tiếp theo là viêm cầu thận tăng sinh màng (membranoproliferative glomerulonephritis - MPGN) và bệnh thận IgA [3]. Tại Nhật Bản, tỷ lệ mất ghép do bệnh cầu thận tái phát là 1,8%, nhưng các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra tỷ lệ này cao hơn như nghiên cứu của Ponticelli và CS năm 2014, với tỷ lệ này là 24,3% [1,7]. Thuộc nhóm 6 còn có các tổn thương khác như bệnh cầu thận do BK virus, ngộ độc CNIs, tổn thương ống thận cấp và hội chứng tăng lympho bào sau ghép. Nghiên cứu của chúng tôi gặp 7,7% bệnh cầu thận do BK virus và 5,6% ngộ độc CNIs, kết quả này khác với nghiên cứu của Bashir và CS có 0,61% bệnh cầu thận BK virus và 9,2% BN có ngộ độc CNIs [3].

Thời gian sinh thiết thận ghép sớm hay muộn cũng là gợi ý cho nguyên nhân gây rối loạn chức năng thận ghép, nếu sinh thiết ngay ngày đầu sau ghép thường hướng đến thải ghép tối cấp, trong tuần đầu cần nghĩ nhiều đến thải ghép cấp dịch thể hơn là thải ghép qua trung gian tế bào. Tuy tổn thương thải ghép có thể gặp ở bất kỳ thời điểm sinh thiết nào nhưng có tỷ lệ gặp nhiều nhất trong tuần đầu sau ghép (nhóm 2 chiếm 5,6% và nhóm 4 chiếm 4,6%) với tổn thương của thải ghép cấp là chính. Sau đó giảm dần và tăng lên khi sinh thiết

> 6 tháng (13,3% và 6,7% của nhóm 2 và nhóm 4) với tổn thương của thải ghép mạn tính chiếm ưu thế. Sinh thiết thận ghép > 6 tháng nhiều nhất gặp các tổn thương khác ở thận không phải thải ghép của nhóm 6.

KẾT LUẬN

Rối loạn chức năng thận ghép thường có mối tương quan giữa các phát hiện lâm sàng và mô bệnh học. Từ những đặc điểm lâm sàng (lý do và thời gian sinh thiết thận ghép) giúp định hướng nguyên nhân gây rối loạn chức năng thận ghép trước khi có chẩn đoán giải phẫu bệnh nhưng mô bệnh học vẫn là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định. Theo phân loại Banff năm 2022, thải ghép (nhóm 2 và 4) là nguyên nhân chính gây rối loạn chức năng thận ghép. Theo thời gian sinh thiết thì thời điểm tuần đầu sau ghép gặp nhóm 2 là nhiều nhất và > 6 tháng thì những tổn thương không phải thải ghép của nhóm 6 gặp nhiều hơn.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin cảm ơn lãnh đạo, chỉ huy Bộ môn - Khoa Giải phẫu bệnh lý - Pháp y, Bệnh viện Quân y 103 đã giúp đỡ chúng tôi thực hiện nghiên cứu này và các đối tượng đã tham gia vào nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Katsuma A, Yamakawa T, Nakada Y, Yamamoto I, Yokoo T. Histopathological

findings in transplanted kidneys. *Renal Replacement Therapy*. 2017; 3(1):6.

2. Naesens M, Roufosse C, Haas M, et al. The Banff 2022 Kidney Meeting Report: Reappraisal of microvascular inflammation and the role of biopsy-based transcript diagnostics. *American Journal of Transplantation*. 2024; 24(3):338-349.

3. Bashir S, Hussain M, Ali Khan A, et al. Renal transplant pathology: Demographic features and histopathological analysis of the causes of graft dysfunction. *Int J Nephrol*. 2020:7289701.

4. Maraghi E, Rahimi Foroushani A, Younespour S, et al. Longitudinal assessment of serum creatinine levels on graft survival after renal transplantation: Joint modeling approach. *Nephrourol Mon*. Jul 2016; 8(4):e37666.

5. Filippone EJ, McCue PA, Farber JL. Transplant glomerulopathy. *Modern Pathology*. 2018; 31(2):235-252.

6. Torres IB, Salcedo M, Moreso F, et al. Comparing transplant glomerulopathy in the absence of C4d deposition and donor-specific antibodies to chronic antibody-mediated rejection. *Clin Transplant*. Oct 2014; 28(10):1148-1154.

7. Ponticelli C, Moroni G, Glasscock RJ. De novo glomerular diseases after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. Aug 7, 2014; 9(8):1479-1487.

KHẢO SÁT KÍCH THƯỚC ĐƯỜNG THỞ VÙNG HẦU TRÊN PHIM CHỤM TIA HÌNH NÓN Ở NGƯỜI BỆNH RỐI LOẠN THÁI DƯƠNG HÀM TẠI BỆNH VIỆN RĂNG HÀM MẶT TRUNG ƯƠNG HÀ NỘI NĂM 2024

Võ Thị Thúy Hồng¹, Trần Thị Kim Liên^{2}, Nguyễn Anh Chi³
Vũ Hữu Trung², Phạm Thị Thu Hằng⁴, Tạ Thu Anh⁴
Phan Thị Bích Hạnh³, Phạm Thị Ngân³*

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát kích thước đường thở vùng hầu trên người bệnh (NB) rối loạn thái dương hàm (temporomandibular disorders - TMDs). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang trên phim chụp chùm tia hình nón (cone-beam computed tomography - CBCT) của 30 NB TMDs tại Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà Nội. **Kết quả:** Diện tích mặt cắt ngang nhỏ nhất (CAS_{min}): Or - CAS_{min} ($269,41 \pm 107,94\text{mm}^2$) với khoảng cách bên (LR = $25,93 \pm 6,49$); khoảng cách trước sau (AP = $12,74 \pm 3,44\text{mm}$). Thể tích đường thở vùng hầu là $28,874 \pm 8,326\text{cm}^3$. Chiều dài đường thở vùng hầu là $69,41 \pm 6,73\text{mm}$. **Kết luận:** Trên NB TMDs diện tích mặt cắt ngang nhỏ nhất nằm ở vùng hầu miệng, trong đó NB nam có kích thước lớn hơn NB nữ; giá trị số khối cơ thể (body mass index - BMI) cao có thể gây giảm kích thước đường thở.

Từ khóa: Rối loạn thái dương hàm; Kích thước đường thở vùng hầu; Phim chụp tia hình nón.

**SURVEY ON PHARYNGEAL AIRWAY DIMENSIONS
IN CONE-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY IN
TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS PATIENTS
AT NATIONAL HOSPITAL OF ODONTO-STOMATOLOGY HANOI IN 2024**

Abstract

Objectives: To survey upper pharyngeal airway dimensions in temporomandibular disorders (TMDs) patients. **Methods:** A prospective, cross-sectional descriptive

¹Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà Nội

²Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

³Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

⁴Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

*Tác giả liên hệ: Trần Thị Kim Liên (dr.lien103@gmail.com)

Ngày nhận bài: 13/01/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 07/5/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1179>

study was conducted on CBCT of 30 TMDs patients at the National Hospital of Odonto-Stomatology, Hanoi. **Results:** Minimum cross-sectional area (CAS_{min}): Or - CAS_{min} ($269.41 \pm 107.94\text{mm}^2$) with lateral distance ($LR = 25.93 \pm 6.49$); antero-posterior distance ($AP = 12.74 \pm 3.44\text{mm}$). The pharyngeal airway volume: $28.874 \pm 8.326\text{cm}^3$. The pharyngeal airway length is $69.41 \pm 6.73\text{mm}$. **Conclusion:** In patients with TMDs, the CAS_{min} is located in the oropharynx, males have larger airways than females; high BMI values can cause reduced pharyngeal airway dimensions.

Keywords: Temporomandibular disorders; Pharyngeal airway dimensions; Cone-beam computed tomography.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn thái dương hàm là một trong các rối loạn về cơ xương khớp và thần kinh cơ liên quan đến khớp thái dương hàm [1]. Một số nghiên cứu trước đây đã nhấn mạnh mối quan hệ giữa chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn (obstructive sleep apnea - OSA) và TMDs [1]; 36% NB TMDs đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán OSA. Mặt khác, 51% NB OSA có dấu hiệu và triệu chứng TMDs. Để tìm mối liên quan giữa OSA và TMDs, cần nghiên cứu đường thở của NB TMDs và so sánh với người bình thường để tiên lượng phòng ngừa cho NB. Trước đây, các nghiên cứu về kích thước đường thở chủ yếu được tiến hành trên những đối tượng có khớp cắn bình thường và sai khớp cắn [2]; có rất ít nghiên cứu trên NB TMDs và chỉ được thực hiện trên phim Cephalometric, nhưng vì đây là hình ảnh 2D nên việc thể hiện đường hô hấp

trên còn nhiều hạn chế. CBCT giúp đo chính xác thể tích đường hô hấp trên và vùng bị co thắt theo cả ba chiều không gian [3]. Hiện tại, Việt Nam chưa có nghiên cứu về kích thước đường thở trên NB TMDs bằng CBCT. Xuất phát từ những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Khảo sát kích thước đường thở vùng hầu trên CBCT ở NB TMDs tại Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà Nội.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 30 NB TMDs tại Khoa Nắn chỉnh răng, Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà Nội từ tháng 02/2023 - 5/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* NB > 18 tuổi, đã được chụp phim CBCT chẩn đoán mắc TMDs theo tiêu chuẩn của DC/TMD 2020 [4].

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: Có tiền sử hẹp đường thở, mắc các bệnh về đường hô hấp trên và bệnh lý về tai - mũi - họng; có dị tật bẩm sinh hoặc chấn thương vùng hàm mặt; phim CBCT có độ phân giải thấp, cấu trúc đường hô hấp trên không rõ ràng.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang.

* *Chọn mẫu*: Mẫu thuận tiện, 30 NB TMDs thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

* *Các bước tiến hành*:

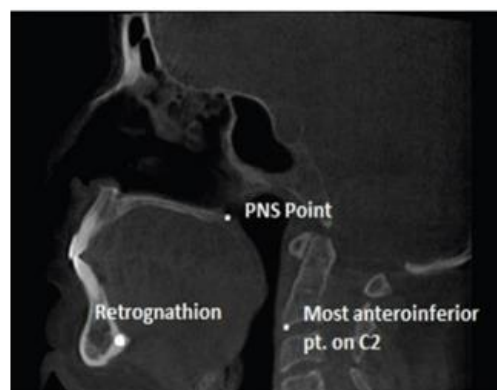
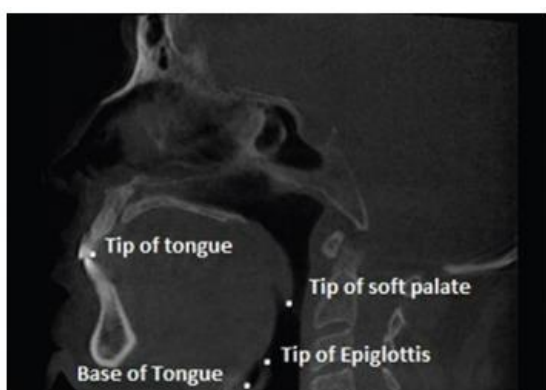
Thông tin chung của NB: Họ và tên, giới tính, tuổi, BMI.

Kích thước đường thở vùng hầu: Sử dụng phần mềm Planmeca Romexis 5.0.1.R để thu thập các biến số. Các biến số được đo bởi một người duy nhất, mỗi phim được đo 3 lần và kết quả

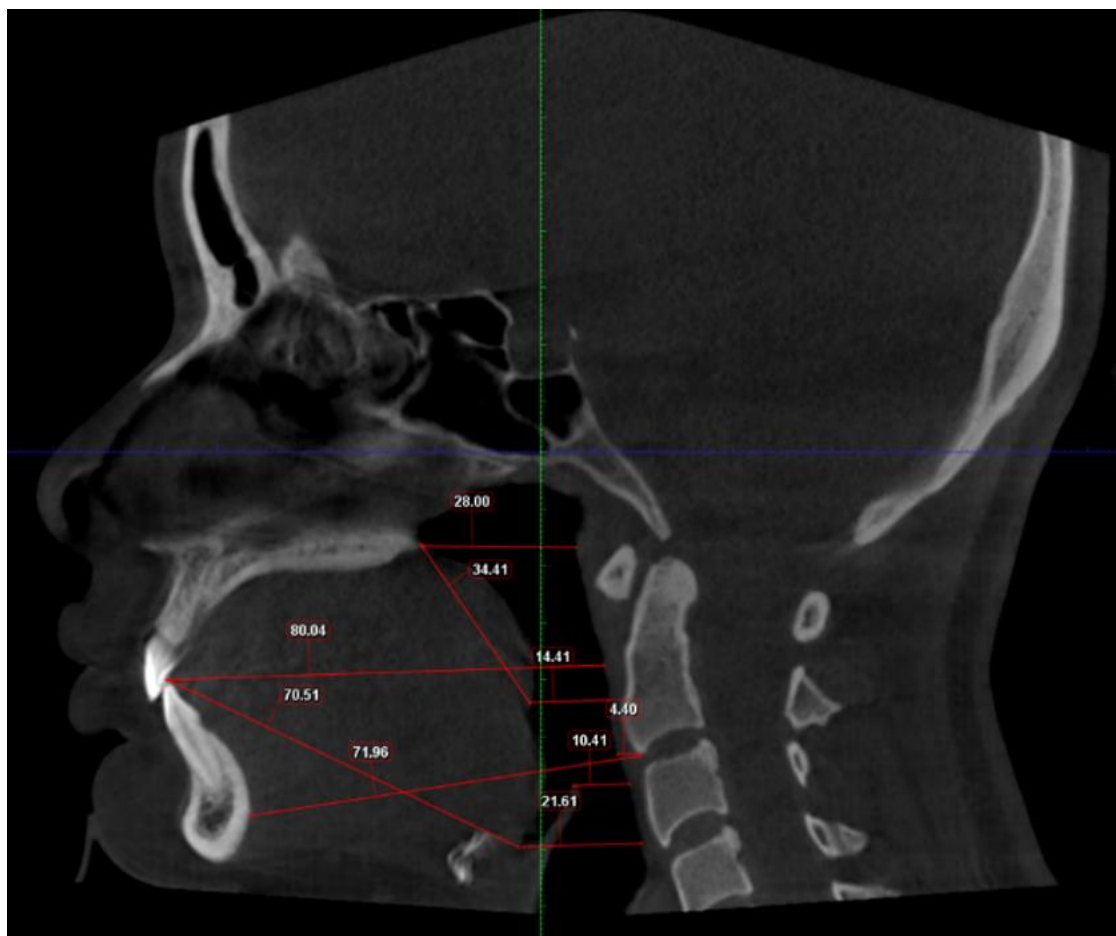
cuối cùng là trung bình cộng của 3 lần đo để giảm thiểu sai số.

Chỉ tiêu đánh giá: Chiều dài về khoảng cách (linear), diện tích mặt cắt ngang nhỏ nhất (CAS_{min}) và thể tích (volume). Các thông số được trình bày như sau:

(1) Đo chiều dài về khoảng cách trên mặt phẳng dọc giữa (midsagittal) [5, 6] qua các điểm PNS (điểm gai mũi sau), TT (điểm đầu lưỡi), TSP (đỉnh của khẩu cái mềm), TE (đầu nắp thanh môn), BT (đáy lưỡi), C2 (điểm trước dưới của đốt sống cổ thứ 2), RGn (điểm lùi nhất đường viền trong của cằm), PPW (thành sau của hầu) bao gồm: PNS - PPW, TSP - PPW, TE - PPW, BT - PPW, C2 - PPW, LSP (chiều dài của vòm miệng khoảng cách từ điểm PNS đến điểm TSP), LST chiều dài của lưỡi (khoảng cách từ điểm TT - BT), RGn - C2, ISL (khoảng cách từ điểm TT - PPW).



Hình 1. Các mốc giải phẫu dùng trong nghiên cứu [5].



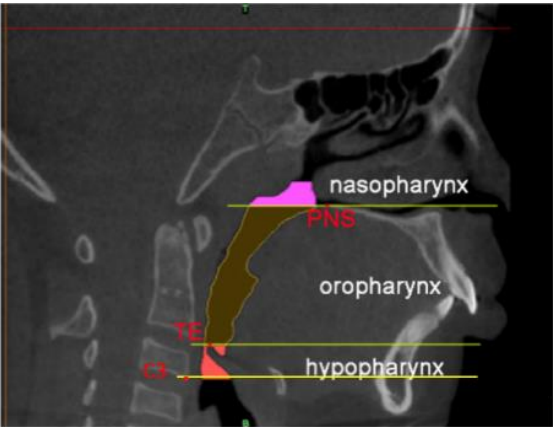
Hình 2. Các kích thước về khoảng cách ở mặt phẳng dọc giữa [5].

(2) Đo thể tích, chiều dài và diện tích mặt cắt nhỏ nhất [6, 7]:

Hầu mũi (Nasopharynx): Vùng từ đỉnh của đường hô hấp trên đến mặt phẳng cắt ngang đi qua điểm PNS đo thể tích vùng hầu mũi (Na - Volume), (Na-CAS_{min}), (Na - L);

Hầu miệng (Oropharynx): Vùng từ mặt phẳng cắt ngang qua điểm TE (ranh giới trên) đến mặt phẳng cắt ngang qua điểm thấp nhất của đốt sống cổ thứ 3 (C3). Đo các thông số: Hy - Volume; Hy - CAS_{min}; Hy - L;

Hầu thanh quản (Hypopharynx): Vùng từ mặt phẳng cắt ngang qua điểm TE (ranh giới trên) đến mặt phẳng cắt ngang qua điểm thấp nhất của đốt sống cổ thứ 3 (C3). Đo các thông số: Hy - Volume; Hy - CAS_{min}; Hy - L.



Hình 3. Phân vùng đường hô hấp trên qua mặt phẳng dọc giữa [7].

⇒ Cuối cùng, tính tổng thể tích đường thở và tổng chiều dài đường thở:

$$\text{Total volume} = \text{Na} - \text{Volume} + \text{Or} - \text{Volume} + \text{Hy} - \text{Volume}$$

$$\text{Total L} = \text{Na} - \text{L} + \text{Or} - \text{L} + \text{Hy} - \text{L}$$

* *Xử lý số liệu:* Việc thu thập và nhập số liệu được quy ước chuẩn hóa và tập huấn cho điều tra viên trước khi tiến hành thu thập. Số liệu được nhập trên phần mềm Microsoft Office Excel 2007 và được xử lý, phân tích trên phần mềm SPSS 22.0 với các phương pháp thống kê y học phù hợp.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Khoa học và Đạo đức theo Quyết định số 471/QĐ-ĐHYD ngày 19/3/2024 và được thực hiện tại Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà Nội, có sự đồng ý của Ban giám đốc Bệnh viện. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Phân bố NB theo tuổi và giới tính (n = 30).

Giới tính	$\bar{X} \pm SD$	Tuổi		n (%)
		Trung vị	Phạm vi	
Nam	29,23 ± 10,10	28	18 - 54	13 (43,33)
Nữ	29,24 ± 10,82	26	18 - 48	17 (56,67)
Tổng	29,23 ± 10,34	26	18 - 54	30 (100)
p		0,769*		

(*Mann - Whitney Test)

NB trong nhóm nghiên cứu có độ tuổi dao động từ 18 - 54, tuổi trung bình và độ lệch chuẩn là $29,23 \pm 10,34$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa NB nam và nữ.

Bảng 2. Các chỉ số khoảng cách đường thở theo giới tính (n = 30).

Chỉ số	Nam (n = 13)		Nữ (n = 17)		Tổng		P
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
PNS - PPW	25,05	3,17	24,41	2,89	24,69	2,98	0,566*
TE - PPW	8,57	3,52	10,12	4,10	9,45	3,88	0,287*
BT - PPW	21,27	2,41	17,82	2,75	19,32	3,10	0,001*
C2 - PPW	3,78	0,78	3,70	0,73	3,73	0,74	0,775*
LSP	33,71	2,42	30,84	3,00	32,08	3,08	0,009*
LST	76,95	4,28	71,69	4,99	73,97	5,33	0,005*
RGn - C2	72,57	5,57	66,93	4,51	69,37	5,67	0,005*
ISL	79,87	5,02	77,08	4,96	78,29	5,08	0,139*

(*T-test)

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa NB nam và NB nữ ở các chỉ số BT - PPW, LSP, LST, RGn - C2 với $p < 0,05$.

Bảng 3. Các chỉ số khoảng cách đường thở theo BMI (n = 30).

Chỉ số	Bình thường (n = 23)		Tiền béo phì (n = 3)		Béo phì độ I (n = 4)		p
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
PNS - PPW	25,10	3,04	24,66	1,09	22,36	2,93	0,242*
TE - PPW	9,04	4,17	11,14	3,40	10,50	2,14	0,588*
BT - PPW	20,06	2,70	19,02	3,00	15,25	2,65	0,011*
C2 - PPW	3,63	0,74	4,26	0,90	3,94	0,60	0,325*
LSP	32,12	3,33	31,16	2,23	32,59	2,35	0,836*
LST	73,53	5,62	74,16	5,50	76,33	3,66	0,638*
RGn - C2	70,09	5,29	66,97	11,34	67,04	1,66	0,467*
ISL	78,49	5,01	76,94	4,74	78,16	7,04	0,890*

(* One - way ANOVA test; bình thường: 18,5 - 22,9; tiền béo phì: 23 - 24,9; béo phì độ I: 25 - 29,9)

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở chỉ số BT - PPW với $p < 0,05$ giữa các nhóm chỉ số BMI khác nhau. Theo thứ tự các nhóm bình thường, tiền béo phì, béo phì độ I có sự giảm dần ở các chỉ số: PNS - PPW, BT - PPW, RGn - C2; trong khi có sự tăng dần ở chỉ số LST.

Bảng 4. Thể tích, chiều dài và CAS_{min} của đường thở theo BMI ($n = 30$).

Chỉ số	Bình thường ($n = 23$)		Tiền béo phì ($n = 3$)		Béo phì độ I ($n = 4$)		p
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Total - Volume	30,365	7,814	27,100	11,679	21,629	6,421	0,142*
Total - L	68,57	6,97	74,99	6,05	70,06	4,42	0,302*

(* One - way ANOVA test. **Kruskal - Wallis test; bình thường: 18,5 - 22,9; tiền béo phì: 23 - 24,9; béo phì độ I: 25 - 29,9)

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở các chỉ số Total - Volume và cũng có sự giảm dần.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu bao gồm 30 phim CBCT của NB TMDs tại Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà Nội. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là 29 (từ 18 - 54 tuổi), không có sự khác biệt về tuổi trung bình giữa nam giới và nữ giới. Khi so sánh kích thước đường thở giữa hai giới, chúng tôi nhận thấy đa số các kích thước đường thở vùng hầu ở nam giới trong mặt phẳng dọc giữa lớn hơn ở nữ giới. Nam giới có các giá trị trung bình về thể tích, CAS_{min} và tổng chiều dài đường thở lớn hơn nữ giới. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Jason (2019) [9].

So sánh các chỉ số khoảng cách trung bình của đường thở vùng hầu trong nghiên cứu chúng tôi với nghiên cứu của Tripti Tikku (2016) [5], các chỉ số PNS - PPW, TE - PPW, C2 - PPW, RGn - C2, ISL có sự tương đương giữa hai nghiên cứu; tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, vị trí của điểm TSP và BT cách xa thành sau hầu hơn, do đó kéo theo độ dài LSP và LST ngắn hơn so với nghiên cứu của Tripti Tikku [5].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy CAS_{min} nhỏ nhất trong khu vực đường thở vùng hầu đều nằm ở vị trí hầu miệng (Or - CAS_{min}), kết quả này có sự tương đồng với nghiên cứu của JV Rundo

(2019) [8]: Vị trí đường thở vùng hầu bị hẹp thường gặp ở vùng sau khẩu cái, sau lưỡi và nắp thanh quản. So sánh với nghiên cứu của JN Zimmerman (2018) [9] trên nhóm người bình thường, thể tích vùng hầu thanh quản trong nghiên cứu của JN Zimmerman lớn hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, dẫn đến tổng thể tích đường thở vùng hầu cũng lớn hơn.

Nghiên cứu của Lahav (2021) [10] cho thấy mối liên quan giữa BMI NB cũng liên quan tới kích thước đường thở. Ở bảng 4, chỉ số Total - Volume giảm dần theo thứ tự từ nhóm bình thường, nhóm tiền béo phì, nhóm béo phì độ I, kết quả này có sự tương đồng với nghiên cứu của JV Rundo (2019) [8]: Vị trí đường thở vùng hầu bị hẹp thường gặp ở vùng sau khẩu cái, sau lưỡi và nắp thanh quản. Nghiên cứu của chúng tôi cũng chứng minh theo sự tăng dần của chỉ số BMI, có sự giảm dần của các chỉ số Total - Volume. Như vậy, chỉ số BMI tỷ lệ thuận với độ thu hẹp đường thở vùng hầu. Phát hiện này phù hợp với nghiên cứu trước đó của Liang Li và CS (2014) [7]: Béo phì có liên quan đến kích thước lưỡi và khả năng thu hẹp đường thở có liên quan đến béo phì. Béo phì có thể dẫn đến phì đại các mô mềm đường kính của đường hô hấp trên do cấu trúc xương cố định, điều này dẫn đến giá trị BT - PPW giảm, kéo theo giá

trị LST tăng. Phù hợp với những phát hiện này, khối lượng lưỡi tăng lên, lưỡi to và dài trước đây đã được báo cáo như yếu tố gây thu hẹp đường thở, dự báo OSA [8].

KẾT LUẬN

Các kích thước đo được trên BN TMDs Or - CAS_{min} ($269,41 \pm 107,94\text{mm}^2$) ($\text{LR} = 25,93 \pm 6,49$); ($\text{AP} = 12,74 \pm 3,44\text{mm}$). Thể tích đường thở vùng hầu là $28,874 \pm 8,326\text{cm}^3$. Chiều dài đường thở vùng hầu là $69,41 \pm 6,73\text{mm}$. Kích thước đường thở ở nam giới cao hơn nữ giới và giá trị BMI cao có thể gây giảm kích thước đường thở, dự báo khả năng OSA.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dahan H, Shir Y, Velly A, Allison P. Specific and number of comorbidities are associated with increased levels of temporomandibular pain intensity and duration. *J Headache Pain*. 2015; 16:528. DOI: 10.1186/s10194-015-0528-2.
2. MN Junaid Ahmed. R Ongole. CBCT analysis of pharyngeal airway volume and comparison of airway volume among patients with skeletal Class I, Class II, and Class III malocclusion: A retrospective study. *The Journal of Craniomandibular & Sleep Practice*. 2021; 39(5):379-390. DOI: 10.1080/08869634.2019.1652993.

3. Tsolakis IA, Venkat D, Hans MG, Alonso A, Palomo JM. When static meets dynamic: Comparing cone-beam computed tomography and acoustic reflection for upper airway analysis. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 2016; 150:643-650.
4. DC-TMD. *International RDC - TMD Consortium*. Accessed May 20, 2021. <https://ubwp.buffalo.edu/rdc-tmdinternational/tmd-assessmentdiagnosis/dc-tmd/>.
5. T Tripti, K Rohit, S Kiran, A Akhil. Dimensional and volumetric analysis of the oropharyngeal region in obstructive sleep apnea patients: A cone beam computed tomography study. *Dental Research Journal*. 2016; 13(5):396-404.
6. Catarina Fonseca, Francisca Cavadas, Patrícia Fonseca. Upper airway assessment in cone-beam computed tomography for screening of obstructive sleep apnea syndrome: Development of an evaluation protocol in dentistry. *JMIR Res Protoc*. 2023; 12:41049. DOI: 10.2196/41049.
7. Liang Li, Hong Liu, Huijuan Cheng. CBCT evaluation of the upper airway morphological changes in growing patients of class II Division 1 malocclusion with mandibular retrusion using twin block appliance: A comparative research. *PLoS One*. 2014; 9(4):94378. DOI: 10.1371/journal.pone.0094378.
8. JV Rundo. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med*. 2019; 86(9 Suppl 1):2-9. DOI: 10.3949/ccjm.86.s1.02.
9. Jason N Zimmerman, Siddharth R Vora, Benjamin T Pliska. Reliability of upper airway assessment using CBCT. *European Journal of Orthodontics*. 2019; 41(1):101-108. DOI: 10.1093/ejo/cjy058.
10. Yonatan Lahav, Meital Adi, Eden Arberboy, Doron Halperin, Hagit Shoffel-Havakuk & Oded Cohen. Relations between body mass index, laryngeal fat pads, and laryngeal airway configuration in adult men population. *International Journal of Obesity*. 2021; 45:288-295.

**KHẢO SÁT TÁC DỤNG PHỤ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN
Ở BỆNH NHÂN SỬ DỤNG ENOXAPARIN TIÊM DƯỚI DA TẠI
KHOA CẤP CỨU VÀ HỒI SỨC TÍCH CỰC, BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

*Trần Xuân Ngọc¹, Nguyễn Anh Tuấn¹, Đỗ Thị Kim Thu²
Trương Quang Trung^{1,2}, Hoàng Bùi Hải^{1,2*}*

Tóm tắt:

Mục tiêu: Mô tả tỷ lệ xuất hiện tác dụng phụ (TDP) trên người bệnh (NB) sử dụng Enoxaparin đường tiêm dưới da và tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến nguy cơ xảy ra TDP. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu quan sát, tiến cứu trên 55 NB hồi sức sử dụng Enoxaparin từ tháng 01 - 3/2024. **Kết quả:** Tỷ lệ NB gặp TDP chiếm 90,9%; trong đó, 07 trường hợp (14%) xuất hiện cả TDP toàn thân và tại vị trí tiêm, 43 trường hợp (86%) xuất hiện TDP tại vị trí tiêm. Các yếu tố liên quan đến TDP toàn thân là tiền căn xuất huyết, thay đổi mức lọc cầu thận khi dùng thuốc, tiền sử suy tim (ST), tiêm 2 mũi/ngày với giá trị $p < 0,05$. Một số yếu tố liên quan đến TDP tại vị trí tiêm là tuổi, cân nặng, thời gian nằm viện, thời gian dùng thuốc, tiền sử tăng huyết áp (THA), đái tháo đường (ĐTĐ), tiêm 2 mũi/ngày với $p < 0,05$. **Kết luận:** 90,9% NB gặp các TDP. Các TDP thường gặp là đau, tụ máu với tỷ lệ lần lượt là 87,3% và 70,9%. Các yếu tố làm tăng tỷ lệ xuất hiện TDP khi dùng thuốc là tuổi, cân nặng, thời gian nằm viện, thời gian dùng thuốc, tiền căn xuất huyết, thay đổi mức lọc cầu thận, tiền sử ST, THA, ĐTĐ, tiêm 2 mũi/ngày với $p < 0,05$.

Từ khóa: Enoxaparin; Thuốc chống đông; Tác dụng phụ.

**SURVEY ON ADVERSE EFFECTS AND RELATED FACTORS IN
PATIENTS USING SUBCUTANEOUS ENOXAPARIN AT THE
EMERGENCY AND INTENSIVE CARE DEPARTMENT,
HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL**

Abstract

Objectives: To describe the rate of adverse effects in patients using subcutaneous Enoxaparin and investigate factors associated with the risk of adverse effects.

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

*Tác giả liên hệ: Hoàng Bùi Hải (hoangbuihai@hmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 03/12/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 26/3/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1112>

Methods: A prospective, observational study was performed on 55 intensive care patients receiving Enoxaparin from January to March 2024. **Results:** The proportion of patients experiencing adverse effects from the drug was 90.9%. Of these, 7 cases (14%) presented both systemic and local adverse effects, while 43 cases (86%) had local complications. Factors associated with systemic complications included a history of bleeding, changes in glomerular filtration rate during treatment, a history of heart failure, and twice-daily dosing ($p < 0.05$). Factors related to complications at the injection site were age, weight, length of hospital stay, duration of drug use, history of hypertension, diabetes mellitus, and twice-daily dosing ($p < 0.05$). **Conclusion:** 90.9% of patients experienced adverse effects when using the drug. Common adverse effects were pain and hematoma, with rates of 87.3% and 70.9%. Factors that increase the incidence of adverse effects when taking medication were age, weight, length of hospital stay, duration of drug use, history of bleeding, change in glomerular filtration rate, history of heart failure, hypertension, diabetes, and two injections/day with $p < 0.05$.

Keywords: Enoxaparin; Anticoagulant; Adverse effects.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ở Việt Nam, thuốc chống đông được sử dụng rộng rãi trên nhiều nhóm NB với mục đích dự phòng và điều trị huyết khối, đặc biệt ở những NB hồi sức tích cực và Enoxaparin là loại thuốc được sử dụng thường xuyên [1]. Theo thống kê của Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 năm 2023, trong số 492 NB mắc COVID-19 điều trị hồi sức thì có tới 95,7% NB sử dụng thuốc chống đông, trong đó Enoxaparin chiếm 90,45% [2].

Thuốc chống đông có rất nhiều lợi ích nhưng cũng có nguy cơ xảy ra nhiều TDP toàn thân và/hoặc tại vị trí tiêm [3]. Nghiên cứu của Harter K và CS (2013) cho thấy chảy máu cấp tính là TDP

thường gặp và khi được sử dụng để dự phòng, tỷ lệ chảy máu nghiêm trọng liên quan đến Heparin trọng lượng phân tử thấp là khoảng 1,5 - 1,7% [4]. Về TDP tại vị trí tiêm, có 93,3% NB bị đau và 90% NB bị bầm tím do tiêm Heparin dưới da [3]. Tỷ lệ mắc các khối máu tụ cục bộ sau khi dùng Enoxaparin được báo cáo từ 40 - 88% [3]. Đặc biệt, ở NB hồi sức tích cực có thể có nhiều yếu tố làm tăng nguy cơ xuất hiện TDP như nguy cơ chảy máu tăng lên ở NB tuổi cao, suy gan, giảm tiểu cầu, bệnh về đông máu, thể trạng kém và tiền sử chảy máu gần đây [5].

Vì vậy, với mục tiêu xác định các TDP khi sử dụng Enoxaparin và tìm hiểu những yếu tố làm tăng nguy cơ

xuất hiện TDP nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Khảo sát TDP và một số yếu tố liên quan ở NB sử dụng Enoxaparin tiêm dưới da tại Khoa Cấp cứu và Hồi sức tích cực, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 55 NB dùng Enoxaparin tiêm dưới da tại Khoa Cấp cứu và Hồi sức tích cực, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 01 - 3/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* NB đủ tiêu chuẩn được lựa chọn trong thời gian nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* NB dị ứng với Enoxaparin; phụ nữ mang thai; NB sử dụng Enoxaparin trước khi nhập khoa; NB sử dụng thuốc chống đông khác hoặc thuốc có thể gây hạ tiêu cầu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu quan sát, tiến cứu.

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu:* Chọn mẫu thuận tiện.

* *Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập thông tin:*

- Thông tin chung của NB: Tuổi, giới tính, cân nặng ở thời điểm NB bắt đầu nhập khoa, tiền sử bệnh, chẩn đoán bệnh, đặc điểm lâm sàng:

+ Tiền căn xuất huyết: NB có xuất huyết trước đây và được xác nhận bởi

nhân viên y tế trong vòng 3 tháng gần đây.

+ Quy ước về thay đổi mức lọc cầu thận: Các phân nhóm mức lọc cầu thận bao gồm $\text{ClCr} > 50 \text{ mL/phút}$, ClCr từ 30 - 50 mL/phút, ClCr từ 15 - 29 mL/phút và $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/phút}$. Trong quá trình dùng thuốc, NB có bất kỳ một lần ClCr khác phân nhóm với ClCr tại thời điểm bắt đầu dùng thuốc được coi là có thay đổi chức năng thận.

+ Thời gian nằm viện.

- Đặc điểm sử dụng thuốc: Thời gian sử dụng thuốc, liều dùng, vị trí dùng thuốc.

- TDP thường gặp:

+ Tác dụng toàn thân: Xuất huyết giảm tiểu cầu, xuất huyết tiêu hóa, tiêu máu, chảy máu thất lưng/thành bụng, chảy máu tai - mũi - họng.

+ Tác dụng tại chỗ: Đau, bầm tím, ngứa/kích ứng, tụ máu. Số vị trí xảy ra TDP, kích thước của vết bầm tím, tụ máu, ngứa.

+ Số vị trí tụ máu, bầm tím; thời gian xuất hiện vết tụ máu, bầm tím đầu tiên.

* *Quy trình tiến hành nghiên cứu:*

Bước 1: Lựa chọn đối tượng nghiên cứu dựa vào tiêu chuẩn lựa chọn NB.

Bước 2: Thu thập số liệu bằng bộ câu hỏi soạn sẵn, bao gồm:

- Thu thập thông tin nhân khẩu học của NB.

- Theo dõi trực tiếp NB từ khi bắt đầu sử dụng thuốc cho đến khi dừng thuốc hoặc rời khoa.

- Thông tin thuốc và các TDP, cận lâm sàng thu thập 1 lần/ngày vào lúc 17 - 18 giờ hàng ngày.

- TDP toàn thân: Lấy số liệu từ các chẩn đoán, theo dõi của bác sĩ, những xét nghiệm cận lâm sàng và triệu chứng thực thể của NB.

- Tác dụng tại chỗ: Quan sát hàng ngày, trực tiếp trên vị trí tiêm, sau mỗi lần tiêm. Sử dụng thước để đo kích thước vết bầm tím, tụ máu. Đánh giá đau, ngứa bằng cách sờ, hỏi cảm giác của NB. Trong quá trình dùng thuốc, NB cảm thấy đau ít nhất 1 lần trong và

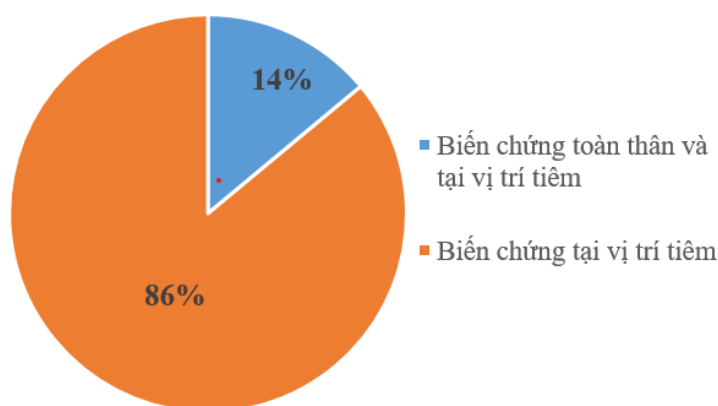
sau khi tiêm 30 phút thì được coi là xuất hiện TDP đau. Không đánh giá đau ở NB an thần thở máy trong suốt quá trình dùng thuốc.

* *Xử lý số liệu*: Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

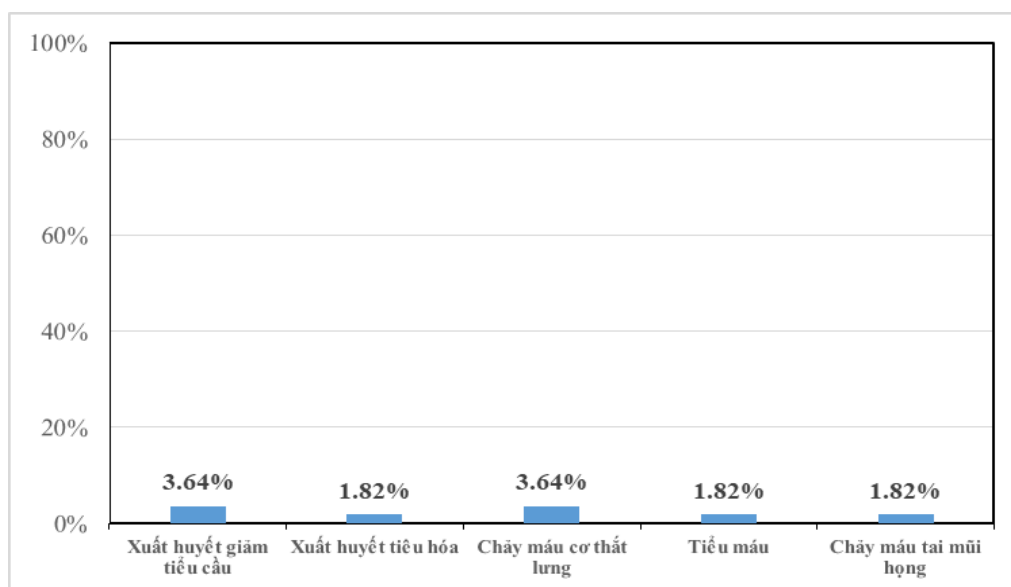
Nghiên cứu được thông qua theo Quyết định số 7079/QĐ-ĐHYHN của Trường Đại học Y Hà Nội ngày 26/12/2023. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Đại học Y Hà Nội cho phép sử dụng và công bố. Nghiên cứu chỉ tiến hành quan sát, không can thiệp trên NB. Các dữ liệu được mã hóa đảm bảo an toàn. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Biểu đồ 1. Tỷ lệ xuất hiện TDP toàn thân - tại vị trí tiêm và tại vị trí tiêm trên người bệnh sử dụng Enoxaparin.

TDP tại vị trí tiêm chiếm đa số (86%); đồng thời xuất hiện TDP toàn thân - tại vị trí tiêm chiếm 14%.



Biểu đồ 2. Phân bố tỷ lệ xuất hiện TDP toàn thân.

Trong tổng số 07 trường hợp gặp TDP toàn thân, xuất huyết giảm tiểu cầu và chảy máu cơ thắt lưng xuất hiện nhiều hơn (02 trường hợp, 3,64%).

Bảng 1. Phân loại biến chứng tại chỗ.

TDP tại vị trí tiêm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	TB số vị trí XHTM/bầm tím	Kích thước (cm x cm)	TB thời gian XHTM/bầm tím (ngày)
Đau	48	87,3	—	—	—
Ngứa/kích ứng	14	25,5	—	—	—
Bầm tím	19	34,5	3,87 ± 2,7	1,45 (± 1,42) x 1,2 (± 1,42)	3 ± 1,17
Tụ máu	39	70,9		0,6 (± 0,31) x 0,4 (± 0,16)	

(TB: Trung bình, XHTM: Xuất hiện tụ máu)

Đau trong và sau khi tiêm, vết tụ máu ở vị trí tiêm là hai TDP tại chỗ thường gặp với tỷ lệ lần lượt là 87,3% và 70,9%. Trung bình mỗi NB có $3,87 \pm 2,7$ vết tụ máu/bầm tím. Thời gian xuất hiện vết tụ máu/bầm tím đầu tiên là 3 ± 1 ngày.

Bảng 2. Các yếu tố liên quan đến nguy cơ xuất hiện biến chứng toàn thân.

Đặc điểm phân tích		NB không BCTT (n, %)	NB có BCTT (n, %)	P
Suy tim	Có	11 (73,3)	4 (26,7)	0,041
	Không	38 (95)	2 (5)	
Tiền căn xuất huyết	Có	21 (77,8)	6 (22,2)	0,01
	Không	28 (100)	0 (0)	
Thay đổi mức lọc cầu thận	Có	10 (71,4)	4 (28,6)	0,031
	Không	39 (95,1)	2 (4,9)	
Số mũi tiêm/ngày	1	43 (93,5)	3 (6,5)	0,049
	2	6 (66,7)	3 (33,3)	

(BCTT: Biến chứng toàn thân)

Các yếu tố như ST, tiền căn xuất huyết trước khi dùng thuốc, thay đổi mức lọc cầu thận trong quá trình dùng thuốc và số mũi tiêm/ngày là các yếu tố liên quan làm tăng nguy cơ xuất hiện biến chứng toàn thân với $p < 0,05$.

Bảng 3. Đặc điểm chung liên quan đến biến chứng tại chỗ.

Biến định lượng	Đau (p)	Ngứa/kích ứng (p)	Tụ máu (p)	Bầm tím (p)
Tuổi (năm)	0,028*	0,2*	0,978*	0,009*
Cân nặng (kg)	0,002**	0,99**	0,94**	0,215**
Thời gian nằm viện (ngày)	0,206 *	0,007 *	0,016 *	0,05 *
Thời gian dùng thuốc (ngày)	0,011 *	0,001 *	0,001 *	0,008 *

(*: Kiểm định Man-Whitney U; **: Kiểm định Independent T)

Các yếu tố liên quan làm tăng nguy cơ xuất hiện TDP tại vị trí tiêm là tuổi, cân nặng, thời gian nằm viện, thời gian dùng thuốc, với $p < 0,05$.

Bảng 4. Tiền sử bệnh liên quan đến TDP tại chỗ.

Biến định tính	Đau	Ngứa/kích ứng	Tụ máu	Bầm tím
	(p)	(p)	(p)	(p)
Tăng huyết áp	0,696	0,105	0,795	0,005
Đái tháo đường	0,093	0,306	0,515	< 0,001
Suy tim	0,66	1,722	0,744	0,247
Số mũi tiêm/ngày	0,679	0,21	0,046	0,249

Nhóm NB có tiền sử THA, ĐTĐ có nguy cơ xuất hiện tụ máu cao hơn so với nhóm NB còn lại ($p < 0,05$). NB tiêm 2 mũi/ngày xuất hiện tụ máu nhiều hơn NB tiêm 1 mũi/ngày ($p = 0,046$).

BÀN LUẬN

Nghiên cứu cho thấy 90,9% NB sử dụng Enoxaparin gặp TDP, trong đó có 07 trường hợp (14%) xuất hiện cả TDP toàn thân và tại vị trí tiêm, 43 trường hợp (86%) xuất hiện TDP tại vị trí tiêm. Trong 07 trường hợp gặp TDP toàn thân, có 02 trường hợp (3,64%) xuất huyết giảm tiểu cầu, 02 trường hợp (3,64%) chảy máu trong cơ; tiểu máu, xuất huyết tiêu hóa, chảy máu tai mũi họng đều có 01 trường hợp (1,82%). Đặc biệt, có 01 NB mắc hai TDP toàn thân là xuất huyết giảm tiểu cầu và chảy máu tai mũi họng. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Abd Elkader (2021) tại Bệnh viện Đại học Cario với 93,3% NB gặp TDP và TDP toàn thân là

21,6%. Các TDP toàn thân bao gồm chảy máu cam (3,33%), tiểu máu (6,66%), xuất huyết tiêu hóa (1,7%) và xuất huyết giảm tiểu cầu (10%) [3]. Nghiên cứu của Abd Elkader (2021) cho thấy tỷ lệ TDP toàn thân cao hơn, điều này có thể do sự khác biệt về đặc điểm NB, liều dùng thuốc và phương pháp theo dõi của hai bệnh viện.

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Đinh Thị Lan Anh (2021) tại Viện Tim mạch, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (2021) cho thấy trong số 111 NB sử dụng Enoxaparin phát hiện 0,9% (01 trường hợp) xuất huyết tiêu hóa và không có trường hợp nào xuất hiện TDP tại vị trí tiêm. Tỷ lệ nhỏ này do tác giả Lan Anh thực hiện phương pháp hồi

cứu nên không ghi chép được các TDP tại vị trí tiêm [6]. Một nghiên cứu tiền cứu khác về sử dụng thuốc chống đông và biến cố xuất huyết trên NB nhiễm SARS-CoV-2 ghi nhận 12,6% trường hợp xuất huyết, trong đó 48,39% xuất huyết nặng và 11,29% trường hợp tử vong [2]. Sự khác biệt này có thể do khác nhau về đặc điểm NB, bệnh lý mắc kèm, chế độ liều lượng dùng thuốc của từng khoa.

Nghiên cứu cho thấy 90,9% NB dùng Enoxaparin có TDP tại chỗ với tỷ lệ đau, ngứa/kích ứng, bầm tím, tụ máu lần lượt là 87,3%, 25,5%, 34,5% và 70,9%. Thời gian xuất hiện nốt tụ máu hoặc bầm tím là $3 \pm 1,17$ ngày. Nghiên cứu của Abd Elkader ghi nhận 93,3% đau, 70% ngứa, 85% bầm tím, 58,33% tụ máu [3]. Nghiên cứu của Zaki WE (2020) trên 60 NB sử dụng Enoxaparin cho thấy 100% NB đều bị đau và $> 1/2$ bị bầm tím tại vị trí tiêm [7]. So sánh giữa các nghiên cứu có thể thấy tỷ lệ ngứa và bầm tím ở nghiên cứu này thấp hơn đáng kể, điều này có thể do sự khác biệt về vị trí tiêm thuốc, liều điều trị hoặc đặc điểm NB giữa các nghiên cứu.

Nghiên cứu ghi nhận mối liên quan giữa đặc điểm điều trị và đặc điểm sử dụng thuốc với TDP toàn thân và tại vị trí tiêm khi dùng Enoxaparin. Nghiên cứu của Al-Samkari H và CS tiến hành

trên 400 NB mắc COVID-19 được điều trị chống đông dự phòng cho thấy tỷ lệ xuất huyết là 4,8%, trong đó 2,3% xuất huyết nặng với các yếu tố nguy cơ gồm D-dimer > 2.500 ng/mL (OR: 3,56, 95%CI: 1,01 - 12,66), DIC, giảm tiểu cầu và giảm Fibrinogen [8]. Khác với nghiên cứu trên, nghiên cứu chúng tôi phát hiện ST, tiền căn xuất huyết trước khi dùng thuốc, thay đổi mức lọc cầu thận và số mũi tiêm trong ngày là các yếu tố liên quan làm tăng nguy cơ xuất hiện TDP toàn thân ($p < 0,05$). Phát hiện này phù hợp với nghiên cứu của Phạm Ngọc Đan (2023) trên 492 NB nhiễm COVID-19 điều trị tại trung tâm hồi sức, ghi nhận tuổi, tiền căn xuất huyết, phân độ nặng (NEJM 2021) và eGFR < 60 mL/phút/1,73m² là các yếu tố có ý nghĩa thống kê làm tăng nguy cơ xảy ra biến chứng xuất huyết ($p < 0,05$) [2].

Về các yếu tố liên quan đến nguy cơ xuất hiện TDP tại vị trí tiêm, tác giả Zaki WE (2020) nghiên cứu về tác dụng của chườm lạnh đối với vấn đề cục bộ ở NB sử dụng Enoxaparin cho thấy cường độ đau ở nữ giới nhiều hơn so với nam giới [7]. Tác giả Yun Li và CS phát hiện tiêm dưới da bụng có tỷ lệ bầm tím thấp hơn so với vùng cánh tay ($p < 0,05$) [9]. Tác giả Palese và CS (2013) ghi nhận tỷ lệ và kích thước bầm tím khi tiêm Enoxaparin trong 10 giây là 38% với

kích thước > 5mm và 20% trong 30 giây với kích thước 2 - 5mm [10]. Khác với những nghiên cứu này, nghiên cứu của chúng tôi không đề cập đến thực hành của điều dưỡng. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm NB có độ tuổi cao và cân nặng thấp, thời gian dùng thuốc kéo dài sẽ cảm thấy đau trong tiêm nhiều hơn ($p < 0,05$). Thời gian nằm viện và thời gian dùng thuốc kéo dài làm tăng nguy cơ xuất hiện ngứa/kích ứng, tụ máu, bầm tím. NB với tiền sử THA, ĐTĐ có nguy cơ bầm tím cao hơn ($p = 0,005$ và $p < 0,001$) và sử dụng 2 mũi/ngày làm tăng nguy cơ xuất hiện nốt tụ máu ($p = 0,046$).

KẾT LUẬN

90,9% NB gặp các TDP khi sử dụng thuốc. Các TDP thường gặp là đau, tụ máu với tỷ lệ lần lượt là 87,3%, 70,9%. Một số yếu tố liên quan đến TDP toàn thân là tiền căn xuất huyết, thay đổi mức lọc cầu thận, tiền sử ST, tiêm 2 mũi/ngày ($p < 0,05$). Các yếu tố liên quan đến TDP tại vị trí tiêm là tuổi, cân nặng, thời gian nằm viện, thời gian dùng thuốc, tiền sử THA, ĐTĐ, tiêm 2 mũi/ngày với $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, et al. ISTH guidelines

for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost JTH*. 2022; 20(10):2214-2225. DOI:10.1111/jth.15808.

2. Phạm Ngọc Đan, Nguyễn Minh Nhựt, Trương Ngọc Nguyên Khôi, Nguyễn Công Thành, Phạm Đăng Duy Quang. Tình trạng sử dụng thuốc kháng đông và biến cố xuất huyết trên bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2. *J 108 - Clin Med Pharmacy*. Published online October 16, 2023. DOI: 10.52389/ydls.v18idbv.1995

3. Journal of Cardiovascular Nursing. Accessed July 22, 2024. https://journals.lww.com/jcnjournal/abstract/2013/09000/occurrence_and_extent_of_bruising_according_to.11.aspx.

4. Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation drug therapy: A review. *West J Emerg Med*. 2015; 16(1):11-17. DOI:10.5811/westjem.2014.12.22933.

5. Nieuwenhuis H, Albada J, Banga J, Sixma J. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood*. 1991; 78(9):2337-2343. DOI:10.1182/blood.V78.9.2337.2337

6. Đinh Thị Lan Anh, Nguyễn Đức Trung, Phạm Văn Huy, Nguyễn Thị Thu Thủy, Nguyễn Thị Liên Hương. Phân tích đặc điểm sử dụng enoxaparin

trên người bệnh điều trị nội trú tại Viện Tim mạch - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. *J 108 - Clin Med Phamarcy*. Published online April 1, 2021. DOI: 10.52389/ydls.v16iDB4.1011

7. Zaki WE, Hassan MS, Mourad AH, Elnaby HAA. Effect of cold application on local problems among patients receiving subcutaneous enoxaparin. *Egyptian Journal of Health Care*. 2020; 11(1):219-233.

8. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dziki WH, et al. COVID-19 and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection.

Blood. 2020; 136(4):489-500. DOI:10.1182/blood.2020006520.

9. Yi L juan, Shuai T, Tian X, Zeng Z, Ma L, Song G min. The effect of subcutaneous injection duration on patients receiving low-molecular-weight heparin: Evidence from a systematic review. *Int J Nurs Sci*. 2016; 3(1):79-88. DOI:10.1016/j.ijnss.2016.02.008.

10. Palese A, Aidone E, Dante P, Pea F. Occurrence and extent of bruising according to duration of administration of subcutaneous low-molecular-weight heparin: A quasi-experimental case-crossover study. *J Cardiovasc Nurs*. DOI:10.1097/JCN.0b013e3182578b87.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA THỂ BỆNH VỚI LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ GIAI ĐOẠN BỆNH Ở BỆNH NHÂN ĐA U TUYẾN XƯƠNG

Hà Văn Quang^{1*}, Nguyễn Tuấn Thành², Phạm Văn Hùng³

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu mối liên quan giữa thể bệnh với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giai đoạn bệnh ở bệnh nhân (BN) đa u tủy xương (ĐUTX). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang được thực hiện trên 98 BN được chẩn đoán ĐUTX tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2016 - 12/2024. **Kết quả:** Đa số BN mắc thể bệnh IgG (53,1%), tiếp theo là IgA (28,6%), chuỗi nhẹ (12,2%) và các thể bệnh khác (6,1%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các thể bệnh về giá trị trung vị của tuổi, số lượng bạch cầu, tiểu cầu, tỷ lệ plasmocyte trong tủy xương và nhóm nồng độ hemoglobin ($p < 0,05$). Tương tự, nồng độ albumin, Beta-2 Microglobulin ($\beta 2M$) và Hệ thống phân loại Giai đoạn bệnh Quốc tế (international staging system: ISS) cũng có sự khác biệt theo thể bệnh với các giá trị $p = 0,016$; $0,039$ và $0,04$. Trong đó, tỷ lệ BN mắc IgA có albumin < 35 g/L cao nhất (85,7%), trong khi tỷ lệ BN có chuỗi nhẹ có albumin ≥ 35 g/L cao nhất (66,7%). Về giai đoạn bệnh theo phân loại của ISS, IgG phổ biến nhất ở giai đoạn II (57,7%), trong khi IgA chiếm tỷ lệ cao nhất ở giai đoạn III (50%). **Kết luận:** Thể bệnh có liên quan đến tuổi, các chỉ số tế bào máu ngoại vi và giai đoạn bệnh ISS ở BN ĐUTX.

Từ khóa: Đa u tủy xương; Thể bệnh; Hệ thống phân loại Giai đoạn bệnh Quốc tế.

ASSOCIATION BETWEEN DISEASE TYPE AND CLINICAL, PARACLINICAL CHARACTERISTICS, AND DISEASE STAGES IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Abstract

Objectives: To examine the relationship between disease type and clinical, paraclinical characteristics, as well as disease stage, in patients diagnosed with multiple myeloma (MM).

¹Bộ môn - Trung tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Khoa Cấp cứu, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

³Phòng Kế hoạch tổng hợp, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

*Tác giả liên hệ: Hà Văn Quang (haquangss@gmail.com)

Ngày nhận bài: 04/3/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 10/4/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1243>

Methods: A retrospective, cross-sectional descriptive study was conducted on 98 patients diagnosed with MM at Military Hospital 103 from January 2016 to December 2024. **Results:** The majority of patients had the IgG disease type (53.1%), followed by IgA (28.6%), light chain (12.2%), and other types (6.1%). Statistically significant differences were observed between disease types in median values of age, white blood cell count, platelet count, bone marrow plasmocyte ratio, and hemoglobin level group ($p < 0.05$). Similarly, variations in albumin concentration, Beta-2 Microglobulin levels, and international staging system (ISS) disease stage were also found among different disease types, with p-values of 0.016, 0.039, and 0.04, respectively. Among them, IgA had the highest proportion of patients with albumin levels below 35 g/L (85.7%), whereas light chain had the highest proportion with albumin ≥ 35 g/L (66.7%). Regarding the ISS disease stage, IgG was most commonly observed in stage ISS II (57.7%), while IgA had the highest proportion in stage ISS III (50%). **Conclusion:** Disease type is associated with age, peripheral blood cell indices, and ISS disease stage in patients with MM.

Keywords: Multiple myeloma; Types of disease; International staging system.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương là bệnh lý ác tính của hệ tạo máu, đặc trưng bởi sự tăng sinh bất thường của tế bào plasma trong tủy xương, dẫn đến phá hủy xương, gây rối loạn miễn dịch do sự tiết quá mức immunoglobulin đơn dòng, làm ức chế tổng hợp immunoglobulin đa dòng, từ đó, dẫn đến tổn thương nhiều cơ quan. Các biểu hiện lâm sàng thường gặp bao gồm đau xương, gãy xương bệnh lý, suy thận, thiếu máu, chảy máu, tăng calci huyết và nhiễm trùng [1].

Đa u tủy xương có thể được phân loại dựa trên loại immunoglobulin bất thường gia tăng, bao gồm IgG, IgA, IgD, IgM, IgE, chuỗi nhẹ, hai dòng và không tiết [2].

Trong đó, IgG, IgA và chuỗi nhẹ là ba thể bệnh phổ biến nhất. Các nghiên cứu cho thấy sự khác biệt giữa các thể bệnh có liên quan đến đáp ứng điều trị cũng như tiên lượng bệnh [3, 4]. Đặc biệt, thể IgA và thể IgD có tiên lượng xấu hơn, với tỷ lệ đáp ứng điều trị thấp hơn so với các thể bệnh khác. BN mắc thể IgA hoặc IgD thường là người lớn tuổi, chủ yếu là nam giới, có xu hướng giảm số lượng tiểu cầu và nồng độ huyết sắc tố. Bên cạnh đó, BN thuộc hai thể bệnh này còn có tỷ lệ plasmocyte cao trong tủy xương, nồng độ calci, creatinine, LDH (lactate dehydrogenase) và $\beta 2M$ trong máu tăng cao, trong khi nồng độ albumin lại giảm, đa số BN được chẩn đoán ở giai đoạn muộn [4, 5].

Tại Việt Nam, đã có nhiều nghiên cứu về ĐUTX, tuy nhiên, mối liên quan giữa thể bệnh với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giai đoạn bệnh vẫn chưa được quan tâm nhiều. Việc xác định rõ sự khác biệt giữa các thể bệnh có ý nghĩa quan trọng trong tiên lượng và điều trị. Hiểu rõ đặc điểm của từng thể bệnh giúp các bác sĩ lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp, từ đó nâng cao hiệu quả điều trị và có thể kéo dài thời gian sống của BN. Bệnh viện Quân y 103 là một trong những cơ sở y tế tiếp nhận và điều trị nhiều BN ĐUTX mỗi năm, do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Tìm hiểu mối liên quan giữa thể bệnh với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giai đoạn bệnh ở BN ĐUTX được chẩn đoán tại Bệnh viện Quân y 103 trong giai đoạn từ tháng 01/2016 - 12/2024.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 98 BN mới được chẩn đoán ĐUTX tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2016 - 12/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN ≥ 18 tuổi được chẩn đoán xác định mắc ĐUTX theo tiêu chuẩn của WHO năm 2008 hoặc năm 2016.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN không có đủ thông tin trong hồ sơ bệnh án.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang.

* *Cỡ mẫu nghiên cứu*: Toàn bộ.

* *Chỉ số nghiên cứu và cách xác định*:

Các chỉ số được thu thập từ hồ sơ bệnh án của BN bao gồm: Tuổi, giới tính, chỉ số tổng trạng ECOG, triệu chứng đau xương, số lượng bạch cầu, tiểu cầu, nồng độ hemoglobin, tỷ lệ plasmocyte trong tủy xương, nồng độ calci, albumin, $\beta 2M$, creatinine và LDH trong huyết thanh. Phân nhóm nồng độ hemoglobin theo tác giả Liu và CS (2021).

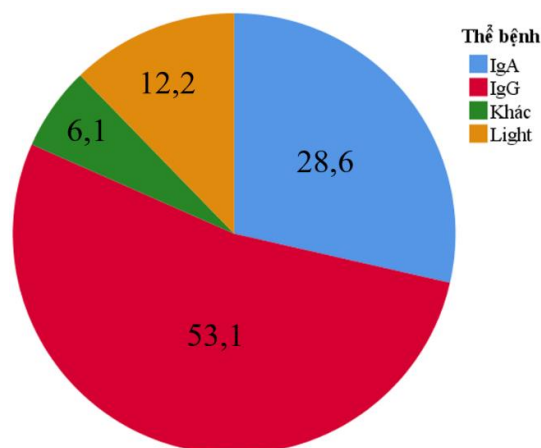
Phân loại giai đoạn bệnh theo ISS, thể bệnh theo IMWG - 2016 bao gồm: IgG, IgA, chuỗi nhẹ và các thể khác (IgD, IgE, IgM...).

* *Xử lý số liệu*: Số liệu được thu thập và phân tích bằng phần mềm SPSS 25.0. So sánh sự khác biệt giữa các nhóm về tỷ lệ bằng kiểm định Fisher và về trung vị bằng kiểm định Kruskal-Wallis. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các quy định về y sinh trong y học của Bệnh viện Quân y 103. Số liệu nghiên cứu được Bộ môn - Trung tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Biểu đồ 1.** Tỷ lệ BN ĐUTX theo thể bệnh.

Phần lớn BN ĐUTX có thể bệnh IgG (53,1%), tiếp theo là thể IgA (28,6%) và chuỗi nhẹ (12,2%). Chỉ có 6,1% BN thuộc nhóm thể bệnh khác (IgD, IgE, IgM).

Bảng 1. Mối liên quan giữa thể bệnh với một số chỉ số lâm sàng.

Chỉ tiêu nghiên cứu		IgA (n = 28)	IgG (n = 52)	Chuỗi nhẹ (n = 12)	Khác (n = 6)	P
Tuổi	< 65	13(46,4%)	34 (65,4%)	7 (58,3%)	4 (66,7%)	0,412
	≥ 65	15 53,6%)	18 (34,6%)	5 (41,7%)	2 (33,3%)	
	Trung vị (25 - 75%)	66,5 (60,3 - 79)	62 (54 - 69,5)	62,5 (53,8 - 68,8)	65 (62,5 - 71,3)	0,042
Giới tính	Nam	10 (35,7%)	27 (51,9%)	6 (50%)	3 (50%)	0,575
	Nữ	18 (64,3%)	25 (48,1%)	6 (50%)	3 (50%)	
ECOG	< 2	15 53,6%)	34 (65,4%)	9 (76%)	3 (50%)	0,506
	≥ 2	13 (46,4%)	18 (34,6%)	3 (25%)	3 (50%)	
Đau xương	Có	19 67,9%)	33 (63,5%)	8 (66,7%)	4 (66,7%)	0,983
	Không	9 (32,1%)	19 (36,5%)	4 (33,3%)	2 (33,3%)	

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị trung vị của tuổi giữa các thể bệnh ($p = 0,042$). Trong đó, BN mắc thể IgA có trung vị tuổi cao nhất là 66,5 tuổi, thể IgG có trung vị tuổi thấp nhất là 62 tuổi. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về nhóm tuổi, giới tính, chỉ số tổng trạng ECOG và triệu chứng đau xương theo thể bệnh ($p > 0,05$).

Bảng 2. Mối liên quan giữa thể bệnh với một số chỉ số huyết học.

Chỉ tiêu nghiên cứu		IgA (n = 28)	IgG (n = 52)	Chuỗi nhẹ (n = 12)	Khác (n = 6)	P
Hb (g/L)	< 100	26 (92,9%)	36 (69,2%)	8 (66,7%)	3 (50%)	0,024
	≥ 100	2 (7,1%)	16 (30,8%)	4 (33,3%)	3 (50%)	
	Trung vị (25 - 75%)	75,5 (64 - 87)	88,5 (69,3 - 105,8)	89,5 (71 - 104,5)	78,5 (65,6 - 103,8)	0,268
Bạch cầu (G/L)	Trung vị (25 - 75%)	6,47 (5,37 - 7,8)	7,95 (5,88 - 8,68)	4,92 (3,85 - 5,18)	5,78 (4,28 - 7,37)	0,007
Neutrophil (G/L)	Trung vị (25 - 75%)	3,48 (2,78 - 4,82)	4,2 (2,91 - 5,1)	2,47 (1,93 - 2,97)	2,89 (1,74 - 4,77)	0,034
Lymphocyte (G/L)	Trung vị (25 - 75%)	1,99 (1,46 - 2,65)	2,17 (1,71 - 2,63)	1,32 (1,15 - 1,88)	1,92 (1,59 - 2,32)	0,048
Tiểu cầu (G/L)	< 150	11 (39,3%)	11 (21,2%)	5 (41,7%)	2 (33,3%)	0,224
	≥ 150	17 (60,7%)	41 (78,8%)	7 (58,3%)	4 (66,7%)	
	Trung vị (25 - 75%)	174 (93,2 - 253,5)	232,5 (188,3 - 312,3)	217 (96 - 313)	174 (94,5 - 234,3)	0,025
Plasmocyte (%)	Trung vị (25 - 75%)	31,5 (19,3 - 48)	25,5 (14,8 - 45)	27,5 (13 - 32,8)	30,5 (20 - 42,8)	0,034

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị trung vị của số lượng bạch cầu, bạch cầu hạt, bạch cầu lympho, số lượng tiểu cầu và tỷ lệ plasmocyte giữa các thể bệnh, với các giá trị p lần lượt là 0,007; 0,034; 0,048; 0,025 và 0,034. Tương tự, nồng độ hemoglobin cũng có sự khác biệt theo thể bệnh ($p = 0,024$).

Bảng 3. Mối liên quan giữa thể bệnh với một số chỉ số sinh hoá.

Chỉ tiêu nghiên cứu		IgA (n = 28)	IgG (n = 52)	Chuỗi nhẹ (n = 12)	Khác (n = 6)	P
Albumin (g/L)	< 35	24 (85,7%)	39 (76,5%)	4 (33,3%)	4 (66,7%)	0,007
	≥ 35	4 (14,3%)	13 (23,5%)	8 (66,7%)	2 (33,3%)	
	Trung vị (25 - 75%)	30,7 (23,5 - 36,2)	34,2 (27,5 - 41,9)	37,6 (29,4 - 39,8)	29,7 (24,7 - 36,8)	0,016
β2M (mg/L)	≤ 3,5	5 (17,9%)	20 (38,5%)	5 (41,7%)	2 (33,3%)	0,234
	> 3,5	23 (82,1%)	32 (61,5%)	7 (58,3%)	4 (66,7%)	
	Trung vị (25 - 75%)	5,96 (3,72 - 12,96)	3,84 (3,11 - 6,11)	3,78 (2,51 - 7,76)	4,3 (2 - 7,57)	0,039

Chỉ tiêu nghiên cứu		IgA (n = 28)	IgG (n = 52)	Chuỗi nhẹ (n = 12)	Khác (n = 6)	P
Ca ²⁺ (mmol/L)	≤ 2,67	12 (42,9%)	26 (50%)	8 (66,7%)	4 (66,7%)	0,505
	> 2,67	16 (57,1%)	26 (50%)	4 (33,3%)	2 (33,3%)	
	Trung vị (25 - 75%)	2,32 (2,19 - 2,8)	2,39 (2,21 - 2,9)	2,29 (2,23 - 2,6)	2,25 (2,12 - 2,66)	0,474
Creatinine (μmol/L)	Không tăng	16 (57,1%)	33 (63,5%)	9 (75%)	4 (66,7%)	0,778
	Tăng	12 (42,9%)	19 (36,5%)	3 (25%)	2 (33,3%)	
	Trung vị (25 - 75%)	104,9 (70,7 - 192)	99,1 (60,3 - 137,1)	98,4 (76,4 - 137,9)	82,9 (53 - 224)	0,454
LDH (U/L)	≤ 240	15 (53,6%)	38 (73,1%)	11 (91,7%)	3 (50%)	0,055
	> 240	13 (45,4%)	14 (26,9%)	1 (8,3%)	3 (50%)	
	Trung vị (25 - 75%)	200,3 (150,2 - 470,7)	191,3 (143,8 - 245)	158,2 (127,3 - 219,6)	318 (122,1 - 859,4)	0,425

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị trung vị của nồng độ albumin và β2M trong huyết tương ($p = 0,016$ và $0,039$ tương ứng). Trong đó, tỷ lệ BN mắc thể bệnh IgA có nồng độ albumin < 35 g/L cao nhất (85,7%), trong khi thể chuỗi nhẹ có tỷ lệ thấp nhất (33,3%). Không có sự khác biệt về nồng độ calci, creatinine và LDH theo thể bệnh ($p > 0,05$).

Bảng 4. Mối liên quan giữa thể bệnh với giai đoạn bệnh theo ISS.

Chỉ tiêu nghiên cứu		IgA (n = 28)	IgG (n = 52)	Chuỗi nhẹ (n = 12)	Khác (n = 6)	P
Giai đoạn bệnh theo ISS	I	1 (3,6%)	8 (15,4%)	4 (33,3%)	2 (33,3%)	0,04
	II	13 (46,4%)	30 (57,7%)	3 (25%)	3 (50%)	
	III	14 (50%)	14 (26,9%)	5 (41,7%)	1 (16,7%)	

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ giai đoạn bệnh theo phân loại ISS giữa các thể bệnh ($p = 0,04$). Trong đó, giai đoạn I có tỷ lệ thấp nhất ở tất cả các thể bệnh, đặc biệt thể IgA chỉ chiếm 3,6%, thấp nhất trong các nhóm. Giai đoạn II chiếm tỷ lệ cao nhất ở thể IgG (57,7%), tiếp theo là thể IgA (46,4%). Giai đoạn III có tỷ lệ cao nhất ở thể IgA (50%), trong khi thể IgG chỉ chiếm 26,9%. Tỷ lệ ở thể chuỗi nhẹ là 41,7% và thể khác là 16,7%, thấp hơn so với thể IgA.

BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy IgG (53,1%) và IgA (28,6%) là hai thể bệnh phổ biến nhất ở BN ĐUTX, tiếp theo là chuỗi nhẹ (12,2%) và các thể khác (6,1%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Wang và CS (2018), trong đó, IgG (47,2%) và IgA (21,4%) là hai thể bệnh phổ biến nhất [6]. Tương tự, nghiên cứu của Bal và CS (2022) cũng ghi nhận IgG (57,4%), chuỗi nhẹ (20,6%) và IgA (19,9%) là các thể bệnh phổ biến, trong khi IgD và thể khác chỉ chiếm 0,5% [5]. Điều này do tỷ lệ tế bào plasma sản xuất IgG cao hơn so với các thể khác trong cơ thể, thời gian bán hủy của IgG dài, IgG dễ bị đột biến trong quá trình sinh ung thư, IgG thường tồn tại dưới dạng monomer nên sản xuất dễ dàng hơn. Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị trung vị tuổi theo thể bệnh ($p = 0,042$). Cụ thể, BN mắc thể IgA có trung vị tuổi cao nhất (66,5 tuổi), trong khi thể IgG có trung vị thấp nhất (62 tuổi). Kết quả này khác với nghiên cứu của Bal và CS (2022), trong đó ghi nhận sự khác biệt về tuổi và giới tính theo thể bệnh ($p = 0,001$ và $0,03$) [5]. Trong nghiên cứu của Liu và CS (2021), BN mắc thể IgD có trung vị tuổi thấp hơn (56 tuổi) so với nhóm không phải IgD (62 tuổi) ($p = 0,0001$) và có sự khác biệt về giới tính ($p = 0,018$) [3]. Về triệu chứng đau xương, kết quả nghiên

cứ của chúng tôi ghi nhận 65,3% BN có triệu chứng đau xương và 37,8% có chỉ số ECOG ≥ 2 , tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa các thể bệnh ($p > 0,05$). Điều này phù hợp với nghiên cứu của Sirohi và CS (2001), không ghi nhận sự khác biệt về tổn thương xương theo thể bệnh ($p > 0,05$) [4]. Sự khác biệt về tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu khác có thể do khác biệt về hệ thống tầm soát, tuổi thọ tăng, yếu tố di truyền/môi trường và sự chênh lệch trong tiếp cận y tế.

Nghiên cứu cũng cho thấy sự khác biệt đáng kể về các chỉ số huyết học và tỷ lệ tế bào plasma giữa các thể bệnh ($p < 0,05$). Cụ thể, tỷ lệ BN mắc thể IgA có nồng độ hemoglobin < 100 g/L cao nhất (92,9%), cao hơn thể IgG (69,2%) và chuỗi nhẹ (66,7%). Trung vị số lượng bạch cầu và tiểu cầu cao nhất ở thể IgG, trong khi tỷ lệ plasmocyte thấp nhất được ghi nhận ở thể này. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Bal và CS (2022), trong đó, BN thể IgD và IgA có tỷ lệ hemoglobin < 100 g/L cao nhất (48% và 41%) ($p = 0,0001$) [5]. Ngoài ra, nghiên cứu của Liu và CS (2021) cũng ghi nhận sự khác biệt về tỷ lệ plasmocyte trong tủy xương và số lượng tiểu cầu máu ngoại vi giữa các thể bệnh ($p = 0,001$). Trong đó, 41,9% BN thể IgD có tỷ lệ plasmocyte trong tủy xương $\geq 50\%$, cao hơn so với nhóm không phải IgD (20,1%). Đồng thời, 22,3% BN thể

IgD có số lượng tiểu cầu < 100 G/L, cao hơn so với nhóm không phải IgD (12,8%). Tuy nhiên, tác giả không thấy có sự khác biệt về nồng độ hemoglobin theo thể bệnh ($p = 0,063$) [3].

Phân tích mối liên quan giữa thể bệnh và một số chỉ số sinh hóa cho thấy nồng độ albumin và $\beta 2M$ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các thể bệnh ($p < 0,05$). Cụ thể, tỷ lệ BN mắc thể IgA có nồng độ albumin < 35 g/L cao nhất (85,7%). Trung vị nồng độ albumin thấp nhất được ghi nhận ở thể khác (29,7 g/L) và thể IgA (30,7 g/L). Bên cạnh đó, trung vị nồng độ $\beta 2M$ cao nhất ở nhóm IgA (5,96 mg/L), cao hơn so với IgG (3,84 mg/L) và chuỗi nhẹ (3,78 mg/L). Tuy nhiên, nghiên cứu không ghi nhận sự khác biệt về nồng độ calci, LDH và creatinine huyết thanh giữa các thể bệnh ($p > 0,05$). Kết quả này khác với nghiên cứu của Sirohi và CS (2001), trong đó, tác giả ghi nhận sự khác biệt về nồng độ calci, LDH, creatinine, albumin và $\beta 2M$ giữa nhóm thể IgG và chuỗi nhẹ ($p < 0,05$). Ngoài ra, nghiên cứu này cũng cho thấy sự khác biệt về nồng độ albumin và $\beta 2M$ giữa thể IgA và IgG ($p = 0,009$ và $0,04$) [4]. Theo nghiên cứu của Bal và CS (2022), có sự khác biệt về nồng độ LDH và chức năng thận theo thể bệnh ($p = 0,001$) [5]. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể xuất phát từ sự khác nhau về cỡ mẫu và tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,04$) giữa các thể bệnh ĐUTX và giai đoạn bệnh theo hệ thống ISS, trong đó, thể IgG có tỷ lệ BN ở giai đoạn II cao nhất (57,7%), trong khi thể IgA có tỷ lệ BN ở giai đoạn III cao nhất (50%); thể chuỗi nhẹ có tỷ lệ BN ở giai đoạn I cao nhất (33,3%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Bal và CS (2022), trong đó, thể IgD có tỷ lệ BN ở giai đoạn III (theo hệ thống ISS) cao nhất (43%), tiếp theo là thể IgA (21%) ($p = 0,001$) [5]. Tác giả Liu và CS (2021) cũng ghi nhận thể IgD có tỷ lệ BN mắc bệnh ở giai đoạn III (theo hệ thống ISS) cao hơn nhóm không phải IgD (62,1% so với 38,1%) ($p = 0,001$) [3]. Như vậy, các nghiên cứu đều cho thấy mối liên quan giữa thể bệnh và giai đoạn bệnh theo hệ thống ISS, trong đó, thể IgA thường liên quan đến giai đoạn muộn. Điều này có thể do hệ thống ISS dựa vào nồng độ albumin và $\beta 2M$. Thể IgA thường liên quan đến giảm albumin máu do có mức Interleukin-6 và các cytokine tiền viêm cao hơn, kích thích sự phát triển của tương bào ác tính và ức chế tổng hợp albumin tại gan; gây tổn thương thận, làm mất albumin qua nước tiểu [7, 8]. Thể IgA cũng làm tăng sinh tế bào plasma ác tính, dẫn đến tăng sản xuất $\beta 2M$ (do $\beta 2M$ là thành phần của phức hợp MHC lớp I (major histocompatibility complex class I) trên bề mặt tế bào plasma. Hơn nữa, tổn

thương thận giảm đào thải $\beta 2M$, làm cho nồng độ $\beta 2M$ trong máu tăng cao [9, 10].

KẾT LUẬN

Thể bệnh IgG chiếm tỷ lệ cao nhất (53,1%). Có mối liên quan giữa tuổi, số lượng bạch cầu, tiểu cầu, nồng độ hemoglobin và tỷ lệ plasmocyte với thể bệnh. Thể IgG phổ biến nhất ở giai đoạn II (57,7%), trong khi thể IgA có tỷ lệ cao nhất ở giai đoạn III (50%).

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn Bệnh viện Quân y 103 và các BN ĐUTX đã tham gia nghiên cứu trong thời gian từ tháng 01/2016 - 12/2024.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma. *Elsevier*. 2017; 225-236.
2. Wang W, Zhang C-X, Li Z-L, et al. Detection of intracellular IgD using flow cytometry could be a novel and supplementary method to diagnose IgD multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2018; 18:1-5.
3. Liu J, Hu X, Jia Y, et al. Clinical features and survival outcomes in IgD myeloma: A study by Asia Myeloma Network (AMN). *Leukemia*. 2021; 35(6):1797-1802.
4. Sirohi B, Powles R, Kulkarni S, et al. Comparison of new patients with Bence-Jones, IgG, and IgA myeloma receiving sequential therapy: The need to regard these immunologic subtypes as separate disease entities with specific prognostic criteria. *Bone Marrow Transplantation*. 2001; 28(1):29-37.
5. Bal S, Giri S, Godby KN, et al. Revisiting the impact of immunoglobulin isotypes in multiple myeloma. *Annals of Hematology*. 2022; 101(4):825-829.
6. Wang L, Jin F-Y, Li Y, S et al. IgA type multiple myeloma, clinical features, and prognosis. *Chinese Medical Journal*. 2018; 131(10):1249-1250.
7. Chu N-L, Zhang J-Y, Guo L, et al. Expression and clinical significance of IL-6, IL-10, TNF- α and $\beta 2$ -MG in multiple myeloma patients with different results of blood separation. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*. 2020; 28(5):1625-1630.
8. Argyropoulos CP, Chen SS, Ng Y-H, et al. Rediscovering beta-2 microglobulin as a biomarker across the spectrum of kidney diseases. *Frontiers in Medicine*. 2017; 4:73.
9. Sindhu ER, Das AY, Padmanabhan M, et al. Correlation of plasma cell percentage and monoclonal gammopathies with biochemical parameters in multiple myeloma patients: A retrospective study. *Asian Pacific Journal of Cancer Care*. 2023; 8(4):685-689.
10. Torres H, Martínez R, González J. Correlation between $\beta 2$ -microglobulin, grobulin levels & the number of plasmatic cells in patients with multiple myeloma. *Int J Biomed Res Prac*. 2021; 1(2):1-4.

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
CỦA BỆNH NHÂN KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG BẰNG PHÁC ĐỒ
ANTAGONIST VỚI DELTA-FOLLITROPIN (REKOVELLE)**

**Lê Thị Kim Như^{1*}, Dương Đình Hiếu², Trịnh Thế Sơn²
Trần Văn Tuấn², Trịnh An Thiên²**

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân (BN) kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist với delta follitropin (rekovelle). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu, mô tả cắt ngang trên 71 phụ nữ vô sinh điều trị vô sinh tại Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội từ tháng 8/2023 - 12/2024. **Kết quả:** Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $36,31 \pm 4,58$. Đa số trường hợp (78,9%) là vô sinh thứ phát (vô sinh II), 21,1% là vô sinh nguyên phát (vô sinh I). Thời gian vô sinh từ 1 - 14 năm, với 70,4% < 5 năm. Trong đó, 81,7% BN đã làm IVF (thụ tinh trong ống nghiệm) từ 1 - 2 lần. Chỉ số khối cơ thể (body mass index - BMI) của BN là 21,78 (20,48 - 22,89), giá trị AMH (hormone antimüllerian) là 1,33 (0,81 - 2,34) ng/mL. Giá trị AMH phụ thuộc theo nhóm tuổi, FSH (hormone kích thích nang trứng) từ 3,01 - 17,1 mIU/mL trong khi LH (luteinizing hormone) từ 2,46 - 11,48 mIU/mL. BN có số lượng nang AFC (siêu âm đếm nang trứng thứ cấp) > 5 nang là 84,5%, < 5 nang là 15,5%. Niêm mạc tử cung ngày 2 chu kỳ kinh của các BN < 8mm chiếm đa số (80,3%), từ 8 - 12mm là 18,3% và > 12mm là 1,4%. **Kết luận:** Đánh giá đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của BN sử dụng phác đồ antagonist với delta follitropin (rekovelle), làm cơ sở cho các bước nghiên cứu và đánh giá tiếp theo trong nghiên cứu trên BN vô sinh sử dụng phác đồ.

Từ khóa: Buồng trứng; Phác đồ Antagonist; Delta follitropin (rekovelle).

¹Học viện Quân y

²Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Lê Thị Kim Như (Nhulehvy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 21/3/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/4/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1265>

CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS UNDERGOING OVARIAN STIMULATION USING THE ANTAGONIST PROTOCOL WITH DELTA-FOLLITROPIN (REKOVELLE)

Abstract

Objectives: To evaluate the clinical and paraclinical characteristics of patients undergoing ovarian stimulation with an antagonist protocol using delta follitropin (rekovelle). **Methods:** A retrospective, prospective, cross-sectional descriptive study was conducted on 71 infertile couples treated at the Military Institute of Clinical Embryology and Histology from August 2023 to December 2024. **Results:** The mean age of the study subjects was 36.31 ± 4.58 years. The majority (78.9%) presented with secondary infertility, while the remaining (21.1%) had primary infertility. Infertility duration ranged from 1 - 14 years, with 70.4% experiencing infertility for less than 5 years. 81.7% of patients had undergone 1 - 2 previous IVF cycles. The mean BMI (body mass index) was 21.78 (20.48 - 22.89), and the mean AMH (hormone antimüllerian) level was 1.33 (0.81 - 2.34) ng/mL. AMH levels correlated with age. FSH (follicle-stimulating hormone) levels ranged from 3.01 - 17.1 mIU/mL, while LH (luteinizing hormone) levels ranged from 2.46 - 11.48 mIU/mL. 84.5% of patients had an antral follicle count (AFC) of more than 5 follicles, while 15.5% had an AFC of less than 5 follicles. Endometrial thickness on cycle day 2 was less than 8mm in the majority (80.3%) of patients, 8 - 12mm in 18.3%, and > 12mm in 1.4% of patients. **Conclusion:** This study evaluated patients' clinical and paraclinical characteristics using an antagonist protocol with delta follitropin (rekovelle). These findings provide a basis for further research and evaluation in infertile patients using this protocol.

Keywords: Ovarian; Protocol Antagonist; Delta follitropin (rekovelle).

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hormone kích thích nang trứng ở người được sản xuất bởi thùy trước tuyến yên và đóng vai trò quan trọng trong duy trì sự phát triển, chọn lọc và vượt trội của nang trứng. Trong điều trị thụ tinh ống nghiệm, kích thích buồng trứng là bước quan trọng, thông qua sử dụng FSH ngoại sinh nhằm tạo điều

kiện cho nhiều nang noãn phát triển trong một chu kỳ kinh nguyệt [1].

Trong số các hormone ngoại sinh kích thích buồng trứng, alpha follitropin và beta follitropin là các FSH tái tổ hợp thường được sử dụng, hiệu quả đã được nghiên cứu kiểm chứng trên lâm sàng [2]. Tuy nhiên, delta follitropin đang nổi lên như phương án thay thế đầy hứa

hẹn nhằm tăng hiệu quả điều trị, giảm nguy cơ quá kích buồng trứng. Delta follitropin (rekovelle [ferring]) bản chất là một loại hormone tái tổ hợp được bào chế từ dòng tế bào võng mạc của thai nhi người (PER.C6). Chính sự khác biệt này dẫn đến delta follitropin có cấu hình glycosyl hóa riêng biệt và hàm lượng acid sialic tổng thể cao hơn so với các sản phẩm recombinant FSH (rFSH) khác [3].

Delta follitropin cung cấp phương pháp tiếp cận mới, định liều dựa trên cân nặng cơ thể và dự trữ buồng trứng. So sánh hiệu quả và độ an toàn của delta follitropin liều cá thể hóa dựa trên AMH huyết thanh và cân nặng, với liều dùng alfa follitropin thông thường để kích thích buồng trứng ở những phụ nữ đang thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm. Kết quả cho thấy hiệu quả điều trị của delta follitropin tương tự và an toàn hơn so với kích thích buồng trứng thông thường. Một số thử nghiệm lâm sàng khác cho thấy delta follitropin không kém hơn đã được tiến hành ở các khu vực địa lý khác nhau với kết cục chính là lượng noãn thu được, tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ thai diễn tiến [4, 5].

Đến nay, delta follitropin vẫn đang được coi là tác nhân kích thích buồng trứng tiềm năng và nhận được nhiều sự quan tâm. Do đó, nghiên cứu được tiến hành nhằm: *Đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của BN kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist*

với delta-follitropin (rekovelle) tại Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 71 phụ nữ vô sinh điều trị vô sinh tại Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội từ tháng 8/2023 - 12/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: Điều trị thụ tinh trong ống nghiệm kích thích buồng trứng bằng delta follitropin (rekovelle [ferring]); BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN rối loạn nội tiết tuyến giáp, u tuyến yên, u vùng dưới đồi; BN có u vú, u buồng trứng, u xơ tử cung, dị dạng cơ quan sinh dục; các trường hợp hiến noãn, lưu noãn.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu, mô tả cắt ngang.

* *Cỡ mẫu nghiên cứu*: 71 phụ nữ vô sinh phù hợp tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

* *Phương pháp thu thập số liệu*: Thu thập số liệu trên bệnh án điều trị và những BN tới khám mới tại Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội.

* *Chỉ số, biến số trong nghiên cứu*: Tuổi BN; thời gian vô sinh; loại vô sinh (vô sinh I, vô sinh II); BMI. Xét nghiệm nội tiết sinh sản và đánh giá dự trữ buồng trứng vào ngày 2 chu kỳ kinh: FSH, LH, E2, AMH, AFC.

* *Xử lý số liệu:* Bảng phần mềm SPSS 22.0. Các thuật toán được sử dụng trong nghiên cứu gồm kiểm định Chi-square, kiểm định phân phối chuẩn. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Kết quả được phân tích và trình bày dưới dạng bảng tần số, tỷ lệ phần trăm.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo Quyết định số 3509/QĐ-HVQY ngày 23/8/2024. Số liệu nghiên cứu được Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Kết quả về đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.

Chỉ tiêu nghiên cứu	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi		
< 35	26	36,6
≥ 35	45	63,4
$\bar{X} \pm SD$	36,31 $\pm$ 4,58	
Loại vô sinh		
Vô sinh I	15	21,1
Vô sinh II	56	78,9
Thời gian vô sinh		
≤ 5 năm	50	70,4
> 5 năm	21	29,6
Trung vị (Q1 - Q3)	4 (1 - 6)	
Số lần đã làm IVF		
1 - 2 lần	58	81,7
> 2 lần	13	18,3
$\bar{X} \pm SD$	1,54 $\pm$ 0,89	
BMI		
< 18,5	3	4,2
18,5 - 24,9	58	81,7
> 25	10	14,1
Trung vị (Q1 - Q3)	21,78 (20,48 - 22,89)	
Min - Max	17,90 - 28,65	

Tuổi trung bình của BN tham gia nghiên cứu là $36,31 \pm 4,58$. Trong đó, BN nhỏ tuổi nhất là 28, lớn nhất là 45. Nhóm tuổi ≥ 35 chiếm tỷ lệ vượt trội (63,4%). Nhóm tuổi < 35 chỉ chiếm 36,6%. Trong các đối tượng nghiên cứu, tỷ lệ BN vô sinh II chiếm 78,9%, nhiều gấp 3,7 lần số BN vô sinh I là 21,1%. Số năm vô sinh tối thiểu là 1 năm và BN vô sinh lâu nhất là 14 năm. Trong đó, nhóm BN có thời gian vô sinh < 5 năm chiếm 70,4%, BN vô sinh > 5 năm chiếm 29,6%. Tất cả BN đã từng làm IVF ít nhất 1 lần, nhiều nhất là 4 lần. Tỷ lệ BN đã làm IVF từ 1 - 2 lần là 81,7%. BMI của đối tượng nghiên cứu phân phối không chuẩn với trung vị là 21,78 ($20,48 - 22,89$) kg/m^2 .

2. Kết quả về đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Phân loại xét nghiệm hormone AMH.

AMH	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
$< 1,2 \text{ ng/mL}$	32	45,1
$\geq 1,2 \text{ ng/mL}$	39	54,9
Trung vị (Q1 - Q3)	1,33(0,81 - 2,34)	
Min - Max	0,239 - 2,34	

Giá trị xét nghiệm AMH của BN nghiên cứu phân phối không chuẩn với trung vị là 1,33 (0,81 - 2,34) ng/mL .

Bảng 3. Mối quan hệ giữa giá trị xét nghiệm AMH và nhóm tuổi.

Tuổi	AMH $< 1,2 \text{ ng/mL}$	AMH $\geq 1,2 \text{ ng/mL}$	p
< 35	5 (7,0%)	21 (29,6%)	0,001
≥ 35	27 (38,0%)	18 (25,4%)	

Nghiên cứu trên 71 BN quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$) về tỷ lệ AMH $< 1,2 \text{ ng/mL}$ giữa hai nhóm tuổi: < 35 tuổi (7,0%) và ≥ 35 tuổi (38,0%). Cụ thể, tỷ lệ AMH thấp hơn đáng kể ở nhóm BN > 35 tuổi.

Bảng 4. Xét nghiệm đánh giá dự trữ buồng trứng ngày 2 chu kỳ kinh.

Hormone cơ bản	$\bar{X} \pm SD/\text{Trung vị (Q1 - Q3)}$	Thấp nhất	Cao nhất
FSH (mIU/mL)	7,09 (6,01 - 8,56)	3,01	17,1
LH (mIU/mL)	$5,40 \pm 1,83$	2,46	11,8
E2 (pg/mL)	$35,28 \pm 11,05$	15,8	63,9

FSH phân phối không chuẩn (trung vị 7,09 mIU/mL, khoảng biến thiên 6,01 - 8,56 mIU/mL, thấp nhất 3,01 mIU/mL, cao nhất 17,1 mIU/mL). LH ($5,40 \pm 1,83$ mIU/mL) và E2 ($35,28 \pm 11,05$ pg/mL) phân phối chuẩn.

Bảng 5. Phân loại theo số nang AFC.

AFC	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
< 5 nang	11	15,5
≥ 5 nang	60	84,5
Trung vị (Q1 - Q3)	8 (5 - 12)	
Min - Max	2 - 27	

BN có số lượng nang AFC > 5 có tỷ lệ là 84,5%.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi gồm 71 phụ nữ vô sinh trong độ tuổi từ 28 - 45 phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ của nghiên cứu. Tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là $36,31 \pm 4,58$ năm. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Irene Gazzo và CS (2024), tuổi của các đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm delta follitropin là $34,22 \pm 4,05$ năm [6]; cũng như nghiên cứu của Manuel Fernández Sánchez và CS (2022)

với độ tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là $35,6 \pm 3,3$ năm [7]. Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu này là $36,31 \pm 4,58$ năm, phản ánh thực tế đáng lưu ý trong lĩnh vực hỗ trợ sinh sản là sự tăng số lượng của phụ nữ tìm đến các phương pháp điều trị vô sinh ở độ tuổi cao hơn. Đây là một nhóm dân số đặc biệt, vì ở độ tuổi này, khả năng sinh sản tự nhiên đã giảm đáng kể do suy giảm chất lượng và số lượng noãn, cùng với tăng nguy cơ các vấn đề về sức khỏe sinh sản khác như hội chứng giảm dự trữ trứng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 58 đối tượng nghiên cứu có chỉ số BMI trong giới hạn bình thường (81,7%), 3 trường hợp có BMI < 18,5 kg/m² (4,2%) và 10 trường hợp có BMI > 25 kg/m² (14,1%). Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hà và CS (2024) với tỷ lệ BN có BMI bình thường là 81,97%, BN có BMI < 18,5 kg/m² là 4,92% và BN có BMI > 25 kg/m² là 13,11% [8].

Trong nghiên cứu, 71 BN đều đã thực hiện hỗ trợ sinh sản IVF ít nhất 1 lần. Trong đó, 58 ca đã thực hiện từ 1 - 2 chu kỳ IVF (81,7%) và 13 ca đã thực hiện > 3 chu kỳ IVF (18,3%). Điều đó chứng tỏ các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có hiện tượng giảm đáp ứng với kích thích buồng trứng hoặc giảm dự trữ buồng trứng, làm chu kỳ IVF của BN bị hủy hoặc không có thai.

2. Đặc điểm cận lâm sàng

Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy hàm lượng AMH của các đối tượng nghiên cứu có trung vị là 1,33 (0,81 - 2,34) ng/mL. Trong đó, tỷ lệ BN có hàm lượng AMH < 1,2 ng/mL chiếm 45,1%, thể hiện ở tỷ lệ BN giảm dự trữ buồng trứng theo tác giả Poseidon gần tương đương với những BN khác [9].

Kết quả xét nghiệm FSH ngày 2 chu kỳ kinh của các đối tượng nghiên cứu phân phối không chuẩn với trung vị là 7,09 (6,01 - 8,56) mU/mL, tương đồng

với nghiên cứu của Oscar Barbosa Duarte-Filho và CS (2024) về kết quả xét nghiệm FSH của các đối tượng nghiên cứu có trung vị là 7,1 (5,9 - 8,9) mU/mL [10]. Điều đó cho thấy nồng độ FSH ngày 2 chu kỳ kinh của đa số các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đều trong giới hạn bình thường.

KẾT LUẬN

Đặc điểm lâm sàng: Tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu là 36,31 ± 4,58 năm, trong đó nhóm tuổi ≥ 35 chiếm tỷ lệ lớn nhất (63,4%). Các đối tượng nghiên cứu đều đã từng điều trị bằng IVF ít nhất 1 lần. Chỉ số BMI là 21,78 (20,48 - 22,89) kg/m², tỷ lệ BN có BMI bình thường chiếm ưu thế (81,7%).

Đặc điểm cận lâm sàng: Hàm lượng AMH có trung vị 1,33 (0,81 - 2,34) ng/mL, tỷ lệ BN có hàm lượng AMH < 1,2 ng/mL là 45,1%. Nồng độ FSH ngày 2 chu kỳ kinh phân phối không chuẩn với trung vị là 7,09 (6,01 - 8,56) mU/mL.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bruce A White, Susan P Porterfield. Endocrine and reproductive physiology. 2017.
2. R Orvieto, R Nahum, J Rabinson, J Ashkenazi, EY Anteby, S Meltcer. Follitropin-alpha (Gonal-F) versus follitropin-beta (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: Is there any difference? *Fertil Steril*. 2009; 91(4):1522-1525.

3. Monica Lispi, Peter Humaidan, George R Bousfield, Thomas D'Hooghe, Alfredo Ulloa-Aguirre. Follicle-stimulating hormone biological products: Does potency predict clinical efficacy? *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24.
4. S Komiya, J Watanabe, T Terayama, K Kamijo, H Okada. Efficacy and safety of follitropin delta versus follitropin alpha/beta in infertility treatment: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Med Biol*. 2024; 23(1):e12573.
5. S Palomba, D Caserta, PE Levi-Setti, A Busnelli. Efficacy and safety of follitropin delta for ovarian stimulation in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: A systematic review with meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2024; 17(1):60.
6. I Gazzo, F Bovis, D Colia, F Sozzi, M Costa, P Anserini, et al. Algorithm vs clinical experience: Controlled ovarian stimulations with follitropin-delta and individualised doses of follitropin-alpha/beta. *Reprod Fertil*. 2024; 5(1).
7. Manuel Fernández Sánchez, Hana Višnová, Per Larsson, Claus Yding Andersen, Marco Filicori, Christophe Blockeel, et al. A randomized, controlled, first-in-patient trial of choriogonadotropin beta added to follitropin delta in women undergoing ovarian stimulation in a long GnRH agonist protocol. *Hum Reproduction*. 2022; 37:1161-1174.
8. Nguyễn Thị Hà, Nguyễn Thị Hải Vân, Nguyễn Thị Phương Trâm, Trịnh Thế Sơn, Hồ Sỹ Hùng. Đánh giá kết quả kích thích buồng trứng và tạo phôi bằng Follitropin Delta. *Tạp chí Phụ sản*. 2024; 22(4):137-140.
9. Poseidon group (patient-oriented strategies encompassing individualized oocyte number), Alviggi C, Andersen CY, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: From a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril*. 2016; 105(6):1452-1453.
10. Oscar Barbosa Duarte-Filho, Eduardo Hideki Miyadahira, Larissa Matsumoto, Lucas Yugo Shiguehara Yamakami, Renato Bussadori Tomioka, Sergio Podgaec. Follitropin delta combined with menotropin in patients at risk for poor ovarian response during in vitro fertilization cycles: A prospective controlled clinical study. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2024; 22.

KẾT QUẢ CỦA PHƯƠNG PHÁP THAY HUYẾT TƯƠNG BẰNG HUYẾT TƯƠNG TƯƠI ĐÔNG LẠNH TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN VIÊM TỤY CẤP DO TĂNG TRIGLYCERID MÁU

Bùi Đức Thuận¹, Trần Xuân Ngọc^{1}, Nguyễn Tất Thành¹
Hoàng Bùi Hải^{1,2}, Nguyễn Thị Trang^{1,2}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả của phương pháp thay huyết tương (therapeutic plasma exchange - TPE) bằng huyết tương tươi đông lạnh trong điều trị bệnh nhân (BN) viêm tụy cấp (VTC) do tăng triglyceride (TG) máu. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu trên 25 BN điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ ngày 01/01 - 30/6/2024, đáp ứng đủ tiêu chuẩn theo Hướng dẫn Chẩn đoán và Xử trí Hối sức tích cực năm 2015 của Bộ Y tế. **Kết quả:** Nam giới chiếm 80,0%, tuổi trung bình là $42,4 \pm 9,2$. Lạm dụng rượu (52%), VTC (52%) và rối loạn lipid máu (40%) là tiền sử thường gặp nhất. Đau bụng, buồn nôn/nôn và chướng bụng là ba triệu chứng điển hình. Mức độ VTC nặng (theo thang điểm Balthazar E) chiếm 64,0%, điểm CTSI (CT severity index) trung bình là $4,74 \pm 2,03$. Đa số BN thực hiện một lần TPE với 88,0% và 56,0% xảy ra tình trạng mất ngủ. Sau TPE, nồng độ TG giảm 87,1% và 93,5% từ lúc nhập viện cho đến khi xuất viện. Tỷ lệ tử vong là 0%. Thời gian nằm hồi sức là $4,9 \pm 4,6$ ngày và thời gian nằm viện là $9,9 \pm 6,0$ ngày. **Kết luận:** TPE là phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn cho BN VTC do tăng TG máu (giảm 87,1% nồng độ TG sau TPE và 56% mất ngủ).

Từ khóa: Viêm tụy cấp; Thay huyết tương; Triglyceride.

RESULTS OF THERAPEUTIC PLASMA EXCHANGE WITH FRESH FROZEN PLASMA IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HYPERTRIGLYCERIDEMIA-INDUCED ACUTE PANCREATITIS

Abstract

Objectives: To evaluate the results of therapeutic plasma exchange with fresh frozen plasma in treating patients with hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis.

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

*Tác giả liên hệ: Trần Xuân Ngọc (ngocxuanphong@hmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 03/12/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 25/4/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1110>

Methods: A retrospective study was conducted on 25 patients treated at Hanoi Medical University Hospital from January 1 to June 30, 2024. All patients met the inclusion criteria, as defined by the 2015 Ministry of Health Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Critical Care. **Results:** Male patients accounted for 80%; the average age was 42.4 ± 9.2 years. Alcohol abuse (52%), prior history of acute pancreatitis (52%), and dyslipidemia (40%) were the most common medical histories. The typical symptoms of pancreatitis were abdominal pain, nausea/vomiting, and distention. Severe pancreatitis (Balthazar E score) was observed in 64% of patients, and the average CTSI score was 4.74 ± 2.03 . Most patients (88%) underwent a single session of TPE, with 56% experiencing minor allergic reactions. Triglyceride levels decreased by 87.1% following TPE, and by 93.5% from hospital admission to discharge. The mortality rate was 0%. The average length of stay in the intensive care unit was 4.9 ± 4.6 days, and the average hospital stay was 9.9 ± 6.0 days. **Conclusion:** Therapeutic plasma exchange is an effective and safe treatment for patients with acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia, leading to a reduction of 82.5% in triglyceride concentration post-therapeutic plasma exchange and a 56% rate of minor allergic reactions.

Keywords: Pancreatitis; Therapeutic plasma exchange; Triglyceride.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng TG máu là nguyên nhân phổ biến thứ ba gây VTC sau sỏi mật (40 - 70%) và lạm dụng rượu (25 - 35%) [1]. Nồng độ TG huyết thanh > 1.000 mg/dL có liên quan đến VTC và tỷ lệ tử vong do tăng TG tại Mỹ có thể lên tới 30% [2]. Cơ chế của VTC do tăng TG là thủy phân TG huyết tương bằng lipase tụy thành các acid béo tự do, gây ra một dòng thác viêm dẫn đến tổn thương tế bào nang và mao mạch tụy.

Việc điều trị hiện nay đối với bệnh VTC do tăng TG máu bao gồm nhiều biện pháp như nuôi dưỡng, dịch truyền tĩnh mạch, thuốc giảm đau (nếu cần

thiết) và các biện pháp hồi sức khác, nhưng quan trọng nhất là làm giảm nồng độ TG nhanh chóng. Phương pháp TPE là chiến lược điều trị bệnh VTC do tăng TG máu nặng hiệu quả. Theo hướng dẫn của Hiệp hội Thảm tách máu Hoa Kỳ (ASFA-2019), chỉ định TPE cho BN VTC do tăng TG máu là chỉ định loại III, nhóm 1C. TPE có thể làm giảm từ 68,5 - 85,4% nồng độ TG huyết thanh ($p < 0,001$) trong lần đầu tiên [3, 4, 5]. Tại Việt Nam, nhiều nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả tương tự của TPE [6, 7]. TPE có thể sử dụng nhiều dung dịch bao gồm huyết tương tươi đông lạnh, albumine 5% và các dịch cao phân tử. Trong đó, huyết tương tươi

đông lạnh là dung dịch phù hợp với sinh lý của cơ thể; nó có thể thay thế tất cả các thành phần trong huyết tương của BN nên không gây ra tình trạng thiếu hụt và chi phí thấp hơn so với các dung dịch khác. Tuy nhiên, huyết tương tươi đông lạnh cũng gây ra các tác dụng không mong muốn như phản ứng dị ứng, phản vệ, phù phổi cấp, rối loạn điện giải hay lây truyền các bệnh truyền nhiễm. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Đánh giá kết quả của phương pháp TPE bằng huyết tương tươi đông lạnh trong điều trị BN VTC do tăng TG máu.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 25 BN từ 18 tuổi vào Khoa Cấp cứu và Hồi sức tích cực, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, được chẩn đoán VTC do tăng TG có chỉ định TPE bằng huyết tương tươi đông lạnh từ ngày 01/01 - 30/6/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN được chẩn đoán VTC theo Hướng dẫn Chẩn đoán và Xử trí Hồi sức tích cực năm 2015 của Bộ Y tế [8]: Lâm sàng thấy cơn đau bụng điển hình; lipase máu tăng cao > 3 lần; chụp cắt lớp vi tính thấy hình ảnh viêm tụy cấp; TG máu $> 11,3$ mmol/L.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: Các bệnh án điện tử không có đầy đủ dữ liệu; VTC do nguyên nhân khác như sỏi mật, giun chui ống mật, chấn thương.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu hồi cứu thông qua bệnh án điện tử.

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu*: Chọn mẫu thuận tiện. Dữ liệu được thu thập từ ngày 01/01 - 30/6/2024. Tổng cộng có 25 BN thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn.

* *Biến số nghiên cứu*: Đặc điểm nhân khẩu học: Tuổi, giới tính, BMI và tiền sử bệnh; đặc điểm lâm sàng: Đau, VAS, buồn nôn/nôn, chướng bụng, bí trung tiện, biến chứng và mức độ VTC (theo Balthaza E); đặc điểm cận lâm sàng: Điểm CTSI, nồng độ Lipase, nồng độ TG lúc vào viện - ra viện, trước và sau TPE; kết quả TPE: Số lần thực hiện và biến chứng của TPE, tỷ lệ tử vong, thời gian nằm hồi sức, thời gian nằm viện, chi phí.

* *Quy trình TPE*:

Bước 1: BN nghi ngờ VTC có triệu chứng đau bụng, buồn nôn/nôn, chướng bụng.

Bước 2: Làm xét nghiệm Lipase, TG, siêu âm, chụp cắt lớp vi tính.

Bước 3: Chỉ định TPE với thể tích huyết tương tươi đông lạnh được tính theo công thức: $V = [100 - \text{Hematocrite người bệnh (\%)}] \times 0,7 \times \text{cân nặng BN}$.

Bước 4: Thực hiện TPE: Kiểm tra hồ sơ và BN, thiết lập đường vào mạch máu và vòng tuần hoàn ngoài cơ thể; kết nối; theo dõi lâm sàng các dấu hiệu sinh

tồn và thông số máy lọc (tốc độ máu, tốc độ dịch thay thế, áp lực xuyên màng...) theo bảng theo dõi lọc máu; xử trí các tai biến gồm hạ thân nhiệt, rối loạn điện giải, tụt huyết áp, các phản ứng dị ứng...

Bước 5: Làm lại xét nghiệm TG.

* *Xử lý số liệu*: Số liệu sau khi thu thập được nhập vào phần mềm Excel, sau đó được phân tích bằng phần mềm SPSS 16.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các quy định về y đức hiện hành tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Số liệu được Ban Lãnh đạo Khoa Cấp cứu và Hội sức tích cực, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích cá nhân hay tập thể nào liên quan đến nội dung bài.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi, $\bar{X} \pm SD$		42,4 $\pm$ 9,2	
BMI (kg/m ²), $\bar{X} \pm SD$		23,4 $\pm$ 3,0	
Giới tính	Nam	20	80,0
	Nữ	5	20,0
Tiền sử bệnh	Lạm dụng rượu	13	52,0
	Viêm tụy cấp	13	52,0
	Rối loạn lipid máu	10	40,0
	Đái tháo đường	3	12,0
	Gút	3	12,0
	Khác	6	24,0

Độ tuổi trung bình và BMI của đối tượng nghiên cứu lần lượt là 42,4 kg/m² và 23,4 kg/m². Đa phần đối tượng nghiên cứu là nam giới (80%). Lạm dụng rượu, VTC và rối loạn lipid máu là các tiền sử thường gặp nhất của đối tượng nghiên cứu với tỷ lệ lần lượt là 52%, 52% và 40%.

2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của BN viêm tụy cấp do tăng TG máu**Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng của BN VTC.**

	Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Đau	Có	25	100
	Không	0	0
Mức độ đau theo VAS	Nhẹ (0 - 3 điểm)	0	0
	Vừa (4 - 6 điểm)	15	60,0
	Nặng (≥ 7 điểm)	10	40,0
Buồn nôn/nôn	Có	16	64,0
	Không	9	36,0
Chướng bụng	Có	17	68,0
	Không	8	32,0
Bí trung tiện	Có	8	32,0
	Không	17	68,0
Biến chứng của VTC	Suy hô hấp	1	4,0
	Suy hô hấp và suy thận	3	12,0
Mức độ VTC (theo Balthazar E)	C	3	12,0
	D	6	24,0
	E	16	64,0

100% BN có triệu chứng đau và đau từ mức độ vừa trở lên. Đa số BN xuất hiện triệu chứng buồn nôn/nôn và chướng bụng. Hầu hết đối tượng nghiên cứu có mức độ VTC nặng (theo Balthazar E, 64,0%).

Bảng 3. Đặc điểm cận lâm sàng của BN VTC.

Chỉ số	$\bar{X} \pm SD$	p
Điểm CTSI	4,74 $\pm$ 2,03	
Lipase	828,45 $\pm$ 969,64 U/L	
TG lúc vào viện	59,8 $\pm$ 23,4 mmol/L	0,02
TG lúc ra viện	3,9 $\pm$ 1,9 mmol/L	
TG trước TPE	56,6 $\pm$ 25,3 mmol/L	< 0,01
TG sau TPE	7,3 $\pm$ 5,8 mmol/L	

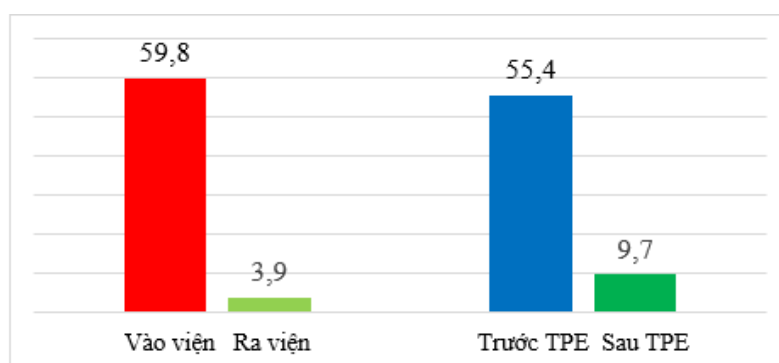
Điểm CTSI trung bình là 4,74. Nồng độ Lipase và TG trước TPE đều cao gấp nhiều lần so với mức bình thường. Việc thay đổi nồng độ TG đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. Kết quả của TPE ở BN viêm tụy cấp do tăng TG máu

Bảng 4. Kết quả của TPE.

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Số lần TPE	1 lần	22
	2 lần	3
Biến chứng của TPE	Không	14
	Mẫn ngứa	11
Tỷ lệ tử vong	0	0

Đa số BN (56,0%) xảy ra tình trạng mẫn ngứa và thực hiện một lần TPE (88,0%). Không có BN nào tử vong.

**Biểu đồ 1.** Kết quả thay đổi nồng độ TG máu.

Trước và sau TPE, nồng độ TG giảm nhanh.

Bảng 5. Thời gian điều trị và chi phí nằm viện.

Đặc điểm	$\bar{X} \pm SD$	Khoảng giá trị
Thời gian nằm ICU (ngày)	4,9 $\pm$ 4,6	1 - 20
Thời gian nằm viện (ngày)	9,9 $\pm$ 6,0	3 - 26
Viện phí (triệu đồng)	48,5 $\pm$ 53,2	20,7 - 230,1

Thời gian nằm tại ICU là 4,9 ngày và tổng thời gian nằm viện là 9,9 ngày. Tổng viện phí trung bình khoảng 48,5 triệu/BN.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu phần lớn là nam giới (80,0%), độ tuổi trung bình là 42,4 và BMI trung bình là 23,4 kg/m². Tuổi trung bình trong nghiên cứu này cao hơn trong nghiên cứu của Phạm Ngọc Kiều (42,4 so với 38,9) và tương đương với tuổi của đối tượng nghiên cứu của Phan Thái Sơn là 42 [6, 7]. Phần lớn đối tượng trong cả ba nghiên cứu đều là nam giới (> 70%). BMI trong nghiên cứu này thấp hơn khá nhiều so với nghiên cứu của Nawaz, Click, Fei và Zhou vì vóc dáng người Việt Nam thường nhỏ hơn so với các nước phát triển [2, 3, 5, 9]. Lạm dụng rượu (52,0%), VTC trước đó (52,0%) và rối loạn lipid máu (40%) là những tiền sử thường gặp trong nhóm BN VTC này. Kết quả này cũng tương đồng với nhiều nghiên cứu trước đó của Nawaz, Click và Araz, các nguyên nhân chính gây ra

VTC là do rối loạn lipid máu, lạm dụng rượu [2, 3, 4]. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu có thêm nguyên nhân thường gặp là đái tháo đường, nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 12% BN mắc đái tháo đường [2, 3, 4, 7].

2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Đau bụng (100%), buồn nôn/nôn (64,0%) và chướng bụng (68,0%) là các triệu chứng lâm sàng thường gặp trong nghiên cứu này. Các triệu chứng này tương đồng với nghiên cứu của Phan Thái Sơn và cũng là các triệu chứng điển hình của VTC [7].

Trong tổng số 25 BN, có 4 BN xuất hiện biến chứng nặng của VTC. Trong đó, suy hô hấp cần phải đặt ống nội khí quản để thở máy là 1 BN (4%) và 3 BN xuất hiện cả suy hô hấp và suy thận cần phải lọc máu (12%). Nghiên cứu của Araz báo cáo có 4 BN suy thận cấp (21,1%) và 3 BN suy hô hấp cần phải thở máy (15,8%) [4]. Nghiên cứu của

Phan Thái Sơn báo cáo tỷ lệ BN phải thở máy và lọc máu liên tục rất cao, lần lượt là 54,8% và 67,7% [7]. Sự khác biệt này là do mức độ nặng và diễn biến của BN VTC khác nhau.

Hầu hết đối tượng nghiên cứu có mức độ VTC nặng (theo Balthazar E, 64,0%). Điểm CTSI trung bình là $4,74 \pm 2,03$. Trong nghiên cứu của Araz, mức độ VTC nặng theo thang điểm Balthazar E được chia thành hai nhóm bao gồm nhóm nhẹ (A - C) và mức độ nặng (D và E) chiếm 47,4%, điểm CTSI trung bình là $2,4 \pm 0,6$ [4]. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của Zhou, điểm CTSI là $5,1 \pm 0,9$, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi vì đối tượng nghiên cứu của Zhou là những BN VTC nặng [9].

Nồng độ Lipase máu trung bình của các BN VTC trong nghiên cứu này là 828,45 UI/L, cao hơn trong nghiên cứu của Phạm Ngọc Kiều là 623 UI/L nhưng thấp hơn trong nghiên cứu của Phan Thái Sơn là 1.093 UI/L [6, 7]. Các nồng độ Lipase này đều đạt tiêu chuẩn chẩn đoán VTC.

3. Kết quả thay huyết tương

Nồng độ TG trước TPE trung bình trong nghiên cứu này là 55,4 mmol/L, tương đương 997,2 mg/dL (từ 11,6 - 104,62 mmol/L). Nồng độ TG giảm trung bình 82,5% sau lần đầu thực hiện TPE trong nghiên cứu này. Kết quả này

cao hơn một số nghiên cứu tương tự. Tác giả Carr và CS báo cáo 137 BN VTC có mức TG trung bình là 3.224 mg/dL (phạm vi: 1.160 - 9.767 mg/dL), trước TPE đã giảm xuống mức 974 mg/dL (phạm vi giảm 239 - 3.407) sau lần đầu TPE tương đương với mức giảm 69,6% [1]. Tác giả Fei và CS cũng cho rằng TPE là phương pháp hiệu quả làm giảm nhanh nồng độ TG. Nồng độ TG giảm trung bình là 2673,2 mg/dL với tỷ lệ giảm trung bình tương ứng là 60,3%, dao động từ 14,6 - 84,9%. Mức TG giảm 68,5% đã được ghi nhận sau lần đầu TPE [5]. Tác giả Araz và CS cho thấy nồng độ TG giảm 78,5% sau lần đầu thực hiện TPE [4]. Tác giả Click và CS cũng báo cáo hiệu quả của phương pháp TPE với nồng độ TG giảm 85,4% [3]. Với các kết quả này, một lần nữa phương pháp TPE được chứng minh là có hiệu quả làm giảm nhanh nồng độ TG.

Trong tổng số 25 BN, có 11 BN xuất hiện biến chứng mất ngủ với các mức độ và ở nhiều vị trí khác nhau. Tuy nhiên, BN vẫn được tiếp tục thực hiện TPE sau khi tiêm diphenylhydramin và methylpredisolone. Tác giả Fei và CS cũng báo cáo không có biến chứng nghiêm trọng nào xảy ra khi thực hiện TPE [5]. Tác giả Araz báo cáo có 2 trường hợp xảy ra biến chứng nhẹ như trong truyền máu và không có tác dụng phụ nặng xảy ra [4]. Chúng tôi khuyến

cáo nên bắt đầu TPE với thể tích nhỏ và tăng dần theo thời gian để hạn chế các biến chứng mẫn ngứa có thể xảy ra khi thực hiện TPE bằng huyết tương tươi đông lạnh. Đặc biệt, nghiên cứu của chúng tôi không có BN nào tử vong giống với nghiên cứu của Phạm Ngọc Kiều và Fei [5, 6]. Tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Phan Thái Sơn (6,45%), Zhou (21,3%) và Nawaz (7,0%) [2, 7, 9].

Thời gian BN nằm viện trung bình là $9,9 \pm 6,0$ ngày, trong đó thời gian nằm tại Khoa Cấp cứu và Hồi sức tích cực, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội là $4,9 \pm 4,6$ ngày. Trong nghiên cứu của Phan Thái Sơn, thời gian điều trị là 29 ngày, Zhou là 22,5 ngày [9], Nawaz là 10 ngày (5 - 22 ngày) [2] và Fei là 18,9 ngày (4 - 53 ngày) [5]. Như vậy, thời gian nằm viện của BN VTC trong các nghiên cứu có sự dao động khá lớn. Thời gian nằm viện trong nghiên cứu này và nghiên cứu của Nawaz là tương đương và bằng khoảng 1/2 thời gian trong nghiên cứu của Zhou, Fei và Phan Thái Sơn. Thời gian điều trị tại Khoa Cấp cứu và Hồi sức tích cực tương đương với nghiên cứu của Phạm Ngọc Kiều (4 ngày) [6].

Viện phí trung bình của các BN là 48,5 triệu VNĐ. 3 BN nặng có mức viện phí lần lượt là 230 triệu, 182 triệu và 135 triệu VNĐ. Trong nghiên cứu của Zhou trên các BN VTC nặng thì mức

viện phí trung bình khoảng 230 triệu VNĐ (64920,73 Nhân Dân Tỷ) [9]. Những BN VTC nặng sẽ phải chi trả viện phí gấp nhiều lần so với những BN nhẹ hơn.

KẾT LUẬN

Thay huyết tương là phương pháp điều trị hiệu quả làm giảm nhanh nồng độ TG và an toàn (giảm 82,5% nồng độ TG sau TPE và 56% chỉ thấy mẫn ngứa) cho BN bị VTC do tăng TG máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, Zyromski NJ. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? *Pancreatology*. 2016; 16(4):469-476. DOI: 10.1016/j.pan.2016.02.011.
2. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, et al. Elevated serum Triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2015; 110(10):1497. DOI:10.1038/ajg.2015.261.
3. Click B, Ketchum AM, Turner R, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D. The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology*. 2015; 15(4):313-320. DOI: 10.1016/j.pan.2015.02.010.

4. Araz F, Bakiner OS, Bagir GS, Soydas B, Ozer B, Kozanoglu I. Continuous insulin therapy versus apheresis in patients with hypertriglyceridemia-associated pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022; 34(2):146. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002025.
5. Fei F, Boshell N, Williams LA. Predictability and efficacy of therapeutic plasma exchange for hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. *Transfus Apher Sci*. 2020; 59(2):102699. DOI: 10.1016/j.transci.2019.102699.
6. Phạm Ngọc Kiều. Hiệu quả thay huyết tương ở bệnh nhân viêm tụy cấp do tăng triglyceride máu tại Khoa ICU Bệnh viện Đa khoa trung tâm An Giang. *Tạp Chí Dược học Cần Thơ*. 2024; (70):8-12. DOI: 10.58490/ctump.2024i70.2093.
7. Phan Thái Sơn, Hoàng Văn Quang. Đánh giá hiệu quả thay huyết tương bằng huyết tương tươi đông lạnh trong điều trị viêm tụy cấp do tăng triglyceride máu tại Bệnh viện Chợ Rẫy. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023; 533(1B). DOI: 10.51298/vmj.v533i1B.7830.
8. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí hội sức tích cực. Quyết định số 1493/QĐ-BYT ngày 22/4/2015.
9. Zhou W, Liu Q, Wang Z, Yao L, Chen J, Yang X. Analysis of the clinical profile and treatment efficiency of hyperlipidemic acute pancreatitis. *Lipids Health Dis*. 2024; 23(1):70. DOI: 10.1186/s12944-024-02057-5.

**ĐẶC ĐIỂM KHÁNG THỂ KHÁNG HLA TRƯỚC GHÉP
VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ
Ở BỆNH NHÂN TRƯỚC GHÉP THẬN**

Nguyễn Thị Thu Hà^{1}, Lê Việt Thắng¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu đặc điểm kháng thể kháng HLA (panel reactive antibodies - PRA) trước ghép và phân tích mối liên quan với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân (BN) trước ghép thận. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 152 BN ghép thận được nhận thận từ người cho sống và theo dõi sau ghép tại Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y từ tháng 4/2018 - 4/2021. **Kết quả:** Tỷ lệ PRA (+) trước ghép là 31,6%. Tỷ lệ trung bình PRA và tỷ lệ PRA $\geq 10\%$ ở BN nữ cao hơn BN nam ($p < 0,05$). Những BN có tiền sử truyền máu và mang thai có nguy cơ xuất hiện PRA (+) trước ghép cao hơn đáng kể so với những BN không có tiền sử truyền máu và thai kỳ ($p < 0,01$). Không thấy mối liên quan giữa tỷ lệ PRA trước ghép với tuổi của BN ($p > 0,05$). **Kết luận:** Tỷ lệ PRA (+) trước ghép tương đối cao, được ghi nhận ở 31,6% trường hợp. Truyền máu và thai kỳ là những yếu tố nguy cơ chính có liên quan đến sự hình thành PRA ở BN trước ghép thận.

Từ khóa: Kháng thể kháng HLA trước ghép; PRA; Ghép thận.

**CHARACTERISTICS OF PRE-TRANSPLANT ANTI-HLA ANTIBODIES
AND THEIR ASSOCIATION WITH SOME FACTORS IN PATIENTS
PRIOR TO KIDNEY TRANSPLANTATION**

Abstract

Objectives: To investigate the pre-transplant anti-HLA antibodies (panel reactive antibodies - PRA) and analyze their association with various factors in pre-kidney transplant patients. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 152 patients receiving a kidney from a living donor and post-transplant

¹Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thu Hà (drthuha103@gmail.com)

Ngày nhận bài: 05/12/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 04/5/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1118>

follow-up at Military Hospital 103, Vietnam Military Medical University, from April 2018 to April 2021. **Results:** The prevalence of pre-transplant PRA (+) was 31.6%. Female patients exhibited a higher mean percentage of PRA and a more significant proportion of cases with PRA $\geq 10\%$ compared to male patients ($p < 0.05$). Patients who had received blood transfusions and pregnancy had significantly higher odds of developing PRA (+) than those without a transfusion history and pregnancy ($p < 0.01$). No significant correlation was observed between pre-transplant PRA levels and age ($p > 0.05$). **Conclusion:** Pre-transplant PRA (+) prevalence is relatively high, observed in 31.6% of cases. Blood transfusion and pregnancy are recognized as significant risk factors associated with the induction of PRA in patients preparing for kidney transplantation.

Keywords: Pre-transplant anti-HLA antibodies; Panel reactive antibodies; Kidney transplantation.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thận mạn tính giai đoạn 5 là hậu quả cuối cùng của nhiều bệnh lý mạn tính và ngày càng trở thành gánh nặng cho ngành y tế. Hiện nay, ghép thận được xem là phương pháp điều trị tối ưu cho BN bệnh thận mạn tính giai đoạn cuối, mang lại nhiều ưu điểm vượt trội và cải thiện tiên lượng cho BN. So với phương pháp lọc máu chu kỳ, ghép thận đã mang lại cho BN chất lượng cuộc sống tốt hơn và tuổi thọ cao hơn. Trên thực tế, nhiều nghiên cứu đã chứng minh ghép thận là lựa chọn điều trị tối ưu cho BN ở mọi lứa tuổi so với lọc máu chu kỳ [1]. Mức độ hoà hợp miễn dịch là yếu tố then chốt trong ghép tạng nói chung và ghép thận nói riêng, ảnh hưởng đáng kể đến tỷ lệ thành công của ca ghép và kéo dài tuổi thọ của mảnh ghép. Trong ghép tạng nói chung và ghép

thận nói riêng, nhóm máu ABO và kháng nguyên bạch cầu người (human leucocyte antigen - HLA) là hai yếu tố miễn dịch quan trọng [2]. Trong quy trình sàng lọc, để đánh giá nguy cơ miễn dịch trước ghép thận ở BN bắt buộc phải thực hiện xét nghiệm PRA trước ghép. Những BN có PRA (+) trước ghép và tỷ lệ PRA cao phải đối mặt với hai bất lợi chính là thời gian chờ ghép kéo dài và nguy cơ mảnh ghép thất bại cao hơn, từ đó ảnh hưởng xấu đến sự sống còn của mảnh ghép. Hiện nay tại Việt Nam, có rất ít nghiên cứu về đặc điểm PRA trước ghép và các yếu tố liên quan đến sự hình thành của các kháng thể. Vì vậy, nghiên cứu được tiến hành nhằm: *Nghiên cứu đặc điểm PRA trước ghép và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở BN trước ghép thận.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 152 BN mắc bệnh thận mạn tính giai đoạn cuối, có chỉ định ghép thận, được đánh giá trước ghép tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 4/2018 - 4/2021.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN có chỉ định ghép thận, được đánh giá trước ghép và đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

* *Cỡ mẫu*: Lựa chọn mẫu thuận tiện.

* *Phương pháp thu thập dữ liệu*: Tất cả BN nghiên cứu được xét nghiệm PRA trước ghép bằng công nghệ Luminex. Thực hiện xét nghiệm tại Bộ môn Miễn dịch, Học viện Quân y. Thông tin về một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của BN trước ghép thận được thu thập đầy đủ.

* *Xử lý dữ liệu*: Sử dụng phần mềm IBM SPSS 22.0.

Mô tả dữ liệu: Các biến định tính trong nghiên cứu được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm. Các biến định lượng được biểu thị dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn cho những biến tuân theo phân phối chuẩn.

Phân tích dữ liệu: Tỷ lệ phần trăm được so sánh bằng phép kiểm định Chi-Square hoặc Fisher exact test. Mann-Whitney U test được sử dụng để so sánh giá trị trung vị của hai nhóm độc lập cho các biến không tuân theo phân phối chuẩn. Kruskal-Wallis test được sử dụng để so sánh giá trị trung vị đối với trường hợp nhiều hơn hai nhóm độc lập với các biến phân phối không chuẩn. Mô hình hồi quy logistic đa biến xác định các yếu tố nguy cơ độc lập liên quan đến PRA (+) trước ghép.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức Học viện Quân y phê duyệt, theo Quyết định số 1231/QĐ-HVQY ngày 01/11/2017. Số liệu trong nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Một số đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $39,38 \pm 11,84$, BN nam chiếm tỷ lệ cao hơn BN nữ (57,2%). Nguyên nhân hàng đầu dẫn đến bệnh thận mạn giai đoạn cuối trong nghiên cứu của chúng tôi là viêm cầu thận mạn tính (88,8%). Chỉ số khối cơ thể (BMI) trung bình của BN là $20,17 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$.

2. Đặc điểm tiền miễn cảm trước ghép và tiền sử miễn cảm ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm PRA trước ghép.

	Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
PRA (-)		104	68,4
	< 10%	34	22,4
	≥ 10%	14	9,2
PRA (+)	% PRA	3,5	
	Trung vị (TPV)	(1 - 10,15)	

Trong 152 BN, có 104 BN (68,4%) có kết quả PRA (-) và 34 BN (22,4%) có PRA (+) với tỷ lệ < 10%, PRA (+) ≥ 10% chiếm 9,2% (14/152 BN).

Bảng 2. Phân bố BN theo tiền sử miễn cảm trước khi ghép thận.

	Tiền sử miễn cảm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Không		74	48,7
	Truyền máu	31	20,4
	Mang thai	31	20,4
Có	Truyền máu và mang thai	13	8,5
	Đã ghép thận trước đó	3	2

74/152 BN (48,7%) không có tiền sử miễn cảm trước ghép. Tiền sử truyền máu và mang thai của nhóm nghiên cứu chiếm tỷ lệ bằng nhau (20,4%). Có 3 BN (2%) đã từng ghép thận trước đó.

3. Mối liên quan giữa PRA trước ghép và một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở nhóm BN nghiên cứu

Bảng 3. Mối liên quan giữa PRA trước ghép và giới tính (n = 152).

	PRA	Nam (n = 87)	Nữ (n = 65)	p
PRA (-)		65 (74,7)	39 (60)	> 0,05 ^a
PRA (+)		22 (25,3)	26 (40)	
	PRA	2	6,9	< 0,01 ^b
	Trung vị (TPV)	(1 - 4,75)	(2,75 - 11,65)	
PRA (+)				< 0,05 ^a
(n = 48)	< 10%	19 (86,4)	15 (57,7)	
	≥ 10%	3 (13,6)	11 (42,3)	

(a: Chi-square test; b: Mann-Whitney U test)

Tỷ lệ PRA ở nữ giới là 6,9%, cao hơn so với nam giới (2%) ($p < 0,01$). Bên cạnh đó, tỷ lệ nữ giới có PRA $\geq 10\%$ cũng cao hơn rõ rệt so với nam giới (42,3% so với 13,6%; $p < 0,05$).

Bảng 4. Mối liên quan giữa PRA trước ghép và tuổi ($n = 152$).

PRA	< 30 (n = 31)	30 - 39 (n = 54)	40 - 49 (n = 36)	50 - 59 (n = 20)	≥ 60 (n = 11)	P
PRA (-)	20 (64,5)	38 (70,4)	27 (75)	12 (60)	7 (63,6)	$> 0,05^a$
PRA (+)	11 (35,5)	16 (29,6)	9 (25)	8 (40)	4 (36,4)	
PRA	1	3,5	7,95	6,5	3	$> 0,05^b$
Trung vị (TPV)	(1 - 4)	(1 - 10)	(5,9 - 12)	(1,25 - 13,9)	(1,5 - 7,5)	
PRA (+) (n = 48)	< 10%	9 (81,8)	12 (75)	5 (55,6)	4 (50)	$> 0,05^c$
	$\geq 10\%$	2 (18,2)	4 (25)	4 (44,4)	4 (50)	

(a: Chi-square test; b: Kruskal-Wallis test; c: Fisher's exact test)

Không có mối liên quan giữa PRA trước ghép và tuổi ($p > 0,05$).

Bảng 5. Mối liên quan giữa PRA trước ghép và truyền máu ($n = 152$).

PRA	Truyền máu (n = 44)	Không TM (n = 108)	OR, p
PRA (-)	23 (52,3)	81 (75)	$p < 0,01^a$
PRA (+)	21 (47,7)	27 (25)	OR = 2,739
PRA	4	3	$> 0,05^b$
Trung vị (TPV)	(1,5 - 10,6)	(1 - 10)	
PRA (+) (n = 48)	< 10%	14 (66,7)	$p > 0,05^a$
	$\geq 10\%$	7 (33,3)	OR = 1,429

(a: Chi-square test; b: Mann-Whitney U test; TM: Truyền máu)

BN có tiền sử truyền máu có tỷ lệ xuất hiện PRA (+) là 47,7%, cao hơn so với nhóm không truyền máu (25%), sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,01$. Khả năng có PRA (+) ở nhóm BN đã truyền máu cao gấp 2,739 lần so với nhóm chưa từng truyền máu ($p < 0,01$). Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tỷ lệ PRA trung bình và tỷ lệ có PRA $\geq 10\%$ ($p > 0,05$).

Bảng 6. Mối liên quan giữa PRA trước ghép và mang thai ở BN nữ (n = 65).

PRA		Đã từng mang thai (n = 44)	Chưa từng mang thai (n = 21)	OR, p
PRA (-)		25 (56,8)	14 (66,7)	p > 0,05 ^a
PRA (+)		19 (43,2)	7 (33,3)	OR = 1,52
PRA (+) (n = 26)	PRA	10	2	< 0,005 ^b
	Trung vị (TPV)	(4 - 14)	(1 - 3)	
	< 10%	8 (42,1)	7 (100)	p > 0,05 ^a
	≥ 10%	11 (57,9)	0 (0)	OR = N/A

(a: Chi-square test; b: Mann-Whitney U test)

BN nữ có tiền sử mang thai có tỷ lệ % PRA (+) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chưa từng mang thai (p < 0,005). Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tỷ lệ PRA (p > 0,05).

Bảng 7. Hồi quy logistic đa biến các yếu tố liên quan đến PRA (+) trước ghép.

Yếu tố	OR	95% CI	p
Truyền máu trước ghép	2,948	1,37 - 6,347	< 0,01 ^a
Tiền sử mang thai	2,339	1,076 - 5,085	< 0,05 ^a

(a: Multivariate Logistic Regression)

Truyền máu trước ghép và tiền sử mang thai là hai yếu tố độc lập liên quan đến xuất hiện PRA (+) trước ghép (p < 0,05).

BÀN LUẬN

Tỷ lệ BN có PRA (-) trong nghiên cứu là 68,4%, PRA (+) chiếm 31,6%. Tất cả BN trong nghiên cứu của chúng tôi đều có tỷ lệ PRA (+) ≤ 20%. Khi nghiên cứu trên 86 BN ghép thận, tác giả De Sousa MV và CS (2018) thấy tỷ

lệ BN có PRA (-) là 25,6%, PRA (+) nhưng DSA (-) là 50% [3].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm BN không có tiền sử mãn cảm chiếm 48,7% và BN có tiền sử truyền máu, mang thai và ghép tạng trước đó chiếm 51,3%. Tiền sử mãn cảm ở BN

trước ghép thận là một trong những yếu tố miễn dịch bất lợi. Truyền máu, mang thai và ghép tạng trước đó của BN là những yếu tố dẫn tới sự hình thành sẵn PRA trong huyết tương của người nhận, có thể là PRA đặc hiệu với người cho. Sự hiện diện của các PRA đặc hiệu với người cho từ trước được coi là yếu tố nguy cơ gây thải ghép tối cấp hoặc thải ghép cấp tính, dẫn đến mất mảnh ghép. Ở BN chờ ghép, xét nghiệm PRA cần được sàng lọc ít nhất 3 tháng 1 lần, nếu BN được truyền máu hoặc chế phẩm máu, cần lặp lại xét nghiệm sau 14 và 28 ngày [4].

Trong bảng 3, chúng tôi tìm hiểu mối liên quan giữa PRA với một số yếu tố như giới tính, tuổi, truyền máu và mang thai, kết quả cho thấy BN nữ có tỷ lệ PRA trung bình và tỷ lệ PRA $\geq 10\%$, cao hơn BN nam, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Các BN trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ truyền máu và mang thai cao ở nhóm BN nữ, đây là những yếu tố thuận lợi thúc đẩy sự xuất hiện các kháng thể lưu hành sẵn trong huyết thanh. Kết quả bảng 5 cho thấy tỷ lệ BN có PRA (+) ở nhóm có tiền sử truyền máu là 47,7%, cao hơn rõ rệt so với nhóm không truyền máu (25%), với $p < 0,01$. Khả năng xuất hiện PRA (+) ở BN có tiền sử truyền máu cao gần gấp 3 lần so với BN không truyền máu (OR = 2,793; $p < 0,01$). Bên cạnh đó, nhóm

BN nữ có tiền sử mang thai có tỷ lệ PRA trung bình cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chưa từng mang thai, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (Bảng 6). Trong nghiên cứu của chúng tôi không thấy mối liên quan giữa tuổi với PRA trước ghép ($p > 0,05$) (Bảng 4). Tác giả Obrador GT và CS (2013) nhận thấy tỷ lệ BN nữ có PRA (+) trước ghép cao hơn BN nam, đặc biệt là những người đã từng mang thai [5]. Các kết quả tương tự cũng được ghi nhận bởi tác giả Alagoz S và CS (2019) nhận thấy tỷ lệ phụ nữ có tiền sử mang thai trong nhóm PRA (+) là 60%, cao hơn so với nhóm PRA (-) là 33,3% [6].

Khi phân tích hồi quy logistic một số yếu tố trước ghép liên quan đến PRA (+), kết quả cho thấy tiền sử truyền máu và mang thai là các yếu tố độc lập liên quan đến sự xuất hiện PRA (+) trước ghép. Kết quả của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Ayna TK và CS (2011) cho thấy những BN có tiền sử truyền máu, mang thai, truyền máu kết hợp với thải ghép có tỷ lệ PRA (+) cao hơn [7]. Tỷ lệ miễn cảm ở BN sau truyền máu có thể xảy ra ở 20% BN chờ ghép, làm tăng nồng độ kháng thể và tăng chỉ số cPRA (calculated panel reactive antibody), ảnh hưởng bất lợi đến khả năng tiếp nhận tạng sau ghép [8].

KẾT LUẬN

PRA (+) trước ghép có tỷ lệ là 31,6%, trong đó 22,4% BN có nồng độ kháng thể < 10% và 9,2% BN có nồng độ $\geq 10\%$. Tỷ lệ PRA trung bình và tỷ lệ BN có nồng độ kháng thể $\geq 10\%$ ở BN nữ cao hơn so với BN nam ($p < 0,05$). Lịch sử truyền máu và mang thai được xác định là các yếu tố liên quan đến sự xuất hiện của PRA (+) trước ghép. Nguy cơ xuất hiện PRA (+) ở BN có tiền sử truyền máu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không truyền máu (OR = 2,793; $p < 0,01$). Không có mối liên quan giữa PRA trước ghép và tuổi của BN ($p > 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ismail N, Hakim RM, Helderman JH. Renal replacement therapies in the elderly: Part II. Renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 1994; 23(1):1-15.
2. Phuong - Thu TP and Phuong - Chi TP. Quick guide to kidney transplantation, Wolters Kluwer, Philadelphia. 2020.
3. De Sousa MV, Gonzalez AC, De Lima Zollner R, et al. Effect of preformed or de novo anti-hla antibodies on function and graft survival in kidney transplant recipients. *Ann Transplant*. 2018; 23:457-466.
4. Bộ Y tế. Hướng dẫn ghép tạng Việt Nam. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2017.
5. Obrador GT and Macdougall IC. Effect of red cell transfusions on future kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8(5):852-860.
6. Alagoz S and Seyahi N. Frequency of human leukocyte antigens and donor specific antibodies in long-term living donor kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2019; 51(7):2302-2307.
7. Ayna TK, Ciftci HS, Isitmangil G, et al. Flow cytometric crossmatching and panel-reactive antibodies in chronic renal failure patients. *Transplant Proc*. 2011; 43(3):805-808.
8. Leffell MS, Kim D, Vega RM, et al. Red blood cell transfusions and the risk of allosensitization in patients awaiting primary kidney transplantation. *Transplantation*. 2014; 97(5):525-533.

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ GIÁ TRỊ MỘT SỐ THÔNG SỐ VIÊM Ở BỆNH NHÂN
UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN**

***Phạm Thị Kim Nhung^{1*}, Phạm Xuân Đình¹, Tạ Bá Thắng¹
Đào Ngọc Bằng¹, Nguyễn Thị Xuyên¹, Đinh Ngọc Duy²***

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các thông số viêm (NLR, PLR và SII) ở bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn muộn. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu, mô tả cắt ngang trên 109 BN được chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn muộn (IIIB, IIIC, IV), điều trị nội trú tại Trung tâm Nội Hô hấp, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2019 - 9/2024. **Kết quả:** Tuổi trung bình mắc UTPKTBN là $65,43 \pm 12,09$, nam giới chiếm ưu thế. Triệu chứng lâm sàng chủ yếu là ho (86,33%) và đau ngực (53,33%). Các cơ quan thường di căn gồm màng phổi (42,20%), phổi đối bên (22,93%), ổ bụng (19,27%) và xương (18,35%). 79,82% BN ở giai đoạn IV, trong đó 75,23% là ung thư biểu mô tuyến. Trên phim chụp cắt lớp vi tính (CLVT) ngực, tổn thương phổ biến là bóng mờ dạng tròn (92/109) và tràn dịch màng phổi (50/109). Giá trị trung vị của NLR là 3,467 (khoảng từ 0,739 - 36,943), PLR và SII lần lượt là 166,379 và 981,167 (khoảng từ 35,494 - 1.127,027 và 232,214 - 14.831,676). **Kết luận:** BN UTPKTBN giai đoạn muộn chủ yếu là nam giới, tuổi cao, có triệu chứng lâm sàng đa dạng và thường là ung thư biểu mô tuyến. Các hình ảnh trên CLVT ngực thường gặp là bóng mờ tròn và tràn dịch màng phổi. Các chỉ số viêm NLR, PLR và SII có giá trị trung vị lần lượt là 3,467; 166,379 và 981,167.

Từ khoá: Ung thư phổi không tế bào nhỏ; Tỷ lệ bạch cầu trung tính trên bạch cầu lympho (NLR); Tỷ lệ tiểu cầu trên bạch cầu lympho (PLR); Chỉ số viêm - miễn dịch toàn thân (SII).

¹Bộ môn - Trung tâm Nội Hô hấp, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Hệ 2, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Phạm Thị Kim Nhung (phamthikimnhung@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 17/02/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/4/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1217>

CLINICAL, PARACLINICAL CHARACTERISTICS AND INFLAMMATION SCORES IN PATIENTS WITH LATE STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Abstract

Objectives: To describe clinical and paraclinical characteristics and some inflammatory scores (NLR, PLR, SII) in patients with late stage non-small cell lung cancer. **Methods:** A retrospective and prospective, cross-sectional study was conducted on 109 patients diagnosed with late stage non-small cell lung cancer at the Respiratory Center, Military Hospital 103, from January 2019 to September 2024. **Results:** The mean age of patients was 65.43 ± 12.09 years, with a higher proportion of males. Patients have a variety of clinical symptoms, the most common clinical symptoms being cough (86.33%) and chest pain (53.33%). The most common sites of metastasis were the pleura (42.20%), contralateral lung (22.93%), abdomen (19.27%), and bones (18.35%). 79.82% of patients were in stage IV, and adenocarcinoma accounted for 75.23% of the cases. On chest computed tomography (CT), the most frequent findings were pleural effusion (50/109) and round-shaped opacity (92/109). The median value of NLR was 3.467, with a range of 0.739 to 36.943. The median values for PLR and SII were 166.379 and 981.167, respectively, with PLR ranging from 35.494 to 1127.027 and SII from 232.214 to 14831.676. **Conclusion:** Patients with late stage non-small cell lung cancer had a higher rate in males, a high mean age, with diversified clinical symptoms, predominantly adenocarcinoma, and typically present with round-shaped opacity and pleural effusion on chest CT. The median values of NLR, PLR, and SII were 3.467, 166.379, and 981.167, respectively.

Keywords: Non small cell lung cancer; Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR); Platelet to lymphocyte ratio (PLR); Systemic immune-inflammation index (SII).

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) nguyên phát là khối u ác tính, nguồn gốc từ biểu mô phế quản, tiểu phế quản tận, phế nang hoặc các tuyến phế nang. Theo Globocan (2022), UTP đứng đầu trong tổng số ca mắc mới (12,4%) và đứng

đầu tỷ lệ tử vong vì ung thư (18,7%). Trong đó UTPKTBN chiếm tới 85% tổng số ca UTP nói chung [1].

Triệu chứng lâm sàng của UTP giống các bệnh phổi lành tính khác, khi có biểu hiện lâm sàng, khối u đã hoàn tất 3/4 sự phát triển của nó. Vì vậy, UTP

thường được chẩn đoán muộn. Tỷ lệ BN UTP sống > 5 năm còn thấp (25,4%) [2]. Do đó, việc chẩn đoán sớm, tiên lượng bệnh với các biện pháp điều trị rất có ý nghĩa trên lâm sàng. Nhiều nghiên cứu chỉ ra mối quan hệ giữa viêm và bệnh ung thư [3]. Việc nghiên cứu một số thông số viêm ở BN UTP có giá trị trong tiên lượng và đáp ứng điều trị của bệnh. Trong đó, các chỉ số bạch cầu, tiểu cầu, NLR, PLR, SII là những thông số viêm đơn giản, dễ thực hiện trên lâm sàng và có ý nghĩa trong tiên lượng bệnh. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số thông số viêm (NLR, PLR và SII) ở BN UTPKTBN giai đoạn muộn.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 109 BN chẩn đoán xác định là UTPKTBN giai đoạn muộn (IIIB, IIIC, IV) được điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 trong thời gian từ tháng 01/2019 - 9/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN có bằng chứng mô bệnh và hoá mô miễn dịch là UTPKTBN, không đồng mắc ung thư cơ quan khác; BN được chẩn đoán giai đoạn IIIB, IIIC, IV theo bảng phân loại TNM (Tumor Nodes Metastasis) phiên

bản lần thứ 8; BN mới chẩn đoán, chưa điều trị hoá chất, xạ trị, đích hay miễn dịch; BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN có tình trạng nhiễm trùng cấp (nhiễm khuẩn hoặc nhiễm virus tại thời điểm nhập viện; BN đang được điều trị bằng corticoid hệ thống; BN dùng máu và các chế phẩm máu trong thời gian 3 tháng trước khi lấy máu làm xét nghiệm trong nghiên cứu; BN không đầy đủ hồ sơ bệnh án; BN đồng mắc ung thư khác ngoài UTP; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu, mô tả cắt ngang.

* *Phương pháp chọn mẫu*: Chọn mẫu thuận tiện.

* *Cỡ mẫu*: Cỡ mẫu toàn bộ (dựa vào nghiên cứu tất cả các BN đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn, tiêu chuẩn loại trừ và trong khoảng thời gian nghiên cứu).

* *Các biến số nghiên cứu và cách xác định*: BN được khám lâm sàng đánh giá các đặc điểm như tuổi, giới tính, tiền sử hút thuốc, thời gian biểu hiện bệnh, triệu chứng toàn thân, triệu chứng hô hấp, xét nghiệm cận lâm sàng để chẩn đoán xác định bệnh bằng mô bệnh học và chẩn đoán giai đoạn bệnh (PET/CT,

CLVT và cộng hưởng từ). Xét nghiệm máu ngoại vi được lấy tại thời điểm BN nhập viện và chưa được điều trị bằng phương pháp nào.

$NLR = \text{Số lượng tuyệt đối của bạch cầu N} / \text{số lượng tuyệt đối của bạch cầu L}$.

$PLR = \text{Số lượng tuyệt đối của tiểu cầu} / \text{số lượng tuyệt đối bạch cầu L}$.

$SII = \text{Số lượng tiểu cầu} \times \text{số lượng bạch cầu N} / \text{số lượng bạch cầu L}$.

* *Xử lý số liệu*: Số liệu được xử lý bằng phần mềm Excel và phần mềm thống kê SPSS 22.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Quân y 103 theo Quyết định số 4279/QĐ-HVQY, ngày 27/9/2024. Số liệu được Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu. Tất cả BN nghiên cứu đều tự nguyện tham gia nghiên cứu và được bảo mật thông tin, mã hóa số liệu. Việc nghiên cứu chỉ nhằm mục đích chẩn đoán và điều trị, không còn mục đích nào khác.

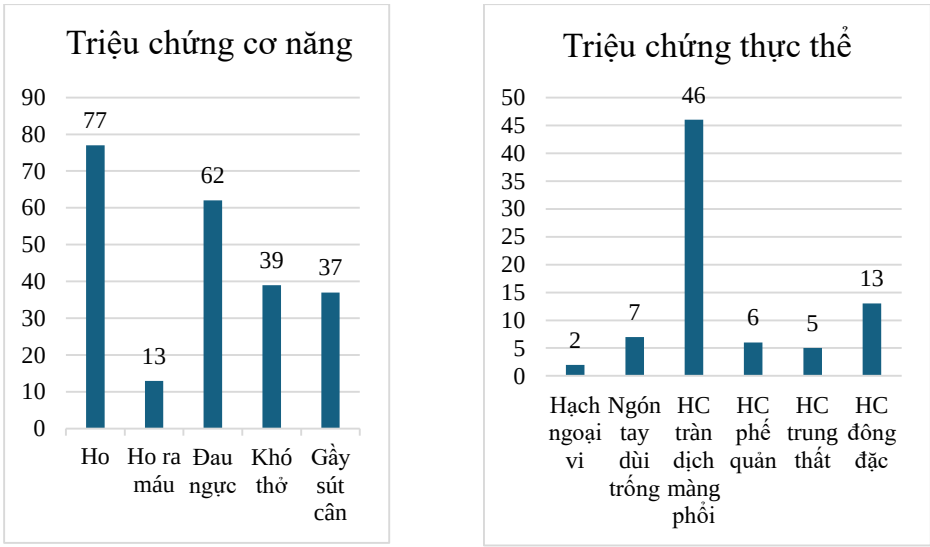
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm chung		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	81	74,31
	Nữ	28	25,69
Tuổi	< 40	02	1,83
	40 - 60	29	26,61
	> 60	78	71,56
	Min - Max: 24 - 96		
Tuổi trung bình: 65,43 ± 12,09			
Tiền sử hút thuốc	Có	56	51,37
	Không	53	48,62

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi > 60 là chủ yếu (71,56%). Độ tuổi trung bình là $65,43 \pm 12,09$; trong đó tuổi nhỏ nhất là 24, tuổi lớn nhất là 96. Trong 109 BN nghiên cứu, nam giới chiếm đa số, tỷ lệ nam/nữ là 2,89/1. Có 51,37% số ca bệnh đã và đang hút thuốc lá, thuốc lào.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ các triệu chứng cơ năng và thực thể.

Các triệu chứng UTP giai đoạn muộn thường gặp là ho, đau ngực, khó thở, gầy sút cân chiếm lần lượt 70,6%, 56,88%, 35,78%, 33,95%. Các triệu chứng ít gặp hơn là có hạch ngoại vi (13,76%); ho máu (11,93%) và ngón tay dùi trống (6,42%). Thăm khám thực thể thường gặp nhất là hội chứng tràn dịch màng phổi (42,20%), hạch ngoại vi (13,76%) và hội chứng đông đặc (11,93%). Ngón tay dùi trống, hội chứng phế quản và hội chứng trung thất ít gặp hơn với tỷ lệ tương ứng là 6,42%, 5,51% và 4,59%.

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng.

Đặc điểm		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Cơ quan di căn xa	Não	06	5,50
	Xương	20	18,35
	Phổi đối bên	25	22,93
	Màng phổi	46	42,20
	Ổ bụng	21	19,27
	Não	06	5,50
Phân loại type mô bệnh	Biểu mô tuyến	82	75,23
	Biểu mô vảy	20	18,35
	Tế bào lớn	01	0,92
	Khác	06	5,50

	Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn bệnh	IIIB	14	12,84
	IIIC	08	7,34
	IV	87	79,82
Hình thái tổn thương trên phim CLVT ngực	Bóng mờ dạng tròn	92	84,44
	Tràn dịch màng phổi	50	45,87
	Xẹp phổi	18	16,51
	Viêm phổi	10	9,17

Tần suất hay gặp di căn là màng phổi (42,20%); phổi đối bên (22,93%), ổ bụng (19,27%) và xương (18,35%). Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô tế bào tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất với 82/109 BN (75,23%). Sau đó là tế bào vảy 20/109 BN (18,35%); tế bào lớn 01/109 BN (0,92%) và 06 BN (5,50%) hỗn hợp tế bào vảy và tế bào tuyến. Có 79,82% (87/109) số BN ở giai đoạn IV tại thời điểm chẩn đoán. Hình thái tổn thương hay gặp trên CLVT ngực là bóng mờ dạng tròn (84,44%), tràn dịch màng phổi (45,87%), xẹp phổi (16,51%), viêm phổi (9,17%).

2. Giá trị thông số NR, PLR, SII ở BN UTPKTBN

Bảng 3. Giá trị của các thông số viêm.

Thông số	Trung vị	Q1 - Q3	Min - max
NLR	3,467	2,222 - 5,189	0,739 - 36,943
PLR	166,379	124,373 - 231,743	35,494 - 1127,027
SII	981,167	595,759 - 1690,988	232,214 - 14831,676

Giá trị trung vị của NLR là 3,467 (min - max: 0,739 - 36,943). Chỉ số PLR và SII có giá trị trung vị lần lượt là 166,379 và 981,167. Giá trị nhỏ nhất và lớn nhất của PLR và SII tương ứng là 35,494 - 1127,027; 232,214 - 14831,676.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình là $65,43 \pm 12,09$; độ tuổi hay gặp nhất là > 60 tuổi (71,56%), trong đó, tuổi nhỏ nhất là 24 và BN lớn tuổi nhất là 96. Trong 109 BN, nam giới

chiếm đa số với tỷ lệ nam/nữ là 2,89/1. Có 51,37% BN đã và đang hút thuốc lá, thuốc lào. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có sự tương đồng với một số nghiên cứu trong nước. Theo tác giả Nguyễn Thị Lan Anh và CS (2017), tuổi trung bình của BN UTP biểu mô tuyến

là $59,6 \pm 9,9$ và tỷ lệ nam/nữ là 2,53 [4]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Đức Nhơn và CS (2021), độ tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là $60,5 \pm 10,15$; trong đó nam giới chiếm ưu thế với tỷ lệ nam/nữ là 1,95 [5].

BN UTP giai đoạn muộn tại thời điểm nhập viện, được chẩn đoán có đa dạng các triệu chứng, về hô hấp, toàn thân và di căn xa. Triệu chứng hô hấp hay gặp nhất là tình trạng ho và đau ngực với tỷ lệ tương ứng 70,6% và 56,88%. Tiếp đó là khó thở (35,78%) và gầy sút cân (33,95%). Thăm khám thực thể thường gặp tràn dịch màng phổi (42,20%); ngón tay dùi trống là triệu chứng ít gặp nhất với 6,42%. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu trong nước của Nguyễn Đức Nhơn và CS (2021), các triệu chứng hay gặp nhất là đau ngực (38,3%); khó thở (20,9%) và ho khan (16,5%) [5]. Sự khác biệt này do nhóm BN nghiên cứu là những BN giai đoạn cuối nên nhiều biểu hiện lâm sàng hơn.

Trong 109 BN UTPKTBN, phân type tế bào tuyến chiếm đa số với 82/109 BN (75,23%), tế bào vảy 20/109 BN (18,35%); tế bào lớn 01/109 BN (0,92%). Có 6 BN mang đồng thời tế bào vảy và tế bào tuyến. Cơ quan di căn hay gặp nhất là màng phổi (42,2%) và phổi đối bên (22,93%) sau đó là ổ bụng (19,27%) và xương (18,35%). Hình thái tổn thương thường gặp nhất trên CLVT

ngực là tràn dịch màng phổi (50/109) và bóng mờ dạng tròn (92/109).

2. Giá trị thông số viêm NLR, PLR, SII trong máu ngoại vi của BN UTPKTBN giai đoạn muộn

Viêm, đặc biệt là viêm mạn tính có liên quan chặt chẽ tới sinh lý bệnh của ung thư. Bạch cầu trung tính không những là hàng rào bảo vệ cho các khối u mà còn ảnh hưởng tới sự biểu hiện các gene của tế bào ung thư, ảnh hưởng tới sự tiến triển của khối u thông qua việc tạo ra các phản ứng oxy hóa khử trong vi mô trường khối u [6]. Tế bào lympho tiết ra các cytokine và chemokine như IFN- γ và yếu tố hoại tử khối u TNF- α gián tiếp góp phần vào phản ứng miễn dịch chống ung thư và trực tiếp tiêu diệt tế bào u [7]. Tiểu cầu không chỉ đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của khối u thông qua việc sản xuất các yếu tố tăng trưởng tế bào bao gồm yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu, yếu tố tăng trưởng β và yếu tố tiểu cầu IV, có thể kích thích sự tăng sinh mạch và tăng trưởng khối u. Tiểu cầu góp phần vào sự kết dính ổn định giữa nội mạc mạch máu và tế bào ung thư, chuyển tế bào ung thư ra khỏi mạch máu. Cùng với đó, tiểu cầu có thể tăng cường sự tăng sinh hình thành khối u bằng cách thúc đẩy sự di chuyển của các tế bào viêm, nó giúp tế bào ung thư dính vào nhau và dính vào tiểu cầu thông qua

quá trình glycosyl hóa bất thường tạo phức hợp glycan - pectin giúp tế bào ung thư thoát khỏi sự tấn công của hệ thống miễn dịch của cơ thể [8]. Bên cạnh đó, công thức máu nói chung và tỷ lệ các loại bạch cầu nói riêng có sự thay đổi, phụ thuộc nhiều yếu tố như tình trạng nhiễm khuẩn, virus, ký sinh trùng, sử dụng corticoid, sử dụng các hoá chất/thuốc có tác dụng không mong muốn ức chế tuỷ xương,... Do đó, các chỉ số viêm mặc dù được chứng minh vai trò sinh lý bệnh trong ung thư nhưng không có tính đặc hiệu trong ung thư cũng như tính đặc hiệu riêng biệt trong từng loại ung thư khác nhau. Đặc biệt, trong một số trường hợp BN UTPKTBN có biểu hiện hội chứng cận u huyết học thì các chỉ số này sẽ có khoảng dao động khá lớn.

Đã có nhiều nghiên cứu chứng minh giá trị tiên lượng của một số marker về viêm với đáp ứng điều trị cũng như sống thêm của UTPKTBN. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị trung vị của NLR, PLR và SII lần lượt là 3,467; 166,379; 981,167. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Jingjing Liu và CS (2019) khi đánh giá giá trị tiên lượng của các chỉ số này trên 44 BN UTPKTBN, cùng ở giai đoạn muộn, được điều trị đơn trị với nivolumab (giá trị điểm cắt của SII, NLR và PLR lần lượt là 603,5; 3,07 và 144) với mối quan

hệ độc lập: SII, NLR và PLR càng thấp - PFS và OS càng dài. Kết quả cũng tương đồng với nghiên cứu của Tong và CS (2017) trên 332 BN UTPKTBN giai đoạn III với điểm cut-off của các chỉ số $SII \geq 660$, $PLR \geq 147$ có tương quan chỉ số toàn trạng (PS) cao ($p < 0,001$), giai đoạn khối u muộn ($p < 0,001$), giai đoạn bệnh tiến triển ($p = 0,019$) và tỷ lệ đáp ứng thấp ($p = 0,018$). Riêng về chỉ số NLR, nghiên cứu của chúng tôi có thấp hơn (3,467 so với 3,57) [9]. Kết quả này cũng thấp hơn so với nghiên cứu trong nước của Huỳnh Đức Lê và CS (2022) trên 53 BN UTPKTBN giai đoạn IV được điều trị bằng hóa chất có platinum tại Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Quân y 103 và Khoa Ung bướu, Bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 01/2019 - 8/2022 với điểm cut-off lần lượt của NLR, PLR trước điều trị là 3,75 và 194 [10]. Sự khác biệt trong nghiên cứu này có thể do số lượng BN nghiên cứu chưa đủ lớn và BN được lựa chọn tại thời điểm nghiên cứu có giai đoạn bệnh khác nhau.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 109 BN UTPKTBN giai đoạn muộn điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 cho thấy tuổi trung bình mắc bệnh là $65,43 \pm 12,09$, tỷ lệ BN nam cao hơn BN nữ (2,89/1). Nhóm BN nghiên cứu có triệu chứng lâm sàng đa dạng, chủ yếu là ho và đau ngực. Khám thực thể

thường gặp hội chứng tràn dịch màng phổi. Các cơ quan hay gặp di căn lần lượt là màng phổi (42,20%) và phổi đối bên (22,93%), ổ bụng (19,27%) và xương (18,35%). 79,82% số BN (87/109) ở giai đoạn IV, khoảng 3/4 BN là ung thư biểu mô tuyến (75,23%). Hình thái tổn thương thường gặp nhất trên CLVT ngực là tràn dịch màng phổi (50/109) và bóng mờ dạng tròn (92/109).

Giá trị trung vị của NLR là 3,467 (giá trị nhỏ nhất - lớn nhất: 0,739 - 36,943). Chỉ số PLR và SII có giá trị trung vị lần lượt là 166,379 và 981,167. Giá trị nhỏ nhất và lớn nhất của PLR và SII tương ứng là 35,494 - 1127,027; 232,214 - 14831,676.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Globocan. Latest global cancer data shows rising incidence and stark inequities. 2024.
2. Riely Gregory, J Wood, et al. Non-small cell lung cancer, version 4.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2024; 22(4):249-274.
3. Coussens LM and Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*, 2002; 420(6917):860-867.
4. Nguyễn Thị Lan Anh. Nghiên cứu đặc điểm đột biến gen EGFR và mối liên quan với lâm sàng, cận lâm sàng ở

BN ung thư phổi biểu mô. *Luận án Tiến sĩ Y học*, Học viện Quân y. 2017.

5. Nguyễn Đức Nhơn, Nguyễn Hồng Phong. Nghiên cứu tình hình và một số yếu tố liên quan đến đột biến gen EGFR trên BN ung thư biểu mô tuyến nguyên phát của phổi tại Bệnh viện Ung bướu thành phố Cần Thơ năm 2021. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*. 2023; 41:120-127.

6. Hoesel B and Schmid JA. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer*. 2013; 12:86.

7. O'Brien SM, Klampatsa A, Thompson JC, et al. Function of human tumor-infiltrating lymphocytes in early-stage non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res*. 2019; 7(6):896-909.

8. Shu L, Lin S, Zhou S, et al. Glycan-Lectin interactions between platelets and tumor cells drive hematogenous metastasis. *Platelets*. 2024; 35(1):2315037.

9. Tong YS, Tan J, Zhou XL, et al. Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Transl Med*. 2017; 15(1):221.

10. Huỳnh Đức Lê và CS. Nghiên cứu giá trị chỉ số NLR, PLR trong dự báo đáp ứng điều trị không tế bào nhỏ với phác đồ hóa chất có Platinum. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022; 519(2):296-301.

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ LÂM SÀNG GIAI ĐOẠN SỚM
SAU SỬ DỤNG STENT DYNAM X Ở BỆNH NHÂN MẮC
HỘI CHỨNG ĐỘNG MẠCH VÀNH CẤP TẠI BỆNH VIỆN E**

Nguyễn Thế Huy^{1}, Vũ Văn Bạ¹, Lý Đức Ngọc¹
Đỗ Lê Anh¹, Trần Minh Giám¹, Đàm Hải Sơn¹, Phan Thảo Nguyên¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả lâm sàng thời điểm 3 tháng sau sử dụng stent Dynam X trong điều trị bệnh nhân (BN) mắc hội chứng động mạch vành (ĐMV) cấp tại Bệnh viện E. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu, mô tả, không có nhóm chứng trên 59 BN mắc hội chứng ĐMV cấp được can thiệp sử dụng stent Dynam X tại Trung tâm Tim mạch, Bệnh viện E từ tháng 01 - 11/2024. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình là $70,5 \pm 8,2$. Nam giới chiếm 61,4%. Toàn bộ BN nhập viện trong bệnh cảnh hội chứng ĐMV cấp, trong đó, đau thắt ngực không ổn định chiếm tỷ lệ cao nhất 44,1%. Tổn thương gấp nhiều nhất ở mạch liên thất trước (44,1%) với tỷ lệ tổn thương vô hóa và xoắn gấp lần lượt là 16,9% và 8,4%. Tỷ lệ thành công lâm sàng là 98,6%, không ghi nhận các biến cố nặng trong can thiệp. Không ghi nhận các biến cố tim mạch nặng trong thời gian theo dõi. **Kết luận:** Nghiên cứu cho thấy tính an toàn về mặt lâm sàng của stent Dynam X trong điều trị BN mắc hội chứng ĐMV cấp ở giai đoạn 3 tháng tại Bệnh viện E.

Từ khóa: Dynam X; Novolimus; Hội chứng động mạch vành cấp.

**EVALUATION OF EARLY CLINICAL OUTCOMES
AFTER USING THE DYNAM X STENT IN PATIENTS WITH
ACUTE CORONARY SYNDROME AT E HOSPITAL**

Abstract

Objectives: To evaluate the clinical outcomes at 3 months after using the Dynam X stent coated in patients with acute coronary syndrome (ACS) at E Hospital.

¹Trung tâm Tim mạch, Bệnh viện E

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thế Huy (nguyenthehuy295@gmail.com)

Ngày nhận bài: 05/01/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 31/3/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1173>

Methods: A prospective, descriptive study without a control group was conducted on 59 patients with ACS who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) using the Dynam X stent at the Cardiovascular Center, E Hospital, from January 2024 to November 2024. **Results:** The mean average age was 70.5 ± 8.2 . Males accounted for 61.4% of the participants. All patients were admitted to the hospital with ACS, with unstable angina being the most common presentation (44.1%). The most commonly affected vessel was the left anterior descending artery (44.1%), with calcified and tortuous lesions observed in 16.9% and 8.4% of cases, respectively. The clinical success rate was 98.6%, with no major complications recorded during the intervention. No major cardiovascular events were recorded at these follow-up points. **Conclusion:** The study demonstrates the clinical safety of the Dynam X stent coated with Novolimus in treating coronary artery disease over a 3-month period at E Hospital.

Keywords: Dynam X; Novolimus; Acute coronary syndrome.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý ĐMV là một trong các nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở người trưởng thành tại Việt Nam cũng như trên thế giới [1]. Can thiệp đặt stent ĐMV là điều trị tiêu chuẩn nhằm mở rộng lòng mạch và tái thông dòng chảy. Các thế hệ stent đã có nhiều tiến bộ, tuy nhiên một nhược điểm cố hữu là sự tồn tại vĩnh viễn của các khung stent cứng, cố định sẽ ảnh hưởng tới sự mềm mại của mạch máu cũng như khả năng phục hồi của thành mạch [2]. Stent Dynam X phủ thuốc Novolimus có thiết kế khác biệt hoàn toàn với các khớp nối giữa các mắt stent sẽ được tiêu biến sau khoảng 6 tháng, giúp mắt stent được giải phóng, có thể giãn nở và thích ứng với độ cong

mạch máu, trả lại kích thước và chuyển động tự nhiên của mạch máu. Một số nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh tính hiệu quả và an toàn của thiết bị này so với các stent phủ thuốc khung cố định tiêu chuẩn [3]. Tại Việt Nam, stent Dynam X đã được Bộ Y tế chấp thuận và cho lưu hành trên thị trường. Hiện chưa có nghiên cứu nào đánh giá và theo dõi kết quả sớm cũng như dài hạn của thiết bị này trên BN Việt Nam. Do đó, nghiên cứu được triển khai nhằm: *Đánh giá kết quả lâm sàng giai đoạn sớm sau sử dụng stent Dynam X ở BN mắc hội chứng ĐMV cấp tại Bệnh viện E với mục tiêu đánh giá kết quả theo dõi lâm sàng giai đoạn 3 tháng sau can thiệp của nhóm BN trong nghiên cứu.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 59 BN mắc hội chứng ĐMV cấp được can thiệp sử dụng stent Dynam X tại Trung tâm Tim mạch, Bệnh viện E từ tháng 01 - 11/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

BN > 18 tuổi, BN có chỉ định chụp ĐMV theo Hướng dẫn quy trình kỹ thuật Nội khoa, chuyên ngành Tim mạch của Bộ Y tế năm 2014; tổn thương ĐMV hẹp > 70% trên phim chụp mạch được can thiệp sử dụng stent Dynam X.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Tổn thương ĐMV vị trí thân chung vành trái, tổn thương ĐMV vị trí cầu nối chủ - vành, tổn thương tái hẹp stent cũ ĐMV.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiền cứu, mô tả, không có nhóm chứng.

* *Cỡ mẫu:* Tất cả BN có tổn thương ĐMV được can thiệp sử dụng stent Dynam X trong thời gian nghiên cứu, đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn chẩn đoán - Định nghĩa biến:*

- Tuổi, Troponin T hs, phân suất tổng máu là biến định lượng, giới tính là biến định tính, mức độ đau ngực theo phân loại CCS, mức độ khó thở theo phân loại NYHA

- Chẩn đoán hội chứng ĐMV cấp theo Quyết định 2187/QĐ-BYT ngày 03/6/2019 của Bộ Y tế: Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí hội chứng mạch vành cấp.

- Tổn thương ĐMV theo phân loại của AHA/ACC (2021). Thông số định lượng (đường kính, chiều dài tổn thương) được đánh giá bằng phần mềm phân tích trên máy chụp mạch Philips Allura Xper FD20 (hãng Philips).

- Định nghĩa thành công thủ thuật: Đặt được dụng cụ vào tổn thương không có biến chứng nặng về dụng cụ và lâm sàng.

- Thông số lâm sàng ở thời điểm 30 ngày sau ra viện: Troponin T hs, chức năng tim, biến cố tim mạch: Nhồi máu cơ tim mới, tái can thiệp mạch đích, chảy máu nặng, đột quỵ não, tử vong.

- Thông số lâm sàng ở thời điểm 3 tháng sau ra viện: Troponin T hs, chức năng tim, biến cố tim mạch: Nhồi máu cơ tim mới, tái can thiệp mạch đích, chảy máu nặng, đột quỵ não, tử vong.*

Xử lý số liệu: Số liệu sau khi thu thập được nhập và mã hóa vào phần mềm Redcap của Bệnh viện E. Phân tích số liệu bằng SPSS 20.0. Thống kê mô tả và phân tích đơn biến (tần suất, tỷ lệ, trung bình, giá trị lớn nhất, giá trị nhỏ nhất). So sánh trung bình các nhóm.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức và quyết định nghiệm thu theo số 4304/QĐ-BVE ngày 23/12/2024. Số liệu được Bệnh viện E cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

59 BN được thu nhận vào trong nghiên cứu, trong đó, nam giới chiếm tỷ lệ chủ yếu (61,4%). Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là $70,4 \pm 7,9$. Tỷ lệ thành công của thủ thuật là 98,5%. Nghiên cứu ghi nhận cải thiện lâm sàng, cận lâm sàng của các đối tượng nghiên cứu ở thời điểm theo dõi 1 tháng và 3 tháng. Không ghi nhận các biến cố tim mạch nặng trong thời gian theo dõi.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm	$\bar{x} \pm SD/n$	Min - Max/Tỷ lệ (%)
Chẩn đoán		
Nhồi máu cơ tim có ST chênh	19	27,1
Nhồi máu cơ tim không có ST chênh	14	20,0
Đau thắt ngực không ổn định	26	37,2
Sốc tim	1	1,4

Đau thắt ngực không ổn định là hình thái lâm sàng chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu.

Bảng 2. Đặc điểm tổn thương ĐMV và thông số can thiệp.

Đặc điểm tổn thương	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Tổn thương mạch đích		
LAD	26	44,1
LCX	17	28,8
RCA	16	27,1
Phân loại tổn thương		
A	15	25,4
B	35	59,3
C	9	15,3
Tổn thương vôi	10	16,9
Tổn thương xoắn gấp	5	8,4
Kích cỡ mạch trung bình (mm)	$2,9 \pm 0,4$	
Chiều dài tổn thương (mm)	$22,1 \pm 6,1$	

Đặc điểm tổn thương	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Số lượng stent		
1	50	84,7
2	9	15,3
≥ 3	0	0
Dòng chảy TIMI 3 sau can thiệp	54	92,8
Biến chứng trong can thiệp		
Biến chứng đường vào	2	2,8
Rối loạn nhịp nguy hiểm	0	0
Dụng cụ: Roi, gãy, kẹt	0	0
Chảy máu nặng	0	0
Thuốc cản quang (mL)	110 ± 9,5	
Thời gian chiếu tia (phút)	15 ± 5,6	
Thành công thủ thuật	58	98,3

Chúng tôi ghi nhận 01 BN tử vong nội viện.

Bảng 3. Kết quả theo dõi lâm sàng thời điểm 1 tháng và 3 tháng.

Đặc điểm	Nằm viện (n = 59)	Sau 1 tháng (n = 58)	Sau 3 tháng (n = 58)
Tử vong, n (%)	1 (1,4)	0	0
Nhồi máu cơ tim mới	0	0	0
Tái can thiệp mạch đích	0	0	0
Chảy máu nặng	0	0	0
Đột quỵ não	0	0	0

Không ghi nhận các biến cố tim mạch nặng trong giai đoạn theo dõi 1 tháng và 3 tháng.

Bảng 4. Đặc điểm thay đổi lâm sàng, cận lâm sàng tại các thời điểm.

Thời điểm	H0	H1	H3	p
Troponin T hs (pg/mL) (Mean min - max)	167,6 ± 188,4 (12 - 658)	46,5 ± 61,0 (7 - 321)	15,8 ± 16,4 (1 - 123)	p ₀₋₁ < 0,0001 p ₀₋₂ < 0,0001 p ₁₋₂ < 0,0001
EF (%)	51,9 ± 7,9	61,5 ± 6,0	61,3 ± 7,1	p ₀₋₁ = 0,006 p ₀₋₂ = 0,087

Nồng độ Troponin T hs giảm có ý nghĩa ở các thời điểm 1 tháng và 3 tháng theo dõi. Chức năng tim cải thiện ở thời điểm 1 tháng và 3 tháng so với thời điểm ở trong viện.

BÀN LUẬN

Nam giới chiếm chủ yếu trong nghiên cứu (61,4%). Phần lớn là BN lớn tuổi. Tất cả BN nhập viện trong nghiên cứu đều có biểu hiện đau ngực ở các mức độ khác nhau. Trong nghiên cứu có 01 BN nhập viện với biểu hiện sốc tim. Đây cũng là BN nhồi máu cơ tim kèm thủng vách liên thất có sốc tim trên lâm sàng. Toàn bộ BN trong nghiên cứu nằm trong bệnh cảnh hội chứng ĐMV cấp, trong đó đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim ST chênh lên là hình thái lâm sàng gặp nhiều nhất, chiếm lần lượt là 44,1% và 32,2%, kết quả này của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của Erlinge và CS [5]. Trong khi đó, nghiên cứu của Verheye và Saito chủ yếu trên nhóm BN có hội chứng ĐMV mạn với biểu hiện đau ngực ổn định trên lâm sàng [6]. Kết quả theo dõi trong vòng 3 tháng của chúng

tôi không ghi nhận các biến cố nặng về tim mạch ở nhóm BN có hội chứng vành cấp được can thiệp đặt stent Dynam X.

Tổn thương gặp nhiều nhất trong nghiên cứu là tổn thương động mạch liên thất trước (44,1%). Tổn thương chủ yếu thuộc về type A, B theo phân loại ACC/AHA (84,7%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Verheye và Saito. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 16,9% mạch vành bị vô hiệu hóa, tỷ lệ này trong nghiên cứu của Verheye và Saito lần lượt là 19% và 22% [6]. Vô hiệu hóa mạch vành là một yếu tố ảnh hưởng đến kết quả của can thiệp. Tổn thương vô hiệu hóa nếu không được “chuẩn bị” kỹ lưỡng thường dẫn đến stent không nở hết và dẫn tới tái hẹp cũng như huyết khối muộng trong stent. Tổn thương xoắn gấp ĐMV cũng là yếu tố làm tăng nguy cơ thất bại của thủ thuật. Mạch

vành xoắn gấp đòi hỏi các dụng cụ phải có khả năng linh hoạt và uốn xoắn để vượt qua tổn thương. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 8,4% mạch xoắn gấp các mức độ và đều can thiệp thành công với dụng cụ Dynam X. Nghiên cứu của Verheye và CS cho thấy tỷ lệ mạch xoắn gấp lên tới 23,5% và tỷ lệ thành công của thủ thuật là 100% [3]. Trong nghiên cứu chúng tôi không gặp các biến chứng nặng như rối loạn nhịp nguy hiểm, biến chứng liên quan đến dụng cụ như rơi, gãy, biến chứng liên quan đến chảy máu nặng. Chúng tôi chỉ gặp 02 trường hợp biến chứng liên quan mạch máu gồm 01 trường hợp có lóc mạch quay phải chuyển sang đường đùi và 01 trường hợp tiếp cận qua đường mạch đùi có giả phình sau can thiệp.

Chúng tôi ghi nhận có 01 ca tử vong nội viện. Đây là trường hợp nhồi máu cơ tim có biến chứng thủng vách liên thất kèm sốc tim. Sau can thiệp tái thông mạch đích, BN tiến triển suy tim cấp không hồi phục. Tất cả các trường hợp đều can thiệp đặt thành công bộ điều hợp sinh học Dynam X vào mạch đích mà không có biến chứng nặng trong khi làm can thiệp. Kết quả theo dõi sớm sau 3 tháng của chúng tôi không ghi nhận thêm trường hợp nào có biến cố bất lợi về tim mạch. Nghiên cứu của Verheye và CS cho thấy tỷ lệ biến cố tử vong tim mạch là 6,5%, theo lý giải của các tác giả đây đều là các ca can thiệp ở BN có

hội chứng vành cấp kèm theo sốc tim và suy tim không hồi phục. Nghiên cứu của Saito và CS sau 12 tháng theo dõi cũng ghi nhận tỷ lệ tử vong tim mạch là 1,8% [6]. Các biến cố khác như nhồi máu cơ tim mới mắc hoặc phải tái thông mạch đích trong các nghiên cứu theo dõi ở thời điểm 12 tháng và 36 tháng của Saito và Verheye cũng ghi nhận biến cố ở mức thấp [3, 6]. Chúng tôi nhận thấy có sự thay đổi đáng kể về lâm sàng và cận lâm sàng ở các BN được can thiệp. Kết quả theo dõi chỉ số Troponin T hs của BN có giảm rõ rệt sau can thiệp và sau theo dõi 3 tháng ($p < 0,0001$) với men tim BN trước can thiệp trung bình là $167,6 \pm 188,4$ pg/mL giảm xuống $46,5 \pm 61,0$ pg/mL sau can thiệp và $15,8 \pm 16,4$ pg/mL sau 3 tháng. Chức năng tim tăng lên có ý nghĩa thống kê từ $51,9 \pm 7,9\%$ trước khi can thiệp lên $61,5 \pm 6,0\%$ khi BN ra viện ($p < 0,01$).

KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu quan sát trên 59 BN hội chứng ĐMV cấp được can thiệp tổn thương ĐMV sử dụng stent Dynam X, trong đó chủ yếu là BN đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim ST chênh lên với đa phần tổn thương thuộc type A, B trong thời gian 3 tháng tại Bệnh viện E, chúng tôi nhận thấy stent Dynam X cho kết quả thành công về thủ thuật cao và an toàn về mặt lâm sàng trong thời gian theo dõi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brown JC, Gerhardt TE, Kwon E. Risk Factors for Coronary Artery Disease. StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Dec 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554410/>
2. Schmidt W, Lanzer P, Behrens P, Brandt-Wunderlich C, Öner A, Ince H, et al. Direct comparison of coronary bare metal vs. drug-eluting stents: Same platform, different mechanics? *Eur J Med Res*. 2018 Jan 8; 23:2.
3. Verhey S, Vrolix M, Montorfano M, Giannini F, Bedogni F, Dubois C, et al. Final 36-month outcomes from the multicenter Dynam X study evaluating a novel thin-strut novolimus-eluting coronary bioadaptor system and supporting preclinical data. *Rev Cardiovasc Med*. 2023 Aug; 24(8):221.
4. Saito S, Nef HM, Webster M, Verhey S. Dynam X sirolimus-eluting Bioadaptor versus the zotarolimus-eluting Resolute Onyx stent in patients with de novo coronary artery lesions: Design and rationale of the multi-center, international, randomized BIOADAPTOR-RCT. *Cardiovasc Revasc Med*. 2023 Oct; 55:76-82.
5. Erlinge D, Andersson J, Fröbert O, Törnerud M, Böhm F, Held C, et al. Rationale and design of INFINITY-SWEDEHEART: A registry-based randomized clinical trial comparing clinical outcomes of the sirolimus-eluting Dynam X bioadaptor to the zotarolimus-eluting Resolute Onyx stent. *Am Heart J*. 2024 Nov; 277:1-10.
6. Saito S, Nef HM, Webster M, Verhey S. Dynam X sirolimus-eluting Bioadaptor versus the zotarolimus-eluting Resolute Onyx stent in patients with de novo coronary artery lesions: Design and rationale of the multi-center, international, randomized BIOADAPTOR-RCT. *Cardiovasc Revasc Med*. 2023 Oct; 55:76-82.

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA ĐỘ THANH THẢI LACTATE MÁU TRONG TIỀN LƯỢNG TỬ VONG Ở BỆNH NHÂN SỐC NHIỄM KHUẨN

**Đặng Văn Ba^{1*}, Nguyễn Trung Kiên², Lê Đình Tuấn¹
Phạm Thái Dũng¹, Lê Hồng Trung³**

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát giá trị của độ thanh thải lactate máu trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân (BN) sốc nhiễm khuẩn (SNK). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả và phân tích so sánh giữa các nhóm BN trên 92 BN SNK được chẩn đoán theo Sepsis 3-2016, định lượng lactate máu thời điểm nhập viện, 12 giờ và 24 giờ sau đó, theo dõi đến khi ổn định hoặc tử vong từ tháng 02 - 12/2024 tại Khoa Hồi sức Nội, Bệnh viện Quân y 103. Độ thanh thải lactate máu được tính theo công thức = (lactate ban đầu - lactate thời điểm khảo sát) x 100%/lactate ban đầu. **Kết quả:** Tỷ lệ tử vong là 52,2%. Lactate máu lúc nhập viện, sau 12 và 24 giờ tương ứng là $4,8 \pm 3,4$ mmol/L; $3,9 \pm 2,9$ mmol/L và $3,0 \pm 2,9$ mmol/L. Độ thanh thải lactate máu thời điểm 12 giờ, 24 giờ tương ứng là $10,1 \pm 5,6\%$ và $5,1 \pm 11,4\%$. Độ thanh thải lactate ở nhóm sống cao hơn nhóm tử vong ($p < 0,05$). Độ thanh thải lactate máu thời điểm 12 giờ và 24 giờ sau nhập viện có giá trị trong tiên lượng tử vong, tương ứng với AUC là 0,64 (điểm cắt 17,8, độ nhạy 62,5%, độ đặc hiệu 69,4%) và 0,77 (điểm cắt 15,6, độ nhạy 79,2%, độ đặc hiệu 61,1%), $p < 0,05$. **Kết luận:** Độ thanh thải lactate máu thời điểm 12 giờ và 24 giờ sau nhập viện có giá trị trong tiên lượng tử vong ở BN SNK.

Từ khoá: Lactate máu; Độ thanh thải lactate; Sốc nhiễm khuẩn.

RESEARCH ON THE VALUE OF BLOOD LACTATE CLEARANCE IN PREDICTING MORTALITY IN PATIENTS WITH SEPTIC SHOCK

Abstract

Objectives: To investigate the value of blood lactate clearance in predicting mortality in patients with septic shock. **Methods:** A prospective, descriptive and

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Cục Quân y

³Sở Y tế tỉnh Vĩnh Phúc

*Tác giả liên hệ: Đặng Văn Ba (drdangba@gmail.com)

Ngày nhận bài: 06/4/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 05/5/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1292>

comparing study was conducted on 92 patients with septic shock was diagnosed according to Sepsis 3-2016, blood lactate was quantified at the time of admission, 12 hours, and 24 hours later and monitored until stable discharge or death from February 2024 - December 2024 at the Medical Intensive Care Department, Military Hospital 103. Blood lactate clearance was calculated according to the formula = (initial blood lactate - blood lactate at the time of survey) x 100%/initial blood lactate. **Results:** The mortality rate in patients with septic shock was 52.2%. Mean blood lactate at admission, 12 hours, and 24 hours was 4.8 ± 3.4 mmol/L, 3.9 ± 2.9 mmol/L, and 3.0 ± 2.9 mmol/L, respectively. Blood lactate clearance at 12 and 24 hours was $10.1 \pm 5.6\%$ and $5.1 \pm 11.4\%$, respectively. Blood lactate clearance in the survival group was statistically significantly higher than that in the death group, $p < 0.05$. Blood lactate clearance at 12 and 24 hours after admission was valuable in predicting mortality, corresponding to an area under the curve of 0.64 (cut-off 17.8, sensitivity 62.5%, specificity 69.4%) and 0.77 (cut-off 15.6, sensitivity 79.2%, specificity 61.1%), $p < 0.05$. **Conclusion:** Blood lactate clearance at 12 and 24 hours after admission was valuable in predicting mortality in patients with septic shock.

Keywords: Blood lactate; Lactate clearance; Septic shock.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết là tình trạng rối loạn chức năng cơ quan, đe dọa tính mạng, xảy ra do đáp ứng mất điều hoà của cơ thể đối với tác nhân nhiễm trùng. SNK là biến chứng của nhiễm khuẩn huyết với tỷ lệ tử vong cao hơn do rối loạn nghiêm trọng về huyết động và chuyển hoá tế bào, bao gồm tụt huyết áp dai dẳng và nồng độ lactate máu > 2 mmol/L mặc dù đã được hồi sức dịch đầy đủ. Đây là nguyên nhân chính khiến BN phải nhập viện vào các khoa hồi sức tích cực, với tỷ lệ tử vong khoảng 40 - 50%. Lactate được sản xuất hàng ngày từ các cơ quan khác nhau, bao gồm cơ,

ruột, hồng cầu, não và da; mức độ sản xuất lactate tăng lên nhanh chóng trong tình trạng giảm tưới máu các mô cơ quan (như trong SNK) [1]. Lactate được chuyển hoá ở gan khoảng 60%, thận khoảng 30% và các cơ quan khác [1]. Nồng độ lactate máu tăng cao có thể là kết quả của việc tăng sản xuất, giảm đào thải hoặc cả hai. Do vậy, sự biến đổi nồng độ lactate theo thời gian có thể sẽ phản ánh được chiều hướng sản xuất, đào thải của lactate trong máu, một số nghiên cứu cho thấy nó có vai trò trong đánh giá tiên lượng BN nặng nói chung và BN SNK nói riêng [2]. Thông số đánh giá sự biến đổi động học của

lactate máu là độ thanh thải lactate máu. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Khảo sát giá trị của độ thanh thải lactate máu trong tiên lượng tử vong ở BN SNK.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 92 BN SNK điều trị tại Khoa Hồi sức Nội, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 02 - 12/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Chẩn đoán SNK theo Sepsis-3 (2016): Hội chứng nhiễm khuẩn và SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) thay đổi ≥ 2 điểm kèm theo tụt huyết áp dai dẳng cần phải sử dụng thuốc vận mạch để duy trì huyết áp động mạch trung bình $\geq 65\text{mmHg}$ và kết quả xét nghiệm lactate máu $> 2\text{ mmol/L}$ mặc dù đã bù dịch đầy đủ; BN > 18 tuổi.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN tử vong trong vòng 24 giờ kể từ khi nhập viện;

Không thu thập đủ các biến số nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiền cứu, mô tả và phân tích so sánh giữa các nhóm BN.

* *Cỡ mẫu:* 92 BN thỏa mãn tiêu chuẩn lựa, nhập viện từ tháng 02 - 12/2024.

* *Nội dung nghiên cứu:* Đặc điểm lâm sàng: Tuổi, giới tính, bệnh lý nền, nguồn nhiễm khuẩn tiên phát. Xét nghiệm thời điểm nhập viện: Bạch cầu, tiểu cầu, procalcitonin, creatinine, bilirubin, prothrombin và điểm SOFA. Xét nghiệm lactate máu thời điểm nhập viện (T0), sau nhập viện 12 giờ (T12) và 24 giờ (T24). Độ thanh thải lactate máu thời điểm 12 và 24 giờ sau nhập viện. Kết quả điều trị: Sống hoặc tử vong (tử vong trong nghiên cứu được xác định là BN tử vong tại viện hoặc nặng xin về và tử vong được xác nhận qua thân nhân người bệnh).

* *Công thức tính độ thanh thải lactate máu [3]:*

$$\text{Độ thanh thải lactate Tn} = \frac{\text{Lactate T0} - \text{Lactate Tn}}{\text{Lactate T0}} \times 100\%$$

(*Lactate Tn: Lactate máu thời điểm n; Lactate T0: Lactate thời điểm nhập viện*)

* *Xử lý số liệu:* Tính tỷ lệ %, so sánh hai tỷ lệ %, giá trị trung bình/trung vị, so sánh hai giá trị trung bình/trung vị, vẽ đường cong ROC, xác định diện tích dưới đường cong (AUC), điểm cut (cut-off), độ nhạy, độ đặc hiệu.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo đúng quy định của Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y. Số liệu sử dụng trong nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu (n = 92).

	Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	57	62,0
	Nữ	35	38,0
Bệnh lý nền	Tăng huyết áp	35	38,0
	Đái tháo đường	28	30,4
	Suy tim	20	21,7
	ĐQN cũ	8	8,7
	Xơ gan	13	15,9
	COPD	16	17,4
Nguồn nhiễm khuẩn tiên phát	Hô hấp	34	37,0
	Tiết niệu	23	25,0
	Tiêu hoá	18	19,6
	Da, mô mềm	6	6,5
	TKTW	4	4,3
	Không rõ	7	7,6
Kết quả điều trị	Sống	44	47,8
	Tử vong	48	52,2
Tuổi	66,8 ± 15,9 ($\bar{X} \pm SD$)	21 (Min)	91 (Max)

(ĐQN: Đột quỵ não; COPD: Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; TKTW: Thần kinh trung ương)

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 66,8 ± 15,9, nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn, bệnh lý nền phổ biến nhất là tăng huyết áp (38,0%) và đái tháo đường type 2 (30,4%). Nguồn nhiễm khuẩn tiên phát chủ yếu từ hô hấp (37,0%), tiết niệu (25,0%) và tiêu hoá (19,6%). Tỷ lệ tử vong ở BN SNK trong nghiên cứu là 52,2%.

Bảng 2. Một số xét nghiệm và điểm SOFA ở đối tượng nghiên cứu.

Chỉ số	Tổng (n = 92)	Sống (n = 44)	Tử vong (n = 48)	p
Bạch cầu (G/L)	16,2 ± 9,3	18,4 ± 9,7	14,8 ± 8,9	> 0,05
Tiểu cầu (G/L)	181,9 ± 21,3	203,4 ± 20,9	167,7 ± 21,4	> 0,05
Procalcitonin (ng/L)	32,5 ± 10,3	32,6 ± 8,4	32,4 ± 6,7	> 0,05
Creatinine (μmol/L)	203,3 ± 157,6	177,9 ± 136,1	220,2 ± 170,1	< 0,05
Billirubin TP (μmol/L)	34,8 ± 48,2	29,6 ± 6,3	38,4 ± 9,7	< 0,05
Prothrombin (%)	56,4 ± 20,7	58,9 ± 20,4	54,7 ± 21,1	> 0,05
SOFA-0	9,5 ± 2,6	9,0 ± 2,6	9,9 ± 2,7	> 0,05
SOFA-12	9,9 ± 3,1	7,9 ± 2,5	11,3 ± 2,8	> 0,05
SOFA-24	9,7 ± 4,4	5,8 ± 2,4	12,3 ± 3,5	< 0,05

Nồng độ creatinine máu thời điểm nhập viện ở nhóm sống là 177,9 ± 136,1 μmol/L thấp hơn so với nhóm tử vong là 220,2 ± 170,1 μmol/L với p < 0,05.

Không thấy sự khác biệt về điểm SOFA giữa 2 nhóm ở thời điểm nhập viện và 12 giờ sau nhập viện; nhưng thời điểm 24 giờ sau nhập viện có điểm SOFA ở nhóm sống là 5,8 ± 2,4 điểm, thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm tử vong có SOFA 12,3 ± 3,5 điểm.

2. Lactate máu và độ thanh thải lactate máu ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 3. Mối liên quan giữa lactate máu, độ thanh thải lactate máu tại các thời điểm nghiên cứu với kết quả điều trị.

Chỉ tiêu nghiên cứu	Tổng	Sống	Tử vong	p
Lactate T0 (mmol/L)	4,8 ± 3,4	4,6 ± 3,8	4,9 ± 3,1	> 0,05
Lactate T12 (mmol/L)	3,9 ± 2,9	3,2 ± 1,8	4,5 ± 3,5	> 0,05
Lactate T24 (mmol/L)	3,0 ± 2,9	1,9 ± 1,1	3,9 ± 3,8	< 0,05
Độ thanh thải lactate T12	10,1 ± 5,6	21,2 ± 8,9	2,7 ± 7,1	> 0,05
Độ thanh thải lactate T24	5,1 ± 11,4	35,5 ± 7,4	-26,3 ± 17,5	< 0,01

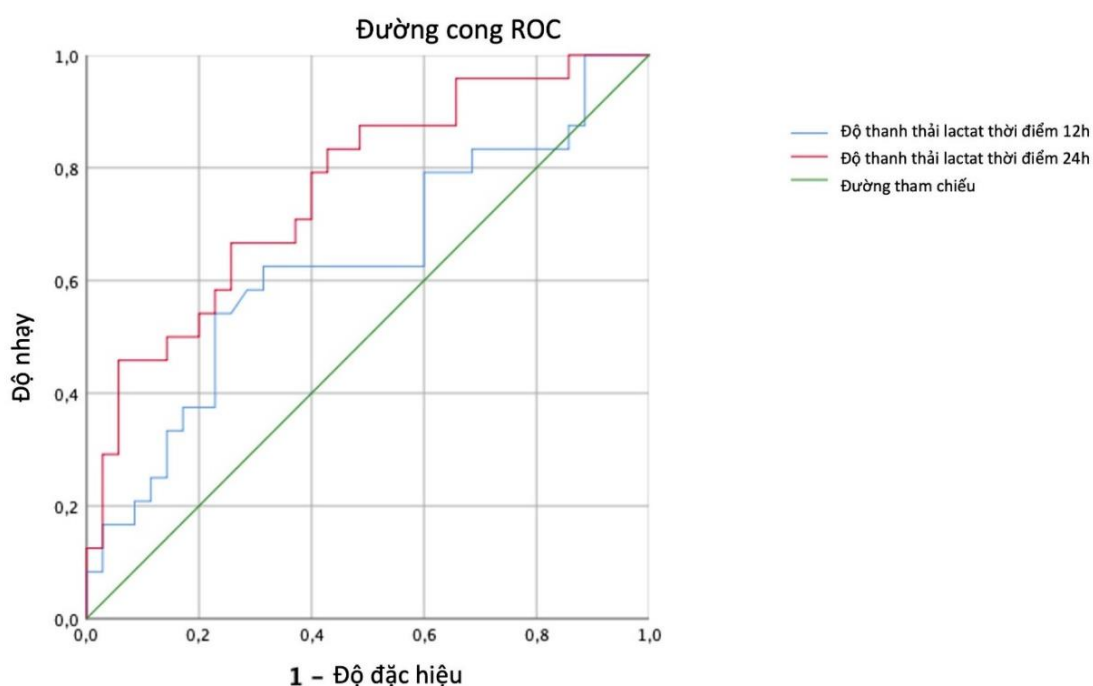
Không thấy sự khác biệt về nồng độ lactate máu thời điểm nhập viện, 12 giờ sau nhập viện và độ thanh thải lactate máu thời điểm 12 giờ sau nhập viện giữa nhóm sống và tử vong. Ở thời điểm 24 giờ sau nhập viện, nồng độ lactate máu ở

nhóm tử vong cao hơn và độ thanh thải lactate máu thấp hơn so với nhóm sống có ý nghĩa thống kê tương ứng với $p < 0,05$ và $< 0,01$.

Bảng 4. Giá trị tiên lượng tử vong của độ thanh thải lactate máu thời điểm 12 giờ và 24 giờ sau nhập viện.

Chỉ tiêu nghiên cứu	AUC	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
Độ thanh thải lactate T12	0,64	17,8	62,5	69,4
Độ thanh thải lactate T24	0,77	15,6	79,2	61,1

Độ thanh thải lactate thời điểm 12 giờ và 24 giờ sau nhập viện có giá trị trong tiên lượng tử vong với điểm cắt tương ứng là 17,8% và 15,6%, diện tích dưới đường cong tương ứng là 0,64 và 0,77.



Biểu đồ 1. Đường cong ROC về độ thanh thải lactate của BN trong tiên lượng tử vong.

Độ thanh thải lactate thời điểm 12 giờ và 24 giờ sau nhập viện có diện tích dưới đường cong tương ứng là 0,64 (0,49 - 0,78) và 0,77 (0,65 - 0,89).

BÀN LUẬN

1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở BN SNK

Tuổi trung bình của BN SNK trong nghiên cứu của chúng tôi là $66,8 \pm 15,9$, trong đó BN trẻ nhất là 21 và lớn nhất là 91. Nam giới chiếm tỷ lệ 62,0%, cao hơn so với nữ giới. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu khác, tác giả Trần Văn Tùng, Đỗ Mạnh Hùng, Đoàn Đức Nhân và Nguyễn Thành Luân đều nhận thấy độ tuổi trung bình của BN SNK > 60 tuổi và hay gặp ở nam giới hơn nữ giới [4, 5, 6, 7].

Các BN đều có bệnh lý nền, xếp theo tần suất thường gặp đến ít gặp, lần lượt là tăng huyết áp (38,0%), đái tháo đường type 2 (30,4%), suy tim (21,7%), COPD (17,4%), xơ gan (15,9%) và ĐQNC cũ (8,7%). SNK thường xuất hiện ở nhóm người cao tuổi và có những bệnh lý nền, bệnh lý gây suy giảm miễn dịch, rất hiếm khi xuất hiện ở những người trẻ, khoẻ mạnh. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Phương Thảo và CS (2023) [8].

Ô nhiễm khuẩn tiên phát hay gặp nhất là từ cơ quan hô hấp, thường là viêm phổi (37,0%); đứng thứ hai là từ hệ tiết niệu như sỏi thận, sỏi niệu quản gây viêm ứ mủ thận, viêm bàng quang, viêm đường tiết niệu (25,0%); tiếp theo là từ hệ tiêu hoá (19,6%); ít hơn là từ da mô mềm (6,5%) và TKTW (4,3%), có

7,6% số BN không rõ đường vào gây nhiễm khuẩn huyết, SNK. Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Đoàn Đức Nhân và CS (2023), nguồn gốc nhiễm khuẩn thường gặp trong nghiên cứu của tác giả là tiêu hoá, hô hấp, da mô mềm [7].

Các dấu ấn nhiễm khuẩn đều tăng cao ở BN SNK, số lượng bạch cầu trung bình là $16,2 \pm 9,3$ G/L, procalcitonin tăng rất cao, trung bình là $32,5 \pm 10,3$ ng/L. Tiểu cầu thường ở ngưỡng thấp, trung bình là $181,9 \pm 21,3$ G/L và bilirubin tăng khá cao, trung bình là $34,8 \pm 18,2$ $\mu\text{mol/L}$, prothrombin trung bình là $56,4 \pm 20,7\%$. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về các chỉ số này giữa hai nhóm sống và tử vong. Nồng độ creatinine tăng cao, trung bình là $203,3 \pm 157,6$ $\mu\text{mol/L}$, trong đó ở nhóm sống là $177,9 \pm 136,1$ $\mu\text{mol/L}$, thấp hơn so với nhóm tử vong có nồng độ creatinin là $220,2 \pm 170,1$ $\mu\text{mol/L}$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Điểm SOFA tăng cao ở cả 3 thời điểm nhập viện, 12 giờ và 24 giờ sau nhập viện, tương ứng là $9,5 \pm 2,6$; $9,9 \pm 3,1$ và $9,7 \pm 4,4$ điểm. Không thấy sự khác biệt về điểm SOFA thời điểm nhập viện và sau nhập viện 12 giờ giữa hai nhóm sống và tử vong với $p > 0,05$. Tuy nhiên, có sự khác biệt rõ rệt về điểm SOFA thời điểm 24 giờ sau nhập viện ở nhóm sống là $5,8 \pm 2,4$ điểm và nhóm tử vong là $12,3 \pm 3,5$ điểm, với $p < 0,05$.

2. Giá trị tiên lượng của lactate máu và độ thanh thải lactate máu ở BN SNK

Lactate được sản xuất hàng ngày từ các cơ quan khác nhau, bao gồm cơ, ruột, hồng cầu, não và da, mức độ sản xuất lactate tăng lên nhanh chóng trong tình trạng giảm tưới máu các mô cơ quan [1]. Trong SNK, nồng độ lactate máu đã được chứng minh có vai trò quan trọng trong chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng mức độ nặng, định lượng nồng độ lactate máu là một trong những việc phải làm đầu tiên đối với BN SNK. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ lactate máu trung bình tại thời điểm nhập viện, 12 giờ và 24 giờ sau nhập viện khá cao và có xu hướng giảm dần theo thời gian, tương ứng là $4,8 \pm 3,4$ mmol/L; $3,9 \pm 2,9$ mmol/L và $3,0 \pm 2,9$ mmol/L. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Đoàn Đức Nhân và CS, nồng độ lactate máu lúc nhập viện có trung vị là 5,48 mmol/L (tứ phân vị 3,74 - 8,27) [7], Nguyễn Thành Luân và CS có lactate máu lúc nhập viện ở BN SNK là 4,64 mmol/L (khoảng tứ phân vị 2,86 - 7,37) [6]. Khi so sánh giữa hai nhóm sống và tử vong ở 3 thời điểm nghiên cứu cho thấy nồng độ lactate máu ở nhóm tử vong đều cao hơn so với nhóm sống, tuy nhiên, tại thời điểm nhập viện và 12 giờ sau nhập viện, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$; tại thời điểm 24 giờ sau nhập viện, sự khác biệt này có ý

nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nghiên cứu của Nguyễn Phương Thảo (2023) trên 110 BN nhiễm khuẩn huyết, so sánh nồng độ lactate máu ở nhóm sống và tử vong thời điểm nhập viện và 24 giờ sau nhập viện không thấy sự khác biệt với $p > 0,05$ [8]. Tác giả Nguyễn Thành Luân và CS (2024) nghiên cứu trên 82 BN SNK cũng cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ lactate máu thời điểm nhập viện và 6 giờ sau nhập viện ở nhóm sống và tử vong, nhưng ở thời điểm 24 giờ sau nhập viện, lactate máu ở nhóm sống thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm tử vong với $p < 0,05$ [6].

Độ thanh thải lactate máu là thông số đánh giá động học của lactate máu theo thời gian, đã được chứng minh có ý nghĩa trong tiên lượng BN nặng. Độ thanh thải là số dương nếu lactate thời điểm đánh giá thấp hơn thời điểm nhập viện và là số âm nếu lactate thời điểm đánh giá cao hơn thời điểm nhập viện. Như vậy, độ thanh thải càng cao thì tiên lượng càng tốt, ngược lại, độ thanh thải càng thấp thì có tiên lượng càng xấu [3]. Độ thanh thải lactate máu thời điểm 12 và 24 giờ sau nhập viện trung bình tương ứng là $10,1 \pm 5,6\%$ và $5,1 \pm 11,4\%$. Khi so sánh độ thanh thải lactate giữa nhóm sống và tử vong cho thấy không có sự khác biệt về độ thanh thải lactate máu thời điểm 12 giờ sau nhập viện giữa 2 nhóm với $p > 0,05$. Tuy nhiên, có sự khác biệt rõ ràng về độ thanh thải lactate thời điểm 24 giờ sau nhập viện

giữa 2 nhóm, ở nhóm sống chỉ số này trung bình là $35,5 \pm 7,4\%$ cao hơn rõ rệt so với nhóm tử vong là $-26,3 \pm 17,5\%$, với $p < 0,01$. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thành Luân (2024) cho thấy không thấy sự khác biệt về độ thanh thải lactate thời điểm 6 giờ nhưng có sự khác biệt có ý nghĩa ở thời điểm 24 giờ sau nhập viện giữa nhóm sống và tử vong [6]. Tác giả SG Lee và CS (2021) nghiên cứu trên 363 BN nhiễm khuẩn huyết và SNK cũng cho thấy độ thanh thải lactate cao hơn có ý nghĩa ở nhóm sống so với nhóm tử vong [9].

Độ thanh thải lactate máu thời điểm 12 và 24 giờ sau nhập viện có giá trị trong tiên lượng tử vong tương ứng với diện tích dưới đường cong 0,64 (điểm cắt 17,8, độ nhạy 62,5%, độ đặc hiệu 69,4%) và diện tích dưới đường cong 0,77 (điểm cắt 15,6, độ nhạy 79,2%, độ đặc hiệu 61,1%). Nghiên cứu của SG Lee (2021) cho thấy, độ thanh thải lactate máu $< 10\%$, $< 20\%$ và $< 30\%$ đều liên quan đến tỷ lệ tử vong trong 30 ngày tương ứng là OR: 1,823 (95%CI = 1,057 - 3,712), OR: 1,971 (95%CI = 1,143 - 3,399) và OR: 1,765 (95%CI = 1,039 - 3,183). Độ thanh thải lactate $< 24,4\%$ là điểm cắt với độ nhạy 63,5% và độ đặc hiệu 63,7% trong việc dự đoán tử vong trong 30 ngày [9]. Tác giả Ryan C Arnold và CS (2009) nghiên cứu đa trung tâm ở đối tượng BN nhiễm khuẩn huyết nặng cho thấy ở nhóm BN có độ thanh thải

lactate $> 10\%$ có tỷ lệ tử vong 19% thấp hơn nhiều so với nhóm không thanh thải lactate (độ thanh thải lactate $< 10\%$) có tỷ lệ tử vong là 60% với $p < 0,001$ [10]. Tác giả Nguyễn Thành Luân và CS cho thấy độ thanh thải lactate thời điểm 24 giờ càng cao thì tử vong nội viện càng giảm với OR: 0,98 (95%CI = 0,96 - 1,0, $p = 0,03$) [6].

KẾT LUẬN

Độ thanh thải lactate máu thời điểm 12 và 24 giờ sau nhập viện ở BN SNK trong nghiên cứu của chúng tôi tương ứng là $10,1 \pm 5,6\%$ và $5,1 \pm 11,4\%$. Độ thanh thải lactate thời điểm 24 giờ sau nhập viện ở nhóm sống cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm tử vong, $p > 0,05$. Độ thanh thải lactate máu thời điểm 12 và 24 giờ sau nhập viện có giá trị trong tiên lượng tử vong, tương ứng với diện tích dưới đường cong là 0,64 và 0,77 ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Levy B. Lactate and shock state: The metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006; 12:315-321. DOI: 10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15.
2. Vincent JL, Quintairos ESA, Couto L Jr, et al. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: A systematic review. *Crit Care*. 2016; 20:257. 20160813. DOI: 10.1186/s13054-016-1403-5.

3. De Vries HMBD, Simone E. BSc, Boer, Christa PhD. Lactate clearance as a predictor of mortality. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014; 77(1):183. DOI: 10.1097/TA.0000000000000252.
4. Trần Văn Tùng, Phạm Thái Dũng và cộng sự. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, kết quả điều trị bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn tại Trung tâm Hồi sức cấp cứu - chống độc, Bệnh viện Quân y 103. *Tạp chí Y Dược học Quân sự*. 2023; 48(3):75-83.
5. Đỗ Mạnh Hùng. Nghiên cứu sự biến đổi một số chỉ số đông máu và mối tương quan với mức độ nặng của bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn. *Luận văn Bác sĩ nội trú, Học viện Quân y*. 2022.
6. Nguyễn Thành Luân và cộng sự. Sốc nhiễm khuẩn tại Bệnh viện Hoàn Mỹ Cửu Long: Kết quả điều trị và một số yếu tố tiên lượng. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2024; 186(1):208-215.
7. Đoàn Đức Nhân, Danh Minh Sung và cộng sự. Vai trò của độ thanh thải lactate trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*. 2023; 69:106-112.
8. Nguyễn Thị Phương Thảo và cộng sự. Nghiên cứu khả năng tiên lượng của lactat huyết thanh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết người lớn. *Truyền nhiễm Việt Nam*. 2023; Số đặc biệt 02(42):33-40.
9. Lee SG, Song J, Park DW, et al. Prognostic value of lactate levels and lactate clearance in sepsis and septic shock with initial hyperlactatemia: A retrospective cohort study according to the Sepsis-3 definitions. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100:e24835. DOI: 10.1097/MD.00000000000024835.
10. Ryan C Arnold 1 NIS, Alan E Jones, Christa Schorr, Jennifer Pope, Elisabeth Casner, Joseph E Parrillo, R Phillip Dellinger, Stephen Trzeciak. Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock*. 2009; 32(1):35-39.

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA LASER CHÂM KẾT HỢP XOA BÓP BẮM HUYỆT ĐIỀU TRỊ VIÊM QUANH KHỚP VAI THỂ ĐƠN THUẦN

Nguyễn Thanh Hà Tuấn^{1*}, Nguyễn Thị Phương Thảo¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng của laser châm kết hợp xoa bóp bấm huyệt điều trị viêm quanh khớp vai thể đơn thuần. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu lâm sàng, tiến cứu, so sánh trước và sau điều trị, có đối chứng với cỡ mẫu gồm 60 bệnh nhân (BN) viêm quanh khớp vai thể đơn thuần. **Kết quả:** Điểm VAS (visual analogue scale) trung bình giảm từ $5,87 \pm 1,00$ xuống còn $1,83 \pm 0,92$ ($p < 0,01$), làm tăng giá trị trung bình tầm vận động (TVĐ) khớp vai ở cả 3 động tác dạng, xoay trong, xoay ngoài. **Kết luận:** Laser châm kết hợp xoa bóp bấm huyệt có tác dụng cải thiện mức độ đau và TVĐ khớp vai trong điều trị viêm quanh khớp vai thể đơn thuần.

Từ khóa: Laser châm; Xoa bóp bấm huyệt; Viêm quanh khớp vai thể đơn thuần.

EVALUATION OF THE EFFECT OF LASER ACUPUNCTURE COMBINED WITH ACUPRESSURE MASSAGE ON TREATING SIMPLE PERIARTHRITIS OF THE SHOULDER

Abstract

Objectives: To evaluate the effect of laser acupuncture combined with acupressure massage on treating simple peri arthritis of the shoulder. **Methods:** A clinical, prospective study comparing before and after treatment, with a control group, was conducted on 60 patients with simple peri arthritis of the shoulder. **Results:** The average VAS score decreased from 5.87 ± 1.00 to 1.83 ± 0.92 ($p < 0.01$), increasing the average range of motion of the shoulder joint in all three movements, including abduction, internal rotation, and external rotation. **Conclusion:** Laser acupuncture combined with acupressure massage effectively improves pain level and range of motion in patients with simple peri arthritis of the shoulder.

Keywords: Laser acupuncture; Acupressure massage; Simple peri arthritis of the shoulder.

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thanh Hà Tuấn (nguyentuan000010@gmail.com)

Ngày nhận bài: 10/4/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 12/5/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1295>

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm quanh khớp vai là bệnh phổ biến trên thế giới, thường biểu hiện bởi tình trạng đau và hạn chế vận động khớp vai [1]. Trung bình 16% BN đau vai tại các quốc gia khác nhau trên toàn thế giới [2]. Y học cổ truyền (YHCT) có đa dạng phương pháp điều trị viêm quanh khớp vai như châm cứu, xoa bóp bấm huyệt, thủy châm, giác hơi và sử dụng các bài thuốc cổ phương, mang lại hiệu quả điều trị khá tốt. Hiện nay, laser châm là phương pháp mới sử dụng năng lượng của tia laser công suất thấp với độ xuyên sâu phù hợp tác động vào huyệt vị của YHCT. Sự kết hợp này đã phát huy được tác dụng sinh học của tia laser và tác dụng kích thích vào huyệt vị, qua đó làm tăng hiệu quả điều trị bệnh [3]. Do đó, phương pháp laser châm đang ngày càng được ứng dụng trong điều trị bệnh lý cơ xương khớp, giảm đau và hỗ trợ phục hồi chức năng. Nhằm đánh giá hiệu quả của phương pháp laser châm khi kết hợp với các kỹ thuật không dùng thuốc trong YHCT, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm: *Đánh giá tác dụng của việc kết hợp laser châm và xoa bóp bấm huyệt trong điều trị BN viêm quanh khớp vai thể đơn thuần.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 60 BN viêm quanh khớp vai thể đơn thuần, điều trị ngoại trú tại Khoa Y học cổ truyền, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y từ tháng 3/2024 - 3/2025.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN ≥ 30 tuổi, không phân biệt giới tính, nghề nghiệp, tự nguyện tham gia và đáp ứng các tiêu chuẩn sau:

- Theo Y học hiện đại (YHHĐ): BN được chẩn đoán viêm quanh khớp vai theo tiêu chuẩn của MC Boissier (1992), đau vai mức độ vừa ($3 \leq VAS \leq 6$), hình ảnh X-quang khớp vai không ghi nhận tổn thương.

- Theo YHCT: BN được xác định thuộc chứng “Kiên tý”, thể Kiên thống do can thận hư hiệp phong hàn thấp gây ra.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN không đồng ý tham gia nghiên cứu; BN suy nhược cơ thể mức độ nặng; BN trong trạng thái tinh thần không ổn định, phụ nữ có thai; BN suy tim, suy mức độ thận nặng; BN đang điều trị bằng các phương pháp khác; BN không tuân thủ điều trị.

** Chất liệu và phương tiện nghiên cứu:*

- Chất liệu nghiên cứu: Phác đồ huyết sử dụng: Kiên tĩnh, Kiên ngưng, Tỷ nhu, Kiên trình, Trung phủ, A thị huyết bên đau.

- Phương tiện nghiên cứu: Máy Laserneedle touch (hãng Laserneedle GmbH, Cộng hòa Liên bang Đức) gồm 10 đầu phát laser, trong đó có 7 đầu phát ánh sáng đỏ có bước sóng 658nm và 3 đầu phát ánh sáng xanh có bước sóng 405nm. Máy điện châm, kim châm cứu, bông, pince, cồn 70°.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu lâm sàng, tiền cứu, có nhóm đối chứng và đánh giá hiệu quả bằng cách so sánh kết quả trước và sau can thiệp.

** Cỡ mẫu:* Mẫu 60 BN chia thuận tiện tương ứng vào 2 nhóm. Nhóm nghiên cứu (NC): 30 BN điều trị bằng laser châm kết hợp xoa bóp bấm huyết. Nhóm đối chứng (ĐC): 30 BN điều trị bằng điện châm kết hợp xoa bóp bấm huyết.

** Quy trình nghiên cứu:*

- Khám lâm sàng ghi chép triệu chứng, làm xét nghiệm cận lâm sàng.

- Nhóm NC: Xoa bóp bấm huyết 20 phút; sau đó điều trị laser châm theo phác đồ huyết đã nêu ở trên, sử dụng 7

đầu phát có bước sóng 658nm với chế độ phát xung liên tục và mật độ năng lượng 4,07 W/cm² trong 15 phút.

- Nhóm ĐC: Xoa bóp bấm huyết 20 phút; sau đó điều trị điện châm theo phác đồ huyết tương tự nhóm nghiên cứu, thời gian điều trị 20 phút.

- Liệu trình điều trị: Ngày điều trị 1 lần, trong 15 ngày, trừ thứ 7, chủ nhật.

** Chỉ tiêu nghiên cứu:*

- Đánh giá kết quả giảm đau theo thang điểm VAS của từng nhóm và của 2 nhóm tại các thời điểm D0 (trước điều trị), D15 (sau điều trị).

- Đánh giá TVĐ khớp vai theo McGill - McRomi: Từng nhóm và 2 nhóm tại các thời điểm D0, D15.

- Đánh giá sự thay đổi các triệu chứng YHCT.

** Xử lý số liệu:* Sử dụng phần mềm SPSS 26.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo đúng quy định của Bộ môn - Khoa Y học cổ truyền, Bệnh viện Quân y 103. Số liệu nghiên cứu được Bộ môn - Khoa Y học cổ truyền, Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Thông tin BN chỉ phục vụ nghiên cứu. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Tác dụng điều trị

* Sự thay đổi thang điểm VAS sau điều trị:

Bảng 1. Sự thay đổi thang điểm VAS sau điều trị.

VAS	Nhóm NC				Nhóm ĐC			
	D0		D15		D0		D15	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Không đau	0	0	2	6,67	0	0	2	6,67
Đau nhẹ	6	20	24	80	6	20	2	83,33
Đau vừa	20	66,67	4	13,33	19	63,33	3	20
Đau nặng	4	13,33	0	0	5	16,67	0	0
VAS ($\bar{X} \pm SD$)	5,87 $\pm$ 1,00		1,83 $\pm$ 0,92		5,74 $\pm$ 1,00		1,63 $\pm$ 0,87	
p _{D15-D0}	< 0,01							
p _{D0-D15}	> 0,05							

Trước điều trị, BN đau vừa và đau nặng chiếm tỷ lệ lớn ở cả hai nhóm nghiên cứu. Sau điều trị, điểm VAS trung bình của nhóm NC giảm (5,87 $\pm$ 1,00 xuống 1,83 $\pm$ 0,92) và nhóm ĐC giảm (5,74 $\pm$ 1,00 xuống 1,63 $\pm$ 0,87) có ý nghĩa thống kê (p < 0,01). Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

* Mức độ cải thiện TVĐ khớp vai trước và sau điều trị theo McGill-McRomi:

Bảng 2. Mức độ cải thiện TVĐ khớp vai động tác dạng.

TVĐ		Nhóm NC (n = 30)				Nhóm ĐC (n = 30)			
		D0		D15		D0		D15	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Dạng	Độ 0	0	0	9	30	0	0	7	23,33
	Độ 1	2	6,67	18	60	4	13,33	17	56,67
	Độ 2	25	13,33	3	10	24	80	6	20
	Độ 3	3	10	0	0	2	6,67	0	0
$\bar{X} \pm SD$		79,02 ± 15,89		138,94 ± 20,37		78,85 ± 18,87		139,56 ± 21,89	
p _{NĐ-ĐC}		> 0,05							
p _{D0-D15}		< 0,01							

Sau điều trị, nhóm NC tăng (79,02 $\pm$ 15,89 lên 138,94 $\pm$ 20,37) và nhóm ĐC tăng (78,85 $\pm$ 18,87 lên 139,56 $\pm$ 21,89) có ý nghĩa thống kê (p < 0,01). Tuy vậy, sự khác biệt về mức độ cải thiện giữa hai nhóm không đạt ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3. Mức độ cải thiện TVĐ khớp vai động tác xoay trong.

TVĐ		Nhóm NC (n = 30)				Nhóm ĐC (n = 30)			
		D0		D15		D0		D15	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Xoay trong	Độ 0	0	0	8	26,67	0	0	6	20
	Độ 1	5	16,67	17	56,67	9	30	16	53,33
	Độ 2	22	73,33	5	46,66	17	56,67	8	26,67
	Độ 3	3	10	0	0	4	13,33	0	0
$\bar{X} \pm SD$		45,83 $\pm$ 10,18		76,04 $\pm$ 10,3		46,26 $\pm$ 11,99		75,96 $\pm$ 10,97	
p _{NC-ĐC}						> 0,05			
p _{D0-D15}						< 0,01			

Nhóm NC tăng (45,83 $\pm$ 10,18 lên 76,04 $\pm$ 10,3) và nhóm ĐC tăng (46,26 $\pm$ 11,99 lên 75,96 $\pm$ 10,97) sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Mức độ cải thiện giữa hai nhóm không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 4. TVĐ khớp vai động tác xoay ngoài trước và sau điều trị.

TVĐ		Nhóm NC (n = 30)				Nhóm ĐC (n = 30)			
		D0		D15		D0		D15	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Xoay ngoài	Độ 0	0	0	8	26,67	0	0	5	16,67
	Độ 1	3	10	19	63,33	3	10	20	66,66
	Độ 2	20	66,67	3	10	21	70	5	16,67
	Độ 3	7	23,33	0	0	6	20	0	0
$\bar{X} \pm SD$		46,15 ± 10,89		75,34 ± 10,03		43,81 ± 11,76		73,01 ± 11,34	
p _{D0-D15}		< 0,01							
p _{NC-ĐC}		> 0,05							

Sau điều trị, giá trị trung bình TVĐ động tác xoay ngoài của nhóm NC tăng (46,15 $\pm$ 10,89 lên 75,34 $\pm$ 10,03) và nhóm ĐC tăng (43,81 $\pm$ 11,76 lên 73,01 $\pm$ 11,34) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

* *Mức độ cải thiện các triệu chứng YHCT:*

Bảng 5. Mức độ cải thiện triệu chứng YHCT.

Triệu chứng	Nhóm NC (n = 30)				Nhóm ĐC (n = 30)			
	D0		D15		D0		D15	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Đau tăng khi gặp gió, lạnh, ẩm thấp	25	83,3	8	26,7	24	80	6	16,67
Mạch huyền, trầm	23	76,7	5	16,7	24	80	5	16,7
Chất lưỡi hồng nhạt, rêu lưỡi trắng nhớt	26	86,7	7	23,3	25	83,3	8	26,6
pD0-D15	< 0,01							
pNC-ĐC	> 0,05							

Ở cả hai nhóm nghiên cứu, sau điều trị, các triệu chứng đau tăng khi gặp gió lạnh, trời ẩm thấp, tình trạng mạch trầm huyền, chất lưỡi hồng nhạt và rêu lưỡi trắng nhớt đều giảm rõ rệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Tuy nhiên, khi so sánh giữa hai nhóm tại cùng thời điểm, sự khác biệt không đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

1. Hiệu quả giảm đau theo thang điểm VAS sau điều trị

Tỷ lệ nhóm đau vừa của cả 2 nhóm đều giảm rõ rệt (Bảng 1). Điểm VAS trung bình của nhóm NC giảm từ $5,87 \pm 1,00$ xuống $1,83 \pm 0,92$, trong khi nhóm ĐC giảm từ $5,74 \pm 1,00$ xuống $1,63 \pm 0,87$, sự khác biệt giữa hai nhóm không đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Các kết quả này chỉ ra cả hai phương pháp đều có tác dụng giảm đau hiệu quả trong điều trị viêm quanh khớp vai thể đơn thuần và hiệu quả của chúng là tương

đương. Nồng độ các hormone như beta-endorphin, serotonin, catecholamine, cortisol và ACTH tăng lên trong cơ thể dưới tác dụng của điện châm, từ đó giúp giảm đau một cách tự nhiên. Kết quả trên tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Văn Hưởng và CS trên 30 BN điều trị bằng điện châm kết hợp bài tập dưỡng sinh cho thấy VAS giảm từ $6,0 \pm 1,2$ xuống $1,3 \pm 0,47$; TVĐ khớp vai được cải thiện đáng kể [4]. Từ nghiên cứu của chúng tôi cũng chứng minh laser châm có hiệu quả tương đương điện châm trong giảm đau. Laser châm

sử dụng thiết bị phát tia laser công suất thấp (low-level laser therapy - LLLT) để chiếu ánh sáng đơn sắc lên các huyết đạo nằm trên hệ thống kinh lạc, nhằm tạo hiệu ứng điều trị thay cho kim châm truyền thống. Cơ chế chủ yếu thông qua phản ứng quang sinh học, kích thích hoạt động của nguyên bào sợi, thúc đẩy sửa chữa mô liên kết và giảm viêm bằng cách ức chế tổng hợp prostaglandin [3]. Theo nghiên cứu của Litscher G và CS cho thấy tia đỏ (bước sóng 658nm, công suất 100mW, đường kính 500µm) có độ sâu tác dụng 2 - 4cm [5]. Nghiên cứu chúng tôi đã sử dụng bước sóng 658nm do đó tác động được vào các huyết tại vùng vai, chi và thân mình có độ sâu dao động từ 1 - 4cm. Khi năng lượng tia laser được hội tụ kích thích huyết đạo giúp thông kinh hoạt lạc, khu phong tán hàn trừ thấp, điều hòa tạng phủ giúp làm tăng hiệu quả điều trị. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với Taverna và CS (2005) với người cao tuổi bị viêm quanh khớp vai điều trị laser châm, sau 2 năm theo dõi, > 90% BN duy trì cải thiện về mức độ đau và chức năng vai [6]. Xoa bóp bấm huyết thông kinh lạc, cân bằng âm dương, kích thích da và cơ quan cảm thụ, giúp lưu thông máu, giảm co thắt, chống viêm và phục hồi cơ xương khớp. Như vậy, sự kết hợp giữa laser và xoa bóp bấm huyết hay điện châm và xoa bóp

bấm huyết đều có hiệu quả giảm đau rõ rệt và tương đương nhau.

2. Hiệu quả cải thiện TVĐ khớp vai theo McGill-McROMI sau điều trị

Theo tác giả Trần Ngọc Ân, viêm phần mềm quanh khớp vai gây xơ dính nhanh, đau và hạn chế vận động, khởi phát từ động tác dạng rồi lan sang gấp và xoay. Do đó, nghiên cứu của chúng tôi tiến hành đánh giá thay đổi TVĐ khớp vai qua ba động tác: Dạng, xoay trong và xoay ngoài, trước và sau điều trị [7]. Kết quả trình bày từ bảng 2 - 4 cho thấy khả năng vận động của khớp được cải thiện đáng kể ở cả nhóm NC và nhóm ĐC, hiệu quả điều trị ở 2 nhóm là tương đương nhau ($p > 0,05$).

3. Hiệu quả cải thiện các triệu chứng YHCT

Bệnh nhân thuộc nhóm ĐC và NC trước điều trị hầu hết đều có các triệu chứng đau tăng khi gặp lạnh, sợ gió, sợ lạnh, mạch trầm huyền, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi trắng. Sau điều trị, các triệu chứng đều giảm, 2 nhóm có mức độ giảm tương đương nhau tại từng thời điểm. Điều này có thể giải thích do tác dụng của laser châm và điện châm giúp thông kinh hoạt lạc, khu phong tán hàn trừ thấp, điều hòa tạng phủ, cân bằng âm dương. Vì vậy, chính khí đã hồi phục, tà khí được loại bỏ, các triệu chứng ngoại cảm được giải trừ.

KẾT LUẬN

Phương pháp laser châm kết hợp xoa bóp bấm huyệt cho thấy hiệu quả điều trị tương đương với phương pháp điện châm kết hợp xoa bóp bấm huyệt trên 60 BN viêm quanh khớp vai thể đơn thuần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Hướng dẫn và chẩn đoán bệnh lý cơ xương khớp. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2016:154-158.
2. Lucas J, et al. A systematic review of the global prevalence and incidence of shoulder pain. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2022; 23(1):1073
3. Học viện Quân y. Vật lý trị liệu và phục hồi chức năng. Nhà xuất bản Quân đội Nhân dân. 2014:77-86

4. Nguyễn Văn Hưởng và CS. Hiệu quả điều trị viêm quanh khớp vai thể đơn thuần bằng điện châm kết hợp bài tập dưỡng sinh Nguyễn Văn Hưởng. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2024; 540(2): 120-126.

5. Litscher G, Zhang X, Sheng Z, Jing X-H, Wang L. Multimodal laser stimulation and traditional needle acupuncture in post-stroke patients - A pilot cross-over study with results from near infrared spectroscopy. *Medicines.* 2019; 6:115

6. Ip D, Fu N. Two-year follow-up of low-level laser therapy for the elderly with painful adhesive capsulitis of the shoulder. *J Pain Res.* 2005; 8:247-252.

7. Trần Ngọc Ân. Bệnh thấp khớp. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2002: 356-368.

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM MŨI DỊ ỨNG
BẰNG BUDESONIDE XỊT MŨI TRÊN BỆNH NHÂN
ĐIỀU TRỊ NGOẠI TRÚ TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103**

**Quản Thành Nam^{1*}, Nghiêm Đức Thuận¹
Nguyễn Thị Hòa², Nguyễn Quyết Thắng¹**

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá cải thiện triệu chứng lâm sàng và chất lượng cuộc sống (CLCS) ở bệnh nhân (BN) viêm mũi dị ứng (VMDU) được điều trị ngoại trú bằng budesonide xịt mũi. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả từng trường hợp trên 61 BN được chẩn đoán VMDU tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 10/2023 - 12/2024. **Kết quả:** Sau điều trị 3 tháng có 77,0% không còn triệu chứng ngứa mũi (trước điều trị là 9,8%); 73,8% không còn hắt hơi; 78,7% không còn chảy mũi; 49,2% không còn ngạt mũi (trước điều trị là 9,8%); 72,1% niêm mạc mũi và 83,6% cuốn mũi dưới về bình thường, so với trước điều trị là 9,8% và 0%. Điểm trung bình CLCS giảm từ $2,2 \pm 0,6$ xuống $0,8 \pm 0,2$ (giảm $1,4 \pm 0,5$); mức độ thay đổi đạt 63,6%. **Kết luận:** Sau 3 tháng điều trị VMDU bằng budesonide xịt mũi, sự cải thiện rõ rệt cả về triệu chứng lâm sàng và CLCS.

Từ khóa: Viêm mũi dị ứng; Xịt mũi; Budesonide.

**TREATMENT OUTCOMES OF ALLERGIC RHINITIS
WITH INTRANASAL BUDESONIDE IN OUTPATIENTS
AT MILITARY HOSPITAL 103**

Abstract

Objectives: To evaluate the improvement in clinical symptoms and quality of life (QoL) in patients with allergic rhinitis (AR) undergoing outpatient treatment with intranasal budesonide. **Methods:** A prospective, case-by-case descriptive study was conducted on 61 patients diagnosed with AR at Military Hospital 103 from October 2023 to December 2024. **Results:** After three months of treatment,

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Học viện Chính trị

*Tác giả liên hệ: Quản Thành Nam (dr.namb6@gmail.com)

Ngày nhận bài: 17/02/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 31/3/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1215>

77.0% of patients had complete resolution of nasal itching (before treatment: 9.8%); 73.8% had no further sneezing episodes; 78.7% experienced cessation of rhinorrhea; and 49.2% achieved complete relief from nasal congestion (before treatment: 9.8%). Additionally, 72.1% exhibited normalization of the nasal mucosa, and 83.6% showed it restored inferior turbinate morphology, compared to before treatment (9.8% and 0%). The mean QoL score improved significantly from 2.2 ± 0.6 to 0.8 ± 0.2 , with a mean reduction of 1.4 ± 0.5 points, reflecting an overall improvement rate of 63.6%. **Conclusion:** Intranasal budesonide showed marked improvement in both clinical symptoms and quality of life in patients with allergic rhinitis after three months of treatment.

Keywords: Allergic rhinitis; Intranasal spray; Budesonide.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm mũi dị ứng là tình trạng viêm niêm mạc mũi xảy ra do tiếp xúc với dị nguyên, biểu hiện bởi các triệu chứng như ngứa mũi, hắt hơi, chảy mũi và tắc hoặc ngạt mũi. VMDU thường kèm theo viêm kết mạc dị ứng [1].

Bệnh nhân bị VMDU thường có rối loạn giấc ngủ và các vấn đề về cảm xúc, cũng như suy giảm các hoạt động và chức năng xã hội. Ngoài ra cũng thường thấy VMDU làm suy giảm công việc và thành tích học tập [2].

Sử dụng thuốc chống viêm với corticosteroid xịt mũi để điều trị cũng như kiểm soát các triệu chứng mũi của VMDU được đánh giá tốt, các hướng dẫn quốc tế khuyến cáo là liệu pháp đầu tiên cho BN VMDU có tất cả các triệu chứng từ mức nhẹ nhất. Vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm: *Đánh giá việc cải thiện triệu chứng lâm sàng*

cũng như CLCS của BN VMDU được điều trị bằng budesonide xịt mũi.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 61 BN chẩn đoán VMDU được điều trị ngoại trú bằng budesonide xịt mũi tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 10/2023 - 12/2024.

** Tiêu chuẩn lựa chọn:*

BN ≥ 6 tuổi được chẩn đoán xác định VMDU ở các mức độ khác nhau được điều trị duy nhất bằng budesonide xịt mũi; BN tuân thủ phác đồ điều trị và được đánh giá ở thời điểm 1, 3 tháng.

** Tiêu chuẩn loại trừ:*

BN quá mẫn với budesonide; BN trong giai đoạn bội nhiễm, có polyp mũi kèm theo; BN viêm mũi xoang mạn tính thể dị ứng; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu tiền cứu, mô tả từng trường hợp.

* *Quy trình thu thập thông tin và kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu*:

- Cơ năng, thực thể: Đánh giá tại thời điểm trước điều trị, sau điều trị 1 và 3 tháng. Các triệu chứng được khám và đánh giá, phân loại theo thang phân loại quốc tế TNSS (Total Nasal Symptom Score) [3].

Bảng 1. Phân loại triệu chứng cơ năng.

Triệu chứng	Nặng	Trung bình	Nhẹ	Bình thường
Ngứa mũi	Liên tục	Không liên tục	Thỉnh thoảng	Không có
Hắt hơi	Liên tục	Từng lúc	Ít khi	Không có
Chảy mũi	Liên tục	Từng lúc	Ít khi	Không có
Ngạt mũi	Liên tục	Từng lúc	Hiếm khi	Không có

Bảng 2. Phân loại triệu chứng thực thể.

Triệu chứng	Nặng	Trung bình	Nhẹ	Bình thường
Niêm mạc mũi	Nhọt màu, phù nề nhiều	Nhọt màu, phù nề trung bình	Nhọt màu, phù nề nhẹ	Hồng
Cuốn dưới	Quá phát nhiều	Quá phát vừa	Quá phát ít	Bình thường

- Đánh giá điểm CLCS: Đánh giá trước điều trị và sau điều trị 3 tháng.

Nghiên cứu của chúng tôi áp dụng bộ câu hỏi RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) để đánh giá mức độ cải thiện CLCS. Bộ câu hỏi đánh giá gồm các mục: Hoạt động, các triệu chứng mũi, mắt, giấc ngủ, các vấn đề thực hành, các triệu chứng ngoài

mũi/mắt, cảm xúc. Cho điểm CLCS từ 0 - 6 theo mức độ ảnh hưởng [6]. Điểm trung bình CLCS sau điều trị thấp hơn trước điều trị $\geq 0,5$ điểm theo Juniper hoặc giảm $> 20\%$ theo tác giả Rak S được cho là có cải thiện [4, 5].

- Budesonide xịt mũi: Sử dụng budesonide xịt mũi (Benita), mỗi liều (nhát xịt) 0,05mL chứa 64 microgam budesonide.

Bảng 3. Liều Budesonide xịt mũi [6, 7].

Loại VMDU	Liều khởi đầu (256 mcg/ngày/14 ngày)	Liều duy trì (128 mcg/ngày/3 tháng)
VMDU nặng, dai dẳng	Xịt 2 lần/ngày (buổi sáng, buổi tối), chia đều cho 2 bên	Xịt 1 lần/ngày vào buổi sáng, chia đều cho 2 bên
VMDU nhẹ, trung bình, gián đoạn	Liều khởi đầu là liều duy trì	Xịt 1 lần/ngày vào buổi sáng, chia đều cho 2 bên

* *Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm thống kê y học SPSS 22.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo đúng quy định của Bệnh viện Quân y 103. Số liệu được Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. BN được cung cấp đầy đủ thông tin và tự nguyện tham gia nghiên cứu, các nguyên tắc về y đức được đảm bảo thực hiện nghiêm túc. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 4. Đặc điểm triệu chứng cơ năng trước và sau điều trị (n = 61).

Triệu chứng	Mức độ tổn thương	Trước ĐT n (%)	Sau ĐT 1 tháng n (%)	Sau ĐT 3 tháng n (%)
Ngứa mũi	Nặng	15 (24,6)	5 (8,2)	0 (0,0)
	Trung bình	16 (26,2)	10 (16,4)	4 (6,6)
	Nhẹ	20 (32,8)	26 (42,6)	10 (16,4)
	Bình thường	10 (16,4)	20 (32,8)	47 (77,0)
Hắt hơi	Nặng	40 (65,6)	6 (9,8)	0 (0,0)
	Trung bình	15 (24,6)	9 (14,8)	6 (9,8)
	Nhẹ	6 (9,8)	26 (42,6)	10 (16,4)
	Bình thường	0 (0,0)	20 (32,8)	45 (73,8)
Chảy mũi	Nặng	11 (18,0)	2 (3,3)	0 (0,0)
	Trung bình	30 (49,2)	15 (24,6)	2 (3,3)
	Nhẹ	20 (32,8)	27 (44,3)	11 (18,0)
	Bình thường	0 (0,0)	17 (27,8)	48 (78,7)
Ngạt mũi	Nặng	10 (16,4)	2 (3,3)	0 (0,0)
	Trung bình	35 (57,4)	18 (29,5)	9 (14,7)
	Nhẹ	10 (16,4)	21 (34,4)	22 (36,1)
	Bình thường	6 (9,8)	20 (32,8)	30 (49,2)

(ĐT: Điều trị)

Sau 3 tháng điều trị, BN 77,0% không có triệu chứng ngứa mũi (ban đầu 10%), 73,8% không còn hắt hơi, 78,7% không còn chảy mũi và 49,2% không còn ngạt mũi (ban đầu 9,8%).

Bảng 5. Đặc điểm niêm mạc và cuốn mũi dưới trước và sau điều trị (n = 61).

Đặc điểm	Mức độ tổn thương	Trước ĐT n (%)	Sau ĐT 1 tháng n (%)	Sau ĐT 3 tháng n (%)
Niêm mạc mũi	Nặng	10 (16,4)	2 (3,3)	0 (0,0)
	Trung bình	35 (57,4)	15 (24,6)	2 (3,3)
	Nhẹ	10 (16,4)	13 (21,3)	15 (24,6)
	Bình thường	6 (9,8)	31 (50,8)	44 (72,1)
Cuốn mũi dưới	Nặng	5 (8,2)	1 (1,6)	0 (0,0)
	Trung bình	28 (45,9)	10 (16,4)	3 (4,9)
	Nhẹ	28 (45,9)	30 (49,2)	7 (11,5)
	Bình thường	0 (0,0)	20 (32,8)	51 (83,6)

(ĐT: Điều trị)

Sau 3 tháng điều trị có 72,1% BN niêm mạc mũi về bình thường (ban đầu 9,8%) và 83,6% BN không còn tổn thương cuốn dưới.

Bảng 6. Thay đổi chất lượng cuộc sống sau 3 tháng điều trị (n = 61).

Chỉ số CLCS	Trước ĐT $\bar{X} \pm SD$	Sau ĐT 3 tháng $\bar{X} \pm SD$	Mức thay đổi $\bar{X} \pm SD$	Tỷ lệ thay đổi (%)	p
Điểm trung bình chung	2,2 ± 0,6	0,8 ± 0,2	1,4 ± 0,5	63,6	< 0,001
Hoạt động	2,9 ± 0,5	1,1 ± 0,3	1,8 ± 0,4	62,1	< 0,001
Giấc ngủ	1,8 ± 0,6	0,8 ± 0,2	1,0 ± 0,5	55,6	< 0,001
Các triệu chứng mũi	3,4 ± 0,8	0,9 ± 0,3	2,5 ± 0,7	73,5	< 0,001
Các triệu chứng mắt	1,6 ± 0,5	0,2 ± 0,1	1,4 ± 0,4	87,5	< 0,001
Các vấn đề thực hành	2,5 ± 0,8	0,8 ± 0,1	1,7 ± 0,8	68,0	< 0,001
Các triệu chứng ngoài mũi/mắt	1,5 ± 0,2	1,1 ± 0,8	0,4 ± 0,6	27,7	< 0,05
Cảm xúc	1,8 ± 0,7	0,7 ± 0,2	1,1 ± 0,6	61,1	< 0,001

(ĐT: Điều trị)

Sau điều trị, CLCS cải thiện có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị trên điểm trung bình chung và tỷ lệ phần trăm.

BÀN LUẬN

1. Triệu chứng cơ năng

Trước điều trị, các triệu chứng chính như ngứa mũi, hắt hơi, chảy mũi ngạt mũi đều xuất hiện với tỷ lệ và mức độ khác nhau, các triệu chứng này đều có sự thuyên giảm sau 1 tháng và 3 tháng điều trị. Đối với triệu chứng ngứa mũi sau 3 tháng, 77,0% BN không còn triệu chứng ngứa mũi (ban đầu là 16,4%, tăng 60,6%). Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Tăng Xuân Hải (2019) khi điều trị VMDU bằng fluticasone xịt mũi trong thời gian 3 tháng, BN không còn triệu chứng ngứa mũi chiếm 46,7% [7]. Với triệu chứng hắt hơi; trước điều trị, phần lớn BN hắt hơi mức độ nặng (65,6%). Sau điều trị 3 tháng, không còn BN hắt hơi mức độ nặng, có 73,8% BN không còn hắt hơi. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Tăng Xuân Hải, có 44,4% BN không còn hắt hơi [7] và phù hợp với nghiên cứu của Gendeh HS và CS [8].

Sau điều trị 3 tháng thì 78,7% BN không còn chảy mũi và hết BN chảy mũi mức độ nặng, kết quả này cao hơn nghiên cứu của Tăng Xuân Hải sau điều trị số BN không còn chảy mũi chỉ chiếm 44,4% [7]. Đối với triệu chứng ngạt mũi, sau điều trị triệu chứng ngạt mũi giảm rõ rệt, sau 1 tháng có 32,8% và sau

3 tháng có 49,2% BN hết ngạt mũi so với ban đầu 9,8%, BN hết ngạt tăng 39,4%; tỷ lệ ngạt mũi nhẹ tăng lên đáng kể (36,1%). Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Tăng Xuân Hải, sau điều trị có 42,2% BN hết ngạt mũi [7]. Đây cũng là triệu chứng rất khó để điều trị theo nhận định của Passali D [9].

2. Triệu chứng thực thể

Sau điều trị, tỷ lệ BN có tổn thương niêm mạc mũi nặng là 0%, trung bình là 3,3% so với trước điều trị là 16,4% mức độ nặng, 57,4% mức độ trung bình. Số BN có niêm mạc mũi bình thường chiếm 72,1% so với trước điều trị là 9,8% (tăng 62,3%). Phần lớn BN không còn tổn thương cuốn dưới (83,6%). Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Tăng Xuân Hải, có 44,4% BN niêm mạc và 46,7% cuốn mũi về bình thường [7], kết quả này có thể do nhóm BN có tình trạng niêm mạc mũi tổn thương mức độ nặng và quá phát cuốn mũi của tác giả chiếm tỷ lệ cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Gendeh HS và CS [8]. Như vậy, các nghiên cứu đều ghi nhận thuốc xịt mũi đã có tác động tích cực đến tình trạng niêm mạc mũi và cuốn mũi dưới. Tuy nhiên, mỗi loại thuốc xịt khác nhau có thể cho kết quả điều trị khác nhau.

Khi so sánh 2 mốc thời gian điều trị, kết quả sau 3 tháng điều trị, các triệu chứng cơ năng và thực thể giảm rõ rệt so với trước điều trị cũng như sau điều trị 1 tháng. Điều này chứng tỏ vai trò duy trì liều xít của corticosteroid, đây cũng là nhận định và khuyến nghị của các nghiên cứu khác [6, 7, 8].

3. Chất lượng cuộc sống

Sau điều trị, CLCS cải thiện có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị trên điểm trung bình chung và tỷ lệ phần trăm. Điểm trung bình CLCS giảm từ $2,2 \pm 0,6$ xuống $0,8 \pm 0,2$, giảm $1,4 \pm 0,5$, mức độ thay đổi đạt 63,6%. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Tăng Xuân Hải, điểm trung bình CLCS giảm từ $3,11 \pm 0,93$ xuống $0,73 \pm 0,74$ [7] và nghiên cứu của Gendeh HS và CS khi đánh giá hiệu quả của corticosteroid (nasonex) xít mũi cho thấy điểm trung bình CLCS giảm từ $2,91 \pm 1,38$ xuống $1,95 \pm 1,22$ [8]. Sự cải thiện CLCS phù hợp với khuyến nghị của Juniper EF và Rak S [4, 5].

KẾT LUẬN

Sau 3 tháng điều trị VMDU bằng budesonide xít mũi (Benita), kết quả là 73,8% BN không còn hắt hơi, 78,7% không còn chảy mũi (các triệu chứng này trước điều trị đều là 100% ở các mức độ); 83,6% cuốn mũi dưới bình thường và 72,1% BN có niêm mạc mũi bình thường (trước điều trị 9,8%). Điểm

trung bình CLCS giảm từ $2,2 \pm 0,6$ xuống $0,8 \pm 0,2$, giảm $1,4 \pm 0,5$, mức độ thay đổi đạt 63,6%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN* and AllerGen**). *Allergy*. 2008; 63:8-160.
2. Bousquet PJ, Demoly P, Devillier P, et al. Impact of allergic rhinitis symptoms on quality of life in primary care. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2013; 160(4):393-400.
3. Ellis AK, Soliman M, Steacy L, et al. Nasal allergen challenge protocol optimization for studying AR pathophysiology and evaluating novel therapies. *The Allergic Rhinitis - Clinical Investigator Collaborative (AR-CIC)*. 2015; 11(1):16.
4. Juniper EF, Guyatt GH, Griffith LE, et al. Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ), *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1996; 98(4):843-845.
5. Rak S, Yang WH, Pedersen MR, et al. Once-daily sublingual allergen-specific immunotherapy improves quality of life in patients with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: A double-blind, randomised study. *Quality of Life Research*. 2006; 16(2):191-201.

6. Nguyễn Thanh Thanh. Tổng quan luận điểm về các loại corticoid xịt mũi điều trị viêm mũi dị ứng. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2025; 546(3):253-258.

7. Tăng Xuân Hải. Thực trạng viêm mũi dị ứng và hiệu quả can thiệp điều trị fluticasone ở học sinh trung học cơ sở thành phố Vinh tỉnh Nghệ An năm 2014 - 2016. *Luận án Tiến sỹ Y học*. Đại học Y Dược Hải Phòng. 2019.

8. Gendeh HS, Hamizan AW, Husain S. The efficacy of elonide nasal corticosteroids in managing allergic rhinitis: A randomized, double-blinded trial. *J Clin Med*. 2024; 13(7):1883.

9. Passali D, Bellussi LM, Gregori D, et al. Nasal obstruction as a key symptom in allergic rhinitis: Efficacy and safety of a medical device in children. *Otolaryngologia Polska*. 2012; 66(4):249-253.

**BÁO CÁO CA LÂM SÀNG:
TRƯỜNG HỢP THAI NGOÀI TỬ CUNG Ở LÁCH
TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 175**

Trần Hoàng Mỹ Phương^{1}, Trương Minh Thương¹, Hoàng Xuân Trường¹*

Tóm tắt

Thai ngoài tử cung ở lách (splenic ectopic pregnancy - SEP) là bệnh rất hiếm gặp, khó chẩn đoán và có thể gây tử vong ở mẹ trong ba tháng đầu thai kỳ. Bài viết này nhằm báo cáo một trường hợp SEP được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Quân y 175. Bệnh nhân (BN) nhập viện vì đau bụng, siêu âm qua ngã âm đạo với dịch ổ bụng có hồi âm, không thấy túi thai trong buồng tử cung. Xét nghiệm nồng độ β HCG (beta-human chorionic gonadotropin) tăng cao bất thường. Chụp cắt lớp vi tính có tiêm thuốc cản quang cho thấy một khối bất thuốc dạng viên cực trên lách kèm tụ máu quanh bao lách. BN được chỉ định điều trị bằng mổ mở cắt bỏ lách. Thai ngoài tử cung tại lách là tình trạng nguy hiểm. Do đó, việc ứng dụng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh sớm có ý nghĩa quan trọng trong xác định nguyên nhân đau bụng ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, đặc biệt khi có tiền sử chậm kinh.

Từ khoá: Thai ngoài tử cung ở lách; Cắt lớp vi tính có tiêm thuốc cản quang; Thai trong ổ bụng.

**A CLINICAL CASE REPORT:
SPLENIC ECTOPIC PREGNANCY AT MILITARY HOSPITAL 175**

Abstract

Splenic ectopic pregnancy (SEP) is an extremely rare and challenging condition to diagnose, potentially life-threatening for mothers during the first trimester of pregnancy. This report describes a case of SEP diagnosed and treated at Military Hospital 175. The patient was admitted with abdominal pain, and transvaginal ultrasonography revealed free intraperitoneal fluid with internal echoes but no

¹Bệnh viện Quân y 175

*Tác giả liên hệ: Trần Hoàng Mỹ Phương (thmp2506@gmail.com)

Ngày nhận bài: 06/02/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 31/3/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1205>

gestational sac within the uterine. Laboratory tests showed an abnormally high beta-human chorionic gonadotropin (β HCG) level. Contrast-enhanced computed tomography demonstrated a rim-enhancing mass at the upper pole of the spleen with a perisplenic hematoma. The patient underwent an emergency open splenectomy. Splenic ectopic pregnancy is a critical condition. Therefore, early application of imaging modalities plays a crucial role in identifying the cause of abdominal pain in women of reproductive age, especially those with a history of delayed menstruation.

Keywords: Splenic ectopic pregnancy; Contrast-enhanced computed tomography; Abdominal pregnancy.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thai ngoài tử cung là tình trạng trứng thụ tinh và làm tổ ngoài buồng tử cung. Vị trí phổ biến nhất thường ở ống dẫn trứng (95,5%), trong khi thai trong ổ bụng chỉ chiếm 1,3% [1]. Thai ngoài tử cung ở lách là thể lâm sàng hiếm gặp, đến nay chỉ khoảng 52 trường hợp được báo cáo trong y văn quốc tế [2], tại Việt Nam ghi nhận trường hợp trong nghiên cứu của Nguyễn Khắc Hưng [3]. Thai ngoài tử cung vỡ là tình trạng nguy hiểm gây đe dọa tính mạng và thường xảy ra trong ba tháng đầu của thai kỳ. Nguyên nhân do bao lách rất mỏng, trong khi nhu mô lách có hệ thống mạch máu phong phú nên dễ vỡ, gây xuất huyết nội với lượng nhiều, đòi hỏi can thiệp phẫu thuật khẩn cấp [4]. Do đó, chẩn đoán sớm là rất cần thiết, việc trì hoãn điều trị có thể dẫn đến vô sinh

hoặc thậm chí tử vong ở mẹ. Trong nghiên cứu này, chúng tôi: *Báo cáo một ca bệnh thai ngoài tử cung ở lách được điều trị tại Bệnh viện Quân y 175.*

GIỚI THIỆU CA LÂM SÀNG

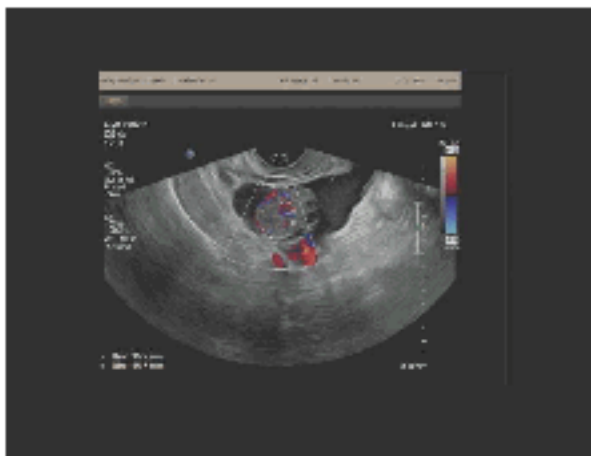
Bệnh nhân nữ 29 tuổi, MSYT: 24315724 nhập Bệnh viện Quân y 175 vì đau bụng. Trước nhập viện một giờ, BN đột ngột đau vùng hạ sườn trái kèm mệt mỏi, không ra huyết âm đạo, không nôn, không sốt, tiêu tiểu bình thường. Tiền sử: PARA 0000, kinh nguyệt không đều (không nhớ kỳ kinh cuối, không có tiền sử viêm vùng chậu, phẫu thuật vùng chậu hoặc mang thai ngoài tử cung trước đó, không mang vòng tránh thai). Khám thực thể tri giác tỉnh, tiếp xúc tốt, sinh hiệu ổn, huyết áp 105/65mmHg, mạch 80 lần/phút. Bụng mềm, không chướng, không đề kháng, ấn đau hạ sườn trái. Cận lâm sàng gồm

thử thai bằng nước tiểu cho kết quả dương tính và nồng độ β HCG huyết thanh là 10486,86 mU/mL (0 - 5 mU/mL). Các xét nghiệm công thức máu với số lượng hồng cầu, nồng độ huyết sắc tố và hematocrit đều giảm, lần lượt là 3,19 T/L, 96 g/dL và 28,5%. Tuy nhiên, siêu âm qua ngã âm đạo cho thấy tử cung kích thước bình thường, ngã trước, dAP# 47mm, nội mạc # 5mm, cơ tử cung đồng nhất, không xác định được túi thai trong tử cung. Buồng trứng phải có nang d# 15 x 15mm, viền dày, bờ trong không đều, bắt mạch viền gợi ý nang hoàng thể. Buồng trứng trái bình thường. Dịch tự do hạ vị, dịch hồi âm lộn cợn (*Hình 1*). Sau đó, BN được tiến hành chụp cắt lớp vi tính có tiêm thuốc cản quang cho thấy tụ máu dưới bao lách kèm theo tổn thương giảm đậm độ không đồng nhất thì không thuốc, kích thước khoảng 23 x 21mm trong nhu mô cực trên của lách, bắt thuốc cản quang mạnh không đồng nhất ngoại vi, không thấy dấu hiệu xuất huyết hoạt động. Dịch tự do ổ bụng lượng vừa, với dịch đậm độ cao trên thì không thuốc, gợi ý tràn máu ổ bụng. Nang hoàng thể ở buồng trứng phải cũng được ghi nhận (*Hình 2*).

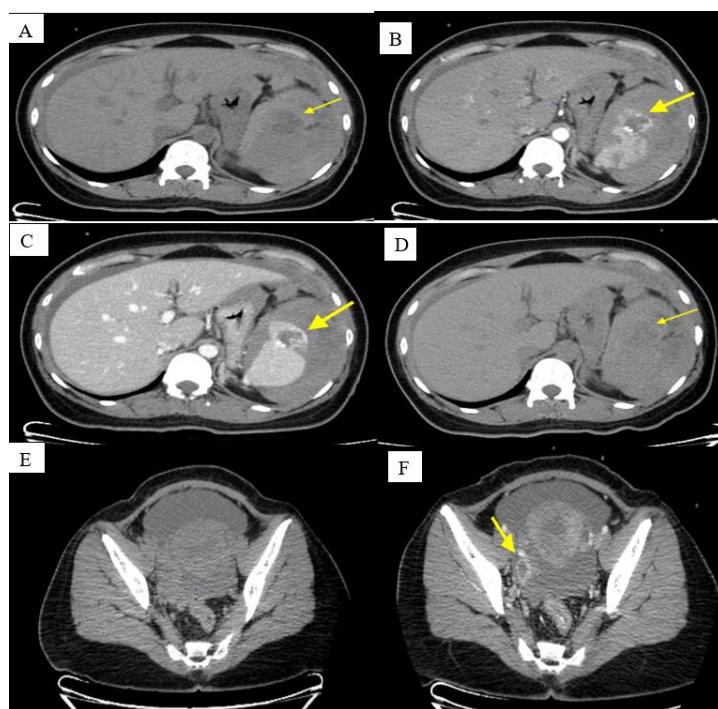
Phẫu thuật nội soi ổ bụng được bác sĩ sản phụ khoa thực hiện. Quan sát có 1500mL máu loãng lẫn máu đông, tử

cung kích thước bình thường, phần phụ trái bình thường, phần phụ phải có nang hoàng thể kích thước khoảng 20 x 20mm, gan bình thường, quanh lách có nhiều máu đông, khó khảo sát bề mặt. Sau đó mời hội chẩn với bác sĩ ngoại bụng, quan sát ghi nhận thấy rất nhiều máu đông quanh lách, hút máu đông, ghi nhận cực trên lách có khối bất thường kích thước khoảng 20 x 20mm chảy máu. Đánh giá máu chảy qua khối u vùng cực trên lách không thể cầm máu, quyết định chuyển mổ mở bằng rạch da đường trắng giữa rốn vào bụng. Bộc lộ lách, phân tích mạch máu lách, kẹp cắt cuống lách. Lau rửa sạch ổ bụng, kiểm tra cầm máu kỹ. Đặt một ống dẫn lưu vùng hố lách. Sau phẫu thuật, BN được chuyển đến Đơn vị Chăm sóc đặc biệt để theo dõi, trước khi chuyển xuống phòng hậu phẫu. Quá trình hồi phục của BN diễn ra suôn sẻ. Nồng độ β HCG giảm xuống còn 5775,73 mU/mL sau 1 ngày phẫu thuật và giảm xuống còn 2575,11 mU/mL ngày tiếp theo.

Giải phẫu bệnh học đại thể của khối tổn thương có kích thước 20 x 15mm, mặt cắt màu nâu nhạt. Mô tả vi thể với tổ chức máu đông xen lẫn nhiều hình lông nhau và các hợp bào nuôi. Kết luận cuối cùng là tổ chức nhau thai lạc chỗ ở lách (*Hình 3*).

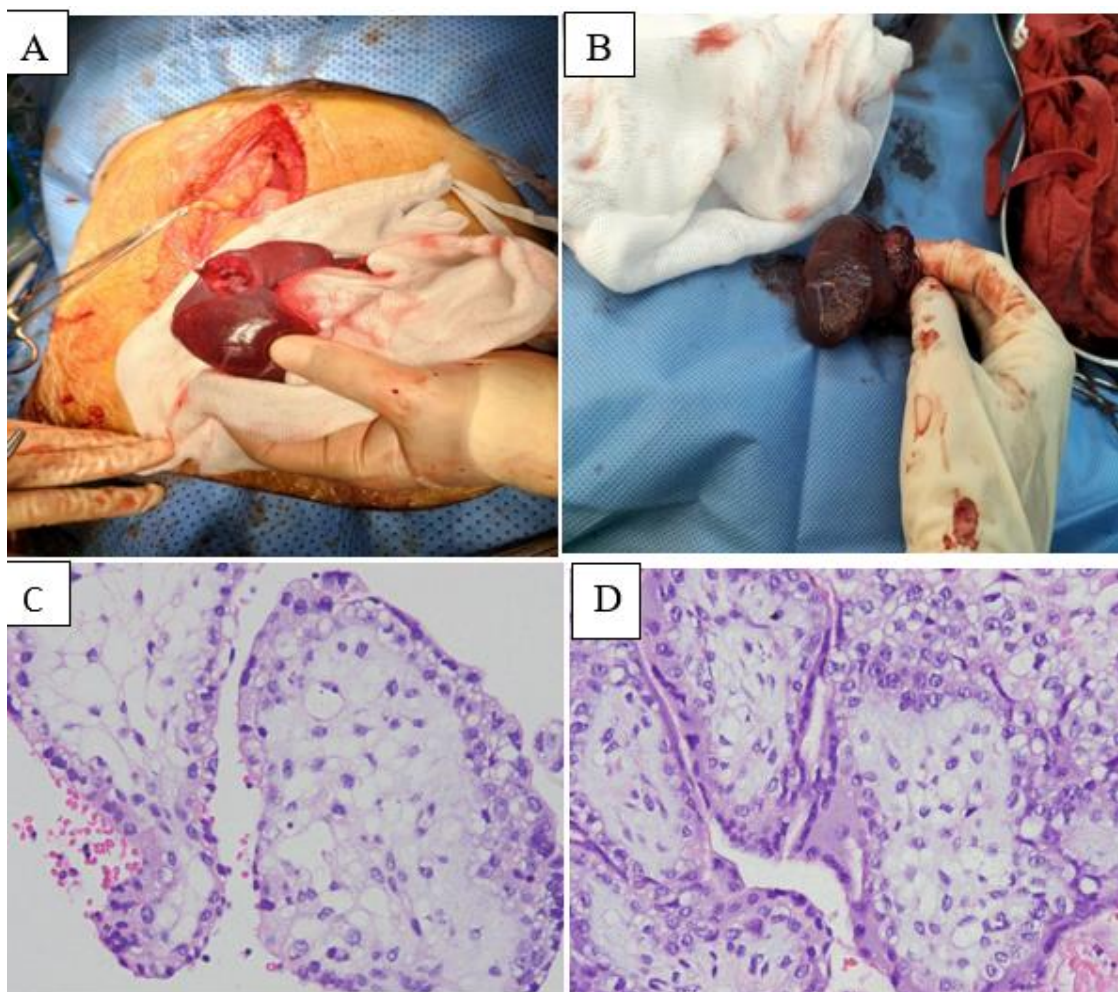


Hình 1. Siêu âm đầu dò âm đạo không thấy túi thai trong lòng tử cung, nang hoàng thể buồng trứng phải.



Hình 2. Hình ảnh cắt lớp vi tính có tiêm thuốc cản quang

(A) Thì không thuốc: Tụ máu dưới bao lách kèm theo một tổn thương giảm đậm độ không đồng nhất trong nhu mô cực trên của lá lách (mũi tên vàng). (B, C, D) Sau tiêm thuốc qua các thì: Tổn thương bắt thuốc cản quang mạnh không đồng nhất ngoại vi, không thấy dấu hiệu xuất huyết hoạt động (mũi tên vàng). (E) Dịch tự do ổ bụng, với dịch đậm độ cao trên thì không thuốc, gợi ý tràn máu ổ bụng. (F) Nang hoàng thể ở buồng trứng phải (mũi tên vàng).



Hình 3. Hình ảnh đại thể khối tổn thương có kích thước 20 x 15mm, màu nâu nhạt cực trên lách (A, B). Hình ảnh vi thể với tổ chức máu đông xen lẫn nhiều hình lông nhau và các hợp bào nuôi (C, D).

BÀN LUẬN

Thai trong ổ bụng rất hiếm, chỉ chiếm 1,3% trường hợp thai ngoài tử cung [1]. Thai trong ổ bụng được phân loại là nguyên phát hay thứ phát tùy thuộc vào vị trí trứng thụ tinh. Khi quá trình thụ tinh diễn ra trong khoang phúc mạc gọi là thai trong ổ bụng nguyên phát. Ngược lại, khi quá trình thụ tinh diễn ra

trong ống dẫn trứng, sau đó ống dẫn trứng bị vỡ và cuối cùng noãn làm tổ ở vị trí thứ phát trong khoang phúc mạc được gọi là thai trong ổ bụng thứ phát. Mang thai trong ổ bụng nguyên phát cực kỳ hiếm so với thứ phát. Bệnh thường gây đe dọa tính mạng do không được chẩn đoán trước phẫu thuật và chiếm tỷ lệ tử vong ở mẹ khoảng 5,1/1000 trường hợp (cao hơn 7,7 lần so

với thai ngoài tử cung khác và cao hơn 90 lần so với thai tử cung bình thường) [4]. Tiêu chuẩn chẩn đoán có thai nguyên phát ở bụng đã được Studdiford mô tả vào năm 1942 bao gồm ống dẫn trứng, buồng trứng bình thường và không có chấn thương gần đây. Không có bằng chứng về lỗ rò tử cung - nhau thai. Thai không quá 12 tuần với các yếu tố nguyên bào nuôi chỉ liên quan đến bề mặt phúc mạc [5]. Trong ca báo cáo của chúng tôi, nội soi do các bác sĩ phụ khoa thực hiện cho thấy ống dẫn trứng, buồng trứng và tử cung bình thường nên có thể được phân loại là thai ở lách nguyên phát. Gan và lách là vị trí thuận lợi cho việc làm tổ bởi vì đây là những cơ quan có bề mặt phẳng và nhẵn, giàu mạch máu, do vậy, noãn đã được thụ tinh dễ dàng tiếp cận [6]. Tuy nhiên, cả hai cơ quan đều không cho phép nhau thai bám vào và phôi thai không thể phát triển được, do đó dẫn đến vỡ và xuất huyết nội lượng nhiều nếu không được điều trị kịp thời.

Theo báo cáo của các y văn trước đây, BN thường có độ tuổi trung bình là 29,7 (24 - 41 tuổi) và hầu hết đều bị đau bụng đột ngột hoặc kéo dài, lan sang vai trái [4], trong đó, nghiên cứu của Nguyễn Khắc Hưng [3] ghi nhận BN có đau hạ vị, BN trong trường hợp của chúng tôi nhập viện vì đau hạ sườn trái, đây là vị trí khá điển hình khi thai làm tổ ở lách. Do triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu nên việc khai thác tiền sử là quan trọng trong chẩn đoán thai

ngoài tử cung. Phương tiện hình ảnh học chủ yếu chẩn đoán qua các báo cáo trước đây dựa vào siêu âm bụng và chụp cắt lớp vi tính, trong đó, tác giả Nguyễn Khắc Hưng [3] sử dụng cộng hưởng từ và cho thấy tính hiệu quả của chúng. Do siêu âm là phương tiện phổ biến, tính linh động cao nên thường được sử dụng trong các trường hợp cấp cứu. Tuy nhiên, trong ca báo cáo chúng tôi không thực hiện siêu âm bụng trước khi thực hiện các kỹ thuật cao hơn như cắt lớp vi tính.

Về điều trị, có một vài khuyến cáo đã được công bố về điều trị nội khoa thai ngoài tử cung mà không cần phẫu thuật. Trong đó, một số nghiên cứu đã được công bố cho thấy điều trị lách bảo tồn thành công bằng các phương pháp xâm lấn tối thiểu và không cần phẫu thuật kết hợp với tiêm bắp methotrexate đã được đề cập. Các phương pháp bao gồm tiêm methotrexate qua nội soi vào túi phôi [7], hút túi noãn hoàng dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính và tiêm methotrexate tại chỗ, tiêm KCl qua da dưới hướng dẫn của siêu âm [8]. Tuy nhiên, bất kỳ khối thai ngoài tử cung nào có đường kính khối thai trước điều trị > 3,5cm, nồng độ gonadotropin màng đệm > 5.000 mIU/mL và/hoặc có phôi thai đều có nhiều khả năng thất bại trong điều trị nội khoa và có thể được điều trị thành công hơn bằng phẫu thuật [9]. Trong ca báo cáo của chúng tôi, việc

thực hiện cắt lách có thể hợp lý do nồng độ β HCG tăng rất cao, khó có thể đáp ứng với các điều trị nội khoa khác.

Hiện nay, với sự phát triển không ngừng trong chẩn đoán hình ảnh học, nếu BN nữ phàn nàn về các triệu chứng ở bụng (đặc biệt là các triệu chứng ở vùng bụng trên), việc không có túi thai trong tử cung trên siêu âm qua ngã âm đạo, ngoài nồng độ β HCG cao (> 1.500 mU/mL) đều là gợi ý của thai ngoài tử cung và BN nên được siêu âm bụng và chụp cắt lớp vi tính trước khi điều trị bằng phẫu thuật [10]. Một số bài báo đã chứng minh siêu âm kết hợp chụp cắt lớp vi tính có vai trò chẩn đoán sớm thai ngoài tử cung ở lách [8, 10]. Gần đây, chụp cộng hưởng từ cũng cho thấy vai trò trong phát hiện thai ngoài tử cung ở lách mà BN không cần phải chịu ảnh hưởng của tia X [3, 8, 11]. Gần đây, tác giả Verrazzo Paolo [2] thống kê 72,7% BN được đưa vào cấp cứu, 75% BN cần cắt lách, 6,8% chỉ điều trị bằng thuốc, 11,3% được truyền tắc động mạch trước khi điều trị dứt điểm.

KẾT LUẬN

Thai ngoài tử cung là một bệnh lý nguy hiểm cần phải được chẩn đoán sớm, trong đó thai ở lách là một tình trạng rất hiếm gặp. Trong ca lâm sàng này, trên phương diện của bác sĩ chẩn đoán hình ảnh nên tiến hành siêu âm

bụng tổng quát trong trường hợp BN nữ đau bụng nhiều và siêu âm ngã âm đạo không thấy túi thai kèm dịch ổ bụng. Có nhiều cách lựa chọn điều trị, trong đó có thể điều trị nội khoa hoặc can thiệp phẫu thuật, tuy nhiên, cần dựa vào biểu hiện lâm sàng của người bệnh.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện theo đúng quy định của Bệnh viện Quân y 175. Số liệu được Bệnh viện Quân y 175 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kalof AN, B Fuller, and M Harmon. Splenic pregnancy: A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2004; 128(11):146-148.
2. Paolo V, et al. Primary splenic ectopic pregnancy: A case report and literature review of a rare issue. *J Obstet Gynaecol Res*. 202; 51(1):16154.
3. Hung NK, et al. Splenic ectopic pregnancy: Rare location of ectopic pregnancy, how does it present? *Radiol Case Rep*. 2023; 18(11):3884-3888.
4. Biolchini F, et al. Emergency laparoscopic splenectomy for haemoperitoneum because of ruptured primary splenic pregnancy: A case report and review of literature. *ANZ J Surg*. 2010; 80(1-2):55-57.

5. Studdiford WE. Primary peritoneal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1942; 44:487-91.
6. Angelova MA, et al. A case of secondary abdominal pregnancy after in vitro fertilization pre-embryo transfer (IVF-ET). *Open Access Maced J Med Sci.* 2015; 3(3):426-428.
7. Gang G, Y Yudong, and G Zhang. Successful laparoscopic management of early splenic pregnancy: Case report and review of literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010; 17(6):794-797.
8. Klang E, et al. Splenic pregnancy: A new minimally invasive approach to treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016; 39(9):1339-13342.
9. American College of O, and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008; 111(6):1479-14785.
10. Yagil Y, et al. Splenic pregnancy: The role of abdominal imaging. *J Ultrasound Med.* 2007; 26(11):1629-16232.
11. Antequera A, et al. Managing ruptured splenic ectopic pregnancy without splenectomy: Case report and literature review. *Reprod Sci.* 2021; 28(8):2323-2330.

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN CỦA NỒNG ĐỘ MMP-9
VÀ TIMP-1 HUYẾT TƯƠNG Ở THAI PHỤ TIỀN SẢN GIẬT

Đỗ Tùng Đắc¹, Nguyễn Thanh Thuý^{1*}

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ và mối liên quan của nồng độ MMP-9, TIMP-1 trong huyết tương của thai phụ bình thường (BT) và thai phụ tiền sản giật (TSG). Nhận xét mối liên quan của chúng với một số triệu chứng lâm sàng chính của TSG.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng trên 240 thai phụ, chia làm hai nhóm gồm 120 thai phụ BT và 120 thai phụ TSG. Nồng độ MMP-9 và TIMP-1 huyết tương được định lượng bằng kỹ thuật ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). **Kết quả:** Nồng độ MMP-9 huyết tương ở nhóm thai phụ TSG là 403,0 (207,6 - 794,1) ng/mL thấp hơn ở nhóm thai phụ BT là 608,6 (238,9 - 1212,0) ng/mL ($p = 0,032$). Nồng độ TIMP-1 huyết tương ở thai phụ TSG là 196,8 (125,0 - 272,9) ng/mL thấp hơn thai phụ BT là 225,8 (141,5 - 314,0) ng/mL ($p = 0,14$). Tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 ở nhóm thai phụ TSG là 2,21 (1,39 - 3,20) và thấp hơn ở nhóm thai phụ BT là 2,83 (1,71 - 4,59) ($p = 0,008$). Nồng độ MMP-9 và TIMP-1 tăng theo độ tăng huyết áp (THA) với $p < 0,05$. **Kết luận:** Lượng MMP-9 và tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 huyết tương của thai phụ TSG giảm hơn ($p < 0,005$). Nồng độ MMP-9 và TIMP-1 tương quan đồng biến với mức độ THA ở thai phụ TSG.

Từ khóa: Tiền sản giật; MMP-9 và TIMP-1; Tỷ lệ MMP-9/TIMP-1.

RESEARCH ON THE RELATIONSHIP BETWEEN THE
CONCENTRATION OF MMP-9 AND TIMP-1 IN THE PLASMA
OF PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA

Abstract

Objectives: To determine the ratio and relationship of MMP-9 and TIMP-1 concentrations in the plasma of normal pregnant women and pregnant women with preeclampsia. To study their relationship with some major clinical symptoms of preeclampsia.

¹Bộ môn Sinh lý bệnh - Miễn dịch, Trường Đại học Y Hà Nội

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thanh Thuý (nguyenthathuy@hmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 04/3/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/4/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1245>

Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on 120 normal pregnant women and 120 pregnant women with preeclampsia. MMP-9 and TIMP-1 concentrations were determined using the ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) technique. **Results:** MMP-9 concentration in the plasma of preeclamptic pregnant women was 403.0 (207.6 - 794.1) ng/mL, lower than that of normal pregnant women of 608.6 (238.9 - 1212.0) ng/mL ($p = 0.032$). The concentration of TIMP-1 in the plasma of preeclamptic pregnant women was 196.8 (125.0 - 272.9) ng/mL, lower than in normal pregnant women of 225.8 (141.5 - 314.0) ng/mL ($p = 0.14$). The MMP-9/TIMP-1 ratio in preeclamptic women was 2.21 (1.39 - 3.20), lower than in normal pregnant women of 2.83 (1.71 - 4.59) ($p = 0.008$). MMP-9 and TIMP-1 concentrations increased with the degree of hypertension (HTA), with $p < 0.05$. **Conclusion:** The amount of MMP-9 and the MMP-9/TIMP-1 ratio in the plasma of pregnant women with preeclampsia decreased ($p < 0.005$). MMP-9 and TIMP-1 concentrations were positively correlated with the level of hypertension in pregnant women with preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia; MMP-9 and TIMP-1; MMP-9/TIMP-1 ratio.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền sản giật là bệnh lý liên quan đến quá trình mang thai, gây nên các biến chứng nặng cho mẹ như suy thận, tai biến mạch máu não...; cho thai như đẻ non, thai chậm phát triển, thai lưu... [1]. Bệnh để lại gánh nặng cho xã hội, do vậy cần được theo dõi và phòng ngừa. Cơ chế bệnh sinh của bệnh còn nhiều tranh cãi. Một trong những giả thuyết về cơ chế bệnh sinh là do bất thường các mạch xoắn xâm nhập vào cơ tử cung tạo mạch máu cung cấp cho bánh rau nuôi thai. Trong quá trình này có vai trò của enzyme tiêu protein gian bào (Matrix Metalloproteinase - MMP) và các chất ức chế metalloproteinase (TIMP). MMP là một họ men phân huỷ có tác dụng làm

tiêu các thành phần mô liên kết của chất nền ngoại bào [1, 2]. MMP đóng vai trò quan trọng trong phân huỷ các cơ nội mạc tử cung để dọn sạch chỗ cho các mạch máu phát triển trong thai kỳ bình thường, vì vậy, tế bào gai rau vào sâu lớp nội mạc và lớp cơ tử cung lấy máu từ hồ máu để nuôi thai nhi [3]. Nó được tiết ra từ các thành phần khác nhau trong cơ thể, chất điều khiển việc chế tiết MMP là Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMP). TIMP làm cân bằng việc tiết MMP trong cơ thể, khi cân bằng này mất đi (thể hiện tỷ lệ MMP/TIMP) có thể gây nên nhiều bệnh lý, trong đó có TSG [4]. Gần đây một số nghiên cứu chứng minh sự giảm nồng độ MMP-9, còn được gọi là

Gelatinase B, trong huyết tương thai phụ TSG. TIMP-1 là một protein dưới nhóm của TIMP - chất ức chế metalloproteinase mô, TIMP-1 huyết thanh thay đổi đáng kể ở thai phụ TSG so với thai phụ BT, nó liên quan đến việc điều tiết MMP-9. Mối liên quan giữa MMP-9 và TIMP-1 trong sự phát triển TSG ở phụ nữ mang thai cũng được đánh giá thông qua tỷ lệ MMP-9/TIMP-1, từ đó giúp đánh giá tốt hơn về cân bằng điều tiết TIMP-MMP trong TSG. Có sự khác biệt nồng độ MMP-9 và TIMP-1 trong huyết tương thai phụ TSG ở các nghiên cứu thực hiện ở các vùng địa lý và các chủng tộc khác nhau. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Xác định tỷ lệ và mối liên quan của nồng độ MMP-9 và TIMP-1 trong huyết tương thai phụ BT và thai phụ TSG. Nhận xét mối liên quan giữa nồng độ, tỷ lệ MMP-9 và TIMP-1 với triệu chứng lâm sàng chính của TSG.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 120 thai phụ TSG và 120 thai phụ BT được khám thai định kỳ và theo dõi, quản lý đến khi sinh con tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội từ tháng 7/2022 - 6/2024.

* Tiêu chuẩn lựa chọn:

Nhóm thai phụ TSG: Là các thai phụ trong tuổi sinh đẻ mang thai sau tuần thứ 20 của thai kỳ, được chẩn đoán TSG theo “Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản” của Bộ Y tế (2016), có huyết áp tâm thu (HaTT) > 130mmHg và huyết áp tâm trương (HaTTr) > 90mmHg cách nhau 4 giờ, protein niệu $\geq 300\text{mg}/24$ giờ hay (++) mẫu bất kỳ khi dùng que thử.

Nhóm thai phụ BT (nhóm chứng): Không có tiền sử hay các bệnh lý khác trong suốt quá trình mang thai được lấy tương ứng về tuổi mẹ và tuổi thai với mẫu của thai phụ TSG tại thời điểm lấy máu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Thai phụ có các bệnh lý có liên quan làm thay đổi lượng MMP-9, TIMP-1 trong huyết tương như đa thai, viêm cấp, bệnh lý hệ thống, ung thư, tim mạch.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng.

* *Quy trình tiến hành:* Thu thập mẫu nghiên cứu: Chiết tách huyết tương từ 3mL máu chống đông EDTA. Định lượng MMP-9 và TIMP-1 bằng kỹ thuật ELISA dựa trên nguyên lý ELISA sandwich, sử dụng bộ kit Human MMP-9 ELISA KE00164 và Human TIMP-1 ELISA KE00166 (Hãng Proteintech).

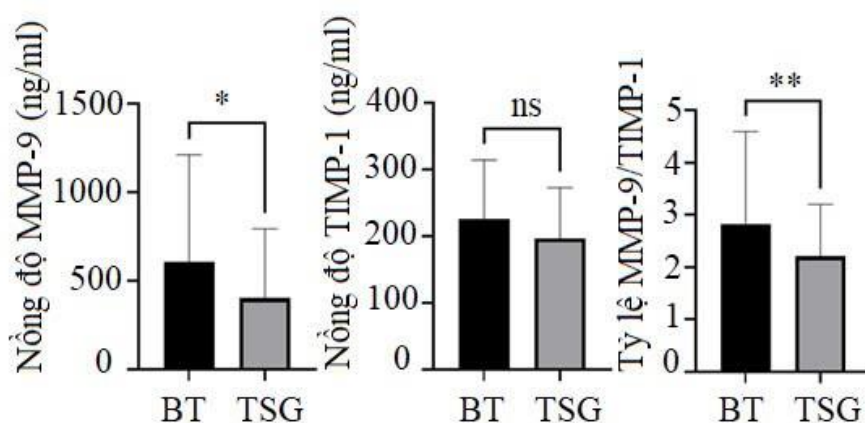
Đề định lượng MMP-9, các mẫu huyết tương được pha loãng 800 lần; với định lượng TIMP-1, các mẫu huyết tương được pha loãng 300 lần. Xây dựng đường chuẩn từ các mẫu chuẩn được cung cấp, định lượng các chất.

* *Xử lý số liệu:* Sử dụng phần mềm SPSS 20.0. So sánh sử dụng thuật toán kiểm định χ^2 và Fisher, kiểm định T-test và kiểm định Mann-Whitney U.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học, Bệnh viện Phụ sản Hà Nội thông qua (số 734 CN/BVPS-TTĐTCDT ngày 24/6/2022). Số liệu nghiên cứu đã được Bệnh viện Phụ sản Hà Nội cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột về lợi ích trong nghiên cứu.

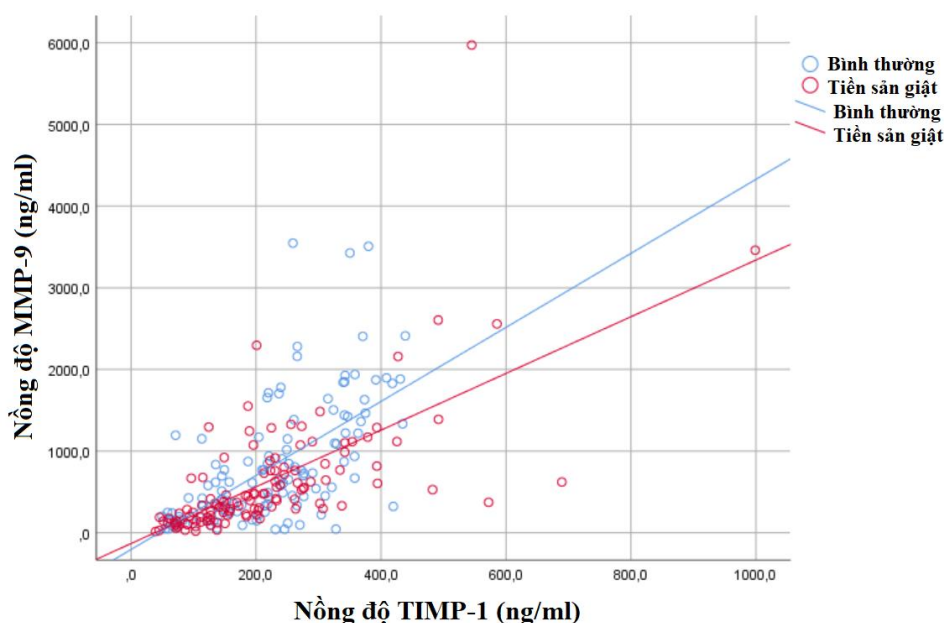
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Biểu đồ 1. So sánh trung vị nồng độ MMP-9, TIMP-1, tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 trong huyết tương giữa hai nhóm.

(*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ns: Không khác biệt - kiểm định Mann-Whitney U)

Lượng MMP-9 trong huyết tương thai phụ TSG là 403,0 (207,6 - 794,1) ng/mL thấp hơn thai phụ BT là 608,6 (238,9 - 1212,0) ng/mL, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,032$). Lượng TIMP-1 trong huyết tương thai phụ TSG là 196,8 (125,0 - 272,9) ng/mL thấp hơn thai phụ BT là 225,8 (141,5 - 314,0) ng/mL, không có sự khác biệt ($p = 0,14$). Tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 ở nhóm bệnh là 2,21 (1,39 - 3,20) thấp hơn nhóm bình thường là 2,83 (1,71 - 4,59), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,008$).



Biểu đồ 2. Mối liên quan giữa nồng độ MMP-9 và TIMP-1 trong huyết tương từng nhóm.

Ở nhóm thai phụ BT, lượng MMP-9 và TIMP-1 có mối liên quan chặt chẽ đồng biến với hệ số tương quan $R = 0,663$ ($p < 0,001$), có thể được thể hiện thông qua phương trình hồi quy tuyến tính $\text{MMP-9} = \text{TIMP-1} \times 4,533 - 204,569$ (ng/mL). Ở nhóm thai phụ TSG, lượng MMP-9 và TIMP-1 có mối liên quan đồng biến chặt chẽ với hệ số tương quan $R = 0,768$ ($p < 0,001$), có thể được thể hiện thông qua phương trình hồi quy tuyến tính $\text{MMP-9} = \text{TIMP-1} \times 5,774 - 573,426$ (ng/mL).

Bảng 1. Mối liên quan giữa nồng độ MMP-9, TIMP-1 và tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 với mức độ THA ở thai phụ TSG ($n = 120$).

Chỉ số	THA độ 1 ($n = 75$)	THA độ 2 ($n = 45$)	p
Nồng độ MMP-9 (ng/mL)	347,1 (154,8 - 676,9)	604,7 (294 - 997,6)	0,012
Nồng độ TIMP-1 (ng/mL)	183,8 (103,4 - 255,9)	230,4 (158,3 - 322,9)	0,007
Tỷ lệ MMP-9/TIMP-1	2,2 (1,2 - 3,2)	2,3 (1,7 - 3,4)	0,217

THA độ 1: HaTT ≥ 130 mmHg và/hoặc HaTTr ≥ 90 mmHg. THA độ 2: HaTT ≥ 160 mmHg và/hoặc HaTTr ≥ 110 mmHg (sử dụng phép kiểm định Mann-Whitney Test).

Bảng 2. Mối liên quan giữa nồng độ MMP-9, TIMP-1 và tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 với mức độ protein niệu ở thai phụ TSG (n = 120).

Chỉ số	Protein niệu			p
	< 0,5 g/L (n = 22)	0,5 - 3 g/L (n = 56)	≥ 3 g/L (n = 42)	
Nồng độ MMP-9 (ng/mL)	396,9 (168,7 - 955,9)	396,3 (212,8 - 794,1)	458,4 (216,6 - 776)	0,876
Nồng độ TIMP-1 (ng/mL)	192,6 (118,8 - 226,4)	183,5 (112,2 - 269,9)	204 (127,4 - 351,4)	0,233
Tỷ lệ MMP-9/TIMP-1	2,1 (1,2 - 4,3)	2,5 (1,6 - 3,3)	2,1 (1,3 - 2,9)	0,586

Sử dụng phép kiểm định Kruskal-Wallis Test so sánh nồng độ MMP-9, TIMP-1, tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 giữa 3 nhóm.

BÀN LUẬN

Theo biểu đồ 1, lượng MMP-9 ở nhóm thai phụ TSG thấp hơn có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi được so sánh với một số tác giả khác như sau:

Bảng 3. So sánh nồng độ MMP-9 giữa các nghiên cứu.

Tên tác giả	Cỡ mẫu	MMP-9 (ng/mL)		p
		Thai phụ BT	Thai phụ TSG	
Timokhina và CS (2021) - Liên Bang Nga	TPBT (n = 38) TPTSG (n = 34)	1667 ± 552	749 ± 296	< 0,001
Laskowka và CS (2017) - Ba Lan	TPBT (n = 65) TPTSG (n = 60)	752,59 ± 901,54 (1605,75)	TSG sớm 1450,12 ± 838,01 (1153,32) TSG muộn 1405,86 ± 1165,93 (1040,2)	> 0,05
Nguyễn Thanh Thúy và CS (2024) - Việt Nam	TPBT (n = 120) TPTSG (n = 120)	608 (238,9 - 1212,0)	403 (207,6 - 794,1)	< 0,05

(TPBT: Thai phụ bình thường; TPTSG: Thai phụ tiền sản giật)

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Timokhina và CS (2021) tại Liên Bang Nga [1]. Tuy nhiên không phù hợp với nghiên cứu của Laskowska và CS (2017) [2] trên các thai phụ tại Ba Lan, điều này có thể liên quan đến việc lựa chọn đối tượng nghiên cứu về số lượng và một số đặc tính khác như tuổi thai, chủng tộc, mức độ bệnh... Nhìn chung, MMP-9 ở các thai phụ TSG giảm hơn so với thai phụ BT có ý nghĩa thống kê trong hầu hết các nghiên cứu; hiện tượng này do MMP-9 được biết đến là enzyme phân hủy protein chất nền ngoại bào, có vai trò quan trọng trong việc tái cấu trúc chất nền ngoại bào, tạo điều kiện cho sự xâm nhập của gai rau vào tử cung cũng như động mạch xoắn tử cung; khi nó giảm thì sẽ dẫn đến các mạch máu tử cung suy giảm, thiếu máu rau thai gây nên các rối loạn trong TSG; nó còn thay đổi theo mức độ nặng nhẹ của TSG.

Trong nghiên cứu này, TIMP-1 trong huyết tương của hai nhóm được định lượng cho thấy nhóm thai phụ TSG thấp hơn, tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Về so sánh nồng độ TIMP-1 trong nghiên cứu của chúng tôi đều tương đồng với các tác giả trên thế giới như Nikolov và CS (2022) [3] nhận thấy nồng độ TIMP-1 của thai phụ TSG người Bungaria ($n = 32$) luôn lớn hơn thai phụ BT

($n = 30$) với $p > 0,05$. Tuy nhiên, khi xem xét về mặt ý nghĩa thống kê thấy có khác biệt với tác giả Ozzmen và CS (2017) tại Ba Lan với nồng độ TIMP-1 ở thai phụ TSG cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) [4]. Có thể TIMP-1 tham gia điều hoà việc bài tiết các MMP, do vậy nó cũng thay đổi theo nhiều yếu tố phức tạp, điều này cần được nghiên cứu để làm sáng tỏ thêm, bên cạnh đó, cũng còn do nguyên nhân số lượng các đối tượng TSG được chọn lựa của các tác giả khác nhau.

Biểu đồ 3 thể hiện tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 ở nhóm thai phụ TSG là 2,21 (1,39 - 3,20) thấp hơn so với thai phụ BT là 2,83 (1,71 - 4,59) với $p < 0,01$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với hầu hết các tác giả khác trên thế giới về tỷ lệ MMP-9/TIMP-1, nghiên cứu của Eleuterio và CS (2015) cho thấy tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 trong huyết tương thai phụ TSG là $1,5 \pm 1,2$, thấp hơn so với thai phụ BT ($1,7 \pm 1,4$), tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [5]. Theo nghiên cứu của Ozmen và Sahin (2023) [4], không có sự khác biệt về tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 trong huyết tương thai phụ TSG ($1,9128 \pm 1,11468$) lớn hơn thai phụ BT ($1,6306 \pm 1,52485$), sự không thống nhất do tác giả định lượng TIMP-1 có nồng độ khác biệt so với các tác giả còn lại và số lượng đối tượng còn rất khác nhau.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự tương quan chặt chẽ giữa nồng độ MMP-9 và nồng độ TIMP-1 trong huyết tương các thai phụ. Điều này càng chứng tỏ sự liên quan về hoạt động điều hoà của TIMP-1 với MMP-9 đặc biệt là ở thai phụ TSG.

Bảng 1 thể hiện mối liên quan giữa nồng độ MMP-9, TIMP-1 và tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 trong huyết tương các thai phụ TSG với THA độ 1 và THA độ 2. Kết quả nghiên cứu chỉ ra có sự khác biệt rõ rệt về nồng độ MMP-9 và nồng độ TIMP-1 trong huyết tương hai nhóm thai phụ với THA độ 1 và THA độ 2. Trong đó, nhóm thai phụ TSG THA độ 2 có nồng độ MMP-9 và TIMP-1 trong huyết tương cao hơn nhóm THA độ 1 (lần lượt $p = 0,012$ và $p = 0,007$). MMP-9 đã được chứng minh có vai trò trong THA vì chúng tham gia vào sự thoái hóa các sợi đàn hồi, đặc biệt là các sợi elastin ở mạch máu, góp phần gây xơ cứng động mạch. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Meng và CS (2016) cho thấy có sự liên quan giữa MMP-9 với huyết áp động mạch trung bình ($r = 0,685$, $p < 0,05$) [6]. Điều này phù hợp với nghiên cứu của Hu và CS (2021) về lượng TIMP-1 tăng theo độ THA, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [7]. Ngoài ra, chưa thấy có sự liên quan giữa tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 với THA hay mối liên quan của chỉ số này với HaTT, HaTT_r hoặc huyết áp trung bình.

Bảng 2 chỉ ra không có sự khác biệt về nồng độ MMP-9, TIMP-1 và tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 giữa nhóm có protein niệu $< 0,5$ g/L, $0,5 - 3$ g/L và > 3 g/L. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Tayebjee và CS (2005) trên các thai phụ THA thai kỳ có và không có protein niệu cho thấy nồng độ MMP-9 huyết tương của nhóm có protein niệu là 185 (133 - 233) ng/mL không khác biệt so với nhóm không có protein niệu là 170 (108 - 198) ng/mL, $p = 0,95$. Tương tự, nồng độ TIMP-1 trong huyết tương hai nhóm thai phụ này cũng không có sự khác biệt ($p = 0,226$) với nồng độ TIMP-1 ở nhóm thai phụ có protein niệu là 205 (185 - 223) và ở nhóm thai phụ không có protein niệu là 155 (109 - 225). Tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 ở nhóm thai phụ có protein niệu là 0,82 (0,4 - 1,1) và ở nhóm thai phụ không có protein niệu là 0,88 (0,57 - 1,58), không có sự khác biệt giữa hai nhóm với $p = 0,438$ [8]. Như vậy, sơ bộ cho thấy protein niệu chưa có liên quan với các chỉ tiêu sinh học được nghiên cứu.

KẾT LUẬN

Tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 ở nhóm thai phụ TSG là 2,21 (1,39 - 3,20), thấp hơn so với thai phụ BT là 2,83 (1,71 - 4,59) ($p < 0,01$). Nồng độ TIMP-1 và MMP-9 ở cả hai nhóm có mối liên quan thuận chặt chẽ ($p < 0,01$). Nồng độ MMP-9 và TIMP-1 huyết tương tăng đồng thời với mức độ THA ở thai phụ TSG ($p < 0,05$).

Lời cảm ơn: Kinh phí đề tài được cấp bởi Sở Khoa học và Công nghệ Thành phố Hà Nội “Đánh giá biểu hiện gene của các enzym tiêu protein gian bào (MMP) và một số yếu tố liên quan với tiền sản giật ở các thai phụ tại Hà Nội”. Nhóm tác giả xin cảm ơn sự tham gia của các thành viên tại Bộ môn Sinh lý bệnh - Miễn dịch, Trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Phụ sản Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Timokhina E, Zinin V, Ignatko I, Ibragimova S, Belotserkovtseva L, Strizhakov A. Matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 as markers for the prediction of preeclampsia in the first trimester. *Ceska Gynecol.* 2021; 86(4): 228-235. DOI: 10.48095/cccg2021228.
2. Laskowska M. Altered maternal serum matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-3, MMP-9, and MMP-13 in severe early- and late-onset preeclampsia. *BioMed Res Int.* 2017; 2017:e6432426. DOI: 10.1155/2017/6432426.
3. Nikolov A, Popovski N, Hristova I. The impact of family history of preeclampsia and alteration of MMP-13/TIMP-1 balance in the occurrence of preeclampsia. *J Exp Clin Med.* 2022; 39(4):1032-1037.
4. Özmen E, Şahin HG. Investigation of matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, tissue matrix metalloproteinase inhibitor-1, and tissue matrix metalloproteinase inhibitor-2 levels in preeclamptic and eclamptic pregnancy. *East J Med.* 2023; 28(2):307-313. DOI: 10.5505/ejm.2023.46872.
5. Eleuterio NM, Palei ACT, Rangel Machado JS, Tanus-Santos JE, Cavalli RC, Sandrim VC. Positive correlations between circulating adiponectin and MMP2 in preeclampsia pregnant. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health.* 2015; 5(2):205-208. DOI: 10.1016/j.pregphy.2015.03.001.
6. Meng H, Qi M, Liu Y, Xu L, Li Q. Research on correlation between MMP-9 and early-onset preeclampsia. *Int J Clin Exp Med.* Published online 2016.
7. Hu G, Xia ZS, Guo X. Differential expression of serum GBP-28, NBP-Cyc 3 and TIMP-1 complicates pregnancy in hypertensive disorder pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2021; 144:103288. DOI: 10.1016/j.jri.2021.103288.
8. Tayebjee MH, Karalis I, Nadar SK, Beevers DG, MacFadyen RJ, Lip GYH. Circulating matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1 and -2 levels in gestational hypertension*. *Am J Hypertens.* 2005; 18(3):325-329. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.09.014.

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT CHỌC HÚT
ÁP XE BÁN CẦU ĐẠI NÃO DƯỚI HƯỚNG DẪN ĐỊNH VỊ THẦN KINH
TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103**

Nguyễn Xuân Phương^{1}, Nguyễn Hữu Khanh¹, Nguyễn Thành Bắc¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả phẫu thuật (PT) chọc hút dưới hướng dẫn của định vị thần kinh (ĐVTK) ở người bệnh (NB) áp xe bán cầu đại não tại Bệnh viện Quân y 103. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 34 NB được chẩn đoán áp xe bán cầu đại não được PT chọc hút dưới hướng dẫn ĐVTK từ tháng 01/2019 - 6/2024. NB được theo dõi 3 tháng sau PT. **Kết quả:** Đường kính ổ áp xe và độ di lệch đường giữa trung bình tại thời điểm ra viện lần lượt là $2,09 \pm 2,91$ và $2,12 \pm 0,73$, nhỏ hơn so với trước PT, có ý nghĩa thống kê với p là 0,001 và 0,01. Sau 3 tháng, tỷ lệ NB hồi phục tốt (GOS độ IV, V) là 55,9%. Có mối liên quan giữa khả năng phục hồi sau mổ 3 tháng tính theo thang điểm GOS và điểm Glasgow trước mổ, tình trạng áp xe não vỡ vào não thất. *Streptococcus* là nhóm vi khuẩn phân lập được nhiều nhất, tiếp theo là *Staphylococcus* và *Klebsiella*. **Kết luận:** Đường kính ổ áp xe và độ di lệch đường giữa tại thời điểm ra viện nhỏ hơn so với trước PT. Điểm Glasgow trước mổ, tình trạng áp xe não vỡ vào não thất có liên quan đến kết quả hồi phục thần kinh tại thời điểm 3 tháng. *Streptococcus* là nhóm vi khuẩn phân lập được nhiều nhất.

Từ khóa: Áp xe não; Chọc hút; Định vị thần kinh.

**EVALUATION OF RESULTS OF NEURONAVIGATION-GUIDED
ASPIRATION SURGERY FOR CEREBRAL HEMISPHERE ABSCESS
AT MILITARY HOSPITAL 103**

Abstract

Objectives: To evaluate the outcomes of neuronavigation-guided aspiration surgery in patients with cerebral hemisphere abscesses at Military Hospital 103.

¹Khoa Phẫu thuật Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên lạc: Nguyễn Xuân Phương (xuanphuong.pttk@gmail.com)

Ngày nhận bài: 18/02/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 31/3/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1222>

Methods: A descriptive, retrospective, and prospective study was conducted on 34 patients diagnosed with cerebral hemisphere abscesses who underwent navigation-guided aspiration surgery from January 2019 to June 2024. Patients were followed up for 3 months postoperatively. **Results:** The mean abscess cavity diameter and midline shift at discharge were $2.09 \pm 2.91\text{mm}$ and $2.12 \pm 0.73\text{mm}$, respectively, which were significantly smaller than preoperative values ($p = 0.001$ and $p = 0.01$). After 3 months, 55.9% of patients recovered well (GOS grade IV, V). There was a correlation between postoperative recovery (measured by GOS) and preoperative Glasgow Coma Scale (GCS) scores as well as the presence of intraventricular rupture of the abscess. *Streptococcus* was the most isolated bacterial strain, followed by *Staphylococcus* and *Klebsiella*. **Conclusion:** The abscess cavity diameter and midline shift at discharge were smaller than preoperative values. Preoperative GCS scores and the presence of intraventricular abscess rupture were associated with neurological recovery at 3 months. *Streptococcus* was the most frequently isolated pathogen.

Keywords: Brain abscess; Aspiration; Neuronavigation.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Áp xe não là ổ mủ khu trú trong tổ chức nhu mô não, tác nhân chủ yếu do vi khuẩn, hiếm gặp hơn là do lao, nấm, ký sinh trùng [1]. Trước đây, tỷ lệ tử vong của áp xe não rất cao, khoảng 80 - 90% ở đầu thế kỉ 20, giảm xuống 30 - 50% ở đầu những năm 1970. Đến năm 1974, với sự ra đời của chụp cắt lớp vi tính, tỷ lệ tử vong do áp xe não giảm xuống < 10% [3]. Với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, đó là phương pháp chuẩn đoán hình ảnh cộng hưởng từ khuếch tán và hệ thống ĐVTK, PT chọc hút ổ áp xe dưới ĐVTK đang là lựa chọn tối ưu cho NB áp xe não [4]. Đây là phương pháp ít xâm lấn có nhiều ưu điểm rõ ràng như giảm thời gian PT, giảm lượng máu mất trong quá trình PT,

giảm chiều dài vết mổ, đường tiếp cận tới khối áp xe là ngắn nhất, hạn chế tổn thương tổ chức não lành, tránh được các mạch máu thần kinh trên đường đi, định vị chính xác được ổ áp xe, có thể tiếp cận được ổ áp xe nhỏ và ở sâu, ít gây tai biến, biến chứng, di chứng và có tỷ lệ tử vong sau PT thấp hơn. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá kết quả PT chọc hút dưới hướng dẫn của ĐVTK ở NB áp xe bán cầu đại não tại Bệnh viện Quân y 103.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 34 NB được chẩn đoán áp xe bán cầu đại não được PT chọc hút dưới hướng dẫn ĐVTK từ tháng 01/2019 - 6/2024 tại Bệnh viện Quân y 103.

** Tiêu chuẩn lựa chọn:*

NB được chẩn đoán áp xe bán cầu đại não có đầy đủ hồ sơ bệnh án; PT bằng phương pháp chọc hút ổ áp xe dưới hướng dẫn của ĐVTK; không mắc các bệnh lý cấp tính đe dọa tính mạng; NB đồng ý tham gia nghiên cứu.

** Tiêu chuẩn loại trừ:*

NB chẩn đoán áp xe não không được PT (NB điều trị nội khoa...); NB chẩn đoán áp xe não được PT bằng phương pháp bóc vỏ bao áp xe.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiền cứu.

** Nội dung nghiên cứu:*

Liên quan của ý thức tại thời điểm trước PT và thời điểm ra viện: Tính theo thang điểm GCS; đường kính ổ áp xe, độ di lệch đường giữa trước PT và tại thời điểm ra viện; số lần chọc hút: Là biến định lượng, có thể là 1 lần, 2 lần...; đặt dẫn lưu sau chọc hút: Là biến định

tính (có/không); biến chứng sau mổ: Là biến định tính (có/không). Các biến chứng như: Xuất huyết nội sọ sau PT, viêm màng não, nhiễm khuẩn vết mổ, động kinh sau PT, tràn dịch não, rò dịch não tủy; điểm GOS tại thời điểm 3 tháng: Là biến định lượng, được tính theo thang điểm đánh giá mức độ phục hồi chức năng Glasgow. Kết quả hồi phục thần kinh được coi là tốt khi GOS IV hoặc V, được coi là xấu khi GOS từ I - III.

** Xử lý số liệu:* Số liệu nghiên cứu thu thập được xử lý và phân tích trên phần mềm thống kê SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo quyết định giao đề tài số 3580/QĐ-HVQY ngày 30/8/2023. Cơ sở dữ liệu của NB đã được Bệnh viện Quân y 103 đồng ý cho sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Mối liên quan của tình trạng tri giác, đường kính ổ áp xe và di lệch đường giữa tại thời điểm trước và sau PT.

Đặc điểm		Trung bình	p
Tình trạng tri giác (GCS)	Trước PT	12,97 ± 2,29	> 0,05
	Thời điểm ra viện	13,18 ± 2,07	
Đường kính ổ áp xe	Trước PT	4,16 ± 1,56	< 0,05
	Thời điểm ra viện	2,75 ± 1,75	
Di lệch đường giữa	Trước PT	3,07 ± 4,12	< 0,05
	Thời điểm ra viện	2,09 ± 2,91	

Tình trạng tri giác sau PT tốt hơn tại thời điểm trước PT không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,204$. Đường kính ổ áp xe và độ di lệch đường giữa tại thời điểm ra viện nhỏ hơn trước PT có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,001 và 0,01.

Bảng 2. Số lần chọc hút và mối liên quan với đường kính ổ áp xe trước PT.

Số lần chọc hút	Số NB (n)	Tỷ lệ (%)
Một lần	28	82,4
Hai lần	6	17,6
Tổng	34	100

Có 28 NB (82,4%) trải qua 1 lần chọc hút ổ áp xe dưới hướng dẫn của ĐVTK. 6 NB (17,6%) cần tiến hành chọc hút lại ổ áp xe lần thứ 2.

Bảng 3. Đặt dẫn lưu và mối liên quan với kết quả hồi phục thần kinh.

Đặt dẫn lưu ổ áp xe	Tốt (n) (GOS IV - V)	Xấu (n) (GOS I - III)	Tổng (n = 34)	Tỷ lệ (%)
Không	7	2	9	26,5
Có	12	13	25	73,5
Tổng	19	15	34	100,0
p	> 0,05			

Có 25 NB (73,5%) được đặt dẫn lưu vào trong lòng ổ áp xe. Mối liên quan giữa việc đặt dẫn lưu vào trong lòng ổ áp xe não và kết quả hồi phục thần kinh tại thời điểm 3 tháng sau PT không có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,123$.

Bảng 4. Phân bố các biến chứng sau mổ.

Biến chứng	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Xuất huyết nội sọ sau PT	1	2,9
Viêm màng não	2	5,9
Động kinh sau PT	1	2,9
Tràn dịch não	1	2,9

Biến chứng hay gặp nhất là viêm màng não với 02 NB (5,9%). Các biến chứng như xuất huyết nội sọ, động kinh sau PT gặp ở 01 NB (2,9%).

Bảng 5. Tình trạng GOS tại thời điểm 3 tháng sau PT.

Tình trạng phục hồi chức năng thần kinh		Số NB (n)	Tỷ lệ (%)
Hồi phục xấu	GOS I	7	20,6
	GOS II	2	5,9
	GOS III	6	17,6
Hồi phục tốt	GOS IV	8	23,5
	GOS V	11	32,4
Tổng		34	100,0

Sau thời gian theo dõi 3 tháng sau PT có 11 NB (32,4%) GOS V. 02 NB rơi vào tình trạng sống thực vật. Có 07 NB (20,6%) tử vong. Có 19 NB (55,9%) thấy kết quả hồi phục tốt sau PT (NB có GOS V và GOS IV).

Bảng 6. Phân bố mức độ phục hồi chức năng thần kinh theo tri giác trước PT và tình trạng áp xe não vỡ vào não thất.

Đặc điểm		Tốt (n) (GOS IV - V)	Xấu (n) (GOS I - III)	p, r
Tri giác trước PT (GCS)	13 - 15	16	8	< 0,05 0,5 < r < 0,7
	9 - 12	3	4	
	3 - 8	0	3	
	Tổng	19	15	
Vỡ vào não thất	Không vỡ vào não thất	18	11	< 0,05
	Vỡ vào não thất	1	4	
	Tổng	19	15	

Tình trạng tri giác trước PT có ảnh hưởng tới mức độ hồi phục thần kinh tại thời điểm 3 tháng sau PT có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,047$. Tình trạng tri giác trước PT có mối tương quan khá chặt chẽ với kết quả phục hồi thần kinh tại thời điểm 3 tháng ($r = 0,562$). Áp xe vỡ vào não thất dẫn đến mức độ hồi phục thần kinh xấu tại thời điểm 3 tháng sau PT có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,02$.

Bảng 7. Phân bố vi khuẩn gây áp xe não
và mối liên quan với kết quả hồi phục thần kinh.

Tác nhân gây bệnh	Số NB, tỷ lệ, n (%)
Không phân lập được vi khuẩn	16 (47,1)
Phân lập được vi khuẩn	
<i>Streptococcus</i>	9 (26,5)
<i>Klebsiella</i>	4 (11,8)
<i>Staphylococcus</i>	3 (8,8)
<i>Enterococcus</i>	1 (2,9)
<i>Tuberculosis</i>	1 (2,9)
Tổng	34 (100)

Có 18/34 NB (52,9%) phân lập được vi khuẩn. *Streptococcus* là nhóm vi khuẩn phân lập được nhiều nhất với 09 NB. *Staphylococcus* và *Klebsiella* lần lượt là 03 và 04 NB.

BÀN LUẬN

Khi nghiên cứu mối liên quan giữa điểm GCS trước và sau PT ($p = 0,204$) cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai giá trị này. Cụ thể, với $p > 0,05$, điều này có thể chỉ ra mặc dù một số NB đã cải thiện, không phải tất cả đều đạt được sự cải thiện đáng kể sau PT. Có thể có nhiều lý do dẫn đến kết quả này. Một số NB có thể đã có tình trạng bệnh lý nặng nề hơn hoặc có các yếu tố tiềm ẩn khác như tuổi, kích thước và vị trí của áp xe ảnh hưởng đến sự phục hồi sau PT. Các yếu tố này có thể làm giảm hiệu quả của can thiệp PT và ảnh hưởng đến khả năng hồi phục của NB. Đường kính ổ áp xe và độ

di lệch đường giữa sau PT nhỏ hơn trước PT có ý nghĩa thống kê cho thấy hiệu quả của việc chọc hút ổ áp xe dưới DVTK.

Trong quá trình NB nằm viện và theo dõi, có 06 NB cần tiến hành chọc hút ổ áp xe lần thứ 2. Sau đó có 03 NB cần tiến hành mở sọ để bóc vỏ bao áp xe do quá trình chọc hút và dẫn lưu ổ áp xe không đạt hiệu quả mong muốn (ổ áp xe không giảm kích thước, thậm chí còn tăng lên; các triệu chứng lâm sàng của NB không cải thiện). Trong 06 NB cần chọc hút lần 2, có 01 NB chọc không trúng ổ áp xe được chọc hút lại vào ngày thứ 2 sau PT, 02 NB được tiến hành trong tuần thứ 2 sau PT chọc hút dưới

ĐVTK lần đầu tiên, 03 NB được chọc hút khi đã ra viện, khi đang trong quá trình điều trị bằng kháng sinh đường uống thấy xuất hiện các triệu chứng như ý thức giảm, đau đầu nhiều, sốt cao nên đã đi khám lại, phát hiện ổ áp xe tái phát.

Có 09 NB không đặt dẫn lưu, trong đó 07 NB là thể tích ổ áp xe $< 10\text{cm}^3$ và quá trình chọc, hút ra được lượng dịch mủ gần tương đương với thể tích ổ áp xe trước PT. Giá trị $p = 0,123$ cho thấy việc đặt dẫn lưu vào lòng ổ áp xe không ảnh hưởng tới kết quả hồi phục thần kinh tại thời điểm 3 tháng sau PT.

Tổng cộng có 19 NB (55,9%) đạt được kết quả hồi phục tốt sau PT, với điểm GOS là IV và V. Tỷ lệ hồi phục này cho thấy sự hiệu quả của can thiệp PT trong điều trị áp xe não; tuy nhiên, tỷ lệ này vẫn thấp hơn so với các nghiên cứu trước đây. Cụ thể, tác giả Huang J (2021) báo cáo có tới 75,44% NB đạt được kết quả hồi phục tốt sau PT. Tác giả Wu S (2019) cũng ghi nhận 142/183 NB (77,6%) có kết quả tốt tại thời điểm ra viện ($\text{GOS} \geq 4$) [5, 6]. Sự khác biệt này có thể do mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ so với các nghiên cứu khác trên thế giới.

Tình trạng tri giác trước PT có ý nghĩa tiên lượng kết quả hồi phục thần kinh sau PT chọc hút dưới ĐVTK ($p = 0,047$), điểm GCS thấp thường liên quan đến tình trạng thần kinh xấu và nguy cơ biến chứng cao hơn sau PT,

mối liên quan này khá chặt chẽ ($r = 0,562$). Tác giả Wu S và CS (2019) cũng cùng có kết luận tương tự khi cho rằng nhóm NB có điểm GCS thấp hơn có nguy cơ xấu hơn trong điều trị, với $p = 0,07$. Cụ thể, những NB có điểm GCS từ 3 - 8 có khả năng gặp phải kết quả xấu cao hơn gấp 2,47 lần so với những NB có điểm GCS từ 13 - 15 [6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 05/34 NB (14,7%) có khối áp xe bị vỡ vào não thất. Khi so sánh với nghiên cứu của Tunthanathip T và CS (2015) nhận thấy tỷ lệ NB áp xe vỡ vào não thất cao hơn với 25/114 NB, tương đương 21,9%. Áp xe não vỡ vào não thất là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến kết quả điều trị và kết quả hồi phục thần kinh của NB. Tác giả Tunthanathip T và CS cũng chỉ ra áp xe vỡ vào não thất là yếu tố quan trọng dẫn đến các triệu chứng lâm sàng nghiêm trọng như sốt cao, viêm màng não, đây là yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ kết quả điều trị không tốt [7].

Streptococcus là nhóm vi khuẩn được phân lập nhiều nhất, với 09 NB, tiếp theo là *Staphylococcus* và *Klebsiella*. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu của Brouwer MC (2014) khi tổng hợp 9.699 NB từ năm 1935 - 2012, ghi nhận 34% trong tổng số NB phân lập được vi khuẩn là *Streptococcus*, tiếp theo là *Staphylococcus* với 18% [8].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu và phân tích trên 34 NB bị áp xe bán cầu đại não được PT chọc hút dưới hướng dẫn ĐVTK tại Khoa Phẫu thuật Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103, chúng tôi nhận thấy đường kính ổ áp xe và độ di lệch đường giữa tại thời điểm ra viện nhỏ hơn so với trước PT. Điểm Glasgow trước mổ, tình trạng áp xe não vỡ vào não thất có liên quan đến kết quả hồi phục thần kinh tại thời điểm 3 tháng. *Streptococcus* là nhóm vi khuẩn phân lập được nhiều nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đồng Văn Hệ. Cơ chế bệnh sinh và nguyên nhân gây áp xe não. *Chẩn đoán và điều trị áp xe não*. Nhà xuất bản Y học. Hà Nội. 2012:13-22.
2. Muzumdar D, Jhawar S, Goel A. Brain abscess: An overview. *Int J Surg*. 2011; 9(2):136-144.
3. Mampalam TJ, Rosenblum ML. Trends in the management of bacterial brain abscesses: A review of 102 cases over 17 years. *Neurosurgery*. 1988; 23(4):451-458.
4. Kocherry XG, Hegde T, Sastry KV, et al. Efficacy of stereotactic aspiration in deep-seated and eloquent-region intracranial pyogenic abscesses. *Neurosurg Focus*. 2008; 24(6):E13.
5. Huang J, Wu H, Huang H, et al. Clinical characteristics and outcome of primary brain abscess: A retrospective analysis. *BMC Infect Dis*. 2021; 21(1): 1245.
6. Wu S, Wei Y, Yu X, et al. Retrospective analysis of brain abscess in 183 patients: A 10-year survey. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(46):e17670.
7. Tunthanathip T, Kanjanapradit K, Sae-Heng S, et al. Predictive factors of the outcome and intraventricular rupture of brain abscess. *J Med Assoc Thai*. 2015; 98(2):170-180.
8. Brouwer MC, Coutinho JM. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: Systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2014; 82(9): 806-813.

**NHẬN XÉT GIÁ TRỊ TIỀN LƯỢNG CỦA MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM
LÂM SÀNG VÀ TỔN THƯƠNG NÃO LÚC NHẬP VIỆN Ở BỆNH NHÂN
CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO NẶNG TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 105**

Trần Văn Hải^{1,2}, Nguyễn Trung Kiên³*

Vũ Minh Dương⁴, Trần Trọng Ngôn⁵

Tóm tắt

Mục tiêu: Nhận xét giá trị tiên lượng của một số đặc điểm lâm sàng và tổn thương não thời điểm nhập viện ở bệnh nhân (BN) chấn thương sọ não (CTSN) nặng tại Bệnh viện Quân y 105. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thuần tập, tiến cứu trên 68 BN CTSN nặng điều trị tại Bệnh viện Quân y 105 từ tháng 4/2024 - 3/2025. Đánh giá lâm sàng và tổn thương não trên phim chụp cắt lớp vi tính (CLVT) thời điểm nhập viện. Theo dõi BN tới khi ra viện. **Kết quả:** Phần lớn BN trong độ tuổi từ 20 - 60 (60,3%), đa số là nam giới (76,47%) với tai nạn giao thông là nguyên nhân chủ yếu (79,4%). Tỷ lệ tử vong là 25%. Các đặc điểm lâm sàng gồm thang điểm Glasgow (glasgow coma scale - GCS) nhập viện, đồng tử giãn, thở máy; phẫu thuật sọ não và máu tụ ngoài màng cứng (NMC) trên phim CLVT có liên quan tới tỷ lệ tử vong với diện tích dưới đường cong (AUC) lần lượt là 0,85; 0,86; 0,66; 0,6 và 0,64. Điểm cắt tối ưu của GCS là 6,5 (độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 88,4% và 76,5%). **Kết luận:** Điểm GCS và đồng tử giãn có giá trị tiên lượng tử vong cao nhất, với AUC của ROC lần lượt là 0,85 và 0,86. Tại điểm cắt, GCS là 6,5, độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 88,4% và 76,5%.

Từ khóa: Chấn thương sọ não nặng; Tiên lượng tử vong; Đồng tử giãn; Thang điểm Glasgow.

¹Bệnh viện Quân y 105

²Hệ Sau Đại học, Học viện Quân y

³Cục Quân y

⁴Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

⁵Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

*Tác giả liên hệ: Trần Văn Hải (haiicu105@gmail.com)

Ngày nhận bài: 02/3/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/4/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1240>

ASSESSMENT OF THE PROGNOSTIC VALUE OF SOME CLINICAL CHARACTERISTICS AND BRAIN INJURY AT ADMISSION IN PATIENTS WITH SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY AT MILITARY HOSPITAL 105**Abstract**

Objectives: To study the prognostic value of certain clinical symptoms and brain injury at the time of admission in severe traumatic brain injury (TBI) patients at Military Hospital 105. **Methods:** A prospective cohort study was conducted on 68 severe TBI patients treated at Military Hospital 105 from April 2024 to March 2025. Clinical characteristics were assessed, and brain lesions were determined on computed tomography (CT) at admission. Patients were followed up until discharge. **Results:** Most patients were aged 21 - 60 (60.3%). Most patients were male (76.47%), with traffic accidents being the main cause (79.4%). The mortality rate due to severe TBI was 25%. Clinical characteristics, including GCS (Glasgow coma scale) at admission, dilated pupils, mechanical ventilation, craniotomy, and extradural hematoma (ECH) on CT scan, were associated with the mortality rate, with AUCs of 0.85, 0.86, 0.66, 0.6, and 0.64, respectively. The optimal GCS cut-off score was 6.5 (sensitivity and specificity were 88.4% and 76.5%, respectively). **Conclusion:** GCS and pupil dilation had the highest predictive value for mortality, with ROC AUCs of 0.85 and 0.86, respectively. At a GCS cut-off of 6.5, sensitivity and specificity were 88.4% and 76.5%, respectively.

Keywords: Severe traumatic brain injury; Mortality prognosis; Pupil dilation; Glasgow Coma Score.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương sọ não luôn là vấn đề được quan tâm ở Việt Nam và trên thế giới bởi tỷ lệ tử vong cao, di chứng nặng nề và là gánh nặng lớn cho xã hội. Mặc dù tỷ lệ mắc CTSN giảm, nhưng năm 2019, thế giới có hơn 27 triệu ca mắc mới CTSN [1]. Việc tiên lượng CTSN thường được tiến hành sớm và liên tục, nhằm xử lý kịp thời giúp giảm tỷ lệ tử vong và biến chứng. Thực tế điều trị cho thấy một số đặc điểm lâm sàng và tổn thương não có ảnh hưởng tới tỷ lệ tử

vong và các biến chứng ở BN CTSN nặng. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện nhằm: *Nhận xét giá trị tiên lượng của một số đặc điểm lâm sàng và tổn thương não lúc nhập viện ở BN CTSN nặng tại Bệnh viện Quân y 105.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**1. Đối tượng nghiên cứu**

Gồm 68 BN CTSN nặng điều trị tại Bệnh viện Quân y 105 từ tháng 4/2024 - 3/2025.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN được chẩn đoán CTSN với điểm GCS khi nhập viện ≤ 8 ; người đại diện hợp pháp của BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN nhập viện > 6 giờ sau chấn thương hoặc đã điều trị tại tuyến trước > 6 giờ; phụ nữ có thai; BN có bệnh lý mạn tính nặng kèm theo: Bệnh lý ác tính, suy tim nặng, xơ gan, bệnh thận mạn tính; BN đã ngừng tim trước viện hoặc đã được hồi sức tim phổi trước khi lấy máu xét nghiệm.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu thuần tập, tiến cứu.

* *Tiến hành nghiên cứu*: BN được chọn vào nghiên cứu được đánh giá toàn trạng, các dấu hiệu sinh tồn cũng như đánh giá tình trạng CTSN (mức độ hôn mê theo thang điểm GCS, các tổn thương trên GCS, ghi nhận các tổn thương phối hợp như chấn thương bụng, ngực, cột sống và làm xét nghiệm

máu trong vòng 30 phút nhập viện. BN được cấp cứu và điều trị theo hướng dẫn thực hành của tổ chức chấn thương não thuộc Hiệp hội Phẫu thuật Thần kinh Hoa Kỳ về hướng dẫn xử trí chấn thương sọ não nặng năm 2017 [2]. BN được theo dõi tới khi ra viện. Thời điểm ra viện được dùng để xác định kết cục sống hoặc tử vong. BN được coi là tử vong nếu tử vong nội viện hoặc tình trạng rất nặng, được gia đình xin ra viện và được xác nhận lại tình trạng tử vong qua điện thoại.

* *Xử lý số liệu*: Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 25.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo Quyết định số 4046/QĐ-HVQY ngày 20/9/2024 của Học viện Quân y. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 105 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm BN.

	Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	52	76,47
	Nữ	16	23,53
Tuổi (năm)	< 20	7	10,3
	20 - 60	41	60,3
	> 60	20	29,4
Tuổi trung bình		44,71 ± 19,93 (15 - 81)	

	Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Cơ chế chấn thương	Tai nạn giao thông	54	79,4
	Tai nạn sinh hoạt	10	14,7
	Khác	4	5,9
GCS	3 - 5 điểm	28	41,2
	6 - 8 điểm	40	58,8
Điểm GCS trung bình		6,6 ± 1,7	
Kết cục	Sống	51	75
	Tử vong	17	25

Đa số BN là nam giới (76,47%), nguyên nhân CTSN chính là tai nạn giao thông (79,4%). Phần lớn BN trong nghiên cứu có điểm GCS 6 - 8 điểm (58,8%). Tỷ lệ tử vong của BN CTSN nặng trong nghiên cứu là 25%.

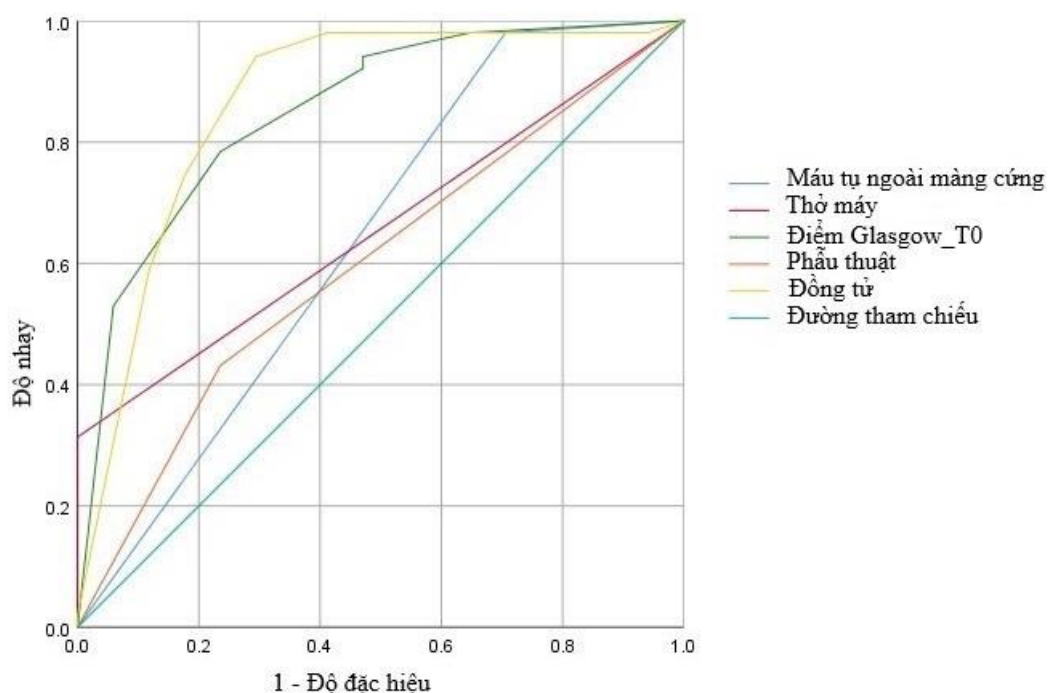
Bảng 2. Mối liên quan giữa tỷ lệ tử vong với đặc điểm lâm sàng và tổn thương não.

	Chỉ tiêu	Sống (n = 51)	Tử vong (n = 17)	OR (95%CI)	P
Thở máy trước khi nhập ICU	Có (n = 59)	44 (64,7%)	15 (22,1%)	0,84	0,043
	Không (n = 9)	7 (10,3%)	2 (2,9%)	(0,04 - 5,72)	
GCS	3 - 5 (n = 28)	14 (20,6%)	14 (20,6%)	12,3	0,023
	6 - 8 (n = 40)	37 (54,4%)	3 (4,4%)	(3,84 - 14,6)	
Đồng tử giãn > 5mm	Có (n = 18)	6 (8,8%)	12 (17,6%)	18	0,025
	Không (n = 50)	45 (66,1%)	5 (7,5%)	(11,2 - 19,1)	
Máu tụ NMC	Có (n = 20)	17 (25%)	3 (4,4%)	2,33	0,045
	Không (n = 48)	34 (50%)	14 (20,6%)	(1,06 - 2,81)	
XHĐN	Có (n = 45)	34 (50%)	11 (16,1%)	1,27	0,056
	Không (n = 23)	17 (25%)	6 (8,9%)	(0,81 - 1,94)	
Phẫu thuật	Có (n = 51)	42 (61,7%)	9 (13,2%)	4,1	0,012
	Không (n = 17)	9 (13,2%)	8 (11,9%)	(2,76 - 13,91)	

(XHĐN: Xuất huyết dưới nhện)

BN được thở máy ngay khi tiếp nhận ở Khoa Cấp cứu có nguy cơ tử vong thấp hơn nhóm BN không được thở máy. Điểm GCS, đồng tử giãn > 5mm, máu tụ

NMC, xuất huyết dưới nhện, phẫu thuật có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm sống và nhóm tử vong.



Biểu đồ 1. Giá trị tiên lượng tử vong của một số đặc điểm lâm sàng ở BN CTSN nặng.

Bảng 3. Giá trị AUC, điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu của một số yếu tố tiên lượng tử vong ở BN CTSN nặng.

Yếu tố tiên lượng	AUC	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	p
Đồng tử giãn	0,86		94,1	71,6	< 0,05
GCS nhập viện	0,85	6,5	88,4	76,5	< 0,05
Thở máy	0,66		62,9	67,7	< 0,05
Máu tụ NMC	0,64		89,2	70,6	< 0,05
Phẫu thuật	0,60		61,6	68,1	< 0,05

AUC tiên lượng tử vong của đồng tử giãn > 5mm, điểm GCS nhập viện lần lượt là 0,86 và 0,85. Điểm cắt tối ưu của GCS nhập viện là 6,5.

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số BN là nam giới (76,47%), với nguyên nhân CTSN chính là tai nạn giao thông (79,4%). Tỷ lệ tử vong của BN CTSN nặng trong nghiên cứu là 25% (*Bảng 1*). Tương tự, tác giả Nguyễn Đình Hiệp và CS (2024) nghiên cứu trên 51 BN CTSN nặng tại Nghệ An cũng cho thấy 86,3% BN là nam giới, với 78,4% nguyên nhân CTSN là tai nạn giao thông [3]. Nghiên cứu của Bùi Huy Mạnh (2023) trên 68 BN CTSN nặng được phẫu thuật cũng cho thấy tỷ lệ tử vong nội viện của BN CTSN nặng là 23,5% [4].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm BN có điểm GCS từ 3 - 5 có nguy cơ tử vong cao hơn nhóm có điểm GCS từ 6 - 8 là 12,3 lần; nhóm BN có đồng tử giãn > 5mm có nguy cơ tử vong cao hơn nhóm đồng tử không giãn là 18 lần ($p < 0,05$) (*Bảng 2*). Tương tự, tác giả Bùi Huy Mạnh và CS cũng nhận thấy nhóm có điểm GCS nhập viện từ 4 - 5 có kết cục không thuận lợi cao hơn nhóm có điểm GCS từ 6 - 8 ($p = 0,012$). Ngoài ra, nhóm BN có giãn đồng tử ngay từ lúc nhập viện có kết cục không thuận lợi thấp hơn nhóm không giãn đồng tử ($p = 0,003$) [4]. Tác giả Dương Đại Hà (2014) nghiên cứu trên 120 BN CTSN nặng nhận thấy nhóm BN có điểm GCS từ 3 - 5 có tỷ lệ tử vong cao hơn nhóm có

điểm GCS từ 6 - 8 ($OR = 2,783$; $p = 0,007$). Hơn nữa, nhóm BN có đồng tử giãn có tỷ lệ tử vong cao hơn nhóm không giãn ($OR = 9,667$; $p < 0,005$) [5].

Hầu hết BN hôn mê sâu (GCS 3 - 5 điểm) là mất vỏ hoặc mất não, áp lực trong sọ tăng quá cao, chèn ép làm máu không lên não, giảm hoặc mất tưới máu não, phù não sẽ tăng dần và BN tử vong. Điểm GCS không chỉ là công cụ có giá trị tiên lượng cao mà còn được sử dụng để phân loại mức độ, làm căn cứ chỉ định chụp lại GCS sọ não cũng như đưa ra chỉ định phẫu thuật. Đồng tử giãn cũng là yếu tố làm tăng tỷ lệ tử vong. Tác giả Brennan và CS (2018) dựa trên dữ liệu nghiên cứu của gần 16.000 BN CTSN cho thấy điểm GCS và đồng tử giãn, phản xạ ánh sáng là hai đặc điểm lâm sàng cung cấp thông tin chính xác nhất về tiên lượng BN CTSN [6].

Trên phim chụp CLVT sọ não, tổn thương máu tụ NMC chỉ chiếm 29,4% và xuất huyết dưới nhện chiếm 66,2% (*Bảng 2*). Tỷ lệ tử vong ở nhóm BN CTSN nặng có xuất huyết dưới nhện khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN không có tổn thương này. Trong khi đó, BN CTSN nặng có máu tụ NMC có tỷ lệ tử vong cao hơn có ý nghĩa so với BN không có máu tụ NMC, với $OR = 2,33$ (*Bảng 2*). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của

Đặng Việt Hồng (2010) trên đối tượng BN máu tụ ngoài cứng do chấn thương tại Bệnh viện Quân y 105 [7]. Hình ảnh CLVT sọ não vẫn là cơ sở chính cho chẩn đoán, tiên lượng và điều trị người bệnh CTSN. Hình ảnh này rất đa dạng, từ tổn thương của da đầu - tổ chức dưới da, tổn thương của xương sọ, nhu mô não, mạch máu não, hệ thống não thất - bể dịch não tủy cho đến những tổn thương phối hợp ở hàm mặt đều được thể hiện rõ ràng. Kết hợp cơ chế chấn thương, đặc điểm lâm sàng và kết quả CLVT sọ não, có thể dự đoán tiến triển tiếp theo của tổn thương (chảy máu tăng thêm, phù não, thoát vị não, nhồi máu não...), đưa ra chẩn đoán chính xác và dự kiến phương hướng điều trị.

Trong số 68 BN, có 51 BN được phẫu thuật và 17 BN được điều trị bảo tồn (*Bảng 2*). BN có chỉ định mổ khi có máu tụ trong sọ gây chèn ép phải mổ giải phóng chèn ép hoặc xử trí vết thương sọ não. Phẫu thuật cũng là biện pháp giảm áp tốt khi các biện pháp điều trị bảo tồn không hiệu quả. Tỷ lệ tử vong ở nhóm phẫu thuật là 17,65%, thấp hơn 4,1 lần so với nhóm không phẫu thuật (*Bảng 2*). Nhiều tác giả cho rằng phẫu thuật làm giảm nhanh nhất áp lực trong sọ và cho kết quả rất tốt [8]. Một số BN có chỉ định phẫu thuật sọ não nhưng lâm sàng quá nặng không đảm bảo phẫu thuật, những ca bệnh này hầu hết sẽ có kết cục kém hoặc tử vong.

Khi phân tích trên đường cong ROC, kết quả cho thấy điểm GCS thời điểm nhập viện và đồng tử giãn là hai yếu tố có giá trị cao nhất trong tiên lượng tử vong ở BN CTSN nặng với AUC lần lượt là 0,86 và 0,85 (*Biểu đồ 1 và Bảng 3*). Các yếu tố thở máy và phẫu thuật cũng có giá trị tiên lượng tử vong BN CTSN nặng. Kết quả này tương tự với kết quả của nhiều nghiên cứu khác [6, 9].

KẾT LUẬN

Tỷ lệ tử vong ở BN CTSN nặng là 25%. Điểm GCS lúc nhập viện có AUC tiên lượng tử vong, độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 0,85; 88,4% và 76,5%. Đồng tử giãn > 5mm lúc nhập viện có AUC tiên lượng tử vong, độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 0,86; 94,1% và 71,6%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. B Guan, DB Anderson, L Chen, et al. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990 - 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open*. 2023; 13(10):e075049.
2. N Carney, AM Totten, C O'Reilly, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery*. 2017; 80(1):6-15.

3. Nguyễn Đình Hiệp, Đỗ Ngọc Sơn, Nguyễn Văn Hương và CS. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, hình ảnh học và kết quả điều trị bệnh nhân chấn thương sọ não nặng tại Khoa Hồi sức Tích cực ngoại khoa, Bệnh viện Hữu nghị Đa khoa Nghệ An. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2024; 2:240-244.
4. Bùi Huy Mạnh, Phan Văn Huy, Chu Thành Hưng, CS. Kết quả phẫu thuật mở nắp sọ giảm áp điều trị chấn thương sọ não nặng, nhận xét một số yếu tố liên quan. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2023; 168(7):115-123.
5. Dương Đại Hà, Dương Chạm Uyên. Kết quả điều trị và yếu tố tiên lượng nguy cơ tử vong của bệnh nhân chấn thương sọ não nặng tại Bệnh viện Việt Đức. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2014; 88(3):74-81.
6. PM Brennan, GD Murray, GM Teasdale. Simplifying the use of prognostic information in traumatic brain injury. Part 1: The GCS-Pupils score: An extended index of clinical severity. *J Neurosurg*. 2018; 128(6): 1612-1620.
7. Đặng Việt Hồng. Nghiên cứu triệu chứng lâm sàng, hình ảnh chụp cắt lớp vi tính và kết quả phẫu thuật điều trị máu tụ ngoài màng cứng tại Bệnh viện Quân y 105, Đề tài cơ sở. 2010.
8. P Gutowski, U Meier, V Rohde, et al. Clinical outcome of epidural hematoma treated surgically in the era of modern resuscitation and trauma care. *World Neurosurg*. 2018; 118:166-174.
9. Eghosa Morgan, Femi Bankole, Okezie Kanu, et al. Comparison of the predictive strength of total white blood cell count within 24 hours on the outcome of traumatic brain injury with Glasgow coma score and pupillary reactivity. *Orient Journal of Medicine*. 2018; 30(3-4):91-96.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ BAN ĐẦU KỸ THUẬT NÚT MẠCH TUYẾN TIỀN LIỆT QUA ĐƯỜNG ĐỘNG MẠCH QUAY ĐIỀU TRỊ PHÌ ĐẠI LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Nguyễn Ngọc Cương^{1,2}, Đoàn Tiến Lưu^{1,2}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả ban đầu kỹ thuật nút mạch tuyến tiền liệt (TTL) bằng keo sinh học pha loãng qua đường động mạch quay (ĐMQ) tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 46 bệnh nhân (BN) được nút mạch TTL (prostatic artery embolization - PAE) qua đường ĐMQ tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 3/2024 - 3/2025. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình của BN là $71,8 \pm 9,0$ tuổi. Triệu chứng phổ biến nhất là tiểu khó (63,0%), tiếp theo là tiểu đêm (43,5%). Thành công về kỹ thuật can thiệp là 100%, không có BN nào gặp phải tai biến trong quá trình can thiệp. Đau trong khi bơm keo xảy ra phổ biến ở BN bao gồm đau dương vật (41,3%), đau búi (4,3%). Biến chứng xảy ra ở 1 BN (2,2%) là đi ngoài ra máu do vật liệu nút mạch di trú vào trực tràng. Nội soi trực tràng có các chấm xung huyết nhưng các triệu chứng tự hết sau 1 tuần mà không cần can thiệp nội hoặc ngoại khoa. **Kết luận:** Kỹ thuật PAE qua đường ĐMQ là kỹ thuật hiệu quả để điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt (TSLTTTL).

Từ khóa: Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt; Nút mạch tuyến tiền liệt; Động mạch quay.

INITIAL RESULTS OF PROSTATIC ARTERY EMBOLIZATION VIA RADIAL ARTERY ACCESS FOR BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

Abstract

Objectives: To describe the initial outcomes of prostatic artery embolization (PAE) using n-butyl cyanoacrylate glue via the radial artery at Hanoi Medical University Hospital.

¹Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh, Trường Đại học Y Hà Nội

²Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh Can thiệp điện quang, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Ngọc Cương (Cuongcdha@gmail.com)

Ngày nhận bài: 24/3/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 05/5/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1267>

Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on 46 patients who underwent PAE via the radial artery at Hanoi Medical University Hospital from March 2024 to March 2025. **Results:** The mean age was 71.8 ± 9.0 years. The most common symptom was dysuria (63.0%), followed by nocturia (43.5%). Technical success was achieved in 100% of cases. No intra-procedural complications were observed in any patient. Pain during glue injection was commonly reported, including penile pain (41.3%) and scrotal pain (4.3%). 1 patient (2.2%) experienced rectal bleeding due to embolic material migration into the rectum. Rectal endoscopy revealed focal mucosal congestion, but symptoms resolved spontaneously within one week without the need for medical or surgical intervention. **Conclusion:** PAE via the radial artery is a highly effective technique for the treatment of benign prostatic hyperplasia.

Keywords: Benign prostatic hyperplasia; Prostatic artery embolization; Radial artery access.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sinh lành tính TTL là nguyên nhân thường gặp gây ra các triệu chứng đường tiết niệu dưới (lower urinary tract symptoms - LUTS) và làm thay đổi chất lượng cuộc sống (Quality of life - QoL) [1]. Phẫu thuật cắt bỏ TTL qua niệu đạo là kỹ thuật điều trị phổ biến ở những BN TSLTTTL điều trị nội khoa thất bại, tuy nhiên, kỹ thuật này có thể gặp các biến chứng như chảy máu, nhiễm trùng, rối loạn tiểu tiện và xuất tinh ngược [2]. Năm 2000, tác giả DeMeritt và CS lần đầu tiên phát hiện ra lợi ích của kỹ thuật điều trị PAE trong điều trị LUTS, đến nay, kỹ thuật này ngày càng trở nên phổ biến và là kỹ thuật ít xâm lấn, trở thành lựa chọn điều trị chuẩn thay thế cho phương pháp phẫu thuật cắt bỏ TTL qua niệu đạo [3].

Trước đây, đường vào được cho là kinh điển của kỹ thuật nút mạch điều trị TSLTTTL là mở từ động mạch đùi. Để giúp BN không mất máu, giảm biến chứng, có thể tự đi lại bình thường ngay sau can thiệp và xuất viện sau 24 giờ, kỹ thuật tiếp cận qua ĐMQ (transradial access - TRA) đã được thử nghiệm lần đầu tiên bởi tác giả Ari J Isaacson và CS (Hoa Kỳ, 2014) [4]. Đặc biệt, kỹ thuật này giúp người trẻ tuổi bảo tồn được chức năng sinh hoạt tình dục, kể cả các BN có kích thước khối u TTL lớn. Tuy nhiên, việc áp dụng kỹ thuật này tại Việt Nam vẫn còn hạn chế và chưa được nghiên cứu rộng rãi. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Đánh giá kết quả ban đầu kỹ thuật PAE bằng keo sinh học pha loãng qua đường ĐMQ tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 46 BN điều trị PAE bằng keo sinh học pha loãng qua đường ĐMQ tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 3/2024 - 3/2025.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: Thể tích TTL > 25cm³ có triệu chứng; BN bị TSLTTTL đã điều trị nội khoa 6 tháng nhưng thất bại; xét nghiệm nồng độ PSA ≤ 4 ng/mL hoặc PSA ≤ 10 ng/mL (nhưng tỷ lệ PSA tự do/PSA toàn phần ≥ 0,20, tỷ trọng PSA < 0,15); thăm trực tràng, siêu âm, cộng hưởng từ TTL không nghi ngờ ung thư.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN mắc bệnh lý ác tính (TTL, bàng quang); BN mắc bệnh lý bàng quang (túi thừa lớn, sỏi bàng quang, bàng quang thần kinh, xơ cứng cổ bàng quang, bàng quang mất trương lực); BN suy thận mạn tính độ 3 trở lên; BN có nhiễm trùng đường tiết niệu.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu*: Tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 3/2024 - 3/2025. Thời gian thu thập số liệu từ tháng 5/2024 - 02/2025.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

* *Cỡ mẫu nghiên cứu*: Cỡ mẫu thuận tiện.

* *Kỹ thuật can thiệp PAE qua đường ĐMQ*: Nghiệm pháp Allen được thực hiện trước can thiệp để đánh giá tuần hoàn bàng hệ ĐM trụ. BN nắm chặt tay trong 30 giây, sau đó bác sĩ ép cả hai ĐMQ và ĐM trụ. Khi thả tay khỏi ĐM trụ, nếu bàn tay hồng trở lại trong vòng 5 - 10 giây, tuần hoàn đảm bảo và có thể sử dụng đường vào ĐMQ. Nếu bàn tay vẫn nhợt nhạt, BN không đủ điều kiện can thiệp qua đường ĐMQ [2].

* *Chuẩn bị BN*: Đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng, can thiệp gây tê tại chỗ. BN được đặt thông tiểu bằng ống thông cỡ 12F (loại nhỏ), sát khuẩn và gây tê tại vị trí chọc ĐMQ. Các BN đều có đường vào ĐMQ ở vùng cổ tay phải.

* *Kỹ thuật can thiệp*:

Bước 1 (tiếp cận ĐMQ): BN nằm ngửa, đặt cánh tay dạng ra ngoài; chọc dò ĐMQ bằng kim 21G dưới hướng dẫn siêu âm hoặc kỹ thuật Seldinger; luồn ống thông vào ĐMQ và sử dụng sheath ĐMQ 4Fr; tiêm heparin liều thấp (3.000 - 5.000 IU/kg) để giảm nguy cơ co thắt mạch và huyết khối.

Bước 2 (tiến vào ĐM TTL): Đưa ống thông chụp mạch (Ravi 4F, Terumo) qua ĐMQ, vào ĐM dưới đòn, ĐM chủ ngực, ĐM chủ bụng; từ ĐM chậu trong, đưa ống thông chụp mạch để xác định

vị trí ĐM TTL; qua ống thông 4F, một vi ống thông 1,9F hoặc 2,2F (Tokai, Nhật Bản) được đưa vào ĐM TTL vào sâu nhất có thể; trong trường hợp không thấy ĐM TTL từ ĐM chậu trong có thể chụp mạch bằng các ĐM chậu ngoài và chủ bụng, mạc treo tràng dưới để tìm ĐM TTL.

Bước 3 (PAE): Chụp mạch qua vi ống thông để đánh giá giải phẫu và các nhánh bàng hệ, nhánh nối với các cơ quan trong tiểu khung; tiến hành nút mạch làm tắc lần lượt các ĐM TTL từng bên. Vật liệu nút mạch được sử dụng là keo sinh học pha loãng tỷ lệ 1:10 với kỹ thuật plug and push; theo dõi hình ảnh chụp mạch để đảm bảo tắc hoàn toàn các nhánh cấp máu cho TTL mà không ảnh hưởng đến các cơ quan lân cận.

Bước 4 (kết thúc thủ thuật): Rút ống thông và dụng cụ mở đường vào mạch máu, ép cầm máu ĐMQ bằng dụng cụ chèn ép ĐMQ chuyên dụng; theo dõi huyết động, kiểm tra dấu hiệu chảy máu hoặc biến chứng tại vị trí chọc mạch; rút thông tiểu sau 12 giờ.

** Chỉ tiêu nghiên cứu:*

Thông tin chung: Tuổi, tiền sử điều trị trước đó.

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng: Triệu chứng lâm sàng, PVR (lượng nước tiểu tồn dư), PSA (kháng nguyên

đặc hiệu với TTL), thể tích TTL (siêu âm), thể tích TTL (chụp MRI).

Kỹ thuật thực hiện: Tổng thời gian can thiệp (phút), tổng thời gian phát tia (phút), tổng liều tia (mGy*cm), thời gian lưu sonde tiểu sau can thiệp (ngày), thời gian nằm viện (ngày).

Biến chứng: Biến chứng trong can thiệp, biến chứng sớm sau can thiệp.

Thành công về kỹ thuật: Nút tắc hoàn toàn các mạch nuôi khối phì đại TTL 1 hoặc 2 bên.

Kỹ thuật chưa thành công: Chưa nút tắc được hoàn toàn các mạch nuôi khối phì đại TTL.

** Xử lý số liệu:* Số liệu sau khi khảo sát sẽ được tự động nhập lên hệ thống và quản lý bằng phần mềm Google sheet và Excel. Phân tích số liệu được thực hiện bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0. Thống kê mô tả bao gồm trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn cho biến định lượng, và tần số, tỷ lệ phần trăm cho biến định tính.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo quy định của Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Đại học Y Hà Nội cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Độ tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu là $71,8 \pm 9,0$. Đa số BN chưa từng điều trị trước đó (76,1%).

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

Chỉ tiêu nghiên cứu		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Triệu chứng lâm sàng	Tiểu khó	29	63,0
	Tiểu đêm	20	43,5
	Tiểu rất	5	10,9
	Bí tiểu	4	8,7
	Tiểu không hết bãi	3	6,5
PVR (lượng nước tiểu tồn dư)		$71,7 \pm 108,4$ (0 - 440)	
PSA (kháng nguyên đặc hiệu với TTL)		$7,6 \pm 5,8$ (0,99 - 28,8)	
Thể tích TTL (siêu âm)		$75,9 \pm 34,0$ (32 - 187)	
Thể tích TTL (chụp MRI)		$69,1 \pm 34,6$ (28 - 193)	

Triệu chứng phổ biến nhất là tiểu khó (63,0%), tiếp theo là tiểu đêm (43,5%). PVR trung bình khá cao (71,7mL), PSA trung bình là 7,6 ng/mL. Thể tích TTL dao động rộng, phản ánh mức độ phì đại khác nhau.

Bảng 2. Kỹ thuật thực hiện.

Chỉ tiêu nghiên cứu		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Luồn vi ống thành công	1 bên	6	13,0
	2 bên	40	87,0
Tổng thời gian can thiệp (phút)		$89,4 \pm 35,9$ (25 - 194)	
Tổng thời gian phát tia (phút)		$38,1 \pm 21,2$ (13 - 112)	
Tổng liều tia (mGy*cm)		$15.119,06 \pm 13.386,69$ (2.928 - 55.796)	
Thời gian lưu sonde tiểu sau can thiệp (ngày)	< 1	12	26,1
	1	26	56,5
	≥ 2	8	17,4
$\bar{X} \pm SD$ (Min - Max)		$1,6 \pm 2,9$ (0 - 14)	

87% BN được luồn vi ống thành công hai bên. Thời gian can thiệp trung bình là 89,4 phút, thời gian phát tia trung bình là 38,1 phút. Đa số BN lưu sonde tiểu ≤ 1 ngày (82,6%).

Bảng 3. Kết quả can thiệp.

Chỉ tiêu nghiên cứu		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Thành công về kỹ thuật	Thành công	46	100,0
	Chưa thành công	0	0,0
Biến chứng sớm sau can thiệp	Loét trực tràng	1	2,2
	Đau dương vật	19	41,3
	Đau bìu	2	4,3
	Không	24	52,2

100% BN không gặp phải tai biến trong khi thực hiện kỹ thuật PAE qua đường ĐMQ và 100% được đánh giá là thành công về kỹ thuật can thiệp. Biến chứng sớm sau can thiệp chủ yếu là đau dương vật (41,3%), đau bìu (4,3%) và loét trực tràng (2,2%). Hơn một nửa BN (52,2%) không gặp biến chứng sau can thiệp, cho thấy mức độ an toàn cao.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu bao gồm 46 BN được thực hiện PAE qua đường ĐMQ, với độ tuổi trung bình của nhóm BN là $71,8 \pm 9,0$ tuổi, thể tích TTL trung bình đo bằng siêu âm là $75,9 \pm 34,0$ mL. Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Rupam Deori (2024) với độ tuổi trung bình là 76,56 và thể tích TTL ban đầu trung bình là $86,64 \pm 38,69$ cm [5]. Nghiên cứu của Phan Hoàng Giang và CS (2015) cho thấy nồng độ PSA trung bình là $4,95 \pm 2,32$ ng/mL, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [6]. Điều này cho thấy BN trong nghiên cứu này có nguy cơ phì đại TTL cao nhưng không có dấu hiệu bệnh ung thư TTL ác tính, phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn BN trong nghiên cứu của chúng tôi.

Trong nghiên cứu này, triệu chứng phổ biến nhất là tiểu khó (63,0%), tiếp theo là tiểu đêm (43,5%). Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Trang (2025) cho thấy 66,7% BN có triệu chứng tiểu khó và 14,0% bí tiểu [7]. PVR trung bình là $71,7 \pm 108,4$ mL cho thấy một số BN bị rối loạn làm trống bàng quang nghiêm trọng. Thể tích TTL đo bằng siêu âm trong nghiên cứu này là $75,9 \pm 34,0$ mL, cao hơn mức 40 - 50 mL của BN TSLTTTL nhẹ đến trung bình. Kết quả đo bằng MRI cũng cho giá trị tương tự ($69,1 \pm 34,6$ mL) cho thấy tính đồng nhất giữa hai phương pháp đo. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Vũ Đăng Dũng (2021) với thể tích TTL trước khi can thiệp là $75,86 \pm 30,07$ cm³, thể tích nước tiểu tồn dư là $39,71 \pm 20,28$ mL [8]. Nhìn chung, kết quả này phù hợp với mô tả trong nhiều nghiên cứu trước đó.



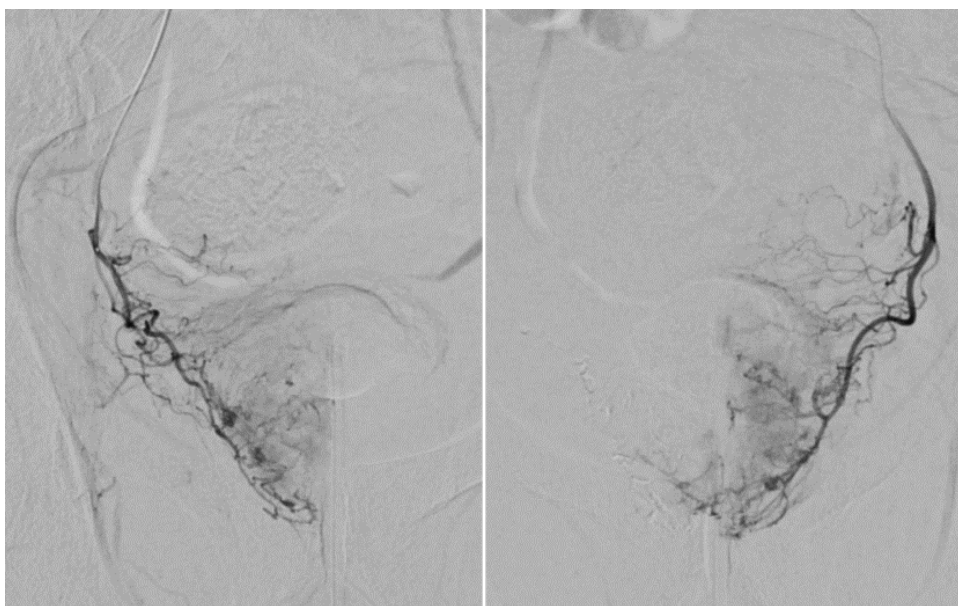
Hình 1. DM chậu trong bên phải và bên trái xuôi chiều dòng chảy qua ống thông chụp mạch.

Kỹ thuật PAE là phương pháp thay thế hiệu quả cho phẫu thuật TTL ở những BN TSLTTTL. Trước đây, người ta thường thực hiện PAE qua DM đùi, tuy nhiên, kỹ thuật này có một số nhược điểm đáng kể như BN sau can thiệp phải bất động 6 tiếng trên giường; DM chậu của người cao tuổi thường biến dạng gây khó khăn khi luồn ống thông chụp mạch vào DM cùng bên; đôi khi phải chọc DM đùi hai bên (chọc DM đùi phải để vào DM chậu trong trái và ngược lại); tụ máu vết chọc mạch ở vùng bẹn nguy hiểm hơn vì lưu lượng DM đùi lớn hơn động quay; đường vào DM đùi ở BN đang dùng thuốc chống đông nguy hiểm hơn DMQ [2]. Vì vậy, kỹ thuật PAE qua đường DMQ mới ra đời để khắc phục toàn bộ các nhược điểm của DM đùi. Do đó, 100% BN trong nghiên cứu của chúng

tôi được áp dụng kỹ thuật PAE qua đường DMQ. Tuy nhiên, đi vào DMQ cũng có khó khăn riêng, đòi hỏi bác sĩ can thiệp có kinh nghiệm. Đầu tiên là khó chọc vào DMQ hơn do kích thước nhỏ (đã có máy siêu âm hỗ trợ). Tiếp theo, phải có hệ thống ống thông và vi ống thông đủ dài (đã có hệ thống ống thông chụp mạch dài 135cm và vi ống thông 150cm để khắc phục). Trong nghiên cứu này, 87% BN được thực hiện PAE qua đường DMQ thành công trên cả hai bên, trong khi 13% chỉ thành công trên một bên. Tỷ lệ thành công này tương đồng với nghiên cứu của Assis và CS (2021), trong đó tỷ lệ luồn vi ống thành công hai bên đạt khoảng 85% [1]. Điều này khẳng định đường tiếp cận qua DMQ có thể đạt hiệu quả cao tương đương đường DM đùi.

Tổng thời gian can thiệp trung bình của BN trong nghiên cứu của chúng tôi là $89,4 \pm 35,9$ phút (dao động từ 25 - 194 phút), tương đương với nghiên cứu của Phan Hoàng Giang trên 10 BN thực hiện PAE qua ĐM đùi ($86,3 \pm 34,58$ phút) [6] và ngắn hơn so với nghiên cứu PAE qua ĐM đùi của Rupam Deori ($111,8 \pm 41,16$ phút) [5]. Thời gian chiếu tia trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $38,1 \pm 21,2$ phút, ngắn

hơn so với nghiên cứu của Rupam Deori (2024) là $59,56 \pm 35,51$ phút khi thực hiện qua ĐM đùi [5]. Thực tế can thiệp đường vào ĐMQ có tỷ lệ thành công 100% với thời gian can thiệp, thời gian chiếu tia, liều tia là tương tự trong y văn ở những nghiên cứu có BN được thực hiện PAE qua đường ĐM đùi. Thậm chí có thể thấy thời gian can thiệp khi nút mạch qua ĐMQ tối ưu hơn so với đường ĐM đùi.



Hình 2. ĐM TTL bên phải và bên trái xuôi chiều dòng chảy qua vi ống thông 1.7F.

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận biến chứng trong quá trình can thiệp, điều này phù hợp với nghiên cứu của Assis và CS (2021), cho thấy kỹ thuật PAE qua ĐMQ có tỷ lệ tai biến thủ thuật rất thấp do đặc điểm đường vào ít xâm lấn. So với kỹ thuật PAE qua ĐM đùi, nghiên cứu của Carnevale và CS (2020) báo cáo tỷ lệ tổn thương ĐM đùi khoảng 2 - 5% [9]. Điều này cho thấy tính an toàn cao của kỹ thuật PAE qua ĐMQ so với kỹ thuật PAE qua ĐM đùi.

KẾT LUẬN

Kỹ thuật nút mạch TTL qua đường ĐMQ là kỹ thuật an toàn, hiệu quả để điều trị tăng sinh lành tính TTL.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Langan RC. Benign prostatic hyperplasia. *Prim Care*. 2019; 46(2): 223-232.
2. Miernik A and Gratzke C. Current treatment for benign prostatic hyperplasia. *Dtsch Arztebl Int*. 2020; 117(49):843-854.
3. Salem R, Hairston J, Hohlastos E, et al. Prostate artery embolization for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: Results from a prospective FDA-approved investigational device exemption study. *Urology*. 2018; 120:205-210.
4. Isaacson AJ, Fischman AM, and Burke CT. Technical feasibility of prostatic artery embolization from a transradial approach. *AJR Am J Roentgenol*. 2016; 206(2):442-444.
5. Deori R, Neelakandan D, Algud SM, et al. Prostatic artery embolization

for the treatment of benign prostatic hyperplasia: A retrospective single-center study. *Cureus*. 16(11), e73064.

6. Phan Hoàng Giang, Nguyễn Xuân Hiền và Phạm Minh Thông. Nghiên cứu hiệu quả điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt bằng phương pháp nút động mạch tuyến tiền liệt. *Nghiên cứu khoa học*. 19(3).

7. Nguyễn Ngọc Trang và Nguyễn Văn Hóa. Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của BN tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt được điều trị bằng phẫu thuật cắt đốt nội soi. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2025; 546(2).

8. Vũ Đăng Dũng, Ngô Tuấn Minh, Nguyễn Việt Dũng và CS. Nghiên cứu kết quả sớm điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt bằng phương pháp nút động mạch tiền liệt tuyến. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021; 504(2).

9. Carnevale FC. Prostatic artery embolization: Updated techniques and outcomes. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2020; 31(5): 731-740.

THẺ LỆ GỬI BÀI ĐĂNG TRONG TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ

Tạp chí Y Dược học Quân sự xuất bản 9 kỳ/năm, đăng tải các công trình nghiên cứu, các bài tổng quan về y dược học quân sự, y sinh học và y xã hội học, những thông tin y dược học trong nước và quốc tế, thông tin về nghiên cứu và đào tạo.

I. YÊU CẦU CHUNG

1. Các công trình gửi đăng trên Tạp chí Y Dược học Quân sự phải là bản thảo đăng nguyên vẹn lần đầu và chưa được đăng trên bất kỳ tạp chí hoặc cơ sở dữ liệu có thể tiếp cận công khai nào.
2. Mỗi tác giả chỉ được đứng tên đầu 01 bài báo trong 01 số.
3. Thông tin về nhóm tác giả bài báo cần được trình bày và gửi cùng bản thảo (đề nghị cung cấp đầy đủ địa chỉ email của từng thành viên trong nhóm tác giả). Tác giả liên hệ hoặc đồng tác giả bài báo trực tiếp đăng ký tài khoản và nộp bài qua website của Tạp chí YDHQS.
4. Bản thảo được soạn bằng tiếng Việt hoặc tiếng Anh sử dụng phần mềm Microsoft Word, đúng ngữ pháp, không có lỗi chính tả. Định dạng trang A4 (< 10 trang), kiểu chữ Times New Roman, cỡ chữ 13 (hệ font Unicode), khoảng cách dòng 1,5, cách lề theo chuẩn A4. Bản thảo phải đánh số trang rõ ràng, số trang căn giữa.
5. Mỗi bài viết không quá 5 bảng, biểu đồ, hình ảnh. Các hình ảnh trình bày dưới định dạng khác (.jpg, .pdf, vv) được gửi dưới dạng file gốc kèm theo phần chú thích. Các bảng, biểu đồ, hình ảnh chú thích hình được trình bày vào đúng vị trí trong nội dung của bản thảo và đánh số theo thứ tự xuất hiện trong bài.
6. Tài liệu tham khảo được trích dẫn theo số thứ tự xuất hiện trong nội dung bài. Tài liệu trích dẫn đánh số và trình bày theo quy định AMA (tham khảo ở: https://libguides.usc.edu/ld.php?content_id=49818556). Đối với tên tác giả Việt Nam cần ghi đầy đủ và nguyên họ tên.
7. Các thuật ngữ tiếng Việt thống nhất theo từ điển Bách khoa Việt Nam. Danh từ tiếng Việt nếu được dịch từ tiếng nước ngoài phải được viết kèm theo từ nguyên gốc. Hạn chế sử dụng các chữ viết tắt. Trong trường hợp không tránh khỏi phải viết tắt thì phải có phần chú thích cho lần sử dụng chữ viết tắt đầu tiên trong bài.
8. Cuối bài có phần lời cảm ơn nêu rõ xuất xứ của công trình, làm tại đâu, thời gian và/hoặc được các cá nhân, tổ chức hỗ trợ, tài trợ nghiên cứu (nếu có).

II. YÊU CẦU CỤ THỂ VỚI TỪNG DẠNG BÀI BÁO KHOA HỌC

1. Bài báo nghiên cứu gốc (Original research): Theo chuẩn IMRAD

- Tiêu đề (Title)
- Tên tác giả (Authorship)
- Tóm tắt tiếng Việt và tiếng Anh (Abstract)
- Từ khóa (Keywords)
- Đặt vấn đề (Introduction) và mục tiêu nghiên cứu (Objectives)
- Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (Materials and methods)
- Kết quả (Results)
- Bàn luận (Discussion), có thể kết hợp với phần kết quả (Results)
- Kết luận (Conclusion)
- Lời cảm ơn (Acknowledgements)
- Tài liệu tham khảo (References)

2. Bài báo ca bệnh (Case report)

- Tiêu đề (Title)
- Tên tác giả (Authorship)
- Tóm tắt tiếng Việt và tiếng Anh (Abstract)
- Từ khóa (Keywords)
- Đặt vấn đề (Introduction)
- Giới thiệu ca bệnh (Case report)
- Bàn luận (Discussion)
- Kết luận (Conclusion)
- Lời cảm ơn (Acknowledgements)
- Tài liệu tham khảo (References)

3. Bài báo Tổng quan (Literature review)

- Tiêu đề (Title)
- Tên tác giả (Authorship)
- Tóm tắt tiếng Việt và tiếng Anh (Abstract)
- Từ khóa (Keywords)
- Đặt vấn đề (Introduction)
- Nội dung tổng quan (Literature review)
- Kết luận (Conclusion)
- Lời cảm ơn (Acknowledgements)
- Tài liệu tham khảo (References)

TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ Journal of Military Pharmaco-medicine

Giấy phép xuất bản số 200/GP-BTTTT ngày 22 tháng 7 năm 2024 của Bộ Thông tin và Truyền thông.

Tòa soạn: Học viện Quân y, Số 160, đường Phùng Hưng, quận Hà Đông, Thành phố Hà Nội

Số điện thoại: 069.566.520

Email: tcydhqs@vmmu.edu.vn

Tổng biên tập: GS.TS. Trần Viết Tiến

In tại Xưởng in Học viện Quân y

Khuôn khổ: 19 x 27cm

Kỳ hạn xuất bản: 9 kỳ/năm